

儿童性发育异常专题

23例45,X/46,XY性染色体嵌合患儿临床表现分析

陈秀丽¹, 吴海瑛¹, 付明翠², 王红英^{3,4}, 徐 鸥⁵, 陈临琪¹

1. 苏州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科, 苏州 215003; 2. 苏州大学附属儿童医院泌尿外科, 苏州 215025; 3. 江苏省苏州市吴江区儿童医院检验科, 苏州 215234; 4. 苏州大学附属儿童医院检验科, 苏州 215025; 5. 苏州大学附属儿童医院血液科, 苏州 215025

[摘要] 目的·分析45,X/46,XY性染色体嵌合患儿的临床特点, 提高对该病的认识及诊治能力。方法·回顾性分析2014年1月至2020年12月在苏州大学附属儿童医院通过G显带染色体核型分析及荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)等方法确诊的45,X/46,XY性染色体嵌合患儿的临床表现、性激素水平、性腺病理等。结果·共有23例患儿明确诊断为45,X/46,XY性染色体嵌合, 其中11例为女性表型, 12例为男性表型。其中12例患儿G显带染色体核型分析可明确诊断, 10例患儿需结合FISH明确诊断, 仅1例患儿通过微阵列比较基因组杂交技术明确诊断。初诊年龄为(0.3~14.9)岁, 女性表型患儿平均初诊年龄为(9.3±3.9)岁, 大于男性表型患儿[(4.4±3.7)岁, $P<0.05$]。所有1岁以上患儿均存在不同程度的生长迟缓, 女性表型患儿矮小程度更严重。女性表型患儿中3例存在阴蒂增大, 其余患儿外生殖器外观无男性化表现; 女性表型患儿外生殖器男性化评分(external masculinization core, EMS)为0~2.5分。12例男性表型患儿均处于青春前期状态, 4例存在尿道下裂合并隐睾, 3例存在单纯尿道下裂, 3例存在小睾丸, 2例外生殖器无异常。男性表型患儿的EMS为4~12分, 平均分为10.5分。女性表型患儿均存在高促性腺激素性腺功能减退, 男性表型患儿促性腺激素水平大多与年龄相匹配。有3例患儿出现性腺母细胞瘤, 均为女性表型患儿。结论·45,X/46,XY性染色体嵌合患儿临床表现多样; 应重视该类患儿性腺肿瘤的发生; EMS对患儿临床评估有指导意义。

[关键词] 染色体嵌合; 身材矮小; 性腺肿瘤; 荧光原位杂交; 外生殖器男性化评分

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.003 **[中图分类号]** R725.8 **[文献标志码]** A

Clinical features of 23 patients with 45,X/46,XY mosaicism

CHEN Xiu-li¹, WU Hai-ying¹, FU Ming-cui², WANG Hong-ying^{3,4}, XU Ou⁵, CHEN Lin-qi¹

1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, China; 2. Department of Urology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Wujiang District Children's Hospital, Suzhou 215234, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, China; 5. Department of Hematology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the clinical features of the patients with 45,X/46,XY mosaicism, and improve the understanding, diagnosis and treatment of the disease. **Methods**·The clinical manifestations, the level of sex hormones, and the gonads pathology of the patients with 45,X/46,XY mosaicism diagnosed by G-banding karyotype analysis and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were retrospectively analyzed, who were admitted in Children's Hospital of Soochow University from January 2014 to December 2020. **Results**·Twenty-three patients with 45,X/46,XY mosaicism were included, among whom 11 cases were the female phenotype, and 12 cases were the male phenotype. In these patients, 12 patients were diagnosed by G-banding karyotype analysis, 10 patients were diagnosed by FISH, and only 1 patient was diagnosed by array-based comparative genomic hybridization. The age of the first diagnosis was 0.3–14.9 years. The mean age of the patients with the female phenotype was (9.3±3.9) years, which was bigger than that of the male phenotype [(4.4±3.7) years, $P<0.05$]. All the patients above 1 year old had different degrees of short stature, especially in the female phenotype patients. In the female phenotype patients, three patients had clitoromegaly, while the other patients had no masculine appearance of external genitalia. The external masculinisation scores (EMS) of the patients with the female phenotype were 0–2.5. Twelve patients with the male phenotype were in pre-adolescent state, among whom 4 patients had hypospadias combined with cryptorchidism, 3 patients had hypospadias, 3 patients had small testicles, and 2 patients had normal external genitalia. The EMS of them ranged from 4 to 12, with a mean score of 10.5. All the patients with the female phenotype had hypergonadotropic hypogonadism, while most of the patients with the male phenotype had gonadotropin levels matched with their age. There were 3 patients with the female phenotype having gonadoblastomas. **Conclusion**·The 45,X/46,XY mosaicism patients present a wide spectrum of manifestations. The risk of gonadal malignancy onset should be emphasized. EMS has guiding significance for clinical evaluation of these patients.

[Key words] chromosome mosaicism; short stature; gonadal malignancy; fluorescence *in situ* hybridization (FISH); external masculinization score (EMS)

性染色体嵌合(45,X/46,XY)为导致性发育异常的一种少见病因, 其发病率约为1.5/10 000^[1]。45,X/46,XY嵌合的患者临床表现有高度异质性, 95%表现为男性外观^[1], 可有不同程度的男性化不全, 但也有患者外生

[作者简介] 陈秀丽(1985—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: chenxiuli_2013@163.com。

[通信作者] 陈临琪, 电子信箱: clq631203@aliyun.com。

[Corresponding Author] CHEN Lin-qi, E-mail: clq631203@aliyun.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20211028.1119.002.html> (2021-10-29 15:06:32)。



殖器呈现女性外观,并伴有特纳综合征的典型体征,如面部多痣、肘外翻等;此外矮小也是该病的重要表现。此类患者含有异常的Y染色体,性腺母细胞瘤(gonadoblastoma, GB)等性腺肿瘤的风险增加,因此早期诊断极为重要。本研究拟回顾性分析23例45,X/46,XY性染色体嵌合患儿的临床特点及性腺病理特点,旨在进一步提高对该病的认识和诊治水平。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2014年1月至2020年12月在苏州大学附属儿童医院内分泌科及泌尿外科确诊住院及随访的45,X/46,XY嵌合患者。入选标准:经G显带染色体核型分析及荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)等方法确诊的45,X/46,XY性染色体嵌合患儿。排除标准:诊断后未在苏州大学附属儿童医院进行进一步检查的患儿。所有患儿或其家属均签署知情同意书;该研究已通过苏州大学附属儿童医院伦理委员会审批,审批号为2021CS096。

1.2 入院常规检查

总结患者的临床资料,包括患儿表型、年龄、主诉、生长发育情况、一般体格检查情况、专科检查(第二性征发育、外生殖器发育)情况、外生殖器男性化评分(external masculinization score, EMS)^[2]。卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、睾酮(testosterone, T)均采用化学发光免疫法测定,仪器为德国西门子公司ADVIA Centaur® XP全自动化学发光免疫分析仪,试剂均来自德国西门子公司。骨龄检测及B超等检查由放射科和超声科完成,使用仪器分别来自美国GE通用医疗和日本东芝公司。

1.3 染色体检查及性腺活检

常规外周血淋巴细胞培养后用G显带方法对所有的染色体进行分析。

采用FISH方法进一步探测是否存在X/Y染色体。实验方法:①低渗液裂解红细胞,固定液洗涤获白色细胞沉淀。②取细胞密度适宜的5 μL悬液滴片,室温下晾干。③胃酶消化,乙醇梯度脱水,晾干。④加探针放入原位杂交仪变性、杂交过夜。⑤洗片去除非特异性荧光信号,原位杂交蓝染液复染细胞核。⑥显微镜观察计数及结果判定。FISH探针购自广州安必平医药科技股份有限公司,

原位杂交仪购自美国雅培公司,显微镜购自日本尼康公司。部分患儿采用Sanger法检测SRY(sex determining region Y)基因。

部分患儿行性腺活检,完善病理资料。手术切除标本经10%中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,切片行苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, H-E)染色。

1.4 治疗与随访

取得患儿家属知情同意后行性腺活检及病理检查,根据病理结果决定是否行性腺切除术。对于已切除性腺的患儿及病理结果为正常睾丸组织的男性表型患儿,经过充分沟通生长激素使用的利弊,取得家属同意后进行治疗;生长激素治疗过程中每3个月至医院门诊随访,进行体格检查,监测身高增长速度,检测类胰岛素样生长因子1、甲状腺功能指标、血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平,每半年至1年复查性腺B超及骨龄。其余患儿每半年至1年门诊随访,进行体格检查,复查性腺B超。未用生长激素治疗的患儿每半年门诊复诊一次,进行体格检查,每年复查性腺B超及骨龄。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计描述和分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性资料以 $n(\%)$ 表示。定量资料进行组间差异分析前,先进行Kolmogorov-Smirnov检验,结果证实均符合正态分布,因此本研究采用独立样本或配对样本 t 检验分析2组间差异。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入23例患者,其中11例为女性表型,12例为男性表型;初诊年龄0.3~14.9岁。就诊原因分为2类,其中13例就诊主诉为生长迟缓,10例就诊主诉为性发育异常。女性表型患儿中主诉为生长迟缓的为9例(9/11),主诉为性发育异常的为2例(2/11),平均初诊年龄为(9.3±3.9)岁。男性表型患儿中主诉为生长迟缓的为4例(4/12),主诉为性发育异常的为8例(8/12),平均初诊年龄为(4.4±3.7)岁。男性表型患儿与女性表型患儿初诊年龄差异有统计学意义($P=0.005$)。

2.2 体征特点

所有1岁以上患儿均存在不同程度的生长迟缓。女性

表型患儿身高标准差记分 (standard deviation score, SDS) 平均值为-2.80, 男性表型患儿身高SDS平均值为-1.66, 男、女表型患儿身高SDS差异有统计学意义 ($P=0.012$), 女性表型患儿矮小程度更严重。其中8例女性表型患儿完善父母身高资料, 其身高SDS平均值与遗传靶身高SDS平均值分别为-3.01及-0.34, 身高SDS小于遗传靶身高SDS, 差异有统计学意义 ($P=0.000$); 男性表型患儿中也有8例患儿完善了父母身高资料, 这8例患儿身高SDS平均值与遗传靶身高SDS平均值分别为-1.86及-0.03, 身高SDS小于遗传靶身高SDS, 差异也有统计学意义 ($P=0.000$)。

11例女性表型患儿中9例出现肘外翻 (6例)、乳距宽 (3例)、颈蹼 (2例) 等特纳综合征样体征, 以肘外翻最为常见; 而男性表型患儿中仅有1例 (8.3%) 存在肘外翻。

2.3 性发育评估

女性表型患儿中1例患儿 (例16) 乳房发育至B2期, 1例患儿 (例9) 乳房发育至B4期, 其余患儿乳房均为B1期。女性表型患儿中3例存在阴蒂增大, 其余患儿外生殖器外观无男性化表现, EMS为0~2.5分。

12例男性表型患儿均处于青春前期状态, 4例 (4/12) 存在尿道下裂合并隐睾, 3例 (3/12) 存在单纯尿道

下裂, 3例 (3/12) 存在小睾丸, 2例 (2/12) 外生殖器无异常。男性表型患儿的EMS为4~12分, 平均分为10.5分。

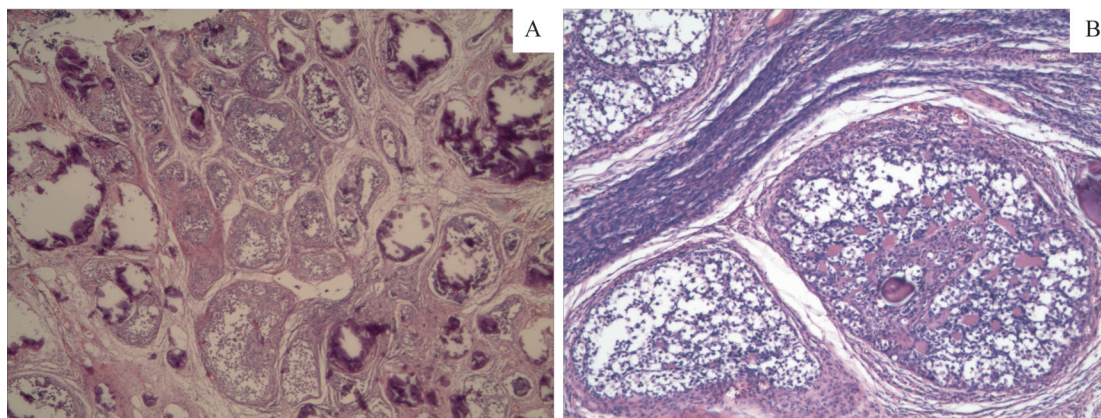
2.4 影像学检查

11例女性表型患儿中有1例心电图提示QT间期延长, 1例心脏超声提示房间隔缺损, 1例心脏超声提示降主动脉血流速度增快, 1例腭裂。12例男性表型患儿中有1例合并右侧输尿管下段扩张, 1例心脏超声提示功能性二叶式主动脉瓣、主动脉瓣口狭窄, 1例患儿存在脊柱侧弯。其余患儿未发现其他系统异常。

2.5 性腺活检

11例女性表型患儿均行性腺活检及性腺切除术, 具体资料见表1。2例 (2/11) 未见性腺组织, 8例 (8/11) 见发育不良的性腺, 1例为睾丸 (1/11)。其中有3例 (3/11) 患儿合并性腺母细胞瘤 (图1), 占患儿总体的13.0% (3/23)。

12例男性表型患儿中有7例行性腺活检, 共送检12个性腺病理标本, 具体资料见表2。其中7个 (7/12) 为正常睾丸组织, 4个 (4/12) 为发育不良的性腺, 1个 (1/12) 为卵巢组织。男性表型患儿性腺活检均未发现恶变。



Note: A. Left gonad ($\times 200$). B. Right gonad ($\times 400$). The tumor cells were arranged in the nests consisting of a mixture of germ cells and sex-cord like cells.

图1 例9患儿的性腺组织病理学观察 (H-E染色)

Fig 1 Gonadal histopathological observation of case 9 (H-E staining)

2.6 性激素水平

11例女性表型患儿性激素水平见表1, 其中7例完善促黄体生成素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 激发试验, 均提示高促性腺激素性腺功能减退; 9例完善人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 激发试验, 有2例患儿睾酮升高, 这2例患儿均有阴蒂增大的男性化表现。所有女

性表型患儿中仅1例 (例9) E_2 水平升高 (64.6 pg/mL), 其余患儿 E_2 水平为青春期前水平。

12例男性表型患儿性激素水平见表2, 其中10例完善LHRH激发试验, 除例15外, 其他患儿促性腺激素水平尚在正常范围; 11例完善HCG激发试验, 除例22睾酮上升不足3倍外, 其他患儿HCG激发试验反应正常。例21因处于小青春年龄, 基础睾酮值升高, 未行HCG激

发试验。结果提示大部分男性表型患儿睾丸间质细胞功能良好。

中仅1例女性表型患儿合并性腺母细胞瘤者HCG水平升高，其余均正常。

12例患儿完善甲胎蛋白、HCG、癌胚抗原检测，其

表 1 女性表型患儿临床资料

Tab 1 Clinical data of the patients with female phenotype

No.	Age/ year	EMS/ score	B ultrasound	Histology	LH basal level/ peak level /(mIU·mL ⁻¹)	FSH basal level/peak level /(mIU·mL ⁻¹)	E ₂ / (pg· mL ⁻¹)	T/(ng· dL ⁻¹)	T level 72 h after HCG stimulation/ (ng·dL ⁻¹)	Gonadectomy
1	5.2	0	Primordial uterus Bilateral ovaries notdisplayed	Connective tissue only	0.79/23.21	57.35/168.35	17.61	<20.00	20.86	Bilateral
2	10.7	0	Uterus: 18 mm×3 mm Bilateral ovaries not displayed	Connective tissue only	<0.07/8.35	13.30/69.47	<11.80	19.34	NA	Bilateral
3	2.3	2.5	NA	L: testicular tissue R: tubal and epididymal tissue	NA	NA	NA	<10.00	115.00	Bilateral
4	14.9	1	Uterus: 20 mm×11 mm×7 mm Right ovary: 16 mm×5 mm Left ovary: 15 mm×6 mm	L: dysplastic gonadal tissue R: dysplastic gonadal tissue with GB	23.15/NA	115.56/NA	34.00	31.14	31.36	Bilateral
9	12.8	2	Uterus: 27 mm×18 mm×17 mm Right ovary: 20 mm×7 mm Left ovary: 21 mm×8 mm	Dysplastic gonadal tissue with GB	51.27/193.23	148.51/>200.00	64.60	113.95	101.85	Bilateral
10	11.3	1	Uterus: 21 mm×11 mm×5 mm Bilateral ovaries not displayed	Dysplastic gonadal tissue	19.60/193.01	70.37/172.36	19.10	27.57	21.96	Bilateral
11	4.8	1	Uterus: 11 mm×7 mm×3 mm Right ovary: 15 mm×8 mm Left ovary displayed unclearly	Dysplastic gonadal tissue	<0.07/23.53	12.55/105.30	21.50	14.92	24.29	Bilateral
12	9.2	1	Uterus: 14 mm×4 mm×10 mm Bilateral ovaries not displayed	Dysplastic gonadal tissue	NA	NA	NA	31.67	22.30	Bilateral
16	13.0	1	Uterus: 15 mm×11 mm×5 mm Right ovary: 20 mm×13 mm Left ovary displayed unclearly	Dysplastic gonadal tissue	45.58/130.89	113.75/160.69	28.80	<20.00	<20.00	Bilateral
17	9.7	0	Uterus: 15 mm×6 mm×12 mm Bilateral ovaries not displayed	Dysplastic gonadal tissue with GB	0.54/30.07	27.13/97.38	16.20	<20.00	<20.00	Bilateral
19	8.3	1	Primordial uterus Bilateral ovaries displayed unclearly	Dysplastic gonadal tissue	NA	NA	NA	<20.00	<20.00	Bilateral

Note: L—left; R—right; NA—not available; GB—gonadal blastoma.

2.7 染色体核型

患儿染色体核型结果见表3。12例患儿G显带染色体核型分析可明确诊断，占患儿总数的52.2%；有10例患儿结合FISH可明确诊断，占患儿总数的43.5%；仅1例患儿G显带染色体核型分析为45,X[11]/46,X,+mar[19]，FISH结果为XO 100%，后续微阵列比较基因组杂交技术(array-based comparative genomic hybridization, array-CGH)结果提示Yq11.222-q12缺失，Yp11.32-11.2和Yq11.21-11.222各重复3个拷贝，查SRY(sex determining region Y)基因呈阳性，才最终明确诊断。23例患儿中有5例为X/XY/XYY嵌合，8例患儿Y染色体存在缺损。

2.8 治疗及随访

截至2020年12月，患儿的随访时间为(2.7±1.8)年(0.2~6.9年)。所有女性表型患儿均行性腺切除术，3例合并性腺母细胞瘤患儿术后分别随访1.4年、3.3年、4.3年，均无复发。12例男性表型患儿中5例行单侧性腺切除术，均仍以男性抚养，其中2名患儿定期复查，保留的性腺分别随访0.3年、3.4年，尚无恶变表现。5例患儿使用生长激素治疗，治疗时长为(1.8±1.0)年(0.3~2.7年)，治疗剂量为0.12~0.15 U/(kg·d)，治疗均未达终身高，目前疗效尚不明确。

表2 男性表型患儿临床资料

Tab 2 Clinical data of the patients with male phenotype

No.	Age/ year	EMS/ score	B ultrasound	Histology	LH basal level/ peak level /(mIU·mL ⁻¹)	FSH basal level/peak level /(mIU·mL ⁻¹)	E ₂ / (pg· mL ⁻¹)	T/(ng· dL ⁻¹)	T level 72 h after HCG stimulation/ (ng·dL ⁻¹)	Gonadectomy
5	4.0	9.5	L: testis not displayed R: cryptorchidism	L: dysplastic gonadal tissue R: NA	<0.07/3.24	2.42/17.45	13.50	10.55	279.80	Unilateral (left)
6	11.3	12	Bilateral testes in the scrotum	L: testis R: testis	0.21/3.86	1.82/11.18	16.07	39.40	408.56	Not performed
7	1.1	9.5	NA	L: ovary R: testis	0.36/10.64	6.12/32.46	<11.80	16.89	170.32	Unilateral (left)
8	1.0	4	L: normal R: testis not displayed	L: testis R: dysplastic gonadal tissue	<0.07/1.88	1.23/10.94	20.10	33.16	174.77	Unilateral (right)
13	5.6	12	Bilateral testes in the scrotum	NA	<0.07/1.07	<0.30/6.36	17.10	24.77	161.47	Not performed
14	6.4	12	Bilateral testes in the scrotum	NA	<0.07/3.86	<0.30/5.82	24.21	21.69	171.44	Not performed
15	9.6	12	Smaller bilateral testes	NA	1.17/25.79	5.38/18.64	19.52	<20.00	105.00	Not performed
18	5.7	12	Bilateral testes in the scrotum	L: testis R: testis	<0.07/1.44	0.45/3.26	14.27	<20.00	200.00	Not performed
20	1.3	11	NA	NA	<0.07/2.63	0.95/10.97	15.10	<20.00	136.00	Not performed
21	0.3	11	NA	L: testis R: dysplastic gonadal tissue	3.98/NA	5.87/NA	20.30	124.00	NA	Unilateral (right)
22	5.9	10.5	L: cryptorchidism R: normal	L: dysplastic gonadal tissue R: NA	<0.07/2.35	0.93/14.24	16.78	<20.00	51.60	Unilateral (left)
23	0.3	11	NA	NA	3.18/NA	6.76/NA	15.05	29.90	535.00	Not performed

Note: L—left; R—right; NA—not available.

表3 患儿染色体核型

Tab 3 Chromosome karyotype of the patients

No.	Phenotype	Examination method		
		Chromosome G-banding	FISH	Others
1	F	45,X[7]/46,XY[43]	XO 42%, XY 58%	—
2	F	46,X,+mar[36]/45,X[24]	XO 55%, XY 45%	—
3	F	46,X,del(Y)(q12)[27]/45,X[3]	XO 58%, XY 42%	—
4	F	47,XYY[45]/45,X[15]	XO 51%, XY 24%, YY 25%	—
5	M	45,X[5]/46,XY[15]	—	—
6	M	46,XY	XO 45%, XY 55%	—
7	M	45,X[5]/46,XY[35]	—	—
8	F	46,XY[60]/45,X[14]	XO 42%, XY 58%	—
9	F	45,X[46]/46,XY[14]	XO 90%, XY 10%	—
10	F	45,Xder	XO 47%, XY 53%	—
11	M	46,XY	XO 15%, XY 85%	—
12	F	45,X	XO 86%, XY 14%	—
13	M	45,X[7]/46,XYqh ⁻ [23]	XO 70%, XY 30%	—



Continued Tab

No.	Phenotype	Examination method		
		Chromosome G-banding	FISH	Others
14	M	46,X,+mar	XO 5%, XY 95%	—
15	M	45,X[13]/46,XY[27]	XO 16%, XY 60%, YY 24%	—
16	F	45,X[24]/46,X,+mar[15]/47,X,+mar[1]	XO 60%, XY 33%, YY 7%	—
17	F	45,X[32]/46,XY[88]	XO 62%, XY 38%	—
18	F	45,X[7]/46,X,+mar[33]	XO 26%, XY 74%	—
19	F	45,X[30]/46,X,+mar[10]	XO 78%, XY 22%	—
20	M	45,X[11]/46,X,+mar[19]	XO 100%	Array-CGH: Yq11.222-q12 deletion; Yp11.32-11.2 duplication, 3 copies; Yq11.21-11.222 duplication, 3 copies Sanger sequencing: <i>SRY</i> gene(+)
21	M	45,X[3]/47,XXY[47]	XO 22%, XY 6%, YY 72%	—
22	M	46,X,inv(9)(p12q13),+mar[6]/45,X,inv(9)(p12q13)[24]	XO 85%, XY 15%	Array-CGH: Yp11.31-p11.2 deletion, Yq11.21-q12 deletion
23	M	45,X[14]/46,XY[16]	XO 48%, XY 52%	—

Note: M—male; F—female; mar—marker; del—deletion; inv—inversion; qh⁻—secondary constriction abnormal in chromosome long arm not detected; der—derivative. — indicating not performed.

3 讨论

45,X/46,XY嵌合属于性染色体异常,是性发育异常的原因之一。产前诊断为45,X/46,XY嵌合的患儿有95%出生后表现为正常男性外观^[1],但本研究中EMS≥10分者仅占患者总数的39.1%(9/23),说明男性表型患儿可能存在漏诊。部分男性表型患儿外生殖器正常,仅表现为生长迟缓,可能导致漏诊,有研究认为不明原因的男性矮小患者均需完善染色体检查^[3]。

要增加检出率,还需要检验技术的支持。从本研究病例可看出,使用G显带染色体核型分析可诊断出多数45,X/46,XY嵌合体,但少数患儿嵌合比例低,结合FISH可提高检出率。部分45,X/46,XY嵌合患儿所携带的Y染色体常有结构异常,G显带核型分析仅能将其记为标记染色体,无法判定来源,FISH探针可明确是否携带部分Y染色体。G显带核型分析发现,特纳综合征女性患儿中有6%~11%携带Y染色体片段^[4],FISH可增加0~4%的检出率^[5-6]。因此对于有男性化表现的特纳综合征患儿,如常规检测技术未发现Y染色体,建议对200个细胞进行FISH检测^[7]。FISH技术亦有其局限性,如不完整的Y染色体着丝粒部分缺失,FISH无法判断其来源。本研究中的病例20,G显带核型分析及FISH均未明确是否携带Y染色体,最终通过array-CGH明确存在不完整的Y染色体片段。国外研究^[7]使用Y特异性探针的

realtime PCR较FISH灵敏性更高。Y染色体的结构异常也会进一步影响性腺功能,无精子因子(azoospermia factor, AZF)区域内大量基因与精子生成相关,该区域缺失会影响生育能力。另一部分特定基因如用睾丸特异蛋白Y基因(testis-specific protein Y-encoded, *TSPY*),若存在多拷贝,可能与肿瘤发生相关^[8],因此array-CGH或Y特异性探针的realtime PCR不仅可提高检出率,还对患儿睾丸功能及肿瘤发生有一定预测作用。

矮小是45,X/46,XY嵌合患儿突出的临床表现之一,在女性表型患儿中更为显著^[9]。患儿2岁前身高尚处于正常范围,2岁后出现生长迟缓^[10],青春期无生长突增。本研究发现,1岁以上患儿均存在不同程度的生长迟缓,身高标准差积分均低于遗传靶身高积分,女性表型患儿较男性表型患儿矮小程度更严重。许多研究发现使用生长激素治疗短时间内可改善患儿身高,但对男性表型患儿终身高改善仍有争议,有研究发现男性表型患儿长期治疗终身高较未治疗者无明显改善^[3,11-12]。而女性表型患儿使用生长激素后终身高有改善,效果与特纳综合征患者相仿^[13]。本研究有3名患儿使用时间较长,目前看生长速率尚可,但仍未随访至终身高,长期效果不明确。

45,X/46,XY嵌合患者的性腺各不相同,这与外周血染色体核型嵌合比例无关^[14],甚至可能与性腺中染色体嵌合比例也无关。但临床表型与性腺类型有相关

性,本研究结果与此一致。表型为女性的患儿性腺多为条索状性腺或发育不良的卵巢或性腺消失^[14],性腺功能早期衰竭,需行性腺切除后给予外源性性激素替代。本研究中,女性表型患儿中2例未见性腺组织,8例见发育不良的性腺,1例为睾丸,均未见正常卵巢。LHRH激发试验均提示高促性腺激素性性腺功能减退。12例男性表型患儿的性腺则差别较大,部分患儿为双侧睾丸,部分为一侧睾丸、一侧条索状性腺或未分化的性腺组织;这与EMS评分相关,外生殖器发育良好者更易出现双侧睾丸^[15]。本研究行性腺活检的男性表型病例中,EMS评分12分的2例患儿均为双侧睾丸组织,其他小于12分的患儿中有1例一侧性腺为卵巢,余4例患儿均有一侧为发育不良的性腺。根据既往文献及案例,男性表型患儿的性腺基本无卵巢组织,所以也有可能是未分化的性腺组织被误判为卵巢^[16]。男性表型患儿大多睾丸间质细胞功能良好,有自发青春期发育^[11],部分无法自发完成整个青春期发育,后续需要激素替代,外生殖器异常者需要外源性雄激素替代的比例更高^[15]。即使是外观正常的男性表型患儿,也会出现睾丸支持细胞功能受损^[17],其生育能力也有可能受损。Ljubicic等^[15]研究了17名男性表型患者,其中82.4%的患者有无精症。随着辅助生殖技术的发展,已有45,X/46,XY嵌合的男性患者通过体外受精和胚胎移植技术成功生育健康婴儿^[18-19],因此对于此类患者应注意监测睾丸功能,早期积极处理以尽量保留生育功能。本研究的男性表型患者在初诊时均尚未至青春期,大部分患者LHRH激发后LH及FSH尚无明显升高,HCG激发后睾酮明显升高,尚无性腺功能衰竭的依据,仍需要进一步随访以了解青春期

发育及睾丸功能。

对45,X/46,XY嵌合体患儿而言,性腺肿瘤风险不可忽视,其发生率各文献报道差异较大,为4%~43%^[20]。发育不良的性腺更易出现肿瘤。Dendrinios等^[20]及Coyle等^[21]的研究发现,性腺肿瘤仅发生在女性表型患儿中。完全正常男性外观的患儿性腺活检资料较少,多数认为恶变率低^[14]。本研究发现的性腺肿瘤也仅发生在女性表型患儿中。2例EMS评分12分的患儿,性腺活检均为睾丸组织,未见发育不良性腺组织,也无肿瘤发生。但Ljubicic等^[15]发现1例EMS评分12分的患者28岁时性腺活检提示生殖细胞原位癌。就诊年龄的不同可能导致低估男性表型患儿的肿瘤风险。本研究中EMS<12分的男性表型患儿性腺活检年龄最大的为5岁11个月,就诊时可能尚未出现性腺肿瘤。我们认为,EMS评分虽不能完全反映肿瘤风险,但可提示性腺分化程度,提示性腺活检的时间节点。EMS评分低的患儿外观间性或为女性,多存在性腺发育不良,早期就有性腺肿瘤风险,需尽早行性腺活检,切除发育不良性腺。而EMS评分高、外生殖器发育良好的男性表型患儿性腺分化较成熟,多为睾丸组织,早期肿瘤风险较低,但需定期监测,警惕青春期后肿瘤发生。

综上所述,45,X/46,XY嵌合体患儿有矮小、性发育异常、特纳样表型等临床特点。男性表型患儿可能更容易被遗漏,需要提高警惕并合理使用检查方法。女性表型患儿多为高促性腺激素性性腺功能减退,肿瘤风险高;男性表型患儿睾丸间质细胞功能尚可。EMS评分低的患儿更易出现性腺发育不良,早期肿瘤风险不容忽视;EMS评分高的患儿性腺更可能为睾丸组织,早期肿瘤风险较低,但根据既往文献需警惕青春期后肿瘤出现,需定期监测。

参·考·文·献

- [1] Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases[J]. *Am J Hum Genet*, 1990, 46(1): 156-167.
- [2] Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia[J]. *BJU Int*, 2000, 85(1): 120-124.
- [3] Bertelloni S, Baroncelli GI, Massart F, et al. Growth in boys with 45, X/46, XY mosaicism: effect of growth hormone treatment on statural growth[J]. *Sex Dev*, 2015, 9(4): 183-189.
- [4] Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, et al. Laboratory guideline for Turner syndrome[J]. *Genet Med*, 2010, 12(1): 52-55.
- [5] Hanson L, Bryman I, Janson PO, et al. Fluorescence *in situ* hybridisation analysis and ovarian histology of women with Turner syndrome presenting with Y-chromosomal material: a correlation between oral epithelial cells, lymphocytes and ovarian tissue[J]. *Hereditas*, 2002, 137(1): 1-6.
- [6] Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 138A(3): 259-261.
- [7] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(3): G1-G70.
- [8] Lau YF, Li Y, Kido T. Gonadoblastoma locus and the *TSPY* gene on the human Y chromosome[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2009, 87(1): 114-122.
- [9] Wu QH, Wang C, Shi HR, et al. The clinical manifestation and genetic evaluation in patients with 45,X/46,XY mosaicism[J]. *Sex Dev*, 2017, 11(2): 64-69.
- [10] Pan L, Su Z, Song J, et al. Growth data and tumour risk of 32 Chinese children and adolescents with 45, X/46, XY mosaicism[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 143.
- [11] Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function: a retrospective longitudinal study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1540-E1549.
- [12] Martinier L, Morel Y, Gay CL, et al. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45, X/46, XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(4): 687-694.
- [13] Huang YC, Lee CT, Wu MZ, et al. The spectrum of 45,X/46,XY mosaicism in Taiwanese children: the experience of a single center[J]. *J Formos Med*



- Assoc, 2019, 118(1 pt 3): 450-456.
- [14] Cools M, Pleskacova J, Stoop H, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45, X/46, XY mosaicism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): E1171-E1180.
- [15] Ljubicic ML, Jørgensen A, Acerini C, et al. Clinical but not histological outcomes in males with 45, X/46, XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(10): 4366-4381.
- [16] De Andrade JGR, De Angelo Andrade LAL, Guerra-Junior G, et al. 45, X/46, XY ovotesticular disorder of sex development revisited: undifferentiated gonadal tissue may be mistaken as ovarian tissue[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(8): 899-904.
- [17] Dumeige L, Chatelais L, Bouvattier C, et al. Should 45, X/46, XY boys with no or mild anomaly of external genitalia be investigated and followed up?[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(3): 181-190.
- [18] Zhang Y, Liu Z, Ou J, et al. Successful surgical sperm retrieval from a patient with 45, X/46, XY mosaicism followed by *in vitro* fertilization pregnancy: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(40): e22223.
- [19] Mohammadpour Lashkari F, Sadighi Gilani MA, Ghaheeri A, et al. Clinical aspects of 49 infertile males with 45, X/46, XY mosaicism karyotype: a case series[J]. Andrologia, 2018, 50(5): e13009.
- [20] Dendrinis ML, Smorgick N, Marsh CA, et al. Occurrence of gonadoblastoma in patients with 45, X/46, XY mosaicism[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015, 28(3): 192-195.
- [21] Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, et al. Gonadoblastoma in patients with 45, X/46, XY mosaicism: a 16-year experience[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(5): 283. e1-283. e7.

[收稿日期] 2021-04-08

[本文编辑] 瞿麟平

学术快讯

上海交通大学基础医学院贺明团队揭示酒精性肝病新机制及治疗新靶点

2021年10月12日,上海交通大学医学院病理生理学系、细胞分化与凋亡教育部重点实验室的贺明教授团队在 *Cell Discovery* 在线发表了题为“SIRT2-mediated deacetylation and deubiquitination of C/EBP β prevents ethanol-induced liver injury”的研究论文。该研究通过临床资料分析、肝脏基因特异性敲除小鼠模型构建、小鼠基因治疗及细胞分子生物学研究,首次发现肝细胞 SIRT2 可以对 C/EBP β 去乙酰化,并抑制其泛素化降解,进而上调下游靶基因 *LCN2*,减轻酒精引起的脂质过氧化和肝细胞凋亡。该项研究为酒精性肝病的防治提供了新的治疗靶点和策略。