

产前诊断 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿 1 例并文献复习

朱雨英¹ 吴轲^{2*}

(1. 衢州市妇幼保健院 产前诊断中心, 浙江 衢州 324000; 2. 衢州市妇幼保健院 产前诊断实验室, 浙江 衢州 324000)

【摘要】 **目的** 分析 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿的基因型与表型, 并进行文献复习。**方法** 1 例超声提示胎儿颈后透明层增厚的孕妇来我院产前诊断中心咨询。因其符合产前诊断指征, 遂行胎儿染色体核型检测、胎儿染色体基因芯片检测。以“46,XX 男性综合征”、“产前诊断”、“46,XX 睾丸型性发育异常”、“prenatal diagnosis”、“46,XX male syndrome”、“46,XX testicular disorder of sex development”为检索词, 检索中国知网、万方数据库、PubMed 数据库(建库至 2023 年 2 月底), 选取产前诊断为 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿且临床资料完整的文献进行复习并总结胎儿表型。**结果** 胎儿染色体核型正常(46,XX), 基因芯片提示 Yp11.31-p11.2 区域拷贝数为 1, 大小为 3299 kb, 存在 SRY 基因, 胎儿被诊断为 46,XX 睾丸型性发育异常。文献检索发现仅报道 9 例产前诊断为 46,XX 睾丸型发育异常(SRY 基因阳性)胎儿, 大部分(70%, 7/10)胎儿孕期无明显异常, 其中 3/10 的胎儿存在结构异常或超声提示 NT 增厚, 其中 5/10 孕妇存在高龄风险。**结论** 在产前诊断中, 发现 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿是极为罕见的。孕期 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿无明显异常; 由于 CMA 检测的局限性, 部分 46,XX 睾丸型 DSD 胎儿(SRY 基因阴性)会被漏诊, 这些因素给产前诊断和遗传咨询带来极大的挑战。

【关键词】 46,XX 睾丸型性发育异常; 产前诊断; 颈后透明层增厚

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** B

Prenatal diagnosis of a fetus with 46,XX testicular disorder of sex development and literature review

Zhu Yuying¹, Wu Ke²

(1. Prenatal Diagnosis Center, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324004, China; 2. Laboratory of Prenatal Diagnosis, Quzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Quzhou, Zhejiang 324004, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the genotypes and phenotypes of the fetus with 46,XX testicular disorder of sex development and review related literature. **Methods** A pregnant woman with increased nuchal translucency came to the prenatal diagnosis center for genetic counselling. Due to the prenatal diagnosis indications, fetal chromosome karyotype and chromosomal microarray analysis (CMA) were carried out. The literature search with “prenatal diagnosis”, “46,XX male syndrome”, “46,XX testicular disorder of sex development” as key words was conducted on CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure), Wanfang (Chinese) and PubMed. All literature databases were searched up to the end of December 2023. Literature about clinical data and genetic features of fetuses with 46,XX testicular disorder of sex development was summarized and reviewed. **Results** Fetal chromosome karyotype showed

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.011

基金项目: 2023 年衢州市级指导性科技攻关项目(2023ZD084)

* 通信作者: 吴轲, Email: 754299058@qq.com

46,XX; fetal CMA indicated one copy of Yp11. 31-p11. 2 (3299 kb) (SRY positive). The fetus was diagnosed with 46,XX testicular disorder of sex development. For now only nine cases with prenatal diagnosis of 46,XX testicular disorder of sex development have been reported. Most cases (70%, 7/10) didn't show abnormalities, 3/10 of the fetuses had structural abnormalities and increased NT, 5/10 pregnant women had the risk of advanced age. **Conclusion** The cases with the prenatal diagnosis of 46,XX testicular disorder of sex development are extremely rare. Most fetuses with 46,XX testicular disorder of sex development have no obvious abnormalities during the whole gestation period. Due to the limitation of CMA, fetuses with 46,XX testicular DSD (SRY negative) may be missed diagnosis. Those factors pose great challenges for prenatal diagnosis and genetic counselling.

【Key words】 46,XX testicular disorder of sex development; prenatal diagnosis; increased nuchal translucency

46,XX 男性性别逆转综合征(46,XX male sex reversal syndrome),又称 de la Chapelle 综合征,由 de la Chapelle 等于 1964 年首次描述^[1],表现为染色体性别与性腺性别不相符,即患者染色体核型为 46,XX,而社会性别或第二性征表现为男性。2006 年,“芝加哥共识(Chicago Consensus)”将 46,XX 男性性反转综合征重新命名为 46,XX 睾丸型性发育异常(disorder of sex development, DSD)^[2]。大约每 20000~25000 名新生男性有一例 46,XX 睾丸型 DSD^[3]。SRY 基因位于 Yp11. 2 是 SOX 基因家族的一员,是一个重要的性别决定基因,能够激活睾丸发育通路。若不存在 SRY 基因,生殖腺原基将发育成卵巢。根据 SRY 基因检出的结果,可将 46,XX 睾丸型性发育异常分为 SRY 基因阳性和 SRY 基因阴性。大约 85% 的 46,XX 睾丸型性发育异常(SRY 基因阳性)患者会出现典型临床特征:46,XX 核型,正常男性表型,小睾丸、无精症、高促性腺激素性腺功能减退症^[4]。目前英文文献共报道 180 余例成年患者^[5],中文文献报道超过 40 例^{[6][7]},而产前诊断为 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿仅 10 例(包括本例),文本报道 1 例 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿,并总结和复习 9 例 46,XX 睾丸型 DSD 胎儿表型,分析 SRY 基因在胚胎发育过程中作用机制,希望能帮助临床医师增强对该疾病认识,有助于产前诊断及遗传咨询。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇,34 岁,孕 1 产 0,平时月经规律,非近亲结婚,孕期体健,无化学物质、农药、放射性物质、毒物等接触史,无遗传病家族史。孕妇早期血清

学产前筛查结果为低风险;孕 13 周,胎儿颈后透明层厚度(nuchal translucency, NT)为 3.6 mm,孕期大结构畸形筛查 B 超未见大结构发育异常,孕妇来我院产前诊断中心咨询。本研究经衢州市妇幼保健院伦理审查委员会批准(编号 KY-2023 第 11 号)。所有参与者均被告知研究目的、实验过程和潜在风险,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺 该孕妇符合产前诊断指征,知情同意后,在 B 超引导下经母腹羊膜腔穿刺,无菌抽取羊水 30 mL。20mL 用于常规染色体核型分析,10 mL 用于基因芯片(CytoScan[®]750K)检测分析。

1.2.2 G 显带核型分析 羊水细胞染色体核型分析采用双人双线法接种收获羊水细胞,具体步骤为羊水 1500 r/min 离心 10 min,无菌操作弃上清液,余 1 mL 左右沉淀,接种至培养皿,并加入羊水培养基,接种后置于 37℃、5% CO₂ 培养箱,静止培养 7 天。培养后制片采用 G 显带技术,按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准进行核型分析,在不同集落中,计数 15 个分散好、中等长度的中期分裂相染色体,分析 5 个以上核型,染色体核型嵌合则加大计数至 50 个。

1.2.3 染色体基因芯片检测(chromosomal microarray analysis, CMA) 使用纯化柱法(QIAamp DNA Blood Mini Kit,德国 QIAGEN 公司)提取羊水中胎儿的基因组 DNA。采用短串联重复(short tandem repeat, STR)方法进行母血污染的鉴定,确认无母血污染。应用美国 Affymetrix 公司的 CytoScan[®] 750K 芯片进行全基因组芯片检测。实验方法严格按照试剂和仪器操作说明书进行操作,包括质控、酶

切、PCR、纯化、标记、杂交及扫描几个步骤。Chromosome Analysis Suite (ChAS)软件用于基因组数据分析。使用相同的检出限(拷贝数区域大小平均大于25kb,连续探针数量大于25)统计CNV的结果,并通过基因组拷贝数变异多态性数据库(database of genomic variants, DGV)、基因组变异和表型数据库(database of genomic variation and phenotype in humans using ensembl resources, DECIPHER)、临床基因组资源中心数据库(clinical genome resource, ClinGen)及本地数据库进行CNV的筛选。基因组拷贝数变异的致病性评级按照2019年美国医学遗传学与基因组学学会(American college of medical genetics and genomics, ACMG)联合ClinGen发布的适用于产前/产后的拷贝数变异解读和报告的技术标准^[8],将拷贝数变异(copy number variation, CNV)分为致病性、可能致病性、临床意义不明、可能良性、良性等五类。

1.2.4 父母验证 胎儿的G显带核型和/或基因芯片结果异常者,抽取胎儿父母外周血进行核型分析和(或)基因芯片分析,以确定染色体变异来源。

1.2.5 文献检索 以“46,XX男性综合征”、“产前诊断”、“46,XX睾丸型性发育异常”、“prenatal diagnosis”、“46,XX male syndrome”、“46,XX

testicular disorder of sex development”为检索词,检索中国知网、万方数据库、PubMed数据库(建库至2023年2月),选取有产前诊断为46,XX睾丸型性发育异常的胎儿且临床资料完整的文献进行复习并总结。

2 结果

2.1 染色体核型分析 胎儿染色体核型分析为46,XX。

2.2 CMA结果 胎儿携带两条X染色体(图1)、arr[GRCh37]Yp11.31p11.2(2650425_5949421)×1,Yp11.31-p11.2区域拷贝数为1,大小为3299 kb(图2),包含5个蛋白编码基因PCDH11Y、ZFY、RPS4Y1、TGIF2LY、SRY。其中SRY基因是一个重要的性别决定基因。根据ACMG指南,此CNV判定为临床意义未明。

2.3 父母验证情况 父母拒绝进一步验证,并拒绝对胎儿做进一步遗传学检测。

2.4 妊娠随访与结局 根据染色体核型46,XX与基因芯片检测结果提示存在SRY基因,参照2006年“芝加哥共识(Chicago Consensus)”的诊断标准^[2],此例胎儿被诊断为46,XX睾丸型性发育异常^[9]。与孕妇充分沟通胎儿预后发展情况及出生后可能出现相关临床表型,孕妇表明已知晓相关风险,

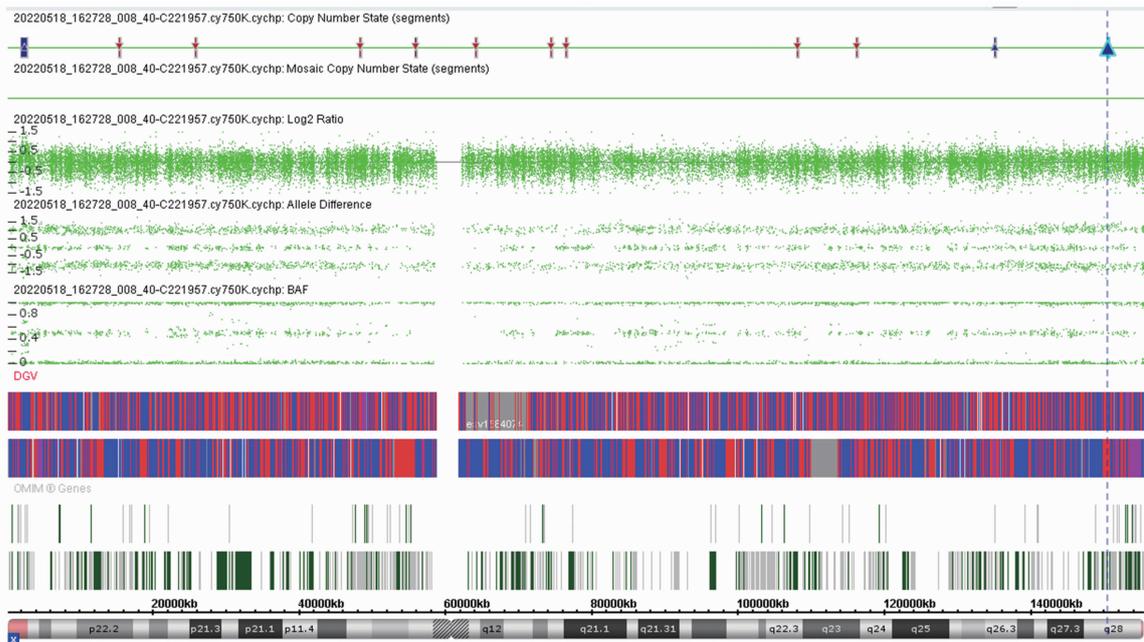


图1 X染色体基因芯片检测结果为胎儿携带两条X染色体

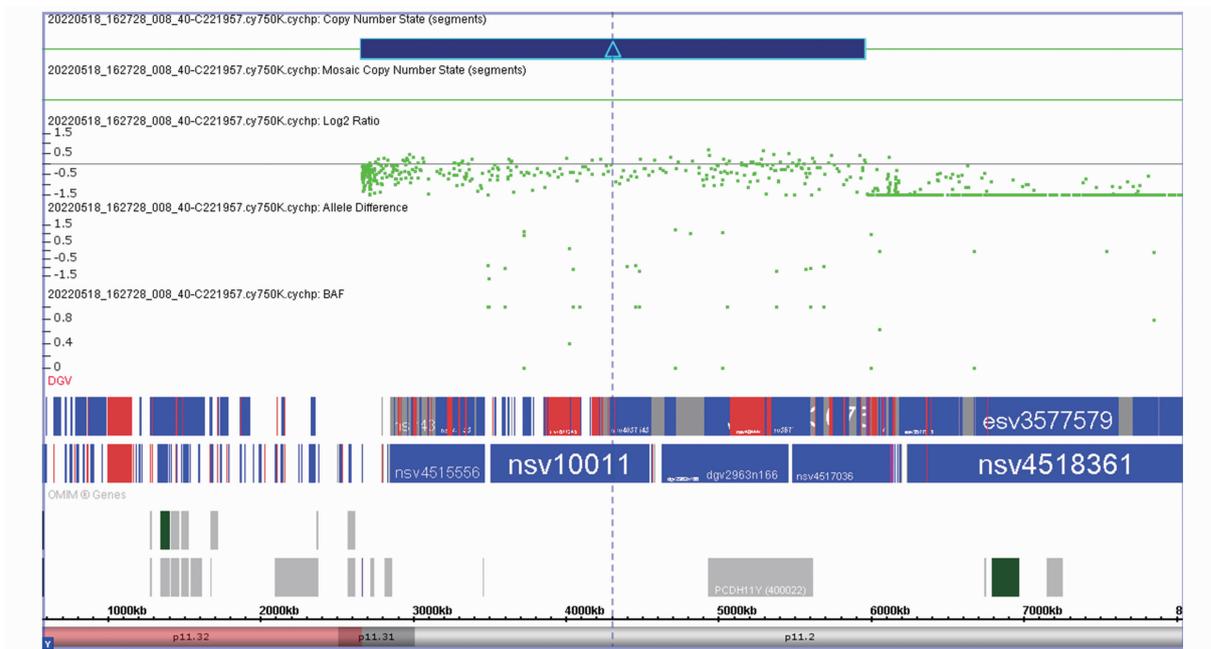


图 2 胎儿 Yp11.31-p11.2 区域拷贝数为 1

选择继续妊娠,孕 39 周,活产 1 例外生殖器为男性特征的婴儿,出生后体格检查未见明显异常,随访 3 个月后,仍未见明显异常。

2.5 文献检索结果 以“46,XX 男性综合征”、“产前诊断”“性发育异常”、“prenatal diagnosis”、“46,

XX male syndrome”、“disorder of sex development”、“SRY positive”为检索关键词,检索中国知网、万方数据库、PubMed (建库至 2023 年 2 月),检索符合条件英文文献 4 篇,中文文献 4 篇,共报道 9 例产前诊断为 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿,见表 1。

表 1 46,XX 睾丸型性发育异常胎儿表型总结

文献(例)	产前诊断指征	SRY 基因(CMA 检测结果)	社会性别	妊娠结局	父母验证情况
1 ^[10]	NT7.5 mm	+(胎儿存在约 1 Mb 的 Yp11.31p11.2 单拷贝)	女性(出生后,外生殖器为女性特征)	39 周分娩,出生后体格检查未见明显异常	孕妇存在约 1 Mb 的 Yp11.31-p11.2 单拷贝
2 ^[11]	NIPT 提示性染色体异常(提示 XXY)	+(胎儿存在 2.635 Mb 的 Yp11.2 和 3.706 Mb 的 Yp11.31p11.2 单拷贝)	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性外生殖器,阴茎清晰可见,睾丸尚未下降至阴囊中)	终止妊娠	父母无异常
3 ^[11]	胎儿小头畸形,发育迟缓	+(胎儿存在 2.538Mb 的 Yp11.2 和 3.718Mb 的 Yp11.31p11.2 单拷贝;胎儿核型为 45,X[22]/46,XX[28])	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性特征)	NA	NA
4 ^[13]	NIPT 提示性染色体异常(提示 XXY)	+	NA	NA	NA
5 ^[14]	高龄风险	+	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性特征)	NA	NA
6 ^[15]	高龄风险	+	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性特征)	预产期出生,外生殖器为男性特征,双侧隐睾	NA
7 ^[16]	高龄风险	+	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性特征)	终止妊娠	NA
8 ^[17]	高龄风险	+	男性(B 超显示胎儿外生殖器为男性特征)	终止妊娠	NA
9 ^[15]	高龄风险	+	男性(活证实外生殖器为男性特征)	终止妊娠	NA
本例	NT 3.6 mm	+	男性(活证实外生殖器为男性特征)	39 周分娩出生,出生后体格检查未见明显异常	NA

注:NA: not available,未获取相关资料;+:表示 SRY 基因检测阳性。

3 讨论

2021年, Délot等建议将“性发育异常”理解为“性别发育差异(differences of sex development, DSD)”, 因为“差异”代替了“异常”这个词, 以减轻该疾病的污名化和DSD人群的心理不适^[18]。2019年, 《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》^[8]推荐使用规范中文表述“性发育异常”代替以往使用的一些不规范术语, 如雌雄间体、男性假两性畸形、女性假两性畸形、真两性畸形、XX男性、XX性反转、XY性反转等。根据临床表型, 46, XX 睾丸型DSD有三种类型^[19]: ①内外生殖器正常的男性; ②性别为男性, 外生殖器模糊(有尿道下裂、小阴茎等表型); ③46, XX 真两性畸形。根据SRY基因检出的结果, 可将其分为SRY基因阳性和SRY基因阴性两类, SRY阳性患者占80%~90%左右, SRY阴性患者占10%~20%^[20]; 98.5%的SRY基因转移到染色体Xp, 1.5%的SRY基因转移到常染色体上^[4], 如1q末端^[4]、16q末端^[4]、3q末端、3p末端^[21]。46, XX SRY阳性的男性, 出生时通常有正常男性表型, 这类患者往往在成年后, 因“不育”问题才被诊断发现; 主要临床特征是高促性腺激素性(原发性)性腺功能减退、无精症、睾丸发育不全、男性乳房发育、身材矮小、盆腔囊肿等。少部分SRY阳性患者也有可能表现为生殖器模糊或两性畸形。SRY阴性患者通常表现为生殖器发育模糊或两性畸形, 有少数部分患者为正常男性表型。这类患者也常常在出生后因外生殖器的发育异常, 接受检查而被发现。国内一项涉及1235例DSD患儿的研究中, 发现平均初诊为年龄5.25岁, 就诊原因多为出现明显的临床表型, 如小阴茎、尿道下裂、隐睾、外生殖器模糊、睾丸发育不良等^[22]。

SRY基因(OMIM×480000)由Sinclair等人首先克隆发现, 将其命名为性别决定区域Y(sex-determining region Y, SRY)^[23]。SRY基因(NM_003140.3)位于Yp11.2(chrY:2,786,855-2,787,682)(GRCh38), 其cDNA全长为828 bp, 编码由204个氨基酸残基组成的SRY蛋白。SRY是SOX(SRY-like box)基因家族的一员, 能够激活睾丸发

育通路。雄性和雌性的生殖腺来自共同的前体, 即双潜能生殖腺(bipotential gonad)。若不存在SRY基因, 生殖腺原基将发育成卵巢。卵巢产生雌激素(estrogen), 促进苗勒氏管(Müllerian duct)发育成子宫、输卵管、子宫颈和阴道上部; 若存在SRY基因, SRY蛋白结合SOX9基因的增强子, 促进抗苗勒氏管激素(anti-müllerian hormone, AMH)和类固醇激素睾酮(testosterone)分泌。AMH破坏苗勒氏管, 从而阻止子宫和输卵管的形成。类固醇激素睾酮使胎儿雄性化, 刺激阴茎、男性导管、阴囊和男性解剖结构其他部分的形成, 以及抑制乳腺原基的发育。

本文总结并复习产前诊断为46, XX 睾丸型DSD胎儿的文献(表1), 发现在产前诊断中, 46, XX 睾丸型DSD胎儿是极为罕见。截止2023年2月, 国内外仅报道10例(包括本例)。高龄导致胎儿DSD的独立危险因素^[24]。其中5/10因孕妇高龄风险, 才进行产前诊断, 从而做了胎儿染色体核型分析, 结果均为46, XX, 在胎儿B超监测中发现具有男性特征的外生殖器, 无其他任何异常表现, 染色体性别与性腺性别不相符, 才诊断出46, XX DSD胎儿。而在国内政策法规下, 不能对胎儿的性别进行鉴定, 孕妇、产前诊断医师、B超医师、产前实验室技术人员相互没有性别信息沟通机制、互不知情, 此类情况, 孕期胎儿若无任何异常, 易漏诊此类胎儿。

其中2/10的胎儿是产前无创筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)发现性染色体异常, 行产前诊断。NIPT对性染色体非整倍体的阳性预测值(positive predictive value, PPV)约为32%~57.6%^{[25][26]}。NIPT提示的胎儿性别与孕期B超显示的胎儿性别之间不一致性的发生率为1/1845^[27], 这个发生率已经相当于常见的胎儿非整倍体发生率。Dhamankar等^[28]在性染色体异常为低风险的1,301,117例NIPT报告中, 有30例DSD患儿(0.0023%)是通过孕期超声或产后检查而确诊的。而国内政策法规下, 若NIPT提示低风险, NIPT无法提供胎儿性别信息, 同样易漏诊此类胎儿。

其中3/10的胎儿表型存在胎儿结构异常或超

声提示 NT 增厚,这 3 例胎儿符合产前诊断指征,行产前基因芯片检测,发现 46,XX 核型的胎儿具有含 SRY 基因的 Y 染色体片段,才得以确诊 46,XX 睾丸型 DSD 胎儿。因此产前高风险人群(高龄、NT 增厚、胎儿结构异常)需行胎儿染色体核型分析、产前 CMA 检测。近些年,一些与性发育障碍相关的其他性染色体或常染色体基因也被发现,如 SOX3 (Xq27.1)、SOX9(17q24.3)、WT1(11p13)、NR5A1 (9q33.3),这些基因也参与了性别决定通路。尽管 46,XX 睾丸型性发育异常(SRY 基因阴性)比例很少,但已有文献报道。例如,染色体核型 46,XX 而 SOX3 基因开放阅读框上游不包括邻近基因的缺失^[29]或 SOX3 基因重复^[30]、SOX9 基因调控区域的小范围重复^[31]、17q24.3 区域的染色体平衡易位^[32]可引起 46,XX 睾丸型 DSD。根据所用的微阵列平台和探针在 SOX3 和 SOX9 中的覆盖范围,这些变异可能无法被 CMA 检测到。NR5A1 基因杂合性 c.274C>T (p. Arg92Trp)致病性变异会抑制卵巢特异性 WNT 信号通路^[33],该变异可引起临床表型不完全外显^[34],46,XX 个体可以是正常表型的女性,也可导致 46,XX 睾丸型 DSD。WT1 基因第 4 锌指结构域(fourth zinc finger domain, ZF4)的致病性变异可干扰促卵巢因子 β-连环蛋白(pro-ovary factor β-catenin)通路并激活原睾丸 SOX9 依赖通路^[35],同样会导致 46,XX 睾丸型 DSD。这些变异无法通过 CMA 检测,需要进一步基因测序检测。

综上,大部分(70%, 7/10)46,XX 睾丸型 DSD 胎儿在整个孕期是无明显异常表型,且患儿出现明显临床表型的时间也往往在出生后,相比出生后诊断为 46,XX 睾丸型 DSD 患儿的病例数,产前诊断病例罕见。因此无明确的产前诊断指征,这类 46,XX 睾丸型 DSD 胎儿均被漏诊;即使孕妇明确行产前诊断,由于 CMA 检测的局限性,部分 46,XX 睾丸型 DSD 胎儿(SRY 基因阴性)也会被漏诊。上述因素均对 46,XX DSD 胎儿的产前诊断和遗传咨询带来极大的挑战,产前诊断医师、超声诊断医师、产前诊断实验室技术人员需加强胎儿性别的基因型与表型不一致性的防控意识,以减少 DSD 患儿的出生率。

参考文献

- [1] DELACHAPPELLE A, HORTLING H, NIEMI M, et al. XX sex chromosomes in a human male[J]. First case. Acta Med Scand, 1964, 175:L41225-41228.
- [2] HUGHES IA, HOUK C, AHMED SF, et al. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3):148-162.
- [3] DE LA CHAPELLE A. The etiology of maleness in XX men [J]. Hum Genet, 1981, 58:105-116.
- [4] MANTRAVADI KC, RAO DG. 46XX Testicular Disorder of Sex Development[J]. J Hum Reprod Sci, 2021, 14(4):436-438.
- [5] KOUVIDI E, TSIMELA H, LAZAROS L, et al. A 46,XX Karyotype in Men with Infertility: Two New Cases and Review of the Literature[J]. J Hum Reprod Sci, 2022, 15(3):307-317.
- [6] 张亚南,席惠,贾政军等. 16 例 46,XX 男性表型性发育异常患者的遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(09):1136-1137.
- [7] 卢慧杰,潘周辉,周秀丽,等. 20 例 46,XX 男性综合征临床研究[J]. 世界最新医学信息摘要,2019,19(61):160-161.
- [8] RIGGS ER, ANDERSEN EF, CHERRY AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. Genet Med, 2020, 22(2):245-257.
- [9] 中华医学会小儿外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.
- [10] 李磊,谢建红,陈晓薇,等. 一例 46,XX,Y 染色体性别决定基因阳性女性胎儿家系的产前诊断与遗传分析[J]. 中华围产医学杂志,2021,24(9):693-696.
- [11] 施丹华,张玉鑫,周颖,等. 一例 SRY 阳性 46,XX 男性综合征胎儿的产前诊断 [J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(9):1039-1042.
- [12] 郭辉,胡芷洋,高慧等. 第十一届全国遗传病诊断与产前诊断学术交流会暨第二届海峡两岸医药卫生交流协会遗传与生殖专业委员会年会论文集:产前诊断 45, X/46, XX 性反转[C]. 福州:海峡两岸医药卫生交流协会遗传与生殖专业委员会, 2018.
- [13] 贾静,唐红菊,丁建林,等. 产前检查确诊一例 SRY 基因阳性

- 的46,XX[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(4):52-84.
- [14] MANSFIELD N, BOOGERT T, MCLENNAN A. Prenatal diagnosis of a 46, XX male following noninvasive prenatal testing[J]. Clin Case Rep, 2015, 3(10):849-853.
- [15] LONARDO F, CANTALUPO G, CIAVARELLA M, et al. Prenatal diagnosis of 46, XX testicular DSD. Molecular, cytogenetic, molecular-cytogenetic, and ultrasonographic evaluation[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(10):998-1001.
- [16] MARGARIT E, SOLER A, CARRIÓ A, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical characterisation of six XX males including one prenatal diagnosis[J]. J Med Genet, 1998, 35(9):727-730.
- [17] GINSBERG NA, CADKIN A, STROM C, et al. Prenatal diagnosis of 46,XX male fetuses[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(4):1006-1007.
- [18] DÉLOT EC, VILAIN E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development[J]. Nat Rev Genet, 2021, 22(9):588-602.
- [19] YUE F, ZHANG H, XI Q, et al. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46,XX males and a literature review[J]. Mol Cytogenet, 2019, 12-44.
- [20] TERRIBILE M, STIZZO M, MANFREDI C, et al. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD): A Case Report and Systematic Review [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(7):371.
- [21] BARNABAS LC, SUMATHY A, INDUMATHI MA, et al. Localization of the SRY gene on the on chromosome 3 in a patient with azoospermia and a complex karyotype45,X/46,X,i(Y)(q10)/46, XX/47, XX,i(Y)(q10)[J]. Cytogenet Genome Res, 2018, 156(3): 134-139.
- [22] 林胡, 杨浩, 傅君芬, 等. 中国性发育异常患儿临床表型与基因型分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 435-441.
- [23] SINCLAIR AH, BERTA P, PALMER MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif [J]. Nature, 1990, 346(6281):240-244.
- [24] 赵旭亮, 田瑞霞, 王伦善, 等. 早孕期胎儿颈项透明层超声检测联合胎儿DNA无创产前检测对高龄孕妇胎儿性别发育异常的诊断价值[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2020, 16(04): 478-482.
- [25] DENG C, ZHU Q, LIU S, et al. Clinical application of noninvasive prenatal screening for sex chromosome aneuploidies in 50, 301 pregnancies: initial experience in a Chinese hospital[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):7767.
- [26] WANG Y, LI S, WANG W, et al. Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma[J]. Mol Cytogenet, 2020, 13:10.
- [27] RICHARDSON EJ, SCOTT FP, MCLENNAN AC, et al. Sex discordance identification following non-invasive prenatal testing[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(13):1298-1304.
- [28] DHAMANKAR R, DINONNO W, MARTIN KA, et al. Fetal Sex Results of Noninvasive Prenatal Testing and Differences With Ultrasonography [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(5):1198-1206.
- [29] SUTTON E, HUGHES J, WHITE S, et al. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans [J]. J Clin Invest, 2011, 121(1):328-341.
- [30] MOALEM S, BABUL-HIRJI R, STAVROPOULOS DJ, et al. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(7):1759-1764.
- [31] CROFT B, OHNESORG T, HEWITT J, et al. Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9 [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5319.
- [32] CROFT B, OHNESORG T, SINCLAIR AH. The Role of Copy Number Variants in Disorders of Sex Development[J]. Sex Dev, 2018, 12(1-3):19-29.
- [33] KNARSTON IM, ROBEVSKA G, VAN DEN BERGEN JA, et al. NR5A1 gene variants repress the ovarian-specific WNT signaling pathway in 46, XX disorders of sex development patients[J]. Hum Mutat, 2019, 40(2): 207-216.
- [34] BAETENS D, STOOP H, PEELMAN F, et al. NR5A1 is a novel disease gene for 46, XX testicular and ovotesticular disorders of sex development[J]. Genet Med, 2017, 19(4): 367-376.
- [35] EOZENOU C, GONEN N, TOUZON MS, et al. Testis formation in XX individuals resulting from novel pathogenic variants in Wilms' tumor 1 (WT1) gene[J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020, 117(24):13680-13688.

(收稿日期:2023-07-04)

编辑:杨颖俊