

克氏综合征

赵馨¹ 纪媛君² 王秋明² 骆玉梅³ 陈耀勇³ 胡芷洋⁴ 许曼⁴ 肖建平^{1*}

(1. 无锡市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科, 江苏 无锡 214002; 2. 中山大学附属第一医院 妇产科, 广东 广州 510080; 3. 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; 4. 深圳市人民医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518020)

【摘要】 克氏综合征是男性中常见的一种性染色体异常,通常是由于生殖细胞减数分裂过程中随机发生的 X 染色体不分离造成,具有很强的临床异质性,主要影响患者的内分泌、语言发育和生殖等。许多克氏综合征个体由于无特殊表型终身未得到诊断。无创产前基因检测技术的应用使得产前发现克氏综合征的概率增加,克氏综合征的遗传咨询应重点关注疾病的远期预后。本文对克氏综合征的临床特征、遗传学诊断、发生机制和干预治疗等进行文献综述,以期为克氏综合征的诊断和遗传咨询提供更多依据。

【关键词】 克氏综合征;47,XXY;遗传诊断;干预

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

克氏综合征(Klinefelter syndrome, KS)是指男性中存在多余的 X 染色体导致的疾病,核型一般表现为 47,XXY,是最常见的性染色体非整倍体,新生儿中的发生率约为 1/660^[1,2]。考虑到表型轻微的病例可能未得到诊断,其发生率可能被低估。贯穿 KS 患者一生的特征性症状主要体现在生理和神经发育层面,包括生长、认知发育、内分泌和生殖,异常表现包括高身材、性腺功能减退、男性乳房肥大症、不育、代谢异常等^[3]。克氏综合征具有极强的临床异质性,患者可能有不同程度的认知、社交、行为和学习障碍^[4]。在一些特殊的病例中可能存在不止 1 条多余的 X 染色体,如 48,XXXXY 和 49,XXXXXY,其发生非常罕见,这些患者除了有 47,XXY 患者的临床特征外,通常还具有更严重的智力障碍和骨骼异常等问题^[5]。KS 的遗传咨询倾向于重点关注该疾病的远期预后,包括生长发育、智力情况和健康状况等^[3,6]。

1 临床特征

KS 男性通常睾丸小、睾酮水平低、促性腺激素水平高;部分患者生殖器官异常,包括睾丸未下降(隐睾症)、尿道下裂、小阴茎等^[7]。KS 患者睾丸间质细胞增生,不能生成充足的睾酮^[8]。在得不到治疗的情况下,睾酮的不足将导致患儿青春期延迟或者发育不完全,男性乳房肥大,肌肉含量下降,骨密度下降,头发和体表毛发稀疏等^[9]。研究发现大多数 KS 患儿青春期发育正常,然而其睾丸体积不超过 4~5ml,第二性征出现平均晚 3~4 年^[10]。50%~75% 的 KS 男性乳腺组织增多,其中 20% 的患者可表现为男性乳房肥大症,这可能是由于芳香化酶 CYP19 的过表达导致^[11]。KS 男性睾丸中原始生殖细胞退化迅速,青春期时睾丸中几乎不存在原始生殖细胞^[10,12]。成年的 KS 男性生精小管广泛纤维化和透明化,生成的精子数量非常少,超过 90% 的病例表现为无精子症或不育^[13]。

KS 患者出现社交障碍、焦虑、抑郁和行为问题的风险增加^[14],大约 10% 的患者合并自闭症谱系障碍^[15]。随着大脑神经成像技术的快速发展,KS 患

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.04.002

资助项目:江苏省科教强卫工程青年医学人才项目(QNRC2016170)

* 通信作者:肖建平,E-mail:jianpingx999@126.com

者的神经发育特征谱被进一步扩大与定义^[16]。KS 患儿的神经成像研究发现其大脑尾部、额叶和颞叶区域的容量减小。磁共振显示 KS 患儿大脑尾部和前脑的异常与多动症儿童相似^[16]。未经干预治疗的 KS 患者大脑颞叶区受损,可能导致阅读障碍、语言信息处理障碍和社交障碍等^[17]。虽然 KS 患儿通常不存在明显的智力障碍,但是会表现为交流和表达的障碍,通常语言理解能力较语言表达能力强^[18]。KS 患者大脑岛叶区灰质密度降低,可能与情绪情感处理能力缺陷有关。一项研究显示,4~9 月龄期间启动早期激素替代治疗的 KS 患儿,其大脑神经系统发育可接近正常^[19]。

KS 男性的身高普遍高于同龄人,成年后身高可达到第 75~90 百分位^[20]。其高身材可能是由于性染色体上的身高决定基因 *SHOX* 的过表达^[21],也有学者认为雄激素水平不足导致的骨骺融合延迟也可能导致 KS 患儿的高身材^[22]。少部分 KS 患儿可能会有不同程度的肌肉骨骼异常表现,包括脊柱侧弯、斜颈、驼背、扁平足、韧带松弛、桡尺骨骨性联接、第五指弯曲和漏斗胸等,其中一些异常表现通常不易察觉^[23,24]。

获得临床诊断的 KS 男性平均生活质量低于同龄健康人群,预期寿命平均缩短约一年半至两年^[25]。尽管相关的纵向研究数据有限,一些研究认为 KS 男性患心血管和代谢异常相关疾病的风险增加^[26]。相较于健康男性,KS 患者发生震颤、骨质疏松、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和干燥综合征的风险增加^[27,28]。同时 KS 男性患乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤与肺癌的风险也增加^[27]。

核型为 46,XY/47,XXY 嵌合体的 KS 患者临床表现和症状通常难以预估,取决于哪些组织或器官的细胞中存在多余的 X 染色体。与典型的 KS 患者(47,XXY)相比,核型为 48,XXXXY 和 49,XXXXXY 的 KS 患者临床表现一般更严重,主要包括学习困难、智力障碍、语言发育迟缓、肌张力低下、性腺功能减退、生长发育迟缓、特殊面容(眼距过宽、上睑裂、内眦赘皮等)、生殖和肌肉骨骼系统异常等^[5],其中大多数患者的男性性腺发育受严重影响,睾丸通常无精子,部分患者有比较严重的智力障碍^[29]。

2 遗传学诊断

染色体核型分析和染色体微阵列分析等检测技术可以诊断 KS^[7],KS 的早期诊断被证实有助于监测和评估患者未来可能出现的发育异常^[30]。1 项对 2 岁以下的非嵌合型 KS 患儿的研究显示,大多数患儿一般是由于出现大运动和(或)语言发育的落后行遗传检测得到诊断^[19]。KS 患儿婴儿期即获得诊断通常是由于已出现明显的生理异常,包括尿道下裂、小阴茎或者隐睾等^[31]。KS 男性性腺功能减退的症状通常青春期中期开始显现,直至成年早期表现明显,并且随着年龄增长逐步进展。临床医生通常会建议青春期延迟、小睾丸或疑似不育的男性行遗传学检测以排除 KS。研究显示 11% 的无精子症男性和 4% 的不育男性可能为 KS 患者^[32]。KS 患者父母如果染色体核型正常,其再次生育 KS 患儿的风险与普通人群类似^[7]。目前大概只有 10% 的 KS 病例在产前得到遗传学诊断^[33]。无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)技术的应用使得产前发现 KS 胎儿的概率增加^[34]。一些主流的学术团体已推出专家共识支持使用 NIPT 技术检测性染色体非整倍体,包括 KS^[35,36]。需要注意的是,NIPT 技术不是诊断技术,阳性的 NIPT 结果需要通过侵入性产前诊断技术得到确认^[37]。

本文章纳入并统计了 4 家医院(无锡市妇幼保健院、中山大学附属第一医院、深圳市人民医院、广州医科大学附属第三医院)不同来源样本(产后外周血、流产组织和产前诊断)中遗传诊断为 KS 相关的病例,包括 47,XXY、47,XXY 嵌合体、48,XXXXY、48,XXYY 和 49,XXXXXY 的病例(表 1)。产后外周血样本中 47,XXY 和 47,XXY 嵌合体发生率分别为 1/147 和 1/3322;流产组织样本中 47,XXY 和 47,XXY 嵌合体发生率分别为 1/1256 和 1/942;产前诊断样本(包括羊水、绒毛和脐带血)中 47,XXY 和 47,XXY 嵌合体发生率分别为 1/335 和 1/2406。产后外周血样本中 47,XXY 的发生率较流产组织样本和产前诊断样本高,这可能是源于 3 个样本组受检病例的临床表现不同,可能存在不可避免的选择偏倚。不同来源的样本中 48,XXXXY、48,XXYY 和 49,XXXXXY 病例均非常罕见(表 1)。

表 1 不同来源样本中 KS 相关病例的发生率

样本来源	诊断总例数 (例)	47,XXY 例数 [例(%)]	47,XXY 嵌合体 例数[例(%)]	48,XXXYY 例数 [例(%)]	48,XXYY 例数 [例(%)]	49,XXXXY 例数 [例(%)]
外周血	43 190	293 (0.678)	13 (0.030)	1 (0.002)	1 (0.002)	0
流产组织	3768	3 (0.080)	4 (0.106)	0	1 (0.027)	1 (0.027)
产前诊断	40 905	122 (0.298)	17 (0.042)	1 (0.002)	2 (0.005)	0
羊水	32 919	98 (0.298)	11 (0.033)	1 (0.003)	1 (0.003)	0
绒毛	1352	4 (0.296)	1(0.074)	0	0	0
脐带血	6634	20 (0.301)	5 (0.075)	0	1 (0.015)	0

注:以上数据来自无锡市妇幼保健院、中山大学附属第一医院、深圳市人民医院、广州医科大学附属第三医院;产前诊断病例包括产前羊水、产前绒毛和产前脐带血样本。

产前诊断为 KS 后选择终止妊娠的病例约占 11.6%~87.5%,这一比例在不同的国家和地区有所不同^[3]。这可能与公众对 KS 这种疾病的认识有关,也可能与当地传统、宗教信仰和合法性等有关。我们评估了 2 家医院(无锡市妇幼保健院、中山大学附属第一医院)产前诊断为 KS 相关病例的产前诊断指征以及妊娠结局,产前诊断总例数为 28 230 例。产前诊断为 47,XXY 和 47,XXY 嵌合体的病例中产前诊断指征主要为 NIPT 高风险、高龄和血清学筛查高风险(表 2)。产前诊断为 47,XXY 的病例中,选择引产的病例占 63.0%,选择继续妊娠(早产或足月产)的病例占 13.7%,失访的病例占 23.3%;产前诊断为 47,XXY 嵌合体的病例中,选择引产的病例占 30.8%,选择继续妊娠的病例占 46.2%,失访的病例占 23.1%(表 3)。

表 2 产前诊断为 KS 相关病例的产前诊断指征(例)

核型	总例数	NIPT 高风险	高龄	血清学筛查 高风险	胎儿 畸形	其他 指征*
47,XXY	73	36	16	12	8	9
47,XXY 嵌合体	13	2	5	4	2	0
48,XXXYY	0	0	0	0	0	0
48,XXYY	2	2	0	0	0	0
49,XXXXY	0	0	0	0	0	0

注:以上数据来自于无锡市妇幼保健院、中山大学附属第一医院;产前诊断总例数为 28230 例;* 其他指征包括颈项透明层厚度(nuchal translucency,NT)增厚、不良孕产史、胎儿宫内生长受限等。

表 3 产前诊断为 KS 相关病例的妊娠结局

核型	总例数 (例)	流产* (例)	继续妊 [例(%)]	引产 [例(%)]	失访 [例(%)]
47,XXY	73	0	10 (13.7)	46 (63.0)	17 (23.3)
47,XXY 嵌合体	13	0	6 (46.2)	4 (30.8)	3 (23.1)
48,XXXYY	0	0	0	0	0
48,XXYY	2	0	1 (50)	1 (50)	0
49,XXXXY	0	0	0	0	0

注:以上数据来自于无锡市妇幼保健院、中山大学附属第一医院;产前诊断总例数为 28230 例;* 流产包括早孕期自然流产和中晚孕期胎死宫内。

美国一项回顾性队列研究发现,产前诊断为

KS 的病例不良妊娠结局的风险增加,其中早产、剖宫产、新生儿呼吸窘迫综合征和小于胎龄儿的概率显著增加^[38]。这一结果提示我们要对产前诊断为 KS 后选择继续妊娠的病例密切随访,监测其发生早产和新生儿不良结局的风险。

3 发生机制

3.1 47,XXY 90%以上的 KS 患者核型为纯合型 47,XXY。47,XXY 通常是由于生殖细胞形成过程中随机发生的性染色体不分离导致生殖细胞中 X 染色体数目异常^[39]。多余的 1 条 X 染色体源自父亲和母亲的概率大约各为 50%^[40]。目前没有证据显示 47,XXY 中多余的 X 染色体的亲本来源对患者表型有显著影响。高龄母亲(≥ 35 岁)生育 47,XXY 后代的风险增加^[41]。母亲高龄被认为与卵母细胞第一次减数分裂错误有关^[42]。与小于 24 岁的女性相比,40 岁以上女性孕育 47,XXY 胎儿的风险增加了 4 倍。小于 10%的 KS 患者为 46,XY/47,XXY 嵌合体,其发生是由于胚胎发育早期细胞分裂过程中 X 染色体不分离^[7]。

3.2 48,XXXYY 和 48,XXYY 48,XXXYY 通常是由于生殖细胞(精子或卵子)形成过程中连续发生的 2 次性染色体不分离事件导致生殖细胞中存在多余的 2 条 X 染色体^[5]。48,XXYY 通常是由正常的卵子(X_m)和异常精子($X_p Y_p Y_p$)受精形成,该异常精子($X_p Y_p Y_p$)的产生是由于精母细胞连续的 2 次减数分裂过程中性染色体不分离^[43]。已报道的文献中共有 11 例 48,XXYY 病例接受了性染色体亲本来源检测,结果显示所有病例中多余的 X 和 Y 染色体均为父本来源^[5]。

3.3 49,XXXXY 49,XXXXY 通常是源于卵母细

胞第一次减数分裂和第二次减数分裂过程中的 X 染色体不分离导致卵子中存在 4 条 X 染色体,即为异常卵子($X_m X_m X_m X_m$)和正常精子(Y_p)受精形成的个体^[44]。

许多研究尝试去寻找 KS 患者神经发育与行为异常轻重程度可能的遗传学机制。目前已知人类 X 染色体包含 842 个编码基因和 629 个非编码基因(Ensembl release 87, December 2016)。X 染色体上约 15% 的基因可以逃避 X 失活^[45]。有研究认为 KS 患者的异常表型可能主要源于多余的 X 染色体上逃避失活基因的剂量效应干扰了正常的发育过程,包括胎儿期和青春期的生殖系统发育以及出现其他可能的症状^[46],然而影响到最终表型的基因数量和基因名称目前尚无定论^[47]。另外有学者认为 KS 患者临床表型的异质性可能与 X 失活偏移、嵌合情况以及表观遗传修饰等有关^[29]。

4 治疗与预后

KS 患者的干预治疗通常是基于其临床表现和症状^[7]。在婴儿期和学前阶段,KS 患者常常面临生长发育、运动、语言和行为发育的缺陷;进入学习阶段后,他们主要面临语言表达障碍、执行功能障碍、学习障碍等困难^[14]。多种形式的疗法,包括物理、语言、行为、心理和家庭疗法,通常可以帮助减轻 KS 患儿的部分症状,帮助他们在学校更好地表现^[46]。早期以及持续的干预、制定教育计划和社交技能训练对于 KS 患儿发展技能至关重要^[5]。有乳房增大表现的 KS 患者,可以通过包括雌激素抑制剂在内的药物干预治疗,诊断为男性乳房肥大症的患者可通过乳房缩小或切除手术治疗^[11]。

睾酮水平低下的 KS 患者可以通过外源补充睾酮^[48]。维持正常的睾酮水平可以改善患者的肌肉发育、嗓音、毛发;提高患者的性欲、增大睾丸体积;改善患者的情绪、自信力和行为;预防骨质疏松症并降低患者自身免疫性疾病和乳腺癌发病的风险^[46]。研究显示,KS 患儿在青春期中后期开始进行睾酮替代治疗可以使青春期发育完全,维持与年龄相匹配的男性第二性征^[49]。但是目前为止,仍然缺乏科学的临床对照试验提供充分证据支持 KS 患儿青春

期前启动雄激素替代治疗的安全性和有效性,睾酮的补充剂量也没有标准化^[13]。未来需要大样本的前瞻性队列研究和长期的随机对照研究,关注不同年龄阶段起始激素替代治疗对 KS 患儿健康的影响。

成年的 KS 男性通常生育力低下^[7]。近年来得益于辅助生殖技术的发展,KS 男性可通过睾丸穿刺取精和卵胞浆内单精子显微注射技术生育后代^[50,51]。2016 年一项临床研究显示,16~30 岁的 KS 男性通过睾丸穿刺获取精子的成功率为 40%~70%^[52];精子获取后的成功受精率接近 50%^[53]。一项胚胎植入前遗传学诊断发现,KS 男性后代胚胎性染色体非整倍体的概率约为该中心胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)周期平均值的 2 倍^[54]。因此,KS 男性的伴侣妊娠后需行产前遗传学诊断。

5 结论与展望

过去的 10 年中,由于遗传学诊断技术的发展,KS 的诊断率逐步提升。KS 患者贯穿生命周期的持续的发育评估、心理评估和干预治疗,需要多学科专家团队的参与,包括儿科、泌尿外科、内分泌科、语言康复、心理咨询和生殖医学等。及时诊断,早期干预和多学科团队的健康管理对于 KS 患者的神经系统发育、生命健康和生育力有重要意义。

参 考 文 献

- [1] BOJESEN A, JUUL S, GRAVHOLT CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(2):622-626.
- [2] LANFRANCO F, KAMISCHKE A, ZITZMANN M, et al. Klinefelter's syndrome [J]. *Lancet*, 2004, 364(9430):273-283.
- [3] LALATTA F, TINT GS. Counseling parents before prenatal diagnosis: do we need to say more about the sex chromosome aneuploidies? [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(11):2873-2879.
- [4] SAVIC I. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome [J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(2):138-143.
- [5] TARTAGLIA N, AYARI N, HOWELL S, et al. 48, XXYY, 48, XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just vari-

- ants of Klinefelter syndrome [J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(6):851-860.
- [6] ABRAMSKY L, HALL S, LEVITAN J, et al. What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study [J]. *BMJ*, 2001, 322(7284):463-466.
- [7] SAMANGO-SPROUSE CA, COUNTS DR, TRAN SL, et al. Update on the clinical perspectives and care of the child with 47,XXY (Klinefelter Syndrome) [J]. *Appl Clin Genet*, 2019, 12:191-202.
- [8] CABROL S, ROSS JL, FENNOY I, et al. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4):E746-753.
- [9] WIKSTROM AM, DUNKEL L. Klinefelter syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(2):239-250.
- [10] WIKSTROM AM, RAIVIO T, HADZISELIMOVIC F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5):2263-2270.
- [11] WOSNITZER MS, PADUCH DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C(1):16-26.
- [12] WIKSTROM AM, HOEI-HANSEN CE, DUNKEL L, et al. Immunoexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2):714-719.
- [13] ROSS JL, SAMANGO-SPROUSE C, LAHLOU N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47, XXY Klinefelter syndrome [J]. *Horm Res*, 2005, 64(1):39-45.
- [14] TARTAGLIA N, CORDEIRO L, HOWELL S, et al. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome) [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2010, 8 Suppl 1: 151-159.
- [15] TARTAGLIA NR, WILSON R, MILLER JS, et al. Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XXYX [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2017, 38(3):197-207.
- [16] GIEDD JN, CLASEN LS, WALLACE GL, et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(1):e232-240.
- [17] PATWARDHAN AJ, ELIEZ S, BENDER B, et al. Brain morphology in Klinefelter syndrome: extra X chromosome and testosterone supplementation [J]. *Neurology*, 2000, 54(12):2218-2223.
- [18] BOADA R, JANUSZ J, HUTAFF-LEE C, et al. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors [J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2009, 15(4):284-294.
- [19] SAMANGO-SPROUSE CA, SADEGHIN T, MITCHELL FL, et al. Positive effects of short course androgen therapy on the neurodevelopmental outcome in boys with 47, XXY syndrome at 36 and 72 months of age [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(3):501-508.
- [20] VISOOTSAK J, GRAHAM JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 42.
- [21] RAO E, WEISS B, FUKAMI M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome [J]. *Nat Genet*, 1997, 16(1):54-63.
- [22] FIDELEFF HL, BOQUETE HR, SUAREZ MG, et al. Burden of growth hormone deficiency and excess in children [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, 138:143-166.
- [23] BOJESEN A, BIRKEBAEK N, KRISTENSEN K, et al. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(5):1441-1450.
- [24] SIMPSON JL, DE LA CRUZ F, SWERDLOFF RS, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions [J]. *Genet Med*, 2003, 5(6):460-468.
- [25] NIESCHLAG E, NIESCHLAG S, BEHRE HM. Lifespan and testosterone [J]. *Nature*, 1993, 366(6452):215.
- [26] BOJESEN A, JUUL S, BIRKEBAEK N, et al. Increased mortality in Klinefelter syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8):3830-3834.
- [27] SWERDLOW AJ, SCHOEMAKER MJ, HIGGINS CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(16):1204-1210.
- [28] SWERDLOW AJ, HIGGINS CD, SCHOEMAKER MJ, et al. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6516-6522.
- [29] GROPMAN A, SAMANGO-SPROUSE CA. Neurocognitive variance and neurological underpinnings of the X and Y chromosomal variations [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C(1):35-43.
- [30] RADICIONI AF, DE MARCO E, GIANFRILLI D, et al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16(6):434-440.

- [31] AKSGLAEDE L, LINK K, GIWERCMAN A, et al. 47, XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C(1):55-63.
- [32] VAN ASSCHE E, BONDUELLE M, TOURNAYE H, et al. Cytogenetics of infertile men [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11 Suppl 4: 1-24.
- [33] VIUFF MH, STOCHHOLM K, ULDBJERG N, et al. Only a minority of sex chromosome abnormalities are detected by a national prenatal screening program for Down syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(10):2419-2426.
- [34] HOWARD-BATH A, POULTON A, HALLIDAY J, et al. Population-based trends in the prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy before and after non-invasive prenatal testing [J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(13):1062-1068.
- [35] GREGG AR, GROSS SJ, BEST RG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy [J]. *Genet Med*, 2013, 15(5):395-398.
- [36] GREGG AR, SKOTKO BG, BENKENDORF JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [J]. *Genet Med*, 2016, 18(10): 1056-1065.
- [37] SAMANGO-SPROUSE C, KEEN C, SADEGHIN T, et al. The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome) [J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(5):497-501.
- [38] DOTTERS-KATZ SK, HUMPHREY WM, SENZ KL, et al. The impact of prenatally diagnosed Klinefelter Syndrome on obstetric and neonatal outcomes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 173-176.
- [39] JACOBS PA, STRONG JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism [J]. *Nature*, 1959, 183(4657):302-303.
- [40] HALL H, HUNT P, HASSOLD T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16(3):323-329.
- [41] MORRIS JK, ALBERMAN E, SCOTT C, et al. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? [J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(2):163-170.
- [42] HASSOLD TJ, SHERMAN SL, PETTAY D, et al. XY chromosome nondisjunction in man is associated with diminished recombination in the pseudoautosomal region [J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 49(2):253-260.
- [43] HASSOLD T, HALL H, HUNT P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16 Spec No. 2: R203-208.
- [44] LORDA-SANCHEZ I, BINKERT F, HINKEL KG, et al. Uniparental origin of sex chromosome polysomies [J]. *Hum Hered*, 1992, 42(3):193-197.
- [45] BERLETCH JB, YANG F, XU J, et al. Genes that escape from X inactivation [J]. *Hum Genet*, 2011, 130(2):237-245.
- [46] GROTH KA, SKAKKEBAEK A, HOST C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):20-30.
- [47] CARREL L, WILLARD HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females [J]. *Nature*, 2005, 434(7031):400-404.
- [48] NIESCHLAG E, FERLIN A, GRAVHOLT CH, et al. The Klinefelter syndrome: current management and research challenges [J]. *Andrology*, 2016, 4(3):545-549.
- [49] MEHTA A, PADUCH DA. Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(2):274-283.
- [50] VERNAEVE V, STAESSEN C, VERHEYEN G, et al. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients? [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(5):1135-1139.
- [51] SCHIFF JD, PALERMO GD, VEECK LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):6263-6267.
- [52] FRANIK S, HOEIJMAKERS Y, D'HAUWERS K, et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(9):1952-1959.
- [53] FERLIN A, GAROLLA A, FORESTA C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(3-4):310-316.
- [54] STAESSEN C, TOURNAYE H, VAN ASSCHE E, et al. PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients [J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(4):319-330.

(收稿日期:2020-09-21)

编辑:宋文颖