

胎儿 Y 染色体增多的产前诊断以及遗传咨询

石苇¹ 梁灼健¹ 纪媛君² 刘家柳² 赵馨³ 肖建平³ 骆玉梅⁴ 陈耀勇⁴ 胡芷洋^{1*}

(1. 深圳市人民医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518020; 2. 中山大学附属第一医院 妇产科, 广东 广州 510080; 3. 无锡市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科, 江苏 无锡 214002; 4. 广州医科大学附属第三医院 广东省产科重大疾病重点实验室、广东省高校生殖与遗传重点实验室, 广东 广州 510150)

【摘要】 Y 染色体增多症发生率约 1%, 大多因受精的精子在减数分裂 II 期不分离导致, 少数来自于合子后的有丝分裂错误(嵌合型)。单纯 Y 染色体增多症胎儿的流产风险不高, 结构异常比例升高, 但出生后的临床表型差异极大, 从无症状到畸形、语言运动发育迟缓、社交障碍等。本文结合 4 家医院(深圳市人民医院、中山大学附属第一医院、无锡市妇幼保健院、广州医科大学附属第三医院)实验室诊断的 Y 染色体增多的产前诊断、外周血以及流产病例共 89 例病例以及既往相关文献报道, 对 Y 染色体增多症的产前诊断、临床表型、治疗等进行分析总结, 为产前诊断以及遗传咨询提供依据。

【关键词】 Y 染色体增多; 产前诊断, 遗传咨询

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

47, XYY 是最常见的 Y 染色体增多的核型。多余的 Y84%来自于父亲减数分裂 II 期不分离产生的精子, 16%来自于合子形成后有丝分裂错误, 后者个体核型往往为 46, XY/47, XYY 嵌合^[1]。在文献中报道 47, XYY 发生率约为 1%^[2], 表型既有无特异性症状的男性, 也有行为发育异常、不育的报道。Y 染色体增多对机体发育、功能的影响是多方面的, 表现差异性大, 遗传咨询上有一定的困难。笔者回顾性分析 4 家医院产前诊断中心(深圳市人民医院、中山大学附属第一医院、无锡市妇幼保健院、广州医科大学附属第三医院)Y 染色体增多病例资料, 产前病例包括孕妇年龄、孕产次、生化筛查方案、穿刺指征、妊娠结局, 并通过妇幼信息网登记出生后体检信息以及电话随访等方式, 并随访新生儿出生后体重、身高、社交、语言等情况, 结合既往文献报道, 对 Y 染色体增多的产前诊断以及临床表型进行综述。

1 Y 染色体增多的发生率

据早年的文献报道, 47, XYY 在男性人群中的发生率约为 1%^[2]。笔者所在 4 个产前诊断机构统

计的样本中(未分性别), 产前诊断样本、外周血和流产组织的样本分别为 53 682 例、41 490 例和 3687 例, Y 染色体增多(含嵌合型)的例数分别为 73 例、16 例(含 1 例产前诊断病例产后复核)和 1 例, 发生率在 3 类群体分别为 1.36‰、0.39‰和 0.27‰(具体见表 1)。产前诊断样本的发生率明显高于其他两个样本。自然流产绒毛中, 仅 1 例 XYY 核型, 发生率和外周血样本相近, 即 XYY 胎儿的自然流产风险并不高。

本研究产前诊断病例中发生率和之前的报道相近。曾兰等^[3]总结了 15 156 例孕期羊膜腔穿刺病例, 检出 14 例 47, XYY 和 1 例 48, XXYY(发生率 0.99‰)。然而, 产前诊断标本多来自于孕妇高龄、生化筛查高风险、超声结果异常等, 存在选择偏倚的可能, 不能理解为实际人群中的发生率。利用无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)检出的性染色体数目异常的病例中, XYY 的准确率达 87%~100%^[4-7], 因此利用 NIPT 可大致估计人群中 XYY 的发生率。

然而, 在不同的 NIPT 报道中, 胎儿 Y 染色体增多发生率相差极大^[4-8]。既往研究认为胎儿 Y 染

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.03.004

* 通讯作者: 胡芷洋, E-mail: zyhu321@163.com

染色体增多与双亲年龄无明显相关性^[9,10],但在 NIPT 相关研究中,胎儿 Y 染色体增多症在高龄孕妇群的发生率中似乎高于低龄人群。熊诗诣等^[6]对平均年龄 31.5 岁的 35 823 例成功进行 NIPT 的样本中,仅检出 3 例 XYY(0.08%);意大利的一个单中心研究中对 9985 例平均年龄为 32.5 岁的孕妇血样中仅检出 2 例 XYY(0.2%)^[7]。一个高龄人群占 26.19%、样本量为 8384 例的 NIPT 研究中,发现 8 例 Y 染色体增多胎儿(0.95%)。莫伟英等^[5]对 1345 例 35 岁以上的高龄孕妇进行 NIPT 检查发现 2 例 XYY(1.5%),与产前诊断报道的发生率接近^[3],明显高于前文平均年龄较低的 NIPT 人群研究^[6,7]。通过更多对 NIPT 样本细节的分析,或许可以得出最接近自然界中 Y 染色体增多的发生率以及影响发生率的因子。

嵌合型或更多的 Y 染色体核型的发生率则更低。本研究中,产前样本中的嵌合发生率 0.19%,外周血样本中 0.12%。不孕人群中,Y 染色体增多的比例更高,非嵌合的 XYY 比例可占 2.9%~30.3%^[9,11,12]。

2 Y 染色体增多的产前筛查和产前诊断

笔者所统计的 4 家医院产前确诊的 73 例 Y 染色体增多的病例中,61 例提供了穿刺指征信息。其中,30 例为 NIPT 筛查阳性个案,13 例高龄,15 例唐氏综合征生化筛查(含单项指标)异常,8 例有超声诊断的结构畸形;3 例外周血病例(含 2 例嵌合)中,2 例表型为发育迟缓,其中 1 例合并生育障碍(表 1)。

Y 染色体增多病例结构畸形发生率明显高于普通人群。本研究中,深圳市人民医院产前诊断的 26 例中有 3 例产前超声异常(1 例单侧肾缺如,1 例单侧多囊肾,1 例合并 18-三体的有双侧马蹄内翻足、颈部水囊瘤、双侧脉络丛囊肿、心脏畸形),15 例分娩男婴中 2 例虽产前超声未见异常,出生后发现多指(1 例)和耳前赘生物(1 例)。Spencer 等^[13]总结了 46 例性染色体异常胎儿(其中 2 例 47,XYY)的早孕期颈部透明层(nuchal translucency,NT)和血清学筛查,发现早孕期的 47,XYY 胎儿 NT 均大于

2.0MoM,血清学指标则和参照人群差异不大。也有报道 47,XYY 胎儿在 14 周后的颈部皮肤皱褶(nuchal fold,NF)增厚^[14]。Vaknin 等^[15]总结了 8 年的产前诊断病例,12 例 XYY 中 5 例产前超声结构异常(包括胎儿水肿、颈项透明层增厚、心脏畸形、双侧肾积水、双侧马蹄内翻足)。

随着 NIPT 在产前筛查中的广泛使用,产前检出性染色体异常的概率估计在 0.21%~1.41%^[4-7]。然而几种 NIPT 检测性染色体数目异常中,47,XYY 的真阳性率最高(87%~100%),明显高于 45,X(25%~32.5%),而 47,XXX 和 47,XXY 的真阳性率分别是 50%~100%和 69%~100%^[4-7]。

笔者所在机构确诊的 Y 染色体增多症病例中,以 NIPT 筛查阳性作为产前诊断指征的构成比最高可达 65.4%(深圳市人民医院)。2013 年前,深圳地区 NIPT 价格为 1705 元,自 2013 年开始深圳市将 NIPT 纳入社会医疗保险项目,价格为 1105 元/例,2015 年开始价格降至 855 元/例,2017 年 7 月该项目列入生育保险项目,即享有生育保险的孕妇可以无需自费就可接受该项检查。根据华大基因以及深圳市卫生健康委员会妇幼健康处提供未公开发表的深圳地区数据,2011~2019 年,NIPT 检验人数从每年不足 1000 例升至每年逾 22 万例(图 1)。庞大的基数也影响了 Y 染色体增多症在深圳市人民医院产前诊断病例的比例,在 2010~2014 年间比例为 0.66%,而自 2016 年开始稳定在 2%以上(图 2)。从该中心诊断 Y 染色体增多的病例的构成比变化可看到 NIPT 支付价格对 XYY 产前检出率的影响。

80%的 47,XYY 羊水中甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)高于同孕龄参考值的中位数^[16],但诊断的金标准依旧是核型分析。

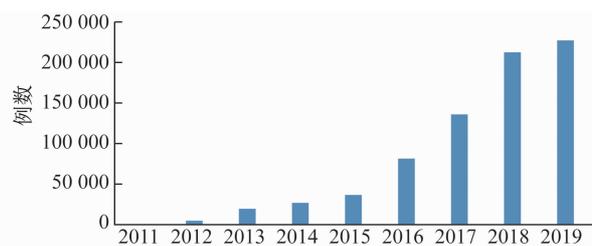


图 1 2011 年至 2019 年深圳地区每年接受 NIPT 检查人数

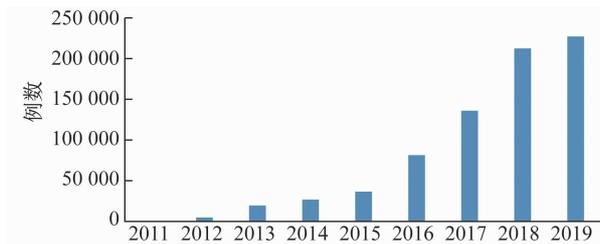


图2 2010年至2019年Y染色体增多症占深圳市人民医院产前诊断病例比例

3 Y染色体增多的临床表现

3.1 XYY的体征 对15例在深圳市人民医院诊断并分娩的Y染色体增多症中的10名孩童父母进行了电话随访以及妇幼信息系统查询患儿体检信息,随访时年龄为10月~6岁,无论身高还是体重均在正常范围内。

和XXY相似,XYY的平均身高较对照组的正常核型男性高^[17],78%的孩子身高高于均值,15%高于平均年龄身高2SD。但这种差异性在6岁以下孩童并不明显^[18],与笔者随访情况一致。大多数病例体重仍在正常范围^[18],也有合并脆性X综合征的XYY病例出现严重向心性肥胖的报道^[19]。

无论乳牙^[20]或恒牙^[21],47,XYY的牙冠均比同龄对照的男性要大,以上颌的牙更明显。一半的患儿肌张力偏低,也有眼距宽、小指弯曲、震颤等表现。Y染色体增多症儿童哮喘痉挛的发生率约13%^[17,18],远高于普通儿童人群的发生率(1%)^[22]。10岁以下孩童的睾丸大小、生殖器发育以及性征发育与正常人群无明显差别,腹股沟斜疝发生率(5.6%)较普通人群高。11岁开始,一半患儿的睾丸体积可达同龄人群睾丸体积均值的2个标准差以上^[18],但也有XYY患者性征发育迟缓或睾丸小的报道^[23]。

3.2 XYY的生育力 利用无创DNA技术普查孕妇及其配偶的研究在29336名丈夫中发现了10例47,XYY(包括1例嵌合型),即该核型在有生育力男性中发生率为0.3%^[24];在不孕人群中,非嵌合的XYY比例可占2.3%~30.3%^[9,11,25]。按目前男性因素占不孕因素的20%计算^[26],即XYY人群中大约2/3不育。尽管XYY不育的风险较46,XY的高

4倍,但生育力明显高于基本无精的XXY^[27,28]。XYY的不孕原因包括少精症(51.9%)、无精症(40.7%)、精索静脉曲张(33.3%)、激素水平异常、睾丸小(29.2%)^[9]等。XYY患者中虽然大多数激素水平正常,但仍有8%左右出现抑制素B低下或FSH升高;XYY患者睾酮水平大多正常或者正常范围内高值,但睾酮值和易激惹行为之间未发现有关联^[18]。

此外,多余的Y在减数分裂中可以引起生精障碍^[29]。如果在减数分裂前丢失多余的Y,则大多数精子核型正常^[11,30]。辅助生育技术的人群中,XYY患者的精子中性染色体和常染色体异常发生率可高达37.23%~37.80%,以XY精子最为常见(16.70%~19.01%),明显高于正常核型的不育男性(1.07%)和生育力正常的对照组(1.04%)^[31]。Xu等^[32]对51名求助辅助生育技术的非嵌合型XYY丈夫受精的433个胚胎用FISH进行植入前性染色体数目检测,仅65.4%的胚胎性染色体信号正常。性染色体数目正常的胚胎中,高质量胚胎比例(66.4%)明显高于无FISH信号(28.6%)或者结果可疑(33.3%)的胚胎。

3.3 XYY的神经系统 XYY的精神健康、社会性表型一直是咨询关注的重点。58%患儿被认为有行为心理问题^[18]。其犯罪行为以及发生认知障碍的比例偏高。笔者所在4家机构的外周血样本中有16例Y染色体增多症患者,3例有表型描述,其中的2例表现为发育迟缓,1例同时合并生育障碍和畸形,1例无特殊。1978年的一个研究对5例XYY的犯罪性精神病院患者进行气脑造影并用断层摄影法检查脑室容积(pneumonencephalogram),发现5例都有单侧或者双侧轻中度侧脑室增宽,4例第三脑室也扩张,1例有后颅窝增宽、第四脑室扩张、小脑偏小,但皮质没有发现明显异常;临床表现上都有身材高大、平均智商86,性格冲动,5例中仅有1例异性恋,轻度精神异常、肌张力低下、癫痫等症状^[33]。利用核磁共振对脑容量进行检测,发现47,XYY的脑容量与正常人差别不大^[34]。

可见XYY和癫痫并发的散在病例报道,而且多种抗癫痫药物无明显疗效^[35,36]。这类患者脑电

图检查显示醒时典型的正中沟、顶、颞叶棘波和非快速动眼相睡眠期85%时间以上持续性棘波,即癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢复合波。患儿可以有广泛的认知障碍、智力发育倒退,易激惹,容易出现攻击性行为问题。既往研究中认为的XYY患者的犯罪倾向和行为问题可能与脑电波的异常相关。

与正常人群或者XXX相比,XYY的语言表达和理解能力明显落后,注意力分散,控制情绪能力、认知情绪能力均较困难^[37]。14%~50%的XYY人群中有自闭症症候群^[38,39],发生率远高于普通人群中的1%~2.6%^[40]。因此有人推测Y染色体上的某些表达与神经皮质发育相关的基因有剂量效应。如编码跨突触细胞黏附分子的NLGN4Y基因在XYY男孩的表达比XY的男孩高,而高NLGN4Y基因表达人群的焦虑、自闭和注意力不集中-过度活跃综合征等症更严重^[41]。Bloy等对6~18岁特发性自闭症人群(62例)、XYY(共25例,其中12例合并自闭症表现)以及正常发育(33例)的男孩进行全面智商测评(full scale intelligent quotient, FSIQ)。不论有无自闭症表现,XYY组的FSIQ评分不仅明显低于正常发育组,也低于特发性自闭症组^[42]。听力诱发电位反应被认为与高级神经功能相关,其反应延迟可能与丘脑皮质白质通路的不典型成熟或不典型突触形成有关。年龄越大的孩子,反应越快^[43]。Bloy等^[42]利用脑磁图听力诱发电位反应检测则发现XYY组的左侧大脑半球反应较对照组慢,但在右侧大脑半球的差别不大,而特发性自闭症患者与对照组的差别则是在右侧大脑半球。

3.4 嵌合体或其他类型的Y染色体增多异常的临床表现 Y染色体增多时还可以同时合并其他的染色体或基因异常,如合并21-三体^[44-46]、合并脆性X综合征^[19]等,出生后的表型往往和异常染色体或基因病一致,除牙齿偏大以外^[47],并未明显表现出其他XYY的表型。也许一方面和部分XYY无明显异常表型有关,一方面也和这些病例报道时,研究对象年龄未到青春期有关。本中心诊断的1例合并18-三体的XYY表现双侧内翻足、法洛四联症、双侧多个脉络丛囊肿、颈部水囊瘤,和18-三体的典型表现吻合。

XYYY和XYYYY在文献中也偶有报道。Y染色体进一步增多往往比XYY有更明显的临床表现。截至2017年,文献共报道了7例XYYYY(包括1例49,XYYYY/48,XYYY和1例47,XYY/48,XYYY/49,XYYYY嵌合)^[48-54]。6例产后的病例均表现为一定程度的智力发育迟缓、轻度颜面异常、四肢或脊柱的骨骼系统发育异常,部分表现为行为易冲动、脊柱裂,2例身高偏高,1例有神经系统结构异常、1例生殖器发育异常^[48];1例产前诊断病例表现为胼胝体发育不良、小脑小、中脑导水管囊肿^[53]。

嵌合其他染色体类型的Y染色体的表型多样,难以根据血液或羊水细胞核型中Y增多细胞的比例去预判表型。Pettenati等^[55]报道了7例45,X/47,XYY病例,其中有2例同时取羊水和脐血检查的产前诊断病例:1例胎儿表现为男性,但羊水中45,X占优势(73%),脐血和睾丸组织中47,XYY占优势(62%~76%);另1例虽然羊水、脐血及胎盘中均45,X占优势(81%~100%),但胎儿生殖器以及性腺表型却均为男性。生后诊断的病例中有一例外周血中47,XYY占90%但表型为女性,取多处上皮细胞检查,发现上皮细胞中45,X为主。Pincheira等报道过1例外周血核型为45,XO(97.5%)/49,XYYYY(1.1%)而表型为男性的嵌合病例^[56]。甚至有外周血核型为46,XY/47,XYY(比例2:1,且表达SRY基因)但表型为身高发育迟缓的女性的个案报道^[57]。即无论样本是羊水、胎盘还是外周血,都无法根据样本中核型的嵌合比例预测表型。

4 肿瘤相关性

表型为女性、核型为含Y染色体嵌合的患者青春期性腺肿瘤发生率明显升高,38.6%为双侧性^[58-60]。对这类患者性腺中活检的染色体检查应该包括Q带染色,如果Y染色体Q带技术显示正常荧光,则性母细胞瘤患病风险增加,荧光区“熄灭”的病例发生性腺肿瘤的风险降低^[61]。即便如此,这部分患者也建议手术切除性腺。

5 治疗与预后

Y染色体增多的病例临床表型多样,相当一部

分因无明显异常表型而未被诊断。对有症状孩子及时进行语言训练以及情绪、行为治疗有助于改善症状。产前诊断 Y 染色体增多的病例父母焦虑程度要比出生后诊断的家长更低^[62], 而且产前诊断 XYY 病例出生后的自闭症的诊断率(11%)也明显低于出生后诊断病例(40%)^[18]。这可能与产前诊断的父母已经在产前接受过咨询、接受孩子以及尽早开始语言、情绪管理培训有关, 另一方面可能也与选择偏倚有关, 即出生后诊断的病例往往由于出现症状后才去做相关检查从而发现为 Y 染色体增多, 而产前未诊断且出生后无症状的 XYY 很可能在出生后漏诊。

综上所述, 血清学筛查、超声诊断以及 NIPT 技术可以用来筛查 Y 染色体增多症, 其中 NIPT 筛查敏感性较高。诊断上, 以细胞核型分析为准, 如有嵌合, 临床表型可与产前诊断的优势核型不一致。大多数患者自少年期开始较同龄人高, 牙齿偏大, 易患哮喘和腹股沟斜疝发生率偏高, 不育风险较普通人群高 4 倍, 形成正常胚胎的比例偏低, 心理和行为能力异常发生率高于普通人群。对于语言发育迟缓、过度活跃、注意力不集中的语言社交障碍患儿, 如能及早进行核型分析, 识别病因、开展语言训练、定期随访追踪体检, 包括脑电图等检查, 有助于及时诊断并改善预后。

表 1 4 个产前诊断中心外周血以及产前诊断 Y 染色体增多症病例的情况(例)

	外周血病例				产前诊断病例							妊娠结局	
	例数	核型		临床表现	例数	核型		穿刺指征			活胎分娩	妊娠结局	
		完全型	嵌合			完全型	嵌合	生化筛查 高风险/ 高龄	超声畸形/ 软指标 异常	NIPT		引产	失访
深圳市人民医院	1656	0	0	/	16 898	26*	0	13/5	3/2	17	15	11	0
中山大学附属第一医院	5746	0	2(含 1 例产前诊断复查)	1(发育迟缓)	16 257	16	4	2/5	2	6(2 例超声异常)	10(3 例嵌合)	8	2(含 1 例嵌合)
无锡市妇幼保健院	2480	1	0	1(畸形、发育迟缓, 生育障碍)	11 973	14	1	0/3	3	7	6	7	2
广州医科大学附属第三医院	31 608	11	2	(未提供)	8554	7	5		(未提供)			(未提供)	

注: * 含 2 例 48,XXYY 和 1 例 48,XYY,+18。

参 考 文 献

[1] ROBINSON DO, JACOBS PA. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47, XYY karyotype[J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(12):2205-2209.

[2] HOOK EB. Behavioral implications of the human XYY genotype[J]. Science, 1973, 179(4069):139-150.

[3] 曾兰, 邓光明, 邓艺, 等. 15156 例孕中期和孕晚期高危孕妇羊水细胞染色体核型分析[J]. 四川医学, 2020, 41(1): 62-65.

[4] SUOF, WANG C, LIU T, et al. Non-invasive prenatal testing in detecting sex chromosome aneuploidy: A large-scale study in Xuzhou area of China[J]. Clin Chim Acta, 2018, 481:139-141.

[5] 莫伟英, 张鹏, 李友琼, 等. 高龄孕产妇无创 DNA 产前诊断的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(6): 541-543.

[6] 熊诗诣, 杨颖俊, 陈建平, 等. 35827 例单胎无创产前检测性染色体非整倍体病例的产前诊断及妊娠选择[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 1(21):18-23.

[7] MARGIOTTI K, CESTA A, DELLO RUSSO C, et al. Cell-free DNA screening for sex chromosomal aneuploidies in 9985 pregnancies: Italian single experience[J]. BMC Res Notes, 2020, 13(1):167.

[8] ZHANG B, LU BY, YU B, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood[J]. J Int Med Res, 2017, 45(2):621-630.

[9] BORJIAN BOROUJENI P, SABBAGHIAN M, VOSOUGH DIZAJI A, et al. Clinical aspects of infertile 47, XYY patients: a retrospective study[J]. Hum Fertil (Camb), 2019, 22(2):88-93.

[10] 雷雨, 董旻岳. 孕妇年龄影响胎儿性染色体非整倍体风险[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(4):409-413.

[11] EL-DAHTORY F, ELSHEIKHA HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47, XYY: four case reports

- [J]. *Cases J*, 2009,2(1):28.
- [12] GRIFFIN DK, FINCH KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2005,8(1):19-26.
- [13] SPENCER K, TUL N, NICOLAIDES KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester[J]. *Prenat Diagn*, 2000,20(5):390-394.
- [14] BENACERRAF BR, LABODA LA, FRIGOLETTO FD. Thickened nuchal fold in fetuses not at risk for aneuploidy[J]. *Radiology*, 1992,184(1):239-242.
- [15] VAKNIN Z, REISH O, BEN-AMI I, et al. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2008,23(1):76-81.
- [16] CRANDALL BF, MATSUMOTO M, PERDUE S. Amniotic fluid-AFP in Down syndrome and other chromosome abnormalities[J]. *Prenat Diagn*, 1988,8(4):255-262.
- [17] ROSS JL, ROELTGEN DP, KUSHNER H, et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome[J]. *Pediatrics*, 2012,129(4):769-778.
- [18] BARDSLEY MZ, KOWAL K, LEVY C, et al. 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment[J]. *J Pediatr*, 2013,163(4):1085-1094.
- [19] STALKER HJ, KELLER KL, GRAY BA, et al. Concurrence of fragile X syndrome and 47,XYY in an individual with a Prader-Willi-like phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2003,116A(2):176-178.
- [20] ALVESALO L, KARI M. Sizes of deciduous teeth in 47,XYY males[J]. *Am J Hum Genet*, 1977,29(5):486-489.
- [21] PENTINPURO R, PESONEN P, ALVESALO L, et al. Crown heights in the permanent teeth of 47,XYY males[J]. *Acta Odontol Scand*, 2017,75(5):379-385.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011,60(17):547-552.
- [23] NEGM E, TUCH BE. Benefit of routine testicular examination: hypogonadism in a person with 47XYY[J]. *Intern Med J*, 2018,48(2):221-222.
- [24] SAMANGO-SPROUSE C, KIRKIZLAR E, HALL MP, et al. Incidence of X and Y chromosomal aneuploidy in a large child bearing population [J]. *PLoS One*, 2016,11(8):e0161045.
- [25] ALHALABI M, KENJ M, MONEM F, et al. High prevalence of genetic abnormalities in Middle Eastern patients with idiopathic non-obstructive azoospermia [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013,30(6):799-805.
- [26] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015,103(3):e18-25.
- [27] GEKAS J, THEPOT F, TURLEAU C, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men[J]. *Hum Reprod*, 2001,16(1):82-90.
- [28] YOSHIDA A, MIURA K, SHIRAI M. Cytogenetic survey of 1,007 infertile males[J]. *Urol Int*, 1997,58(3):166-176.
- [29] MILAZZO JP, RIVES N, MOUSSET-SIMÉON N, et al. Chromosome constitution and apoptosis of immature germ cells present in sperm of two 47,XYY infertile males[J]. *Hum Reprod*, 2006,21(7):1749-1758.
- [30] KIM IW, KHADILKAR AC, KO EY, et al. 47,XYY syndrome and male infertility[J]. *Rev Urol*, 2013,15(4):188-196.
- [31] GONZALEZ-MERINO E, HANS C, ABRAMOWICZ M, et al. Aneuploidy study in sperm and preimplantation embryos from nonmosaic 47,XYY men[J]. *Fertil Steril*, 2007,88(3):600-606.
- [32] XU C, ZHANG FF, LI HC, et al. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis cycles by fluorescent in situ hybridization of infertile males with nonmosaic 47,XYY syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018,131(15):1808-1812.
- [33] HAKOLA HP, IIVANAINEN M. Pneumoencephalographic and clinical findings of the XYY syndrome[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1978,58(4):360-370.
- [34] WARWICK MM, DOODY GA, LAWRIE SM, et al. Volumetric magnetic resonance imaging study of the brain in subjects with sex chromosome aneuploidies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999,66(5):628-632.
- [35] VERRI AP, GALIMBERTI CA, PERUCCA P, et al. Psychotic disorder and focal epilepsy in a left-handed patient with chromosome XYY abnormality[J]. *Genet Couns*, 2008,19(4):373-379.
- [36] CIANCI V, FERLAZZO E, DE MARTINO G, et al. Continuous spikes and waves during slow sleep in a child with karyotype 47,XYY[J]. *Epileptic Disord*, 2014,16(2):223-226.
- [37] URBANUS E, VAN RIJN S, SWAAB H. A review of neurocognitive functioning of children with sex chromosome

- trisomies; Identifying targets for early intervention[J]. *Clin Genet*, 2020,97(1):156-167.
- [38] TARTAGLIA NR, WILSON R, MILLER JS, et al. Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XYYY [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2017,38(3):197-207.
- [39] JOSEPH L, FARMER C, CHLEBOWSKI C, et al. Characterization of autism spectrum disorder and neurodevelopmental profiles in youth with XYY syndrome [J]. *J Neurodev Disord*, 2018,10(1): 30.
- [40] BAIO J, WIGGINS L, CHRISTENSEN DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018,67(6): 1-23.
- [41] ROSS JL, TARTAGLIA N, MERRY DE, et al. Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features [J]. *Genes Brain Behav*, 2015,14(2):137-144.
- [42] BLOY L, KU M, EDGAR JC, et al. Auditory evoked response delays in children with 47, XYY syndrome [J]. *Neuroreport*, 2019,30(7):504-509.
- [43] ROBERTS TP, LANZA MR, DELL J, et al. Maturation differences in thalamocortical white matter microstructure and auditory evoked response latencies in autism spectrum disorders [J]. *Brain Res*, 2013,1537:79-85.
- [44] GOLLOP TR, NACCACHE NF, AULER-BITTENCOURT E, et al. Prenatal diagnosis of 48, XYY, +21 ascertained through ultrasound anomalies [J]. *Am J Med Genet*, 1991,39(1):76-77.
- [45] PARMAR RC, MURANJAN MN, SWAMI S. Trisomy 21 with XYY [J]. *Indian J Pediatr*, 2002,69(11):979-981. DOI: 10.1007/bf02726018.
- [46] STEVENS J, LIN A, GETTIG E, et al. Another case of prenatally diagnosed 48, XYY, +21 [J]. *Am J Med Genet*, 1995,55(4):509-511.
- [47] TOWNSEND G. Dentition of a 48, XYY, +21 male [J]. *Hum Genet*, 1982, 61 (3): 267-268. DOI: 10.1007/bf00296458.
- [48] PAOLONI-GIACOBINO A, LESPINASSE J. Chromosome Y polysomy: a non-mosaic 49, XYYYYY case [J]. *Clin Dysmorphol*, 2007,16(1):65-66.
- [49] SIROTA L, ZLOTOGORA Y, SHABTAI F, et al. 49, XYYYYY. A case report [J]. *Clin Genet*, 1981,19(2): 87-93.
- [50] PLAUCHU H, CHARRIN C, KOSSMANN JC. The 49, XYYYYY syndrome: apropos of a case detected at birth and followed for 2 1/2 years [J]. *J Genet Hum*, 1984,32(4): 299-306.
- [51] NOËL B, BÉNÉZECH M, BOUZON MT, et al. A 7-year-old boy with 49, XYYYYY syndrome [J]. *Ann Genet*, 1988,31(2):111-116.
- [52] SHANSKE A, SACHMECHI I, PATEL DK, et al. An adult with 49, XYYYYY karyotype: case report and endocrine studies [J]. *Am J Med Genet*, 1998,80(2): 103-106.
- [53] FREY-MAHN G, BEHRENDT G, GEIGER K, et al. Y chromosomal polysomy: a unique case of 49, XYYYYY in amniotic fluid cells [J]. *Am J Med Genet A*, 2003,118A(2): 184-186.
- [54] GIGLIANI F, GABELLINI P, MARCUCCI L, et al. Peculiar mosaicism 47, XYY/48, XYYY/49, XYYYYY in man [J]. *J Genet Hum*, 1980,28(1):47-51.
- [55] PETTENATI MJ, WHEELER M, BARTLETT DJ, et al. 45, X/47, XYY mosaicism: clinical discrepancy between prenatally and postnatally diagnosed cases [J]. *Am J Med Genet*, 1991,39(1):42-47.
- [56] PINCHEIRA JV, BUSTOS-OBREGÓN E, PUMARINO H, et al. 40 XO/49 XYYYYY mosaicism in a male with stigmata of Turner's syndrome [J]. *Clin Genet*, 1983,24(5): 384-388.
- [57] LIU ZH, ZHOU SC, DU JW, et al. A patient with 46, XY/47, XYY karyotype and female phenotype: a case report [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020,20(1):42.
- [58] GIBBONS B, TAN SY, YU CC, et al. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads [J]. *J Paediatr Child Health*, 1999,35(2):210-213.
- [59] FUKUI S, WATANABE M, YOSHINO K. 45, X mosaicism with Y chromosome presenting female phenotype [J]. *J Pediatr Surg*, 2015,50(7):1220-1223.
- [60] TROCHE V, HERNANDEZ E. Neoplasia arising in dysgenetic gonads [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1986,41(2):74-79.
- [61] LUKUSA T, FRYNS JP, VAN DEN BERGHE H. Gonadoblastoma and Y-chromosome fluorescence [J]. *Clin Genet*, 1986,29(4):311-316.
- [62] OPERTO FF, PASTORINO GMG, AMADORI E, et al. Cognitive Profile, Emotional-Behavioral Features, and Parental Stress in Boys With 47, XYY Syndrome [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2019,32(2):87-94.

(收稿日期:2020-12-02)

编辑:熊诗诣