



激素和我

先天性睾丸发育不全综合征

Hormones and Me
Klinefelter Syndrome



Australasian Paediatric Endocrine Group



激素和我

先天性睾丸发育不全综合征

Hormones and Me
Klinefelter Syndrome



Australasian Paediatric Endocrine Group



目录

如何诊断KS综合征	1
学校适应能力和学习相关问题	4
从婴儿期至成人期可出现的问题	5
KS患者的性发育	7
青春期及成年期心理行为异常问题	11
其它医学合并症	12
儿童期及青春期对症治疗	14
成年患者和生育功能	17
其它医学问题	19
常见问题	20



如何诊断KS综合征

新生儿的流行病学调查显示KS综合征的患病率非常高，活产男婴中约为1/580；其中仅有一小部分患者通过传统方法得以明确诊断。

婴儿期

外周血染色体核型分析提示47“XXY”可明确诊断。KS病患者新生儿期与正常男婴无明显区别，可有睾丸未降，但睾丸未降是新生儿常见表现，非特征性改变。

儿童期

儿童期可有一定程度的运动及语言发育落后。学龄期早期可有学习困难、近期记忆力下降、语言发育落后；患儿可因此就诊，此时完善染色体核型分析可诊断。

多数KS患者身高高于同年龄男性健康人群平均值，且高于家族中其他男性。

儿童期男孩出现发育落后、学习困难且身高高于家族中其他男性时，临床可疑诊KS并完善染色体核型分析协助诊断。

青春期

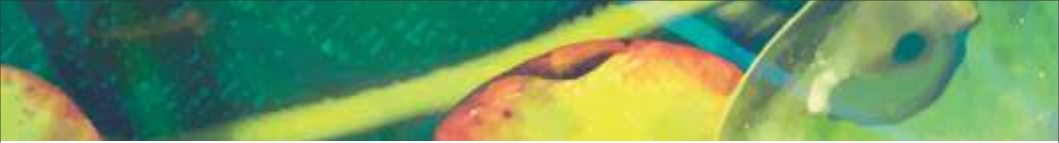
青春期男性出现睾丸发育不良时可伴有雄激素分泌减少或缺乏。当青春期男性出现青春期发育延迟，或青春期发育时间正常但不能完全男性化、不能出现正常男性第二性征时，要考虑KS的可能性。患儿可因为以上情况就诊于儿科或内分泌科。

成年期

尽管KS患者自婴儿期起即可因各种原因被确诊，但多数患者是婚后因不育进行咨询时得以诊断。患者精液检查提示无精子，进一步染色体核型分析可诊断。

“有时候，也可因为其他不相关情况下偶然进行染色体核型分析而确诊，比如，某男孩或男性在进行器官捐献前常规进行染色体核型分析时发现异常。”

在进行任何组织捐献之前的常规准备工作中均包括染色体核型分析。偶有KS患者合并明确与KS相关的罕见肿瘤或癌症，此时完善染色体核型分析可诊断。



其它途径偶然诊断

部分男性患儿青春期生长发育可完全正常，青春期后可出现显著行为异常。男性患儿因情绪及行为异常就诊时，如查体发现睾丸偏小，应完善染色体核型分析协助诊断。



学校适应能力和学习相关问题

KS患儿小学时即有轻度学习困难，到青春期时由于学习任务不断增加，患儿可突然出现明显的学习吃力，导致行为异常、易怒、攻击行为增多，或出现孤独自闭倾向等。此时就诊也有可能被确诊。



从婴儿期至成人期可出现的问题

婴儿期主要问题

KS患儿查体多无异常，部分有睾丸未降。睾丸未降在婴儿期较为常见，如果儿科医生在查体时考虑到KS可能时，通过染色体分析就可以早期诊断。然而，儿科医生在寻找睾丸未降的原因时，通常不做染色体核型分析。


很多KS患者既往有睾丸未降手术史，但术前未行染色体核型分析。

部分KS患儿婴幼儿期较同龄儿更为安静被动，有一定程度的运动发育落后（如行走），以及语言学习缓慢，家长常发现患者在幼儿园和小学期间不爱参加集体活动。

儿童期主要问题

当儿童有学习能力和自我表达能力轻度下降时，会出现交友困难和社交孤立。KS患儿常有此表现。学校常反映孩子有行为异常伴学习注意力不集中，常被同学嘲笑，偶然出现过激行为等。及时明确诊断可进行早期干预、改善患儿社交状况并提供合适的学习环境。同时应注意鼓励患儿积极参与体育运动和集体活动，鼓励家长和工作人员与患儿协作互动。

总之，KS患儿智力水平仅稍低于同龄儿平均水平，部分患儿在特定领域有杰出天赋。但患儿语言和社交能力稍差可能影



响在校学习并最终影响远期发展。几乎所有“XXY”型KS患者均能完成高中教育，但完成本科教育者少见。KS变异型患儿（XXXY、XXXXY）罕见，学习困难和智力障碍更加突出。

青春期主要问题

正常男性11~14岁开始青春期发育，平均开始年龄为13岁。青春期通常持续3年，表现为阴茎增长变粗、阴毛颜色变深变长变粗、睾丸及阴囊增大。青春期后期身高增长进入高峰（女孩则为青春期早期）。

部分KS患儿青春期开始时间正常，但进展很缓慢或不完全，部分KS患儿完全无青春期发育，并可因此就诊。其他部分患者即使青春期第二性征发育和身高增长均完全正常，但也可因出现乳房发育、学习困难或行为异常等就医。患儿因以上异常情况就诊时，如查体发现睾丸偏小、查雄激素水平偏低，进一步完善染色体核型分析可明确诊断。

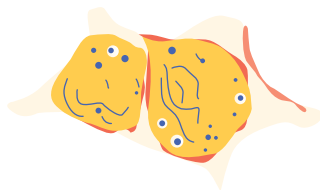
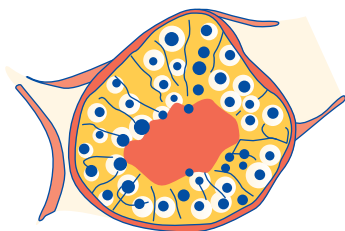
KS患者的性发育

KS患儿睾丸结构异常导致功能异常，进而导致性发育异常。除儿童期学习障碍和行为异常外，性发育异常是KS患儿最常见的临床表现。


正常情况下睾丸的功能分为两部分，一是睾酮的分泌，可维持男性生殖器发育、体格增长和性功能；二是生成精子利生育。睾酮在维持正常骨强度和脂代谢方面也起重要作用。

图表2：不同染色体核型的生精模式

正常生精小管产生精子的过程



KS患者(XXY)生精小管异常
不能产生精子



KS患儿儿童期睾丸体积正常，但触诊质地较硬。睾丸体积主要与生精相关，成年KS患者睾丸体积偏小提示生精障碍。

虽然青春期患儿睾丸体积可发育至正常成年男性体积的一半，但是，偶可见KS患者阴茎和阴毛发育正常，但睾丸体积维持在儿童期不增。

青春期不发育或青春期发育不全的患者明确诊断KS后应予激素替代治疗。

如果睾酮分泌障碍或激素替代治疗不足，患者可出现体毛、胡须稀疏。睾酮治疗可使其完全改善（详见“儿童期及青春期的治疗”）。

尽管睾酮水平偏低，多数青年男性患者性欲和性功能仍为正常；随着年龄逐渐增长，成年男性持续睾酮降低可导致性欲低下。青年男性睾酮水平和性功能无相关性，睾酮水平极低亦可维持性功能正常；因此青年男性性功能正常不能除外睾酮水平低下。另一方面，如需长期激素替代治疗时，维持睾酮水平满意可维持性功能完全正常。

即使不产生精子，KS成年患者仍可维持正常射精功能。很多男性认为射精功能正常即反映生精功能正常，KS患者精液主要来自前列腺及其它附属腺体分泌的液体，而不含有精子。KS患者生精障碍所导致射精量的减少不明显，通常不被患者本人或其性伴侣察觉。



“KS患者通常无精子生成”


患者睾丸内可有少许精子生成，但通常量少、不足以维持生育功能。嵌合型患者（染色体核型为46XY和47XXY混合）虽然精子数量亦有减少，但生育功能可能正常（详见“成年患者和生育功能”）。

60%正常男性青春期可有乳房发育，但通常2年内可缩小或消失。由于睾酮不足，KS患儿乳房发育极为常见、常不能消失。

KS患儿睾酮分泌正常时通常不出现乳房发育。睾酮分泌不足的KS患者替代治疗后，乳房组织可于6-12月内缩小或消失。在改善乳房发育方面，与既往半衰期2周的肌注短效睾酮相比，皮下释放睾酮和最近上市的长效扁平构型睾酮效果更好。

成年期

KS患者睾酮生成量可能维持正常青春期发育和男性化过程，但并非完全正常。患者睾酮生成量随年龄增长可逐渐减少，可能需要睾酮替代治疗以维持正常男性激素水平，从而维持正常性欲、性功能和骨强度。



老年男性的睾酮替代治疗对维持其正常骨强度、减少骨折风险亦十分重要。

“KS患者生育功能严重下降，但特殊的现代医学技术可帮助部分KS患者拥有自己的孩子（详见‘成年患者和生育功能’）。这也是需要考虑的现实问题之一。”

部分患者或其父母对额外的“X”染色体心存顾虑，会担心多余的“X”染色体导致患者女性化甚至同性恋倾向。事实上，额外的“X”染色体虽可导致睾丸发育异常，但与外观女性化、大脑思维方式形成无任何关系，也对是否有同性恋倾向无任何影响。KS患者的性取向与健康人群无差异，取决于除染色体核型外的其它因素。



青春期及成年期心理行为异常问题

青春期患儿轻度行为异常、攻击性增加非常常见，合并其它躯体疾病使其与周围人群不同时尤为明显。既往有报道KS患者特有的行为模式，包括攻击性增加、决断力下降、判断力下降，但目前仍无明确结论。

部分年轻KS患者可伴有严重的洞察力差、从错误中吸取教训的能力差，因此可反复犯错，严重时可有违法行为。

通常认为攻击性增加的人群睾酮补充会加重或恶化攻击倾向。但KS患者由于睾酮生产减少，可导致其自信心不足、情绪低落、自我评价差、动力不足、学习能力和记忆力减退。

“充足均衡的睾酮替代治疗通常可改善以上所有问题。”

心理疾病通常源于不能达成目标、感觉与别人不同。临床医师需要及早认识到患者存在计划力、决断力、判断力缺乏，及早干预以使患者心理问题得到最大程度改善。心理医学科及精神科的咨询和治疗可能对改善患者反复出现并逐渐恶化的心理问题极为重要，尤其需注重的是患者决断力的培养。

其它医学合并症

KS患者一生出现其他医学合并症的风险是增加的。KS患者合并以下任何一种疾病的发生率较低，但仍高于健康人群。

KS患者儿童和成年人均需定期随诊，必要时每1~2年对可能出现的合并症进行1次筛查。

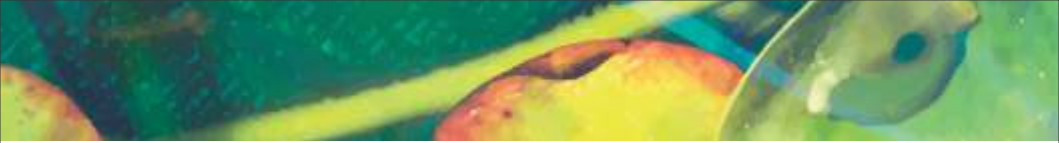
患者可合并成人起病型糖尿病、桥本氏甲状腺炎。

患者淋巴瘤和白血病（血液系统肿瘤）发生率轻度升高。精母细胞瘤、畸胎瘤等睾丸肿瘤的发生率较健康人群增加。

患者发现睾丸异常肿物应及时就诊。

卵黄囊瘤是发生于躯干中轴的一种罕见癌症，可出现于儿童期或青春期KS患者。

成年人骨骼质量部分取决于性激素水平。如果睾酮长期不能维持正常水平，可能出现骨质量或骨密度的下降，严重者可有骨质疏松。因此，未用激素替代治疗的KS患者应定期监测睾酮，根据医生建议每2~5年监测1次骨密度，以降低成年期骨质疏松发生率。



儿童期正常骨结构的形成与雄激素无关，因此KS患者儿童期不会出现骨密度减低。

男性乳腺癌罕见，但既往报道KS患者乳腺癌发生率较正常男性人群稍高，可能由于睾酮持续偏低且未得到及时补充、导致乳腺组织持续增生。目前，针对KS患者增生的乳腺组织有2种干预措施，一是用睾酮替代治疗可使增生的乳腺组织迅速消失，二是手术治疗，乳腺癌发生率较前明显降低。

儿童期及青春期对症治疗

睾丸未降

所有睾丸未降的新生儿，随诊至1岁时如仍未降至正常，可能均需手术治疗。多数患儿在1~2岁时应完成手术，最迟不应超过6岁，以最大程度保留睾丸功能。

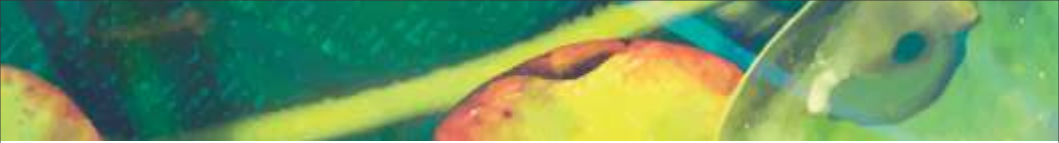
所有隐睾患儿都应适时完善手术纠正睾丸未降，即使知道像KS患儿一样睾丸不能维持正常功能，也建议按时手术治疗。其原因有以下几个方面：一、睾丸异常可能导致睾丸癌发生率升高，只有将睾丸从腹腔移出至阴囊才有可能定期检查有无肿物；二、尽管KS患者自然生育机会极低，但替代治疗可使部分患者产生一些精子，所以，应及时矫正睾丸位置以提供最佳的生精环境、达到最佳功能状态。

患儿应尽早就诊于心理医学科、精神科、儿科以改善其行为问题，需注意决断力和社交技能的培养。如果患儿有特定的学习障碍，应专门制定课外辅导计划，以最大程度帮助患儿改进。

青春期及睾酮替代治疗

如果睾酮生成正常，则KS患儿可和同龄人一样正常进入青春期（11-14岁）。

如果患儿14-15岁仍未开始青春期发育，则多数需要睾酮替代治疗。



可通过对比患儿身高和其遗传预期身高、检测睾酮水平评估是否需要睾酮替代治疗。


“如果患儿整个青春期均需睾酮替代治疗，通常推荐从每日口服片剂或胶囊开始，经过1.5~2年的时间缓慢增加用药剂量，至患儿生长发育到一定水平再使用更强剂量的睾酮制剂。”

如患儿需要长期治疗，或青春期后需要高剂量睾酮替代，治疗方案可有多种选择。长效、扁平构型的肌注睾酮：目前多数患儿采用长效、扁平构型的肌注睾酮剂型，间隔约12周用药1次。如果每次缓慢注射1-2分钟，多数患者仅诉轻度不适、都能忍受。

此种剂型已经取代了既往的、2周一次的睾酮注射剂。既往剂型注射后7-10天，血液中睾酮浓度突然出现高峰，用药之后2周内可维持正常成年人睾酮水平，随后需再次注射。

青春期患儿在使用既往剂型时，睾酮水平大幅波动易伴随着明显的情绪波动，常导致频繁就诊。

皮下慢释放型睾酮：部分患儿选择皮下慢释放型睾酮。睾酮片剂置入臀部或腹部皮肤后可维持24周内睾酮水平处于成年人正常范围，且无浓度波动。每隔24周需复诊并重新进行皮下置入。置入的药物可被机体缓慢吸收，以恒定速度缓慢释放睾酮。该剂型的优点在于睾酮水平维持恒定，且随诊间隔长（6个月）、对患者日常生活影响较小。



睾酮贴片：年长男性患者可选择睾酮贴片。睾酮贴片面积较大，青年患者需要同时至少2片贴片以维持正常睾酮水平。

贴片需每日更换1次，可能出现皮肤过敏，且很多青年男性不喜欢皮肤表面有明显用药痕迹。

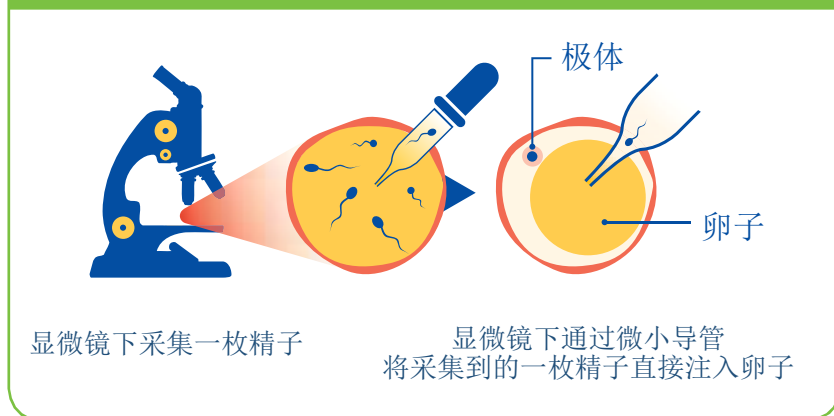
睾酮凝胶：睾酮凝胶可涂抹于皮肤表面，可维持正常青春期发育和成年男性睾酮水平。凝胶剂型需每日使用且不整洁，部分中老年男性可接受该剂型，多数青年患者不愿意使用或不能坚持每日使用，导致睾酮水平维持欠佳。

成年患者和生育功能

除必要时接受睾酮替代治疗外，成年男性患者常就生育问题寻求医生帮助。既往认为所有KS患者均无生育功能，除非患者染色体核型是嵌合型，在此种情况下，患者能产生少量精子，有可能生育。

目前，胞浆内精子注射（Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI）技术使患者生育成为可能。首先，从特定的数种技术中选择一种方法获取精子，然后在显微镜下通过微小导管将采集到的一个精子与卵子进行体外受精。

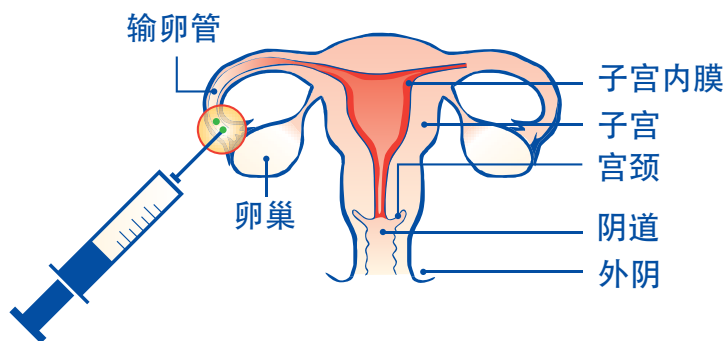
图表3:胞浆内精子注射（ICSI）



体外受精—输卵管移植（Gamete Intra-Fallopian transfer, GIFT）与前稍有不同，是将患者精子取出后置于配偶输卵管内，完成自然受精过程。

KS患者用以上辅助生殖技术已经成功分娩数个婴儿，迄今几乎所有新生儿完善染色体核型分析均无异常（男性为46XY，女性为46XX）。与其它不孕症的家庭采取相同辅助生殖技术娩出的新生儿相比，KS患者后代的染色体核型异常发生率较低。

图表4：女性生殖系统的体外受精—输卵管移植(GIFT)过程



就技术层面来说，目前尚属早期应用阶段，将来患者生育的可能性会明显改善。然而，目前年轻患者如有生育需求，是可以选择以上辅助生殖技术帮助的。

“KS患者产生的精子数量较少，辅助生殖技术成功的可能性仍然非常有限。”



其它医学问题

之前讨论的自身免疫病、骨质疏松、肿瘤风险增加等合并症多数发生率较低。临床医师应注意警惕有无以上合并症，建议每年查体1次，每2年监测1次血糖、甲状腺功能、全血细胞分析和肿瘤标记物。

当患者由儿科转诊至成人科室时，儿科大夫应主动提供其患病情况、既往用药史和进一步需求。

常见问题

1. 先天性睾丸发育不全综合征 (Klinefelter Syndrome, KS) 患儿是“正常”孩子吗？

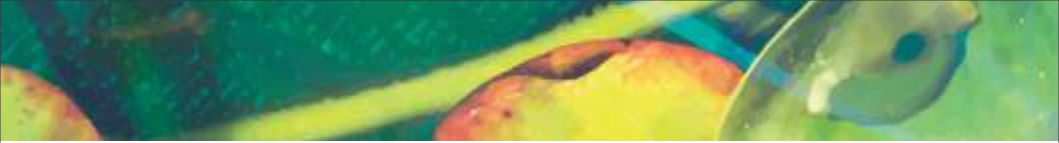
是的。患儿多余的“X”染色体不会导致外观女性化。KS患儿出生时可有睾丸未降，但外观与其它新生儿几乎毫无差异。患儿阴茎检查正常，仅根据体格检查无法与其他男性新生儿区分。

2. 多余的“X”染色体会导致患者外观女性化吗？

不会。多余的“X”染色体主要导致睾丸功能异常。青春期睾酮缺乏可导致KS患儿出现不同程度的上肢及躯干肌肉发育不良、肩带窄、臀部增宽、腹部脂肪增加，也可导致乳腺组织增生。青春期及以后予以充足的睾酮替代治疗可改善身体形态、减少乳腺组织增生。

3. KS患者智力正常吗？

正常人群的智力水平本身即有差异。KS患儿通常在学校学习成绩稍差、不能继续大学教育。造成学习成绩不好的原因主要是因为他们通常有特殊的学习障碍，尤其伴有未被识别的行为或情绪障碍时。如果这些问题能早期发现并给予及时的干预和持续的支持治疗，患者的学习成绩会有显著改善。



很多KS患儿在特定领域有天赋，但其它领域常有明显的学习困难。

早期发现患儿天赋并积极培养对远期发展非常重要。

4. KS患儿青春期发育正常吗？

不同患者个体差异显著。部分患者完全无青春期发育，需要药物替代治疗；部分患者青春期发育缓慢或中断，需要医学干预。很多KS患者生长发育完全正常，成年后因不孕不育就诊时才明确诊断。

5. KS患者性功能正常吗？

青壮年性功能与睾酮水平无明显相关，睾酮水平明显减低的患者性功能通常也不受影响。中老年人需要睾酮水平正常以维持正常性功能。如果睾酮水平降低导致性功能障碍，予睾酮替代治疗后性功能可恢复正常。睾丸除分泌睾酮外还有生精功能，不育仅仅提示精子生成异常。只要患者体内睾酮充足，性功能就完全正常，与精子生成异常无关。

6. KS患儿身高高于同龄儿吗？

是。KS患儿身高通常高于同龄儿，但也与家庭遗传身高有关。KS患儿身高不会明显高于同龄人。

7. 什么时候需考虑向KS患者本人交代病情？

儿童对病情的理解程度与自身认知能力有关。父母不应惧怕与患儿讨论病情。一旦患儿能理解定期随访的必要性时即可与他讨论病情；或者，患儿能理解需要心理治疗或者需要额外学习辅导时也可与他讨论。

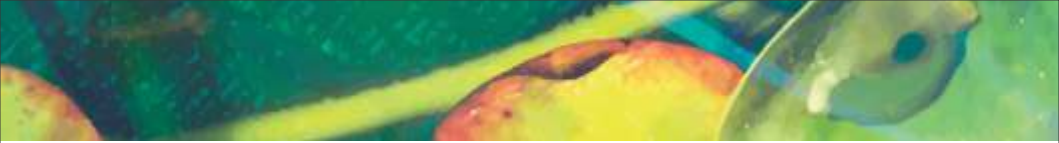
随着年龄增长，孩子思考问题和提问题的深度逐渐加深，家长讨论病情的难度也逐渐增大。首先可向孩子解释为何他需要定期随诊，刻意隐瞒只会加重孩子的焦虑和猜忌。患儿对真实病情了解不足时就会猜想更为严重的情况，信息获取不当也会引起各种问题。

KS患者的很多异常表现经过治疗均可有所改善。充分了解病情及以后可能出现的合并症后，患儿可以积极参与疾病管理。

普通人和多数医生目前尚未认识到KS患者仍有生育的可能。了解辅助生殖技术能使患者生育成为可能，可大大减少患者的焦虑和担忧。

8. 谁应该了解病情？

患者及其父母、经诊医生应了解病情。其他亲属或朋友是否需要了解病情应与儿科医生讨论决定。



人们通常很难理解染色体核型变异及其并发症，常对病情有误解。因此患者的真实病情属于隐私，不需强制公开。

但学校老师可能需要了解患儿的病情以理解其学习困难的原因。生育相关问题应该与长期稳定的性伴侣进行协商，不需告知短期性伴侣。

9. KS患者为什么骨质疏松风险升高？

成年男性的骨骼质量需要睾酮维持，睾酮可增加骨皮质的厚度，维持骨松质内矿物质水平稳定。如果青春期和成人期的睾酮水平能保持正常，则骨质疏松不应发生。如果睾酮替代治疗维持欠佳、睾酮水平偏低，患者则会出现骨量下降、骨质疏松，可导致远期骨折风险增加，尤其是脊椎。骨质疏松可致慢性疼痛或残疾。患者应定期专科就诊监测骨密度。

10. KS患者平均寿命正常吗？

尽管患者出现糖尿病、白血病、淋巴瘤等严重并发症的发生率有所增加，但目前没有证据表明患者平均寿命会缩短。



11. 成年患者怎样选择专科医师？

尽管KS是一种相对常见的疾病，但与儿科医生相比，成人科室医生对该疾病的了解通常相对较少。KS患儿成年后转诊至成人科室时，儿科医生应提供详细的病情介绍、详列前文提到的成年期可能出现的并发症。

12. KS患儿的出现与高龄父母有关吗？

目前尚未发现该病与父母年龄有关。

(翻译：袁裕衡。邱正庆校对)



MERCK