

# 超雌综合征的病例报道及文献综述

夏舒婷<sup>1</sup> 纪媛君<sup>1</sup> 王秋明<sup>1</sup> 骆玉梅<sup>2</sup> 陈耀勇<sup>2</sup> 赵馨<sup>3</sup> 肖建平<sup>3</sup>

胡芷洋<sup>4</sup> 梁灼健<sup>4</sup> 罗艳敏<sup>1\*</sup>

(1. 中山大学附属第一医院 产科, 广东 广州 510080; 2. 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; 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. 深圳市人民医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518020)

**【摘要】** 超雌综合征是一组性染色体非整倍体疾病(sex chromosome aneuploidy, SCA), 其特征为比正常女性核型额外多了 1 条或 1 条以上 X 染色体, 可由于不同时期细胞分裂的不分离事件而形成 47, XXX, 48, XXXX, 45, X/47, XXX 等多种核型, 同时其表型存在较大差异, 表现为不同程度的发育、心理障碍和临床疾病, 大部分患者临床表现隐匿。本文结合 4 家医院病例, 并汇总既往的文献报道, 对超雌综合征的产生机制、发生率、临床表现、相关治疗、预后及再发风险等进行总结, 以为相关疾病的产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

**【关键词】** 性染色体非整倍体疾病; X 染色体; 超雌综合征

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

## 1 概述

正常女性性染色体为 XX, 其中 1 条 X 染色体会被随机失活, 以平衡比 Y 染色体多的基因表达。近年来, 越来越多研究显示失活 X 染色体上仍有基因被持续表达, 这跟正常性别相关特征的形成与分化密不可分<sup>[1]</sup>, 说明 2 条 X 染色体的存在是不可或缺的, 其数目的减少或增加均会导致相应疾病的发生。

超雌综合征是一组性染色体非整倍体疾病(sex chromosome aneuploidy, SCA), 以比正常女性核型 46, XX 额外多了 1 条或 1 条以上 X 染色体为特征, 主要呈现出不同程度的发育、心理障碍和临床疾病。“超雌”一词最早源于 1959 年 Jacobs 等<sup>[2]</sup>首次描述的一位智力正常、继发性闭经的女性病例, 其核型分析为 47, XXX, 后来陆续报道的病例中还发现有 48, XXXX, 49, XXXXX 和 45, X/47, XXX, 48, XXXX/49, XXXXX 等嵌合核型, 其中以 47, XXX 最常

见<sup>[3]</sup>。额外的 X 染色体来源于细胞分裂时的不分离事件, 可以发生在形成配子时, 亦可发生在形成受精卵后, 从而形成嵌合核型。研究显示 X 染色体的不分离 58%~63% 发生于母体第一次减数分裂时期, 16%~17.4% 发生于母体第二次减数分裂时期, 18%~19.6% 发生于受精卵形成后<sup>[4, 5]</sup>。

## 2 致病机制及发生频率

在核型为 46, XX 的正常女性体内, 位于 X 染色体失活中心(X chromosome inactivation center, XIC)的基因表达使 X 染色体随机失活, 保证每个细胞中只有 1 条 X 染色体有活性。然而, X 染色体上与 Y 染色体同源的特定区域, 即拟常染色体区(pseudoautosomal regions, PAR), 是不会失活并且保持基因表达活性的<sup>[6]</sup>。PAR 位于 X 染色体短臂和长臂的末端, 长度分别为 2.7Mb (PAR1) 和 0.33Mb (PAR2), 对于性染色体同源配对的正常发生不可缺少, 还携带有与哮喘、精神障碍、白血病等疾病相关的基因, 其中研究最清晰的是与身材矮小、骨发育异常相关的 SHOX 基因<sup>[7]</sup>。除此区域之外,

X染色体上还有大约5%~10%的基因也逃逸了失活,如一些长非编码RNA和DDX3X、KDM5C等抑癌基因<sup>[8,9]</sup>。因此有研究推断,由于患者体内存在多条X染色体,导致以上区域基因的表达异常增多,从而表现出超雌综合征的特点<sup>[10,11]</sup>。X连锁基因在社会认知、语言、情绪调节、视觉空间等方面具有特定的效应<sup>[12]</sup>,Moraes等<sup>[13]</sup>研究表明1例49,XXXXX患者的严重临床症状与多条X染色体存在功能活性有关,Ji等<sup>[14]</sup>研究发现与健康女性相比,双向情感障碍或重症抑郁的女性患者体内X染色

体上逃避失活的KDM5C基因表达显著增多,均有力支持以上致病机制的推断。

对笔者所在4家医院(中山大学附属第一医院、广州医科大学附属第三医院、无锡市妇幼保健院、深圳市人民医院)3768例流产组织标本及40905例产前诊断标本(羊水、绒毛、脐血)的数据统计发现,47,XXX及46,XX/47,XXX嵌合体的检出率分别为0.16%(6/3768)及0.16%(65/40905)(表1)。45,X/46,XX嵌合体因在“Turner综合征”一文中叙述,故未包括在内。

表1 44673例标本47,XXX及46,XX/47,XXX嵌合体的检出率(例)

数据来源	流产组织			羊水			绒毛			脐血		
	总数	47,XXX	嵌合体*	总数	47,XXX	嵌合体*	总数	47,XXX	嵌合体*	总数	47,XXX	嵌合体*
中山大学附属第一医院	1600	2	0	11500	14	1	497	0	1	4260	1	1
广州医科大学附属第三医院	1328	2	0	7684	16	4	855	0	1	15	0	0
无锡市妇幼保健院	648	1	1	11924	16	3	0	0	0	49	0	0
深圳市人民医院	192	0	0	1811	3	0	0	0	0	2310	1	3
总例数	3768	5	1	32919	49	8	1352	0	2	6634	2	4
总检出率(%)	0.16(6/3768)						0.16(65/40905)					

注:\*46,XX/47,XXX嵌合体。

### 3 临床表现

研究显示只有接近13%的超雌综合征患者被确诊<sup>[3]</sup>,原因在于其临床表现形式多样化且症状相对轻微,缺乏鲜明突出的表型特征。临床上常见的患者核型多为47,XXX,根据Tartaglia等<sup>[15]</sup>综述既往文献数据所估计的概率显示,她们常常身材高大(80%~89%),青春期身高达到或超过同龄人身高的第75百分位,以下肢生长增加为主,但也有身材矮小病例的报道;婴儿时期肌张力低下(55%~71%);一般没有显著的外貌异常,可能会有轻微的特点如内眦赘皮、眼距过宽、小指内弯等(约50%)。她们在婴幼儿时期更容易出现语言与运动发育迟缓,独立行走年龄平均为16.2月(在11~22月龄之间),说出第一个单词平均年龄为18.5月(在12~40月龄之间)<sup>[16]</sup>。不同研究显示47,XXX患者言语智商较行为智商得分低,综合智商为55~115不等,大部分在平均或以上水平,只有5%~10%伴有智力障碍。一项纳入了35名5~24.8岁47,XXX患者的病例对照研究显示,病例组综合智商平均为93.7,比对照组低15.8,但仍处于正常人群平均范

围<sup>[17]</sup>,与普通人群相比,认知障碍和学习困难更常发生<sup>[15]</sup>。她们在成长过程中更易出现注意力缺陷、适应障碍、社交焦虑、较难建立稳定人际关系等异常的行为与心理健康问题,注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder,ADHD)的患病率是正常女性人群的3.7倍,自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)的患病率无明显差别<sup>[18]</sup>,但其患病风险有所增高<sup>[19]</sup>。在一项对74名6月龄至24岁47,XXX患者的研究中<sup>[20]</sup>,48.9%的病例同时患有ADHD,37.8%有精神情绪障碍,10.8%有ASD。至成年后,她们自尊感较低,精神障碍的发生率增高<sup>[21]</sup>。她们可能会有较轻的泌尿生殖系统或心血管系统畸形,如独肾、卵巢畸形和房间隔缺损等,对一些自身免疫疾病的易感风险增加<sup>[15]</sup>。一项研究表明与正常女性相比,47,XXX患者罹患系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)的风险增加至2.5倍,罹患干燥综合征(primary Sjogren syndrome,pSS)的风险增加至2.9倍<sup>[22]</sup>。她们的青春期与性腺发育大多正常,性早熟与卵巢发育不良并不常见。尽管有关于卵巢功能早衰(premature ovarian failure,POF)的病例报道,但成

功妊娠的报道更多,因此在大多数情况下,她们的生育能力很可能是正常的<sup>[15]</sup>。

随着X染色体数目的增加,在48,XXXX和49,XXXXX患者中先天性畸形、外貌异常、发育迟缓、智力障碍等临床表现会更显著,如小头、小颌畸形、多指并指、动脉导管未闭、癫痫与卵巢功能缺失等<sup>[23, 24]</sup>,而身高则比47,XXX患者降低<sup>[25]</sup>。除此之外,49,XXXXX患者还常见心血管异常和桡尺骨的骨性结合、牙齿异常等骨发育异常<sup>[24]</sup>,常有免疫球蛋白的异常,更易遭受感染<sup>[26]</sup>。

嵌合核型患者则有相对不同的临床特征,病例报道47,XXX/47,XX,+21嵌合体患儿与21,三体综合征有相似面容<sup>[27]</sup>,47,XXX/48,XXX,+8患儿确诊贝赫切特综合征<sup>[28]</sup>,均主要表现为常染色体异常相关的表型,而超雌综合征相关的上述特征不明

显。与45,X嵌合的患者外貌与特纳综合征(Turner syndrome, TS)相似,如身材矮小、蹼状颈等,临床症状较TS轻微,先天心血管畸形、肾脏畸形等较少见,卵巢功能大多是正常的,可能存在POF,但一般能有自然青春期发育和妊娠<sup>[29]</sup>。

综合笔者所在2家医院(中山大学附属第一医院、无锡市妇幼保健院)8226例外周血样本检测分析,共检出超雌综合征患者19人,其中只有9人具有异常临床表型(表2),临床表现多样,缺乏特征性,与既往文献报道基本相符,而生育障碍患者较多可能是检测病例主要来自妇产科/生育专科门诊所导致的选择偏差。另外,在28230例产前诊断标本检测中,共检出超雌综合征37例,其中3例的产前诊断指征是胎儿畸形,9例为母亲高龄,17例的妊娠结局为引产,16例早产或足月产(表3)。

表2 检出超雌综合征患者的临床表现<sup>+</sup>(例)

数据来源	总数	检测例数		身材高大/矮小		发育迟缓		生育障碍		其他	
		47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*
中山大学附属第一医院	5746	4	8	0	0	0	0	3	3	1 <sup>#</sup>	0
无锡市妇幼保健院	2480	7	0	1	0	1	0	0	0	0	0
总例数	8226	11	8	1	0	1	0	3	3	1	0

注:<sup>+</sup>检测标本均为外周血; \* 46,XX/47,XXX嵌合体; <sup>#</sup> 阴蒂增大。

表3 产前诊断为超雌综合征胎儿的产前诊断指征与妊娠结局<sup>+</sup>(例)

数据来源	总数	检测例数		胎儿畸形		高龄		其他指征 <sup>#</sup>		引产		早产或足月产	
		47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*	47,XXX嵌合体*	48,XXX嵌合体*
中山大学附属第一医院	16 257	15	3	2	0	5	0	8	3	11	1	4	2
无锡市妇幼保健院	11 973	16	3	1	0	4	0	11	3	5	0	7	3
总例数	28 230	31	6	3	0	9	0	19	6	16	1	11	5

注:<sup>+</sup>妊娠结局随访中有4例失访; <sup>#</sup> 包括NIPT高风险、血清学筛查高风险、NT增厚、胎儿水肿、生长受限、不良孕产史、夫妻双方轻型地中海贫血等; \* 46,XX/47,XXX嵌合体。

#### 4 治疗与预后

由于大多数超雌综合征患者临床表现轻微,因此只有出现较明显临床问题时才需要治疗。出生前或婴幼儿时期发现有先天性畸形,可尽早干预,如实施动脉导管封闭术或房间隔修补术等。出现发育迟缓时,建议去儿童行为发育中心进行评估,早期发育刺激、语言疗法、职业疗法等对言语发育迟缓可能会有帮助。学龄或学龄前期发现有学习、社交、情绪障碍等问题时,应向儿童神经心理学家咨询,及早进行干预<sup>[15]</sup>。成年患者若出现闭经、月经紊乱等问题,应前往妇科就诊,检查有无卵巢功能异常,以协助更好决定生育时机与方式,而在卵巢功能不全的患者

中可能需要雌激素治疗<sup>[29]</sup>。若患有自身免疫病、癫痫或精神障碍等问题,可去相关专科就诊,有研究表明癫痫或精神障碍的超雌综合征患者对标准治疗方案有良好反应<sup>[21]</sup>。

超雌综合征临床表现差异大,相应的预后也变化不一,有的患者无需治疗可正常生活,而有的患者伴有较严重的先天畸形或认知、心理障碍,生活质量较低。核型是影响预后的重要因素之一。46,XX/47,XXX嵌合核型的患者比100%47,XXX患者预后良好<sup>[15]</sup>,而49,XXXXX患者常因严重心力衰竭和感染性疾病预后较差<sup>[26]</sup>。还有研究表明与出生后才诊断的患者相比,出生前就已诊断的女性一般会有更好的发展、教育结局以及更融洽的人际关

系<sup>[30]</sup>,提示尽早进行干预可能对改善预后有所帮助。

## 5. 再发风险评估

根据2019年丹麦细胞遗传登记中心一项全国队列研究显示,超雌综合征的发生率在女性新生儿中约为11/100 000<sup>[31]</sup>。母亲年龄对47,XXX的发生有显著影响,其发病概率从母亲年龄33岁时的1/2500上升至43岁时的1/450<sup>[31]</sup>。有研究估算47,XXX的再发风险<1%,然而没有确切证据证明,曾经生育过47,XXX婴儿是独立于母亲年龄存在的再发风险因素<sup>[14, 32]</sup>。在Warburton等<sup>[33]</sup>研究纳入的47,XXX女性中,没有观察到染色体三体性疾病的再发,提示47,XXX与生育染色体异常后代风险关联性不高。关于超雌综合征其他核型患者生育方面的报道少见,所以并无相关再发风险的数据支持。

## 参 考 文 献

- [1] BALATON BP, DIXON-MCDOUGALL T, PEETERS SB, et al. The eXceptional nature of the X chromosome[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(R2):R242-R249.
- [2] JACOBS PA, BAIKIE AG, BROWN WM, et al. Evidence for the existence of the human "super female"[J]. Lancet, 1959, 2(7100):423-425.
- [3] BERGLUND A, VIUFF MH, SKAKKEBÆK A, et al. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1):16.
- [4] 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.
- [5] 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-R208.
- [6] COOKE HJ, SMITH BA. Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1986, 51 Pt 1:213-219.
- [7] FLAQUER A, RAPPOLD GA, WIENKER TF, et al. The human pseudoautosomal regions: a review for genetic epidemiologists[J]. Eur J Hum Genet, 2008, 16(7):771-779.
- [8] WAINER KK, LINIAL M. Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1):201.
- [9] DUNFORD A, WEINSTOCK DM, SAVOVA V, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias[J]. Nat Genet, 2017, 49(1):10-16.
- [10] LINDEN MG, BENDER BG, ROBINSON A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy[J]. Pediatrics, 1995, 96(4 Pt 1):672-682.
- [11] RAPPOLD GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes[J]. Hum Genet, 1993, 92(4):315-324.
- [12] PRINTZLAU F, WOLSTENCROFT J, SKUSE DH. Cognitive, behavioral, and neural consequences of sex chromosome aneuploidy[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(1-2):311-319.
- [13] MORAES LM, CARDOSO LC, MOURA VL, et al. Detailed analysis of X chromosome inactivation in a 49,XXXXX pentasomy[J]. Mol Cytogenet, 2009, 2:20.
- [14] JI B, HIGA KK, KELSOE JR, et al. Over-expression of XIST, the master gene for X chromosome inactivation, in females with major affective disorders[J]. EBio Medicine, 2015, 2(8):909-918.
- [15] TARTAGLIA NR, HOWELL S, SUTHERLAND A, et al. A review of trisomy X (47,XXX)[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5:8.
- [16] LINDEN MG, BENDER BG, HARMON RJ, et al. 47,XXX; what is the prognosis? [J]. Pediatrics, 1988, 82(4):619-630.
- [17] LENROOT RK, BLUMENTHAL JD, WALLACE GL, et al. A case-control study of brain structure and behavioral characteristics in 47,XXX syndrome[J]. Genes Brain Behav. 2014;13(8):841-849.
- [18] GREEN T, FLASH S, REISS AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(1):9-21.
- [19] VAN RIJN S, STOCKMANN L, BORGHGRAEF M, et al. The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): a comparison with autism spectrum disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2014, 44(2):310-320.
- [20] WIGBY K, DEPAGNIER C, HOWELL S, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(11):2870-2881.
- [21] OTTER M, SCHRANDER-STUMPEL CTRM, CURFS

- LMG. Triple X syndrome: a review of the literature[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(3):265-271.
- [22] LIU K, KURIEN BT, ZIMMERMAN SL, et al. X Chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47,XXX in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(5): 1290-1300.
- [23] PEÑA SD, RAY M, DOUGLAS G, LOADMAN E, et al. A 48, XXXX female[J]. *J Med Genet*, 1974, 11(2):211-215.
- [24] ARCHIDIACONO N, ROCCHI M, VALENTE M, et al. X pentasomy: a case and review[J]. *Hum Genet*, 1979, 52(1):69-77.
- [25] OTTESEN AM, AKSGLAEDE L, GARN I, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a non-linear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(5):1206-1212.
- [26] DEMIRHAN O, TANRIVERDI N, YILMAZ MB, et al. Report of a new case with pentasomy X and novel clinical findings[J]. *Balkan J Med Genet*, 2015, 18(1):85-92.
- [27] 许芳,张敏,朱翔,等. 1 例罕见 47,XXX/47,XX,+21 嵌合体患儿的细胞分子遗传学诊断[J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(5): 507-508.
- [28] 李辛,程青,丁宇,等. 47,XXX/48,XXX,+8 合并贝赫切特综合征 1 例报告及文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(5): 355-358.
- [29] LIM HH, KIL HR, KOO SH. Incidence, puberty, and fertility in 45,X/47,XXX mosaicism: Report of a patient and a literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(7): 1961-1964.
- [30] WIGBY K, D'EPAGNIER C, HOWELL S, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(11):2870-2881.
- [31] HOOK E. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence[J]. *Prenatal Diagnosis and Screening*, 1992: 351-392.
- [32] GARDNER RJ, SUTHERLAND GR, GARDNER JM. Chromosome abnormalities and genetic counseling[M]. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [33] WARBURTON D, DALLAIRE L, THANGAVELU M, et al. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(3):376-385.

(收稿日期:2020-11-02)

编辑:熊诗诣