

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.038>

雄激素不敏感综合征 4 例临床病理分析

邢澄, 康小玲, 廖燕霞, 张佳立, 霍雷军

(广东省妇幼保健院病理科, 广州 511400)

[摘要] 通过分析4例雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)的临床病例特点、鉴别诊断、治疗及预后, 综合复习相关文献。4例患者均为完全型AIS, 年龄15~33岁, 其中2例存在性腺肿瘤, 均位于腹腔, 肿瘤类型包括精原细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞肿瘤(高分化)及纤维瘤(1例), Sertoli细胞腺瘤(1例)。所有患者均行性腺切除手术。AIS的诊断需要结合临床特征、影像学检查及染色体核型分析等方面综合考虑。

[关键词] 雄激素不敏感综合征; 性腺肿瘤; 免疫组织化学; 鉴别诊断

Clinicopathologic analysis of 4 cases of androgen insensitivity syndrome

XING Cheng, KANG Xiaoling, LIAO Yanxia, ZHANG Jiali, HUO Leijun

(Department of Pathology, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou 511400, China)

Abstract The clinicopathologic pathological features, differential diagnosis, treatment and prognosis of 4 analysis cases of androgen insensitivity syndrome (AIS) were investigated and the related literature was reviewed. All 4 patients were complete AIS (CAIS) aged 15 to 33. Two patients were diagnosed with gonadal tumor, all in the abdominal cavity and the tumor types included seminoma, well differentiated Sertoli-Leydig cell tumor and fibrothecoma (1 case) and Sertoli cell tumor (1 case). All patients were performed gonadectomy. The diagnosis of AIS needs combined consideration of clinical features, imaging examination and chromosome karyotype analysis.

Keywords androgen insensitivity syndrome; gonadal tumor; immunohistochemistry; differential diagnosis

雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)为雄激素受体(androgen receptor, AR)功能缺陷导致不同程度女性化的疾病, 又称睾丸女性化综合征(testicular feminization syndrome, TFSS), 属于单基因性发育异常, 发病率占出生男婴(遗传性别)的1/99 000~1/20 000^[1], 由John

Morris于1953年首次提出^[2]。患者临床表现为一系列雄激素抵抗综合征, 从伴有腹内睾丸的表型女性到尿道下裂的表型男性, 出现不同程度女性化。根据疾病的严重程度分为完全型(complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)、部分型(partial androgen insensitivity syndrome, PAIS)和

轻微型(minor androgen insensitivity syndrome, MAIS), 其中以CAIS较多见, 新生儿发病率为1/20 000。本文收集并观察广东省妇幼保健院2018年1月至2019年1月4例AIS(均为CAIS)的临床病理资料, 回顾近年来研究进展, 对其发病机制、临床病理特点、治疗及预后等进行分析。

1 临床资料

4例患者社会性别均为女性, 就诊年龄为15~33岁, 身高168~172 cm, 体重55.1~66.0 kg, 指间距172~177 cm。青春期后无月经来潮。双侧乳房发育正常, 无腋毛。外阴及处女膜发育正常, 阴毛稀疏, 阴道通畅, 长5~8 cm, 阴道呈盲端, 盆腔空虚, 未扪及子宫及双附件。3例患者外周血染色体检查均提示46,XY。睾酮16.00~20.85 nmol/L。4例患者中2例性腺位于腹腔, 2例位于腹股沟管内, 均行双侧性腺切除术。具体临床资料见表1。

1.1 方法

送检组织经4%中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 4 μm切片及染色。免疫组织化学采用EnVision两步法。所用抗体CK, α-inhibin, Calretinin, SALL-4, AFP, AR, PLAP及Ki-67等均购自福州迈新生物技术开发有限公司。均设阳性对照及阴性对照。免疫组织化学切片的阳性信号均呈棕黄色颗粒状。

1.2 大体观察及镜检

4例腹股沟及腹腔肿物均为灰黄灰褐色, 实性, 质软, 其中例2、例3可见灰白色结节。镜下观察肿物均为发育不良的睾丸组织, 例2合并Strtoli-Leydig细胞肿瘤(高分化)及纤维瘤, 左侧伴精原细胞瘤, 例3合并Sertoli细胞腺瘤(表2)。

1.3 免疫组织化学

例1: CK(+/-), α-inhibin(+), Calretinin(+), SALL-4(-), AFP(-), HCG(-), ER(-), AR(-), PLAP(-), CD117(-), OCT-4(-), Ki-67(<3%+)。例2: 左侧性腺(精原细胞瘤成份)SALL-4(+), PALP(+), CK(-), Vimentin(-), α-inhibin(-), CD99(-), p53(+), Ki-67(70%+)。Sertoli-Leydig细胞肿瘤成分: α-inhibin(+), CD99(+), Vimentin(+), CK(-), SALL-4(-), PALP(-), p53(+), Ki-67(<1%+)。右侧性腺α-inhibin(+), CD99(+), Vimentin(+), CK(-), SALL-4(-), PALP(-), p53(散在+), Ki-67(<1%+)。例3: α-inhibin(+), Calretinin(+), ER(-), CD117(-), AFP(-), PLAP(-), HCG(-), CK(-), SALL-4(-), AR(-), OCT-4(-), Ki-67(<1%+; 图1C, D)。例4: AR(弱+), α-inhibin(+), CK(+/-), Vimentin(+), Calretinin(间质细胞+), SALL-4(个别细胞+), CD117(-), Ki-67(1%+)。

表1 4例CAIS临床资料

Table 1 Clinical data of 4 cases of CAIS

编号	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	指间距/cm	阴道长度/cm	睾酮/(nmol·L ⁻¹)	性腺位置	治疗	肿瘤病理检查
1	23	168	55.1	173.0	8	16.00	腹股沟管内	双侧性腺切除术	未合并性腺肿瘤
2	30	172	66.0	177.5	6	20.85	腹腔	双侧性腺切除术	左侧精原细胞瘤, 双侧Sertoli-Leydig细胞肿瘤(高分化)及纤维瘤
3	15	168	57.0	170.0	5	16.16	腹腔	双侧性腺切除术	双侧Sertoli细胞腺瘤
4	33	170	60.3	不详	6	18.91	腹股沟管内	双侧性腺切除术	未合并性腺肿瘤

表2 4例CAIS病理大体观察及镜检

Table 2 Pathological and microscopic examination of 4 cases of CAIS

编号	部位	大体观察	镜检
1	双侧腹股沟肿物	灰褐组织两块, 大小分别为5.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm, 5.0 cm × 3.0 cm × 3.0 cm, 切面灰黄灰褐, 实性, 质软	双侧: 送检组织镜下均为发育不良的睾丸及附睾组织, 部分为高分化支持细胞, 细胞无异型, 无核分裂, 呈管状、结节状结构, 部分为Leydig细胞, 呈散在成簇分布于支持细胞周围, 局部弥散增生
2	双侧腹腔肿物	不整形组织两块, 大小分别为5.0 cm × 2.5 cm × 1.5 cm(左侧)、4.5 cm × 3.0 cm × 1.5 cm(右侧), 其一(左侧)切面灰黄灰红, 切面见有直径1.5 cm肿块, 边界清; 另一(右侧)表面有包膜, 质中, 切面灰白灰红, 局灶见有直径0.6 cm的灰白区域	左侧: 送检组织镜下见退变的睾丸成份, 局部见精原细胞瘤成份(图1A), 另见分化好的Sertoli-Leydig细胞肿瘤, 局部伴纤维瘤成份。右侧: 送检组织镜下见退变的睾丸成份, 部分区域见分化好的Sertoli-Leydig细胞肿瘤, 另局部伴纤维瘤成份
3	双侧腹腔肿物	送检组织两块, 大小分别为4.5 cm × 2.0 cm × 1.5 cm(左侧)、4.0 cm × 1.7 cm × 1.3 cm(右侧), 其一(左侧)切面灰白灰褐, 结节状, 局部见黄白色结节状肿物1枚, 大小1.5 cm × 1 cm × 0.8 cm, 组织边缘见囊泡3枚, 直径0.3~0.5 cm, 另一(右侧)切面见灰白灰褐色结节1枚, 大小2.5 cm × 1.3 cm × 1.2 cm, 内见灰白色结节1枚, 直径0.5 cm, 组织边缘见囊泡2枚, 直径0.3~0.6 cm	双侧: 睾丸组织, 部分区域由紧密排列的不成熟的生精小管构成, 缺乏管腔, 内衬不成熟的一致性的Sertoli细胞。符合Sertoli细胞腺瘤(图1B)
4	双侧腹股沟肿物	送检灰褐组织两块, 大小分别为4.0 cm × 3.0 cm × 1.5 cm, 4.0 cm × 2.5 cm × 1.5 cm, 切面灰白灰黄, 质软, 呈结节状	双侧: 送检组织镜下均为睾丸组织, 曲精小管内仅见支持细胞, 未见生精细胞和精子, 小管周围明显透明变性, 局灶见Sertoli细胞结节状增生

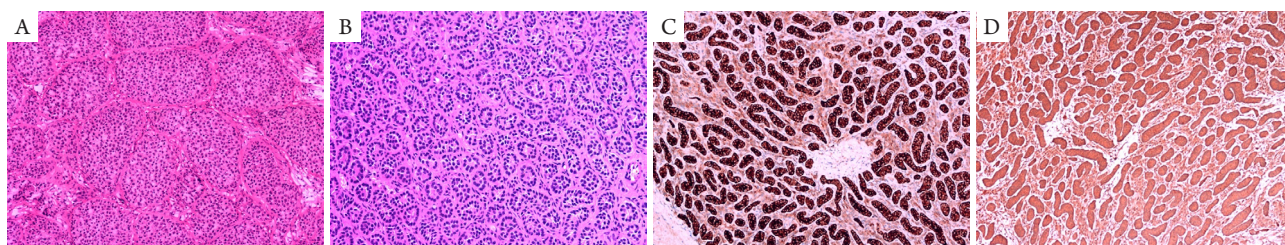


图1 性腺肿瘤的病理特征

Figure 1 Pathological features of gonadal neoplasms

(A) 肿瘤细胞呈片状或巢状分布, 瘤细胞较大, 多边形或圆形, 大小较一致, 核深染, 位于中央, 细胞质丰富, 多为透亮状, 间质中见数量不等的淋巴细胞浸润(HE, × 100); (B) 肿瘤细胞由分化好的支持细胞组成, 异型性小, 呈实性排列, 间质为少量结缔组织束(HE, × 100); (C) 肿瘤细胞 α -inhibin(+) (EnVision两步法, × 100); (D) 肿瘤细胞Calretinin(+) (EnVision两步法, × 100)。

(A) Tumor cells were in patchy or nested arrangement, polygonal or round, large and uniform in size, with hyperchromatic nucleus located in the center. The cytoplasm was abundant, mostly transparent. The stroma was infiltrated with varying numbers of lymphocyte (HE, × 100); (B) Tumor cells were composed of well-differentiated Sertoli cells with less atypia and solid arrangement. The stroma was consisted of a few connective tissue bundles (HE, × 100); (C) Tumor cells were positive for α -inhibin (EnVision Two step method, × 100); (D) Tumor cells were positive for Calretinin (EnVision Two step method, × 100).

2 讨论

AIS是一种X连锁隐性遗传病,与位于X染色体的AR基因突变密切相关^[3]。该基因突变或缺失导致AR异常,从而导致雄激素对靶组织的作用障碍^[4]。患者染色体核型为46,XY,性腺为睾丸,且能分泌雄激素。由于AR缺陷,靶器官对雄激素不敏感,雄激素的生理作用消失,导致中肾管难以正常发育成为附睾、精囊及输精管,睾丸下降过程受影响形成隐睾^[5]。患者在胚胎早期分泌副中肾管抑制因子(Müllerian inhibiting factor, MIF),阻碍子宫、输卵管及阴道上段分化,最终形成不同程度的女性化外观与外生殖器表型。研究^[6]表明:AR基因突变及功能缺失是本病的原因之一。该基因位于Xq11-12,含有8个外显子及7个内含子,编码919个氨基酸。AR蛋白广泛存在于卵巢、睾丸等生殖器官中,具有4个结构域,包括铰链区[结合了N端转录激活区(N-terminal domain, NTD)和DNA结合区(DNA binding domain, DBD),由628~669氨基酸构成]、DBD、NTD和配体结合区(ligand-binding domain, LBD)^[7],其中LBD单个点突变引起的错义突变是最为常见的^[8],更易发生CAIS和PAIS。另外,SRD5A2基因突变也被认为与AIS有关^[9]。

CAIS患者为女性表型,典型的临床表现是青春期的原发性闭经,乳房发育正常,腋毛阴毛稀少或缺如。女性内生殖系统如子宫、宫颈和卵巢一般是缺如的,但一般有一盲端阴道,长短不一,本文4例为5~8 cm。患者青春期身高增长快,并且具有激素抵抗状态的内分泌特征,血清睾酮浓度位于或高于正常男性的平均值^[10]。PAIS及MAIS则具有不同程度的男性化表现,外生殖器形成从类似正常女性到接近正常男性的广泛表型,并伴会阴型尿道下裂、阴茎偏小等症状^[11]。

正常男性的性腺位于阴囊内,AIS患者可位于腹腔、腹股沟管等睾丸下降途径中的任何部位,其中位于腹腔内的性腺更易发生恶变^[12]。本文4例AIS中合并肿瘤的2例均位于腹腔内。有文献^[13]报道AIS中以性腺母细胞瘤最为常见,其次为精原细胞瘤、无性细胞瘤等生殖细胞肿瘤,同时会伴发支持细胞腺瘤、间质细胞瘤等性索间质肿瘤^[14]。本文4例CAIS患者性腺位置:双侧性腺均位于腹腔2例,双侧性腺均位于腹股沟管内2例。所有患者均为发育不全的睾丸组织,其中2例存在性腺肿瘤,1例为精原细胞瘤伴Sertoli-Leydig细胞肿瘤(高分化)及纤维瘤,1例为Sertoli细胞腺瘤。

性腺组织大体标本为白色或棕黄色结节,多为错构瘤性或肿瘤性结节,结节散在、质硬,通常为双侧性,其旁边可见大小不等的囊肿,有的可在睾丸中线上见到白色螺旋样的坚硬平滑肌体^[15]。镜下睾丸组织曲细精管萎缩、僵硬,生殖细胞发育不成熟,无精原细胞,而睾丸间质及间质成纤维细胞异常增生^[16]。大部分良性结节由缺乏管腔的生精小管组成,有的可见精原细胞。睾丸女性化的患者发生恶性性腺肿瘤的概率随着年龄增加而增加,以性腺母细胞瘤或精原细胞瘤最为多见。本文4例性腺组织大体均呈灰白灰褐色结节状,局灶见黄白色肿物,部分组织边缘见囊泡。镜下为发育不全的睾丸组织,部分可见精原细胞瘤及Sertoli细胞腺瘤等。

目前AIS诊断主要依靠临床特征、影像学检查及染色体核型分析,必要时可做AR基因检测。需要与其他疾病鉴别:1)单纯性腺发育不良。患者会有原发性闭经改变,且染色体核型分析为46,XY。但此类患者第二性征发育不良,影像学检查可发现女性内生殖器官存在。2)先天性肾上腺皮质增生导致的男性假两性畸形。根据染色体核型分析或AR基因检测可以鉴别。3)MRKH综合征(先天性无阴道综合征),发病率1/4 000~1/5 000。患者先天性生殖道发育畸形,常出现无子宫无阴道。但染色体核型为46,XX,卵巢内分泌功能正常,乳房及阴毛腋毛正常发育^[17]。

AIS患者的治疗涉及手术切除性腺、激素替代治疗、心理治疗等多方面学科。CAIS患者基本都会选择女性身份^[18],但关于性腺切除手术的时机问题,尚未有统一标准,有学者^[12]建议在青春期后进行手术切除性腺。由于CAIS患者对雄激素不敏感,多余的雄激素通过体内芳香化作用转化为雌激素并作用于正常雌激素受体,对青春期生长及女性第二性征发育有重要意义,且有研究^[19]显示青春期前的睾丸很少发生癌变。对于PAIS及MAIS患者,因外生殖器可能存在畸形,为避免给患者造成心理障碍,建议发现后及早进行手术。切除性腺后的AIS患者,术后应给予激素替代治疗用于维持第二性征发育^[20]。

参考文献

1. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects[J]. *Hormones* (Athens), 2008, 7(3): 217-229.

2. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1953, 65(6): 1192-1211.
3. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1419-1428.
4. Ahmed SF, Bashamboo A, Lucas-Herald A, et al. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD[J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 67-89.
5. Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, et al. Review and management of 46,XY disorders of sex development[J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(3): 368-379.
6. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome[J]. *Science*, 1988, 240(4850): 327-330.
7. Werner R, Holterhus PM, Binder G, et al. The A645D mutation in the hinge region of the human androgen receptor (AR) gene modulates AR activity, depending on the context of the polymorphic glutamine and glycine repeats[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3515-3520.
8. Werner R, Zhan J, Gesing J, et al. In-vitro characterization of androgen receptor mutations associated with complete androgen insensitivity syndrome reveals distinct functional deficits[J]. *Sex Dev*, 2008, 2(2): 73-83.
9. Akcay T, Fernandez-Cancio M, Turan S, et al. AR and SRD5A2 gene mutations in a series of 51 Turkish 46,XY DSD children with a clinical diagnosis of androgen insensitivity[J]. *Andrology*, 2014, 2(4): 572-578.
10. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3241-3250.
11. 王德娟, 司徒杰, 邱剑光, 等. 完全性雄激素不敏感综合征家系报告并文献复习[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2010, 4(6): 482-486.
WANG Dejuan, SITU Jie, QIU Jianguang, et al. The complete androgen insensitivity syndrome: Family report and review[J]. *Chinese Journal of Endourology. Electronic Edition*, 2010, 4(6): 482-486.
12. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): A clinicopathologic study of 43 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1991, 10(2): 126-144.
13. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(7): 1413-1419.
14. 将建发, 薛薇, 邓燕, 等. 不同类型雄激素不敏感综合征性腺肿瘤临床分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2): 110-112.
JIANG Jianfa, XUE Wei, DENG Yan, et al. The gonadal tum or risk in different types of androgen insensitivity syndrome[J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2016, 32(2): 110-112.
15. 杨瑞娟, 周裕林, 李健, 等. 雄激素不敏感综合征的研究现状[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(5): 1083-1086.
YANG Ruijuan, ZHOU Yulin, LI Jian, et al. The research status of androgen insensitivity syndrome[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2017, 32(5): 1083-1086.
16. Gingu C, Dick A, Pătrășcoiu S, et al. Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55(1): 177-181.
17. Buster JE. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th edition[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(5): 1558.
18. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1419-1428.
19. 迟铨, 母义明. 雄激素不敏感综合征[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(20): 1574-1577.
CHI Cheng, MU Yiming. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2006, 26(20): 1574-1577.
20. Hoefgen HR, Merritt DF. Invasive ductal carcinoma in a 46,XY partial androgen insensitivity syndrome patient on hormone therapy[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(4): e95-e97.

本文引用: 邢澄, 康小玲, 廖燕霞, 张佳立, 霍雷军. 雄激素不敏感综合征4例临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2571-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.038

Cite this article as: XING Cheng, KANG Xiaoling, LIAO Yanxia, ZHANG Jiali, HUO Leijun. Clinicopathologic analysis of 4 cases of androgen insensitivity syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2571-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.038