

·专题· 儿童性别发育异常·

雄性化评分系统在 46,XY 性别发育异常 儿童性别分配中的作用探讨

陈光杰 田红娟 吴德华 陶畅 茹伟
王晓豪 王恒友 高磊 徐哲明 唐达星

【摘要】 目的 探讨雄性化评分系统在评估 46,XY DSD 患儿生殖系统结构畸形中的应用。 **方法** 本研究采用的雄性化评分系统包括外生殖器雄性化评分 (external masculinization score, EMS) 和内生生殖器雄性化评分 (internal masculinization score, IMS), 分别对 416 例体检男童和 106 例 46,XY DSD 患儿进行评估, 联合多学科专家会诊后对性别分配结果及其相关的临床表现进行分析。 **结果** 416 例体检的男童中, 415 例 EMS 得分 ≥ 11 分, 1 例小阴茎儿童 EMS 得分 < 11 分。106 例 46,XY DSD 患儿中, 性别分配为男性者 (男性组) 81 例, EMS 中位得分为 6(3, 10) 分, IMS 中位得分为 9(9, 9) 分; 分配为女性者 (女性组) 25 例, EMS 中位得分为 2(1.5, 2) 分, IMS 中位得分为 9(7, 9) 分。男女两组间 EMS 得分有统计学差异, 男性组得分较高 ($P = 0.000$); 两组间 IMS 得分无统计学差异。女性组子宫、尿生殖窦、阴道/前列腺囊的发生率和输精管缺失率明显高于男性组 ($P < 0.05$)。 **结论** 雄性化评分系统提供了一种相对客观、规范且简单易行的内外生殖道雄性化程度评估方法, 为性别分配及性别发育异常的进一步诊治提供了参考依据。

【关键词】 性腺发育不全, 46,XY/胚胎; 雄性化; 性别特征

【中图分类号】 R726.9 R691.1

Role of masculinization score in the assessment of 46,XY disorders of sex development. Chen Guangjie, Tian Hongjuan, Wu Dehua, Tao Chang, Ru Wei, Wang Xiaohao, Wang Hengyou, Gao Lei, Xu Zeming, Tang Daxing*. Department of Urology, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China 310003. Corresponding author: Tang Daxing, Email: tangdx0206@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the role of masculinization score in the assessment of 46,XY disorders of sex development (DSD). **Methods** With a specially devised scoring system, external masculinization score (EMS) and internal masculinization score (IMS) were used for assessing 416 physical examination boys and 106 cases of 46,XY DSD. **Results** In physical examination boys, 415 (99.8%) had EMS ≥ 11 . Among affected children, sex of rearing was boy ($n = 81$) and girl ($n = 25$). The median scores of EMS and IMS were 6 (3, 10), 9(9, 9) and 2(1.5, 2), 9(7, 9) points respectively. Statistical difference existed in inter-gender EMS score. Boy group had a higher score ($P = 0.000$); There was no statistical difference in inter-gender IMS score. For IMS score, the incidence of uterus, urogenital sinus, vagina/prostatic cyst and deficiency of deferent duct were higher in boy than those in girl ($P < 0.05$). **Conclusion** EMS/IMS provides a objective, standardized and simple format of assessing the clinical features of children with 46,XY DSD.

【Key words】 Gonadal Dysgenesis, 46,XY/Embryo; Androgenization; Gender Identity

2006 年劳森-威尔金斯儿童内分泌协会 (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES) 和欧

洲儿童内分泌协会 (European Society of Paediatric Endocrinology, ESPE) 联合更新了性别发育异常 (disorders of sex development, DSD) 的概念, 将其定义为由于染色体、性腺、性别解剖结构异常发育而出现的一种先天性异常状态。其疾病谱广泛, 病理生理及临床表现各异^[1-4]。以染色体核型为分类依据可将 DSD 分为性染色体 DSD、46,XY DSD 和 46,XX

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.008

基金项目: 1. 国家重点研发计划项目 (编号: 2018YFC1002700); 2. 浙江省教育厅基金资助项目 (编号: Y201225816)

作者单位: 浙江大学医学院附属儿童医院泌尿外科 (浙江省杭州市, 310003)

通讯作者: 唐达星, Email: tangdx0206@zju.edu.cn

DSD,其中46,XY DSD染色体核型为46XY,常表现为男性化不全或遗留苗勒氏管结构,外生殖器表现可模糊不清,甚至完全女性化,发病机制复杂,临床表现多样,临床处理仍具有一定的挑战性^[1-7]。

DSD的评估、诊断和治疗涉及内分泌学、泌尿外科学、心理/精神病学、遗传学、放射影像学、小儿妇科学等多学科内容^[1,3,4]。因外科医生需要规范地对患儿的内外生殖器进行客观、准确的评估,而这些评估结果将直接关系到诊断建立、性别分配、是否采用内分泌激素替代治疗、手术方式选择、成年后生育可能、家庭意见、社会文化因素和患儿大脑性别等事件的决策^[8,9]。

Ahmed SF等^[10]曾于2000年采用外生殖器雄性化评分(external masculinization score,EMS)和内生生殖器雄性化评分(internal masculinization score,IMS)来评估DSD患儿的雄性化程度,此评分系统目前已在西方一些国家开始应用,但该评分系统在国内的应用相对较少。本研究旨在运用该雄性化评分系统对46,XY DSD患儿的内外生殖器解剖结构进行具体描述并进行评分,初步分析雄性化程度和性别分配的关系,以为性别分配提供较为客观的参考依据。

材料与方 法

一、研究对 象

回顾性分析2015年1月至2017年12月间浙江大学医学院附属儿童医院收治的106例46,XY DSD患儿的临床资料,年龄7~109个月,中位年龄58个月。纳入标准:①经DSD多学科联合会诊完成性别分配者;②染色体46XY,SRY基因阳性者;③外生殖器雄性化不全者。

二、研究方 法

所有病例均对外生殖器进行EMS评分,部分病例经腹腔镜、膀胱镜检查进行IMS评分。对照组选取2016年1月至2017年12月间于浙江大学医学院附属儿童医院接受体检的416名男性儿童,年龄6~120个月,中位年龄63个月,仅进行EMS评分。EMS和IMS评分标准分别参见表1和表2。EMS分别从阴唇阴囊融合、小阴茎、尿道口位置和双侧性腺位置4个方面计分,满分为12分。IMS分别从子宫、输卵管、输精管和附睾4个方面计分,满分为9分。得分越高代表雄性化程度越高。

表1 外生殖器雄性化评分标准

Table 1 Detailed criteria of EMS

部位	特征	评分
阴唇阴囊融合	否	0
	是	3
小阴茎	是	0
	否	34
尿道口位置	近端	0
	中间	1
	远端	2
	正常	3
左侧性腺位置	缺如	0
	腹腔内	0.5
	腹股沟	1
	大阴唇/阴囊	1.5
右侧性腺位置	缺如	0
	腹腔内	0.5
	腹股沟	1
	大阴唇/阴囊	1.5

表2 内生生殖器雄性化评分标准

Table 2 Detailed criteria of IMS

部位	特征	评分
子宫	有	0
	无	3
输卵管左侧	有	0
	无	1
输卵管右侧	有	0
	无	1
附睾左侧	无	0
	有	1
附睾右侧	无	0
	有	1
输精管左侧	无	0
	有	1
输精管右侧	无	0
	有	1

三、统计学方 法

采用SPSS20.0进行统计学分析,由于本研究中计量资料(EMS/IMS得分)多呈偏态分布,因此选择中位数和四分位间距表示集中和离散趋势,用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。计数资料用频数表示,由于部分理论频数较小,组间比较采用Fisher精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

416例体检儿童中,410例EMS评分为12分,2例单侧腹股沟型隐睾评分为11.5分,1例单侧腹腔型隐睾评分为11分,2例冠状沟型尿道下裂评分为11分,1例小阴茎评分为9分。

106例46,XY DSD患儿经本院多学科专家讨论分析后,确定性别分配为男性者81例,EMS得分为

6(3,10)分,IMS 得分为9(9,9)分。分配为女性者25例,EMS 得分为2(1.5,2)分,IMS 得分为9(7,9)分。不同性别组间 EMS 得分差异有统计学意义($P=0.000$),且男性得分较高;IMS 得分差异无统计学意义。见表3。

针对男女两组间内生殖管道和尿生殖窦、阴道/前列腺囊的缺失率进行比较,发现子宫、尿生殖窦、输精管、阴道/前列腺囊缺失率均存在统计学差异($P<0.05$)。女性组输精管缺失率低于男性组,子宫、尿生殖窦、阴道/前列腺囊缺失率均高于男性

组。见表4。

表3 性别分配男女两组 EMS 和 IMS 得分比较

Table 3 Comparing the scores of EMS/IMS for sex distribution in boy and girl groups

性别分配	EMS				IMS			
	例数	M	P ₂₅	P ₇₅	例数	M	P ₂₅	P ₇₅
女	25	2	1.5	2	25	9	7	9
男	81	6	3	10	71	9	9	9
总计	106	4	2	9	96	9	9	9
P 值	0.000				0.079			

注 M 代表中位数,P₂₅、P₇₅分别代表上下四分位间距

表4 男女两组间子宫、输卵管、附睾、输精管、尿生殖窦、阴道/前列腺囊缺失率对比

Table 4 Defecting rate of uterus, oviduct, epididymis, deferent duct, urogenital sinus and vagina/prostatic cyst between boy and girl groups

性别分配	子宫		输卵管		附睾		输精管		尿生殖窦(共同管)		阴道/前列腺囊	
	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有
女	20	5	24	1	1	24	6	19	2	23	2	23
男	77	4	81	0	0	81	5	76	67	14	69	12
总计	97	9	105	1	1	105	11	95	69	37	71	35
P 值	0.032		0.236		0.236		0.020		0.000		0.000	

讨论

先天性肾上腺皮质增生症患者外生殖器既可以表现为阴蒂增大的女性外观,也可以表现为双侧隐睾的男性外观。Ahmed 等^[3,10]认为要从阴唇/阴囊融合、阴茎/阴蒂大小、尿道口位置和双侧性腺位置4个方面综合评估外生殖器特征,因此创建了 EMS 和 IMS 评分系统对内外生殖管道的雄性化程度进行量化评估,主要用以评估男性化不全的男性和过度男性化的女性。该团队曾对423例足月男性新生儿进行调查,发现98%的新生儿 EMS 得分为12分,仅1例低于11分,故建议足月男性新生儿 EMS 得分低于11分时需要进行内分泌评估和多学科联合会诊。Ahmed 等^[3,10]也认为,EMS 和 IMS 不能取代 DSD 相关的临床检查,只是提供了一种相对客观又简便的内外生殖管道的评估方法。本研究采用 EMS 评估416例正常男童的雄性化程度,发现 EMS \geq 11分的有415例,占99.8%,仅1例小阴茎儿童 EMS $<$ 11分;而106例46XY, DSD 儿童 EMS 得分中位数为4,明显低于正常对照组,提示 EMS 可作为 DSD 的初筛工具。本研究性别分配男性81例,女性25例,对比发现分配为男性的 EMS 得分更高,与 Ahmed 等^[3,10]人结果相仿,提示 EMS 能客观地评估 DSD 患儿的外生殖器雄性化程度,为性

别分配提供一定依据^[3,10]。Warne、Witchell、Cameron 等人^[11-13]的研究也都揭示了外生殖器特征与性别分配之间存在明显相关性。IMS 中位数对比结果显示男女两组间无统计学差异,可能与样本量小、数据非正态分布、受试者得分集中于9分上下有关。Ahmed 等^[10]曾对291例 DSD 患儿进行研究,性别分配男性者202例,女性者89例,女性组小阴茎、子宫、尿生殖窦的发生率更高。本研究发现,女性组子宫、尿生殖窦、阴道/前列腺囊的发生率和输精管的缺失率明显高于男性组,与上述研究结果基本一致。

Paula GB^[5]、Lee YS^[14]和 Mendoca BB^[15,16]等发现,在青春期提出性别重新分配的女性当中,5 α 还原酶 II 缺乏和17 β 羟化类固醇脱氢酶 III 缺乏者占了相当大的比例,这提示我们不能因外生殖器的严重男性化不足而轻易作出将其分配为女性的决定^[3,4],同时也说明了基因诊断结果的重要性。Mendoca BB^[17]对5 α 还原酶 II 缺乏的患儿随访至成年发现,28例从小被分配为女性抚养的患儿中,有14例在青春前期和青春期提出重新分配为男性性别的要求,男性性别的社会接受度和生活满意度更高。本研究男性组中有12例社会性别为女性,EMS 得分为2.5(2.0,4.5),IMS 得分为9(9,9);其余69例社会性别为男性,EMS 得分为8(4,10),IMS 得分为9(9,9),后者得分较高($P=0.032$);IMS 得分则

无统计学差异。12例社会性别为女性的病例接受内分泌、心理/精神状况和基因检查,经本院DSD多学科联合会诊后分配为男性抚养,其中5例接受了基因检查,均明确诊断为5 α 还原酶II缺乏。

总之,生殖器的雄性化评分系统提供了一种相对客观、规范且简单易行的内外生殖管道雄性化程度的评估方法,为DSD的进一步诊治提供了参考依据,可考虑作为DSD的初筛工具。

参考文献

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. Archives of Disease in Childhood, 2006, 2(3): 148-162. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- Aaronson IA, Aaronson AJ. How should we classify intersex disorders? [J] J P Urol, 2010, 6(5): 443-446. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.04.008.
- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development[J]. Clinical Endocrinology, 2011, 75(1): 12-26. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04076.x.
- Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care [J]. Hormone Research in Paediatrics, 2016, 85(3): 158-180.
- De Paula GB, Barros BA, Carpini Stela, et al. 408 cases of genital ambiguity followed by single multidisciplinary team during 23 years: etiologic diagnosis and sex of rearing[J]. International Journal of Endocrinology, 2016, 2016(5): 1-9. DOI: 10.1155/2016/4963574.
- Palmer BW, Wisniewski AB, Schaeffer TL, et al. A model of delivering multi-disciplinary care to people with 46 XY DSD [J]. Journal of Pediatric Urology, 2012, 8(1): 7-16. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.08.013.
- Mendonca BB, Domenice Sorahia, Amhold Ivo JP, et al. 46,XY disorders of sex development (DSD) [J]. Clinical Endocrinology, 2010, 70(2): 173-187. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03392.x.
- Tobet S, Knoll JG, Hartshorn C, et al. Brain sex differences and hormone influences: a moving experience? [J] J Neuroendocrinology, 2009, 21(4): 387-392. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2009.01834.x.
- Hrabovszky Z, Huston JM. Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations[J]. J Urology, 2002, 168(5): 2142-2148. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64338-8.
- Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia[J]. BJU international, 2000, 85(1): 120-124. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x.
- Al-Jurayyan NAM. Ambiguous Genitalia, Two Decades of Experience: Clinical Management and Sex Assignment [J]. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2010, 5(1): 13-20. DOI: 10.1016/S1658-3612(10)70119-0.
- Zuffardi O, Gargantini L, Lambiase S, et al. Presumptive mosaic origin of an XX/XY female with ambiguous genitalia[J]. Journal of Medical Genetics, 1987, 24(3): 177-180.
- Cameron FJ, Montalto J, Byrt EA, et al. Gonadal dysgenesis: association between clinical features and sex of rearing [J]. Endocrine J, 1997, 44(1): 95-104. DOI: 10.1507/endocrj.44.95.
- Lee YS, Kirk JM, Stanhope RG, et al. Phenotypic variability in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. Clinical Endocrinology, 2007, 67(1): 20-28. DOI: 10.1016/s0084-3741(08)79196-0.
- Mendonca B, B, Inacio M, Arnhold IJ, et al. Male pseudo-hermaphroditism due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation and management. Medicine (Baltimore), 2000, 79(5): 299-309. DOI: 10.1097/00005792-200009000-00003.
- BB Mendonca, M Inacio, EM Costa, et al. Male pseudo-hermaphroditism due to 5 α -reductase 2 deficiency: Diagnosis, psychological evaluation and management. Medicine (Baltimore), 1996, 75(1): 64-76. DOI: 10.1097/00005792-199603000-00003.
- BB Mendonca. Male pseudo-hermaphroditism due to 5 α -reductase2 deficiency: outcome of a Brazilian cohort. Endocrinologist, 2003, 13(3): 201-204. DOI: 10.1097/01.ten.0000081675.43801.42.

(收稿日期:2018-12-28)

本文引用格式:陈光杰,田红娟,吴德华,等. 雄性化评分系统在46,XY性别发育异常儿童性别分配中的作用探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 202-205. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.008.

Citing this article as: Chen GJ, Tian HJ, Wu DH, et al. Role of masculinization score in the assessment of 46,XY disorders of sex development [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3): 202-205. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.008.