

1 例 46,X,idic(Y)(P11.2)/45,X/46,XY 并 文献复习

周静 蒋莉 郑珊林 李鸿瑞*

(武汉康圣达医学检验实验室,湖北 武汉 430074)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

人类的性别通常是由性染色体决定的,性染色体决定性腺性别,性腺的性质决定内外生殖器官的表型。性发育异常(disorders of sex development, DSD)是一种先天性异常,表现为性染色体、性腺或性激素水平的不一致^[1],DSD 分为三类,分别是性染色体 DSD、46,XY DSD、46,XX DSD。DSD 具有临床表现和遗传的高度异质性,患病率约患病率约为 1/5500~1/4500^[2],而性染色体嵌合导致的性发育异常发病率为 1.5/10000^[3]。本文报道一例罕见的 46,X,idic(Y)(P11.2)/45,X/46,XY 嵌合型性染色体 DSD,并进行相关文献复习。

1 对象与方法

1.1 研究对象 患儿,社会性别为男性,10 岁,身高 124.3cm,体重 32.85Kg,身材比例匀称,双乳 B 期,乳晕无膨出,乳晕无色素沉着。睾丸 G1 期,容积 3ml,外阴无分泌物,无色素沉着,阴毛 PH1 期,腋毛 A 期。神志清楚,精神好,无特殊面容。心肺听诊无特殊,腹软,无明显运动和智力落后。其父身高 170cm,癫痫。其母身高 150cm,小儿麻痹症。患儿因身材矮小数年,食欲差来医院就诊。

1.2 方法

1.2.1 外周血染色体核型分析 经知情同意,采集患儿肝素抗凝静脉血,在无菌条件下接种于含 20% 小牛血清的外周血淋巴细胞培养基中,置于 5% CO₂ 培养箱 37℃ 条件下培养 72 h,收获前 3 h 加入

终浓度为 10 μg/ml 秋水仙素,常规细胞收获、制片、G 显带及 C 显带。镜下随机选取形态较好的分裂相,进行染色体核型分析,核型描述按照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2020)》。

1.2.2 荧光原位杂交检测 将患儿的外周血标本经低渗、预固定、两次固定后滴片、老化。分别加入红色标记 X 染色体着丝粒区域(DXZ1),绿色标记 Y 染色体长臂 1 区 2 带即 Yq12 的探针(DYZ1)的 X/Y 探针和绿色标记 X 染色体着丝粒区域(DXZ1),红色标记 Y 染色体着丝粒区(DYZ3)的 X/Y 染色体探针,在荧光显微镜下随机分别计数 400 个细胞。

2 结果

2.1 患儿外周血常规培养,G 显带,计数 20 个细胞分裂相,染色体核型为 46,X,idic(Y)(P11.2)[15]/45,X[4]/46,XY[1],见图 1。采用 C 带进行验证,也显示一条结构异常的 Y 染色体,含有 2 个 Yq12 深染的异染色质区,如图 2。

2.2 患者进一步进行 FISH 检测,间期核 FISH 结果汇总分析:800 个细胞中,存在 idic(Y)的细胞为 148 个,比例为 18.5%;仅见一条 X 染色体的细胞为 380 个,比例为 47.5%;正常细胞为 272 个,比例为 34%。如图 3 所示。

3 讨论

Y 染色体对男性发育很重要,因为它包含性别决定基因和精子发生基因等关键基因。Y 染色体的结构异常主要包括双着丝粒 Y 染色体, Y 染色体的

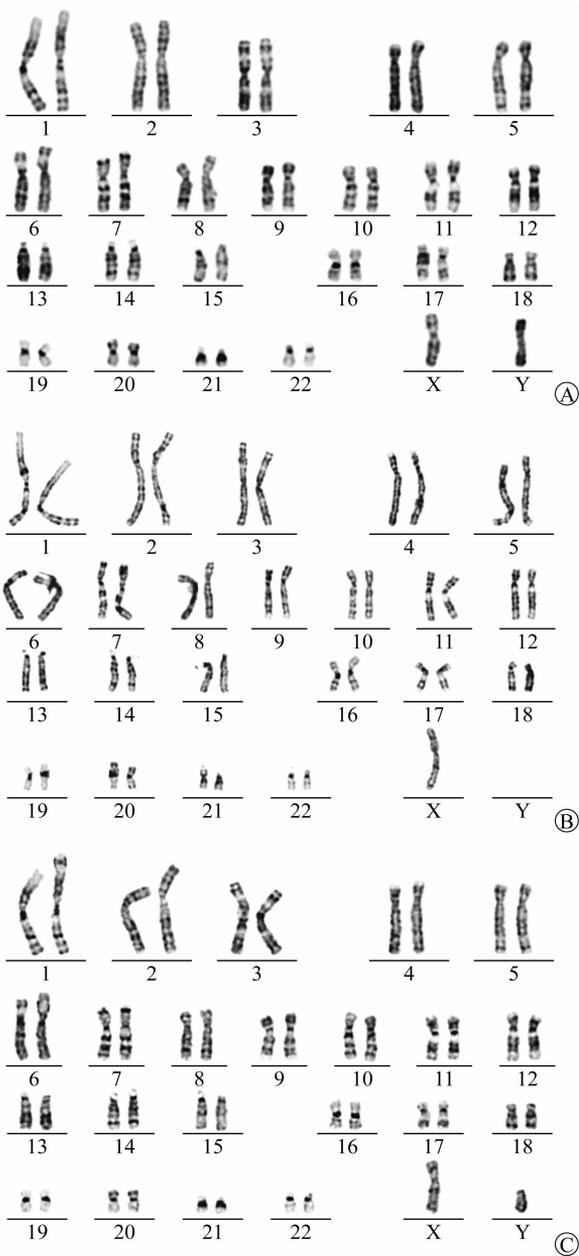


图 1 核型图

A:46,X,idic(Y)(p11.2)[15];B:45,XY[4];C:46,XY[1]。

等臂,Y染色体的缺失,倒位及环状Y染色体等。等臂双着丝粒Y染色体(idic(Y))最早由 Jacobs 等人^[4]发现,是一种较常见的Y染色体结构异常,它的形成机制目前认为是Y姐妹染色单体分开时,在回文序列或反向重复附近发生了断裂,姐妹染色单体发生同源交换后又在断裂处融合,同时丢失一个无着丝粒的片段^[5]。Y染色体发生断裂和融合的位点差异很大^[6],当断裂点发生在短臂时,形成由两条长臂和一部分短臂组成的idc(Y)(p),当断裂点发



图 2 C 显带红色箭头所示为异常的 Y 染色体,有 2 个 Yq12 的深染的异染色质片段。

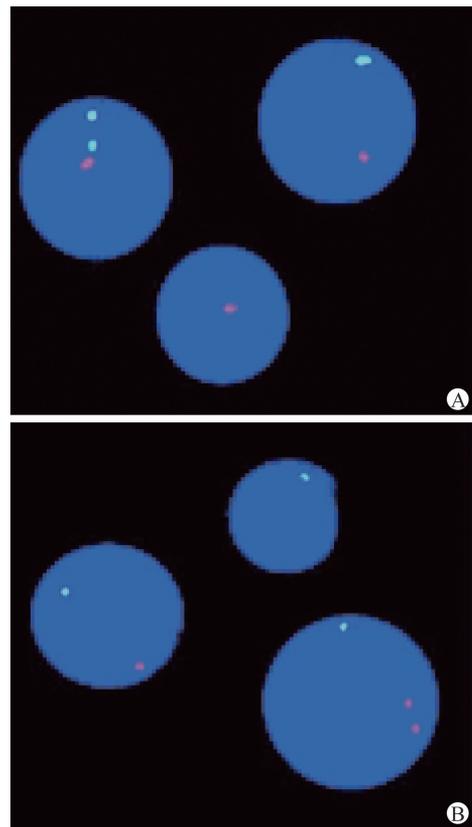


图 3 FISH 结果图

A: 结果为 DXZ1/DYZ1,红色标记 X 染色体着丝粒区域(DXZ1),绿色标记 Y 染色体长臂 1 区 2 带即 Yq12(DYZ1),可见 2 绿 1 红代表 46,X,idic(Y);1 绿 1 红代表 46,XY;1 红代表 45,X;B: 结果为 DXZ1/DYZ3,绿色标记 X 染色体着丝粒区域(DXZ1),红色标记 Y 染色体着丝粒区域(DYZ3),可见 2 红 1 绿代表 46,X,idic(Y);1 绿 1 红代表 46,XY;1 绿代表 45,X。

生在长臂时,形成由两条短臂和部分长臂组成的 idc(Y)(q),含两份 SRY 基因。idic(Y)染色体的断裂点决定维持 Y 染色体的物质,导致 Y 的染色体高度可变的重复和缺失^[7]。idic(Y)由于含有 2 个着丝粒,使细胞分裂时染色体非常不稳定,导致了嵌合核型的发生,其中以 45,X/46,idic(Y)最为常见。

idic(Y)患者具有多种临床表现,如女性特纳综合征,性腺发育不全,男性不育,外生殖器官不明确,身材矮小等。idic(Y)患者的表型取决于 idic(Y)的断裂和融合位点,嵌合的类型、比例及组织细胞的分布等。具体来说,当性腺组织中 idic(Y)细胞的比例更高时,患者的男性表型会更明显;反之,性腺组织中 45,X 细胞的比例更高时,患者的特纳综合征的表型更为明显。

本例患者为一名 10 岁儿童,主要临床的表现为身材矮小,矮小的原因可能是由于 Y 染色体短臂的拟常染色体区域 SHOX 基因单倍体不足导致^[8]。染色体核型分析结合 FISH 检测结果为 800 个细胞中,存在 idic(Y)的细胞为 148 个,比例为 18.5%;仅见一条 X 染色体的细胞为 380 个,比例为 47.5%;正常细胞为 272 个,比例为 34%。

查阅文献,发现 Cemal Ekici 等^[9]报道了一例身材矮小,外生殖器正常的 3 岁男孩核型结果为 mos 45,X[20]/46,X,idic(Y)(p11.32)[29]/46,XY[1],其父母核型正常。Guevarra FM^[10]等报道一名 17 岁青少年在 10 岁时因身材矮小而就诊,检测其核型为 45,X/46,X,idic(Y)(p11),经过 6 年多的重组生长激素治疗后,其身高为 172.5cm。他的临床特征包括二度尿道下裂,特纳综合征等。杨杰等^[11]报道了一例 28 岁伴无精症的已婚男性,外周血染色体核型结果为 46,X,idic(Y)(p11),患者的 SRY 基因和 AZF 基因的 9 个位点均未见缺失。作者推测纯合的 idic(Y)及 SRY 基因的存在维持了该患者男性第二性征基本正常,而患者的无精症推测可能与 Y 染色体短臂末端的拟常染色体区(pseudoautosomal region,PAR1)缺失有关^[12]。

综上所述,核型为 46,X,idic(Y)(P11.2)/45,X/46,XY 的患者一般临床特征为女性特纳综合征,身材矮小,性腺发育不全,男性不育,无精症,外生殖器官不明确,尿道下裂等。由于携带 idic(Y)的患者通常表现复杂,因此长期随访和临床管理非常重要,一旦在受影响的患者中发现 idic(Y),应根据具体情

况进行对症治疗,包括矫形手术和辅以激素替代疗法。

参 考 文 献

- [1] LEE PA, HOUK CP, AHMED SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex[J]. Pediatrics, 2006, 118(2):e488-500.
- [2] LEE PA, NORDENSTRÖM A, HOUK CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(3): 158-180.
- [3] KETHEESWARAN S, ALSBJERG B, CHRISTENSEN P, et al. 45,X/46,XY mosaicism and normozoospermia in a patient with male phenotype[J]. Case Rep Med, 2019, 2019: 2529080.
- [4] JACOBS PA, ROSS A. Structural abnormalities of the Y chromosome in man[J]. Nature, 1966, 210(5034):352-354.
- [5] 王挺,卢建,郭莉,等.嵌合型等臂双着丝粒 Y 染色体一例[J].中华医学遗传学杂志,2022,39(11):1305-1306.
- [6] ROBINSON DO, DALTON P, JACOBS PA, et al. A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with turner syndrome[J]. J Med Genet 1999, 36(4):279-284.
- [7] YANG YANG, WANG HAO. Clinical, cytogenetic, and molecular findings of isodicentric Y chromosomes [J]. Molecular Cytogenetics, 2019, 12:55.
- [8] CATARINA SILVESTRE, JULIETTE DUPONT, ROSARIO SILVEIRA SANTOS, et al. Short Stature on a Boy: Mosaicism with an Isodicentric Y Chromosome [J]. Case Reports in Pediatrics, 2019, 2019:8563095.
- [9] CEMAL EKICI, ZEYNEP ESENER, SELCEN KORKMAZ, et al. A Rare Mosaic Karyotype of 45,X/46,X,psu idic(Y)(p11.32)/46,XY with SHOX Haploinsufficiency, External Male Genitalia, and Short Stature[J]. Sex Dev, 2019, 13(1): 41-46.
- [10] GUEVARRA FM, NIMKARN S, NEW MI, LIN-SU K. Long-term growth hormone therapy in an adolescent boy with 45,X/46,X,idicY(p11) [J]. The Journal of pediatrics, 2009, 155(5):752-755.
- [11] 杨杰,张洲,姜雨婷,等.非嵌合型 46,X,idic(Y)(p11)伴无精症一例[J].中华医学遗传学杂志,2015,32(3):451.
- [12] LEHMANN KJ, KOVAC JR, XU J, et al. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(9):939-942.

(收稿日期:2023-03-01)

编辑:杨颖俊