

45,X/46,XY 嵌合体患儿的临床特征及外科治疗分析



全文二维码

彭柳成 陈毅夫 童方运 殷波 赵天望 胡建军

中南大学湘雅医学院附属儿童医院(湖南省儿童医院)泌尿外科,长沙 410007

通信作者:赵天望,Email:yw508@sina.com

【摘要】 目的 分析 45,X/46,XY 嵌合体患儿的临床资料,总结其临床特征并探讨其性腺及残留苗勒氏管组织的外科治疗方法。**方法** 本研究为回顾性研究,以 2011 年 3 月至 2023 年 7 月就诊于湖南省儿童医院泌尿外科、核型为 45,X/46,XY 嵌合体患儿为研究对象,患儿均行人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin,HCG)刺激试验、腹腔镜探查、膀胱镜探查及双侧性腺活检术;经过多学科联合会诊(multidisciplinary team,MDT),部分患儿行性腺切除及外阴整形手术。收集患儿临床、实验室检查结果以及随访特征等资料。**结果** 本研究共纳入 23 例 45,X/46,XY 嵌合体患儿,初诊年龄为 1 岁 4 个月(10 个月,11 岁 11 个月)。8 例患儿出生后社会性别为女性,且都保持女性性别抚养,外部男性化评分(external masculinization score,EMS)为 1(0,3)分。15 例出生后社会性别为男性,11 例保持男性性别抚养,EMS 为 4.5(2.7,8.4)分;4 例按中性性别抚养,EMS 为 3.7(3.0,8.6)分。性染色体结构异常($B=3.499, \beta=0.555, P=0.019$)是生殖器异常的严重程度的影响因素,嵌合比例($B=-3.454, \beta=-0.297, P=0.189$)和 HCG 刺激试验($B=0.162, \beta=0.051, P=0.800$)均不是生殖器异常严重程度的影响因素。按性腺类型分类:完全性性腺发育不良 3 例,混合性性腺发育不良 12 例,部分性腺发育不良 6 例,双侧正常睾丸 1 例,卵睾型性发育异常(differences of sex development,DSD)1 例。8 例患儿选择维持女性性别抚养,其中 3 例接受了双侧性腺切除和生殖器整形手术。11 例选择维持男性性别抚养的患儿,其中 4 例混合性性腺发育不良的患儿接受了单侧条纹性腺切除术,1 例部分性腺发育不良的患儿接受了单侧发育不良睾丸切除术,1 例卵睾型 DSD 患儿接受了右侧卵巢切除术。在随访期间,有 2 例患儿自发进入了青春期。13 例患儿接受了生殖器整形手术,其中 9 例保留了子宫和阴道结构,未出现任何并发症。**结论** 尿道下裂合并隐睾症和残留苗勒氏管结构是 45,X/46,XY 嵌合体患儿的常见表型,应在进行全面评估后谨慎选择性别,同时可考虑对部分患者进行生殖器整形手术。对于选择男性性别的儿童,可保留苗勒氏管结构。

【关键词】 45,X/46,XY; 性发育异常; 性腺; 苗勒氏管; 外科手术; 儿童

基金项目: 临床医疗技术创新引导项目(2021SK50525);湖南省儿童泌尿生殖疾病临床医学研究中心(2021SK4017)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202407003-008

Clinical characteristics and surgical treatment analysis of children with 45,X/46,XY mosaicism

Peng Liucheng, Chen Yifu, Tong Fangyun, Yin Bo, Zhao Yaowang, Hu Jianjun

Department of Urology, Affiliated Children's Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410007, China

Corresponding author: Zhao Yaowang, Email: yw508@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical data of children with 45,X/46,XY mosaicism, summarize their clinical characteristics, and explore surgical treatment methods for their gonads and residual Müllerian duct tissue. **Methods** This study is a retrospective analysis of children diagnosed with 45,X/46,XY mosaicism at the Department of Urology, Hunan Children's Hospital, from March 2011 to July 2023. Clinical and laboratory examination results, as well as follow-up data, were collected and analyzed. All patients underwent human chorionic gonadotrophin (HCG) stimulation tests, laparoscopic exploration, cystoscopy, and bilateral gonadal biopsies. After a multidisciplinary team (MDT) consultation, some patients underwent gonadal excision and vulvar

reconstructive surgery. **Results** A total of 23 children with 45,X/46,XY mosaicism were included in this study, with an average initial diagnosis age of 1 year and 4 months (ranging from 10 months to 11 years and 11 months). 8 patients were assigned female at birth and were raised as females, with an external masculinisation score (EMS) of 1 (range: 0 to 3). 15 patients were assigned male at birth, with 11 raised as males and an EMS of 4.5 (range: 2.7 to 8.4); 4 patients were raised as gender-neutral, with an EMS of 3.7 (range: 3 to 8.6). Sex chromosome structural abnormalities ($B=3.499$, $\beta=0.555$, $P=0.019$) were the influencing factors for the severity of genital abnormalities, while mosaicism ratio ($B=-3.454$, $\beta=-0.297$, $P=0.189$) and HCG stimulation test ($B=0.162$, $\beta=0.051$, $P=0.800$) were not influencing factors for the severity of genital abnormalities. According to gonadal types, there were 3 cases of complete gonadal dysgenesis, 12 cases of mixed gonadal dysgenesis, 6 cases of partial gonadal dysgenesis, 1 case of bilateral normal testes, and 1 case of ovotesticular differences of sex development (DSD). 8 children chose to maintain female gender identity, of which 3 underwent bilateral gonadectomy and genital reconstruction surgery. 11 children chose to maintain male gender identity, including 4 with mixed gonadal dysgenesis who underwent unilateral testicular excision, 1 with partial gonadal dysgenesis who underwent unilateral dysplastic testis excision, and 1 ovotesticular DSD patient who underwent right ovary excision. During follow-up, 2 patients spontaneously entered puberty. 13 patients underwent genital reconstruction surgery, and 9 of them retained their uterine and vaginal structures, with no complications reported. **Conclusions** Hypospadias combined with cryptorchidism and residual Müllerian duct structures are common phenotypes in children with 45,X/46,XY mosaicism. Gender assignment should be made cautiously after comprehensive evaluation, and genital reconstruction surgery may be considered for some patients. For children assigned male gender, retaining Müllerian duct structures is possible.

[Key words] 45,X/46,XY; Differences of Sex Development; Gonads; Müllerian Duct; Surgical Procedures; Operative; Child

Fund program: Hunan Provincial Clinical Medical Technology Innovation Guidance Project (2021SK50525); Clinical Medicine Research Center for Pediatric Urogenital Diseases in Hunan Province (2021SK4017)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202407003-008

45,X/46,XY 嵌合体及其变体是一种罕见的性染色体异常,每 10 000 例活产儿中约有 1.7 例^[1]。这种染色体组成是由于受精卵细胞在分裂和繁殖过程中出现错误,导致正常或结构异常的 Y 染色体缺失,从而使遗传信息不同的细胞存活下来,形成 45,X/46,XY 嵌合体^[2]。性发育异常(differences of sex development, DSD)是一组非常复杂的疾病,其特征是染色体、性腺和表型性别发育的先天异常或不匹配。2006 年芝加哥会议达成共识,提出对 DSD 进行分类,根据核型 45,X/46,XY 嵌合体被归类为性染色体异常 DSD^[3]。45,X/46,XY 嵌合体患儿的临床表型差异很大,既有典型特纳综合征(Turner syndrome, TS)合并条纹性腺的女性表型,也有由一个条纹性腺和一个发育不良睾丸或两个发育不良睾丸(或卵巢)引起的生殖器模糊表型,还有睾丸组织学正常的正常男性表型,后者往往患有不育症^[4]。DSD 的诊断和治疗也相对复杂,目前还没有关于 45,X/46,XY 嵌合体性腺和苗勒氏管残留组织手术治疗的报道。本研究回顾性分析了 45,X/46,XY 嵌合体患儿的临床资料,总结其临床特点,并初步探

讨了性腺和苗勒氏管残留组织的手术处理方法。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析 2011 年 3 月至 2023 年 7 月在湖南省儿童医院泌尿外科就诊的 23 例 45,X/46,XY 嵌合体患儿资料。纳入标准:①外周血染色体核型分析为 45,X/46,XY;②在本院泌尿外科住院并接受手术治疗;③参加 DSD 多学科联合会诊(multidisciplinary team, MDT)讨论。排除标准:①门诊病人,未接受住院治疗;②存在手术禁忌证;③临床资料不完整。收集患儿的临床、实验室检查结果以及随访特征,包括以下信息:初诊年龄,主诉,核型,抚养性别,外部男性化评分(external masculinization score, EMS),HCG 刺激试验,手术年龄,性腺组织学以及最后一次随访时的年龄、身高和术后并发症^[5]。

DSD 的 MDT 由儿童内分泌科、泌尿外科、病理科、放射科、遗传科、心理科和医院伦理科专家组成,以确保治疗的标准化。本研究所有病例都进行了

MDT 讨论,均接受了人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin,HCG)刺激试验、腹腔镜探查、膀胱镜检查 and 双侧性腺活检。23 例患儿行上述检查和性腺活检的年龄为 10 个月至 16 岁 3 个月。患儿监护人均知情同意并签署知情同意书,并通过湖南省儿童医院伦理委员会审批(HCHLL-2024-350)。

二、测量方法

1. 染色体核型分析 通过对外周血淋巴细胞进行核型分析,确诊为 45,X/46,XY 嵌合型。所有核型均由同一位经验丰富的临床遗传科医师审核,组织学标本和报告由同一位资深病理科医师审核。根据性腺活检结果,可将性腺分为条纹性腺、卵辜、卵巢、发育不良辜丸和正常辜丸。①条纹性腺:没有原始卵泡或其他生殖细胞或结构,只有卵巢型间质。②卵辜:组织学上同时存在生精小管和含卵母细胞的卵泡,且有明确的辜丸和卵巢组织的分离区域,只存在卵巢样纤维间质而无卵泡则不足以诊断。③发育不良辜丸:辜丸结构异常,伴有卵巢型性腺间质^[6]。根据性腺活检结果,可将 DSD 患儿分为部分性腺发育不良(partial gonadal dysgenesis, PGD)、混合性腺发育不良(mixed gonadal dysgenesis, MGD)、完全性腺发育不良(complete gonadal dysgenesis, CGD)、正常形态辜丸和卵辜型 DSD(ovotesticular DSD, OTDSD)。

2. HCG 刺激试验 采用 3 天短期试验方案:根据年龄调整 HCG 剂量,HCG 500~1 500 IU/d,每天肌肉注射 HCG 一次,持续 3 天^[7]。 ΔT 是指 HCG 刺激前后睾酮水平的差异。 $\Delta T > 1$ ng/mL 为正常反应,判定为 HCG 刺激试验阳性; $\Delta T < 1$ ng/mL 为低反应,判定为部分阳性;无增加判定为阴性。

三、统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;分类变量以频数和百分比表示。由于本研究中所有患儿的 EMS 均服从正态分布,故采用多元线性回归模型探讨 EMS 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料分析

本研究共纳入 23 例 45,X/46,XY 嵌合体患儿,初诊年龄为 1 岁 4 个月(10 个月,11 岁 11 个月)。社会性别女 8 例,社会性别男 15 例。社会性别女性

患儿多因阴蒂增大或身材矮小而就诊,其中 1 例因乳房未发育就诊。社会性别男性 15 例中,有 1 例因右侧隐睾合并右侧腹股沟疝就诊,术中发现右侧性腺异常;14 例因外阴外观异常、尿道口位置异常就诊,有不同程度的尿道下裂(1 例阴茎型、5 例阴囊型、8 例会阴型),其中 8 例合并隐睾。1 例社会性别女性患儿具有 TS 的特殊外貌(身材矮小、皮肤黑痣、眼距宽、肘外翻),1 例社会性别男性患儿患有马蹄肾畸形。

二、EMS 的多因素线性回归分析

23 例 45,X/46,XY 嵌合型患儿的 EMS 为 (4.09 ± 2.83) 分。HCG 刺激试验呈阳性 16 例,部分阳性 1 例,呈阴性 6 例。以 EMS 为因变量,以外周血淋巴细胞嵌合比例(45X 比例)、性染色体结构异常和 HCG 刺激试验结果为自变量,构建了多元线性回归方程。结果发现,性染色体结构异常($B = 3.499, \beta = 0.555, P = 0.019$)是生殖器异常的严重程度的影响因素,嵌合比例($B = -3.454, \beta = -0.297, P = 0.189$)和 HCG 刺激试验($B = 0.162, \beta = 0.051, P = 0.800$)均不是生殖器异常严重程度的影响因素。线性回归方程: $Y = 4.182 - 3.454X_1 + 3.499X_2 + 0.162X_3$ 。

三、性腺及残留苗勒氏管组织的外科治疗

如表 1 所示,按性腺类型分类,可分为完全性性腺发育不良 33 例,混合性性腺发育不良 12 例,部分性腺发育不良 6 例,双侧正常辜丸 1 例,卵辜型 DSD 1 例。1~4 号为 MGD,5~7 号为 CGD 的 TS 患儿,8 号为 PGD。患儿父母均选择保持女性性别抚养,EMS 为 1(0,3)分。其中 3 例接受了手术治疗,包括双侧性腺切除术、保留阴道和幼稚子宫、阴蒂成形术和外阴成形术。

15 例选择按男性或中性性别抚养,其中 11 例选择按男性性别抚养,男性性别抚养的儿童 EMS 为 4.5(2.7,8.4)分;4 例按中性性别抚养,中性性别抚养的儿童 EMS 为 3.7(3.0,8.6)分。该 15 例中,有 8 例为 MGD(9~16 号),5 例为 PGD(16~21 号),1 例为双侧正常辜丸(22 号),1 例为 OT DSD(卵辜型)(23 号)。双侧性腺可触及 4 例(4/15),一侧可触及而另一侧不可触及 10 例(10/15),双侧均不可触及的有 1 例(1/15)。9 例(60%)有苗勒氏管结构,6 例(40%)无苗勒氏管结构。

4 例 MGD 患儿(9 号、11 号、14 号、15 号)选择保持男性性别抚养,接受了条纹性腺切除术和发育

表 1 23 例 45,X/46,XY 嵌合体患儿的性腺类型及外科治疗

Table 1 Gonadal types and surgical treatments in 23 children with 45,X/46,XY chimerism

病例 序号	初诊 年龄	染色体 核型	性腺位置	性腺活检	性腺 切除手术	性腺切除 手术年龄	阴道 长度	子宫	生殖器 手术	生殖器 手术年龄
1	10 个月	45,X[21]/46,XY[69]	L:腹腔 R:腹腔	L:条纹性腺 R:发育不良睾丸	L: + R: +	3 岁 9 个月	3.5 cm	幼稚 子宫	阴 蒂 及 外 阴 整形	3 岁 9 个月
2	10 个月	45,X[65]/46,XY[37]	L:腹腔 R:腹腔	L:条纹性腺 R:发育不良睾丸	L: + R: +	1 岁	4 cm	无	\	\
3	1 岁 9 个月	45,X[23]/46,XY[77]	L:腹腔 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹性腺	L: + R: +	2 岁 6 个月	4 cm	无	阴 蒂 及 外 阴 整形	2 岁 6 个月
4	5 岁 1 个月	45,X[16]/46,XY[84]	L:腹腔 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹性腺	L: - R: +	1 岁 2 个月	6 cm	幼稚 子宫	\	\
5	10 岁 10 个月	45,X[14]/46,XY[36]	L:腹腔 R:腹腔	L:条纹性腺 R:条纹性腺	L: - R: -	\	4 cm	幼稚 子宫	\	\
6	10 岁 11 个月	45,X[35]/46,XY[5]	L:腹腔 R:腹腔	L:条纹性腺 R:条纹性腺	L: + R: +	10 岁 11 个月	7 cm	幼稚 子宫	\	\
7	12 岁 1 个月	45,X[7]/46,XY[53]	L:腹腔 R:腹腔	L:条纹性腺 R:条纹性腺	L: + R: +	12 岁 7 个月	5 cm	幼稚 子宫	\	\
8	16 岁 3 个月	45,X[43]/46,XY[12]	L:腹腔 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: + R: +	16 岁 5 个月	11 cm	幼稚 子宫	阴 蒂 及 外 阴 整形	16 岁 5 个月
9	3 岁 3 个月	45,X[11]/46,X,-Y, +mar[14]	L:腹股沟 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹	L: - R: +	3 岁 11 个月	7 cm	幼稚 子宫	子宫及阴道切 除尿道成形	4 岁 11 个月
10*	1 岁 4 个月	45,X[14]/46,X,+mar [16]/46,XY[20]	L:腹腔 R:腹股沟	L:条纹 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	无阴道	无	\	\
11	1 岁 1 个月	45,X[16]/46,XY[34]	L:阴囊 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹	L: - R: +	1 岁 7 个月	无阴道	无	\	\
12*	1 岁 1 个月	45,X[47]/46,X,idic (Y)(p11)[5]	L:腹腔 R:阴囊	L:条纹 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	7 cm	幼稚 子宫	\	\
13*	10 个月	45,X[16]/46,X,Yp + [46]	L:阴囊 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹	L: - R: -	\	3 cm	幼稚 子宫	\	\
14	1 岁	45,X[23]/46,XY[36]	L:腹腔 R:腹股沟	L:条纹 R:发育不良睾丸	L: + R: -	1 岁	7 cm	无	尿道成形及外 阴整形	1 岁 8 个月
15	1 岁 2 个月	45,X[12]/46,XY[18]	L:腹腔 R:腹股沟	L:条纹 R:发育不良睾丸	L: + R: -	1 岁 2 个月	7 cm	幼稚 子宫	子宫及阴道切 除尿道成形	3 岁 11 个月
16*	1 岁 5 个月	45X[19]/46XY[31]	L:腹腔 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:条纹	L: - R: -	\	3 cm	无	\	\
17	1 岁 2 个月	45,X[15]/46,XY[127]	L:阴囊 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: - R: +	3 岁 6 个月	6.5 cm	有	阴道子宫切除 及尿道成形	4 岁 5 个月
18	1 岁 4 个月	45,X[8]/46,XY[72]	L:阴囊 R:阴囊	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	4 cm	无	尿道成形及外 阴整形	2 岁 4 个月
19	1 岁 3 个月	45,X[27]/46,X,Yqh - [9]	L:阴囊 R:阴囊	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	无阴道	无	尿道成形及外 阴整形	1 岁 10 个月
20	1 岁 6 个月	45,X[14]/46,XY[52]	L:阴囊 R:阴囊	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	无阴道	无	尿道成形及外 阴整形	2 岁 3 个月
21	5 岁 4 个月	45,X[18]/46,XY[41]	L:阴囊 R:阴囊	L:发育不良睾丸 R:发育不良睾丸	L: - R: -	\	4 cm	无	尿道成形及外 阴整形	5 岁 9 个月
22	3 岁 2 个月	45,X[24]/46,X,psu dic (Y(p11))[26]	L:阴囊 R:腹股沟	L:睾丸 R:睾丸	L: - R: -	\	无阴道	无	尿道成形及外 阴整形	3 岁 6 个月
23	1 岁 3 个月	45,X[18]/46,XY[32]	L:阴囊 R:腹腔	L:发育不良睾丸 R:卵巢	L: - R: +	2 岁 5 个月	无阴道	无	尿道成形及外 阴整形	3 岁 8 个月

注 L:左侧;R:右侧;+:切除性腺,-:未切除性腺;*按中性性别抚养

不良睾丸切除术。9 号患儿的幼稚子宫和阴道被切除,14 号和 15 号患儿的保留了阴道结构。5 例 PGD 患儿均保持男性性别抚养,并接受了睾丸下降固定术、尿道下裂修复术和外阴整形术。其中 17 号切除了右侧腹腔型睾丸、幼稚子宫和阴道结构;18 号、21 号患儿保留了阴道结构。22 号患儿双侧性腺为正常睾丸,且无苗勒氏管结构,选择维持男性性别抚养,仅行尿道下裂修复术。23 号患儿为一侧卵巢一侧睾丸的 OTDSD,无苗勒氏管结构,选择维持男性性别抚养,行右侧卵巢切除、尿道下裂修复及外阴整形术。

21 号患儿术前 B 超提示左侧睾丸内可见一混合回声结节,大小约 11 mm × 7 mm,边界不清,形态欠规则,内回声欠均匀,考虑内胚窦瘤或血管瘤可能。术后性腺活检结果提示左侧性腺活检结果提示镜下可见小灶生精小管,周围组织中可见异常增生的脉管结构。

四、随访情况

随访时间为 4 年 9 个月(2 年 10 个月,7 年 1 个月),2 例(10 号、22 号)失访。2 例(4 号、9 号)在随访期间自发进入了青春期,其中 4 号患儿正在接受生长激素治疗。18 例患儿仍未进入青春期。

13 例患儿接受了生殖器整形手术,其中 10 例患儿保留了子宫和阴道结构。11 例选择保持男性性别抚养的儿童均接受了尿道下裂修复术,有 4 例患儿术后出现并发症,其中尿道瘘 2 例,尿道狭窄 1 例,尿道憩室 1 例。9 号患儿已行尿道瘘修补术,且首次修复尿道瘘成功。保留子宫和阴道的 6 例女性患儿(1 号、4~8 号)在随访期间没有出现任何相关并发症。15 例男性患儿中,6 例具有苗勒氏管结构,3 例(9 号、15 号、17 号)切除了幼稚子宫和阴道结构。保留了子宫和阴道结构的 3 例男性患儿(12 号、13 号、14 号)在随访期间没有出现任何并发症。

讨 论

45,X/46,XY 嵌合体患者在不同年龄段可表现出不同表型,婴幼儿期及学龄前期患者常表现为外生殖器模糊,青春期患者可能表现为身材矮小和缺乏青春第二性征,成人期患者常伴有不育症^[8]。本研究中,婴幼儿期及学龄前期患者占 82.6%,除 13 号外均表现为外生殖器模糊;青春期患者占 17.4%,主要表现为身材矮小及缺乏第二性征。本研究中最常见的生殖器表型是尿道下裂合并隐睾和残留

苗勒氏管,占 39.1% (9/23),这与其他文献报道的结果一致^[6]。本研究中多数患儿表现出不同程度的尿道下裂,出生后社会性别被认定为男性。而国内另一项研究中,多数患儿表现为 TS 的女性表型^[7]。

早期胚胎细胞分裂发生错误容易导致染色体嵌合。染色体嵌合体的临床表型差异与遗传物质失衡的程度、初始事件发生的时间以及异常细胞在不同组织中的分布有关^[9]。本研究中有 1 例女性患儿具有 TS 的特殊外貌(身材矮小、皮肤黑痣、眼距宽、肘外翻),其 45X 占比达 87.5%。然而,嵌合比例与生殖器异常的严重程度没有显著关联,这与 Chang 等^[2]的研究结果一致。有研究表明,临床表型的异质性除了与不同组织中嵌合的比例相关外,还取决于有无 SRY 基因^[1,10]。有学者认为性腺组织细胞嵌合程度决定了外生殖器的外观^[11]。本研究未开展性腺组织染色体核型分析,关于性腺组织细胞嵌合程度与外生殖器异常的关系有待进一步研究。mar、p+、qh-、idic、psu dic 均为常见的染色体多态类型。既往文献普遍认为,染色体多态性变异所携带的基因较少,不会出现异常和明显的临床表现,但随着研究深入,染色体多态性变异具有遗传性,并且会造成相应的临床表现^[12]。有文献报道 idic(Y)(p11)嵌合病例与表型相关,包括 TS 表现、生殖器畸形、颅面畸形、身材矮小、不完全男性化、男性不育(伴或不伴身材矮小)以及较少见的男性智力低下^[13]。关于性染色体的多态性变异对外生殖器的影响,还有待从分子水平进一步研究。

性激素水平测定是临床诊断 DSD 的基本方法。结合患儿性激素水平,临床检查可初步判断患儿性腺的类型和功能^[14]。HCG 刺激试验可检查睾丸间质细胞功能^[15]。本研究中,PGD 患儿、睾丸正常患儿和部分 MGD 患儿的 HCG 刺激试验阳性,表明睾丸间质细胞功能正常;但 CGD 患儿、OTDSD 患儿和部分 MGD 患儿的 HCG 刺激试验阴性,表明没有睾丸间质细胞或间质细胞功能缺陷。本研究中仅 1 例患儿行 HCG 刺激后睾酮水平升高不明显,提示间质细胞功能缺陷或发育延迟。有文献报道,这类睾丸间质细胞功能缺陷的患儿可能不会出现自发性青春期,需要进行激素替代治疗^[16]。对于接受预防性双侧性腺切除术的女性患儿,需要终生接受激素替代治疗。对于睾丸功能低下的睾丸发育异常综合征和睾丸发育迟缓症患儿,需要定期监测激素水平。

本研究中,8 例选择维持女性性别抚养,11 例选择维持男性性别抚养,4 例选择中性性别抚养。做出决定时患儿年龄为 3 岁 6 个月(10 个月,12 岁 6 个月)。19 例选择保持原有性别抚养的患儿中,1 例青春期患者(8 号)加入了性别决策。82.6%(19/23)的患儿选择保持其初始性别,5~7 号患儿都是青少年,从出生起就按照女性性别抚养,家里的亲戚和朋友都认为他们是女性。孩子们自身的心理性别已经完全形成,现在有强烈的女性性别认同。及早进行性别分配,能为 DSD 儿童带来更多的社会认同感,有助于保护他们的心理健康。儿童时期的性别焦虑症是一种复杂的现象,其特点是出生时被分配的性别与体验到的性别不一致,从而产生有临床意义的痛苦。本研究在随访期间,被抚养为女性或男性的患者均未出现性别焦虑症。

性腺管理是 DSD 治疗的关键组成部分。本研究中有 13 例接受了性腺切除术。性腺切除的平均年龄为 2 岁 6 个月(1 岁,14 岁 1 个月),所有性腺标本均未发现恶性病变。21 号患儿左侧性腺活检提示可见异常增生的脉管结构,术后第 1、3、6 个月复查 B 超,提示左侧睾丸内混合回声结节大小及性质无明显变化。有文献报道,性腺活检或切除时的年龄会影响生殖细胞肿瘤的发病率,早期活检结果为阴性的病例仍有可能发展为性腺生殖细胞肿瘤(gonadal germ cell tumors,GCN)^[17]。此外,性腺的位置对肿瘤发生的风险影响更大,几乎所有发生恶变的性腺都位于腹腔^[11]。本研究将所有未切除的发育不良性腺下降至阴囊,以便监测恶变情况,其中 17 号患儿的右侧睾丸因无法移出腹腔而被切除。早期的研究主张对有条纹性腺的患者行预防性性腺切除术^[18]。芝加哥共识会议后,许多学者建议切除存在 Y 染色体的条纹性腺,保留具有分泌功能的性腺,以利于青春期发育和保护潜在生育能力^[3]。最近的一项多中心研究提出在 45,X/46,XY TS 患者中性腺母细胞瘤(gonad blastoma,GB)的发病率较低(12.8%)。GB 常见于有完整的 Y 染色体的 45,X/46,XY TS 患者,如果存在完整的 Y 染色体或没有残留卵巢功能的条纹性腺,建议早期切除性腺;对于部分有残留卵巢功能的患者,可选择保留性腺^[19]。关于非 TS MGD 患儿的条纹性腺,可考虑将条纹性腺降至腹股沟区或阴囊内,至青春期再重新评估。

国外大多数学者对 DSD 患者实施外阴整形术持保守态度,特别是伦理学专家和社会团队强烈建

议保持性别中立,直至患儿能够完全行使知情同意权后再决定性别并实施外阴整形手术^[20]。然而,这种做法遭到了大多数中国家庭的反对。本研究中,13 例接受了生殖器整形手术。早期性别选择后的生殖器整形手术有以下好处:①术后外生殖器的发育和功能恢复;②减少与异常解剖相关的泌尿系统疾病;③促进个人和社会身份的发展;④避免歧视;⑤帮助父母更好地实现抚养子女的愿望。不过,该方案的优劣需要长期跟踪随访。

部分 45,X/46,XY 嵌合体患儿有残留的苗勒氏管和阴道结构,甚至有幼稚子宫和输卵管结构。在胚胎期,双侧苗勒氏管未融合的头段发育为输卵管,中段及尾段融合部分发育为子宫和阴道上段,与尿生殖窦形成的阴道下段及处女膜相连,形成女性生殖通道^[21]。有研究认为,45,X/46,XY 患儿的苗勒氏管退化不全是由于睾丸支持细胞发育不良或 AMH 受体基因突变所致^[12]。本研究中 1~3 号、5 号、7 号患儿的阴道较短,可在青春期后通过会阴压迫或行阴道成形术形成足够长度(一般认为 > 7 cm)的阴道以满足性生活^[22]。如何处理选择保留男性性别儿童的苗勒氏管和阴道下段残留物尚存在争议。有观点认为,可保留无症状的苗勒氏管结构,如果儿童希望在青春期改变性别,可为外生殖器整形手术提供一条可逆的途径。也有学者建议切除,由于残留的苗勒氏管可能会导致尿道下裂修复术后反复出现泌尿和生殖器感染、周期性血尿和苗勒氏管癌症等并发症^[23]。本研究中保留了子宫和阴道结构的 3 例男性患儿在随访期间未出现任何并发症。

本研究是一项单中心回顾性研究,病例数量较少。患者的选择上存在偏移,只包括外生殖器异常或身材矮小的儿童,而成年男性不育症患者、临床轻度男性化的女性患者未被纳入本研究。儿童接受性腺手术的年龄差异很大,外科医师的主观判断以及儿童家庭的文化差异都是造成 45,X/46,XY 嵌合体患者治疗方案存在个体差异的原因。尽管存在上述局限性,但我们的研究为制定以证据为基础的性腺管理和 45,X/46,XY 嵌合体儿童的手术治疗提供了参考依据。在临床工作中,对每位患者的管理都应因人而异,并应考虑抚养性别的社会适应性,监测生殖细胞肿瘤的发病风险。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 彭柳成、陈毅夫负责研究的设计、实施和起草文稿;童方运、殷波、胡建军负责研究的实施、数据收集及分析;赵天望负责数据质量监管,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Reshmi SC, Miller JL, Deplewski D, et al. Evidence of a mechanism for isodicentric chromosome Y formation in a 45, X/46, X, idic(Y)(p11.31)/46, X, del(Y)(p11.31) mosaic karyotype [J]. *Eur J Med Genet*, 2011, 54(2): 161-164. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.11.002.
- [2] 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.
- [3] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders [J]. *J Pediatr Urol*, 2006, 2(3): 148-162. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- [4] de Andrade JGR, De Angelo Andrade LA, 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. DOI: 10.1515/jpem-2017-0039.
- [5] 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. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x.
- [6] Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, et al. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45, X/46, XY and 45, X/47, XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies [J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(2): 139-144. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.12.012.
- [7] Pan LL, Su Z, Song JM, 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. DOI: 10.1186/s12887-019-1520-9.
- [8] 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. DOI: 10.1210/je.2018-02752.
- [9] Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(12): 3450-3455. DOI: 10.1093/humrep/der310.
- [10] Hsu LY. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases [J]. *Am J Med Genet*, 1994, 53(2): 108-140. DOI: 10.1002/ajmg.1320530204.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.02.009.
- [12] Rovatsos MT, Marchal JA, Romero-Fernández I, et al. Extensive sex chromosome polymorphism of *Microtus thomasi*/*Microtus atticus* species complex associated with cryptic chromosomal rearrangements and independent accumulation of heterochromatin [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2017, 151(4): 198-207. DOI: 10.1159/000477114.
- [13] Alvarez-Nava F, Soto M, Martínez MC, et al. FISH and PCR analyses in three patients with 45, X/46, X, idic(Y) karyotype: clinical and pathologic spectrum [J]. *Ann Genet*, 2003, 46(4): 443-448. DOI: 10.1016/s0003-3995(03)00016-9.
- [14] Juniarto AZ, van der Zwan YG, Santosa A, et al. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(2): 247-257. DOI: 10.1111/cen.13051.
- [15] 中华医学会儿科学分会泌尿外科学组. 性别发育异常中国专家诊疗共识 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(4): 289-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001. Group of Urological Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on disorders of sexual development [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2019, 40(4): 289-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001.
- [16] Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(5): 443-453. DOI: 10.1056/NEJMc1109290.
- [17] McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2014, 2014(1): 4. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-4.
- [18] Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis: perspective derived from a clinicopathologic analysis of twenty-one cases [J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(8): 700-716. DOI: 10.1016/s0046-8177(82)80292-x.
- [19] Karila D, Donadille B, Léger J, et al. Prevalence and characteristics of gonadoblastoma in a retrospective multi-center study with follow-up investigations of 70 patients with Turner syndrome and a 45, X/46, XY karyotype [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(6): 873-881. DOI: 10.1530/eje-22-0593.
- [20] Romao RLP, Salle JLP, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(4): 853-869. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.05.020.
- [21] 朱兰, 陈娜. 女性下生殖道畸形的诊治现状和发展方向 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1): 13-14. DOI: 10.19538/j.fk2021010103. Zhu L, Chen N. Present situation of the diagnosis and treatment of female lower genital malformations and the direction of development [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2021, 37(1): 13-14. DOI: 10.19538/j.fk2021010103.
- [22] Chen N, Pan HX, Luo GN, et al. Clinical characteristics of 1,055 Chinese patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide multicentric study [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(2): 558-565. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.033.
- [23] Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, et al. Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt C): E1084-E1089. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x.

(收稿日期: 2024-07-03)

本文引用格式: 彭柳成, 陈毅夫, 童方运, 等. 45, X/46, XY 嵌合体患儿的临床特征及外科治疗分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23(11): 1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202407003-008.

Citing this article as: Peng LC, Chen YF, Tong FY, et al. Clinical characteristics and surgical treatment analysis of children with 45, X/46, XY mosaicism [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(11): 1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202407003-008.