

69 例特纳综合征患者临床特征和染色体核型分析

李中会,程昕然*,苟鹏,鄢力,苏娜,冷洁,唐芳

作者单位:610091 四川 成都,电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 成都市妇女儿童中心医院遗传与内分泌代谢科

作者简介:李中会,毕业于重庆医科大学,硕士,副主任医师,主要研究方向为儿童遗传与内分泌代谢疾病

* 通讯作者,E-mail:cxrl216@sina.com

【摘要】目的 分析特纳(Turner)综合征患者的临床资料,加强对Turner综合征患者临床特征及染色体核型关系的认识。**方法** 收集2013年1月至2019年6月成都市妇女儿童中心医院69例Turner综合征患者病史、临床特征及实验室和影像学检查结果。**结果** 69例Turner综合征患者中发现染色体核型4种类型:34例经典核型,18例嵌合体型,14例X染色体结构异常,3例含Y染色体核型。60例身高在同龄女童身高第3百分位数以下(其中41例生长激素缺乏症);69例患者均存在不同程度的乳房及外阴发育异常,25例阴毛及腋毛均缺如;60例患者子宫发育异常;58例卵巢发育异常;33例患者雌二醇降低,卵泡刺激素、黄体生成素相对升高;8例患者合并桥本甲状腺炎;6例合并亚临床甲状腺功能亢进;2例合并甲状腺功能亢进;10例合并亚临床甲状腺功能减退;2例合并甲状腺功能减退;5例肝功能异常;2例合并2型糖尿病;2例合并先天性心脏病(主动脉弓分支异常);2例合并肾脏集合管分离。**结论** Turner综合征患者染色体核型众多,临床体征各不相同,但均有生长发育迟缓及性腺发育不良的特征。

【关键词】 Turner综合征;临床特征;染色体核型

【中图分类号】R 715.5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2020)11-066-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.19

Clinical characteristics and karyotype analysis of 69 patients with Turner syndrome

Li Zhonghui, CHENG Xinran*, GOU Peng, YAN Li, SU Na, LENG Jie, TANG Fang

Department of Genetics and Endocrinology and Metabolism, Women's and Children's Hospital Affiliated to the School of Medicine, University of Electronic Science and Technology, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu Sichuan 610091, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: cxrl216@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical data of patients with Turner syndrome and strengthen the understanding of relationship of the clinical characteristics and karyotype in patients with Turner syndrome. **Methods** The medical history, clinical characteristics, laboratory and imaging findings of 69 Turner syndrome patients in Chengdu Women's and Children's Central Hospital from January 2013 to June 2019 were collected. **Results** 4 types of chromosome karyotypes were found in 69 cases of Turner syndrome: 34 cases of classical karyotypes, 18 cases of chimeric body type, 14 cases of X chromosome abnormality, 3 cases had Y chromosome karyotype. 60 cases were below the 3rd percentile height of girls of the same age (41 cases of them had growth hormone deficiency). 69 patients had varying degrees of breast and vulvar dysplasia, 25 pubic hair and armpit hair were absent; 60 patients had uterine dysplasia; 58 patients had ovarian dysplasia; 33 patients had decreased estradiol, follicle stimulating hormone, and relatively elevated luteinization. 8 patients with Hashimoto's thyroiditis; 6 patients with subclinical hyperthyroidism; 2 patients with hyperthyroidism; 10 patients with subclinical hypothyroidism; 2 patients with hypothyroidism; 5 patients with abnormal liver function;

2 patients with merger Type 2 diabetes; 2 cases with congenital heart disease (abnormal aortic arch branch); 2 cases with kidney collecting duct separation. **Conclusion** Turner syndrome patients have many karyotypes and different clinical signs, but they all have the characteristics of growth retardation and gonadal dysplasia.

[Key words] Turner syndrome; clinical characteristics; karyotype

Turner 综合征即特纳综合征,又称先天性卵巢发育不全综合征,是由于全部或部分体细胞中一条 X 染色体完全或部分缺失,或 X 染色体存在其他结构异常所致。其发病率为 1/2 000~2 500 活产女婴,是常见的人类染色体异常疾病之一^[1-4]。Turner 综合征的典型临床表现为:身材矮小、性腺发育不良、具有特殊的躯体特征(如颈蹼、盾状胸、肘外翻)等^[5-7]。典型 Turner 综合征易于诊断,但因 Turner 综合征表型个体差异较大,不典型者延误诊断和漏诊较为常见。故本研究收集我院 69 例 Turner 综合征患者核型分析结果及临床资料,探讨 Turner 综合征核型分布情况、不同核型的临床特征,以提高临床医生对该病的认识水平。

1 资料与方法

收集 2013 年 1 月至 2019 年 6 月成都市妇女儿童中心医院遗传与内分泌代谢科共收治 Turner 综合征患者 69 例,所有患者均为社会性别女性,初诊年龄为 5~14 岁,平均年龄 8 岁。收集患者病史、临床特征及实验室和影像学检查资料,对临床特征及染色体核型关系进行分析。

2 结果

2.1 生长发育情况

61 例患者智力正常,8 例患者智力异常。59 例患者月经未来潮;5 例患者在药物(雌激素及孕激素)作用下月经初潮;2 例患者停药后再次闭经;3 例患者月经周期延长,1~2 月/次。60 例身高在同龄女童身高第 3 百分位数以下,其中 41 例有生长激素缺乏症,详见表 1。

2.2 体征

69 例患者均存在不同程度的乳房及外阴发育异常,妇科体征和特殊体征详见表 2、表 3。

2.3 实验室检查

2.3.1 染色体核型检查 经典核型 34 例,嵌合体型 18 例,X 染色体结构异常 4 例,含 Y 染色体核型 3 例。

2.3.2 垂体促性腺激素水平 黄体生成素(luteinizing hormone, LH)升高 33 例,促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平升高 33 例,雌二醇(estrogen, E₂)水平低 33 例。

2.3.3 生长激素水平 生长激素激发试验在 60 例初诊身高在同龄女童身高第 3 百分位数以下进行,生长激素(growth hormone, GH)峰值>10 ng/L 19 例,5~10 ng/L 10 例,<5 ng/L 31 例。

2.3.4 甲状腺功能 甲功 7 项[抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, T-PO)、甲状腺

球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, T-GA)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺激素(thyroid hormones, TT₄)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, TT₃)、游离甲状腺激素(Free thyroid hormone, FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)]异常 52 例,血生化指标异常 16 例,详见表 4。

2.3.5 糖耐量试验 4 例患者因体质量指数(body mass index, BMI)大于同龄女童第 90 百分位数以上做糖耐量试验检测,其中空腹糖损害 1 例,葡萄糖耐量降低 2 例,2 型糖尿病 1 例。

2.4 影像学检查

2.4.1 超声检测 盆腔 B 超见 34 例女性生殖系统不发育、幼稚子宫、子宫条索状等;心脏超声见 2 例合并先天性心脏病(主动脉弓分支异常);肾脏超声见 2 例合并肾脏集合管分离。

表 1 69 例患者生长发育情况(例)			
与同龄女童比较	<P 3	P 3~P 10	P 10~25
身高	60	6	3
体重	55	10	4
骨龄与实际年龄比较	<1 岁	+~1 岁	>1 岁
例数	60	9	0

注: +~1 岁是指骨龄与实际年龄相差正负 1 岁以内。

表 2 69 例患者妇科体征(例)				
乳房发育	Tanner I 期	Tanner II 期	Tanner III 期	Tanner IV 期
	50	10	8	1
阴毛发育	PH 1	PH 2	PH 3	阴毛及腋毛均缺如
	60	3	2	4

注: PH 指阴毛的分期。

表 3 69 例患者特殊体征(例)							
特殊体征	颈蹼	发际低	颜面部痣	肘外翻	通贯手	耳大位低	腭弓高
例数	34	29	25	24	18	35	38

表 4 甲状腺功能和血生化指标异常情况(例)							
甲功 7 项	T-PO	T-GA	TSH	TT ₄	TT ₃	FT ₄	FT ₃
异常例数	8	8	20	4	4	4	4
生化	肝功	肾功	血糖	糖化血红蛋白	血脂	胰岛素	c 肽
异常例数	0	0	2	2	8	2	2

2.4.2 骨密度检测 所有患者均存在不同程度的骨密度降低。

2.4.3 垂体核磁 5 例蛛网膜囊肿,1 例垂体微腺瘤。

3 讨论

国内外对于 Turner 综合征患者的报道越来越多,使得临床医生越来越关注 Turner 综合征患者的诊断及治疗。Turner 综合征发生的主要原因为体细胞中 X 性染色体结构异常和(或)数目异常,目前已发现的染色体核型众多,大体可归为 4 类:1. 单体型,经典核型为 45 XO。2. 嵌合体型,包括单体型与正常核型的嵌合,单体型与 X 染色体结构异常核型的嵌合,正常核型与 X 染色体结构异常核型的嵌合等。3. X 染色体结构异常包括:① X 染色体的短臂或长臂缺失 46,X,del(Xp)或 46,X,del(Xq)等;② X 染色体长臂或短臂等臂 46,X,i(Xq)或 46,X,i(Xp);③ 环状 X 染色体 46,X,r(x);④ 标记染色体 46,X,mar。4. 含 Y 染色体核型,该核型较少见,主要为 45 XO/46 XY;45 XO/47 XYY 等^[8-11]。本研究 69 例 Turner 综合征患者中发现染色体核型可占其中的 4 类,即单体型、嵌合体型、X 染色体结构异常和含 Y 染色体核型。34 例单体型,经典核型为 45 XO,占 49%,同文献所述的 35%~55%^[11];18 例嵌合体型占 26%,高于文献所述的 20%^[11];4 例 X 染色体结构异常;3 例含 Y 染色体核型。

Turner 综合征的表型谱较宽,患者可有典型的躯体特征,也可仅有轻微可见的特征。主要表现为:1. 生长落后:95% 的 Turner 综合征患者表现为矮身材,但部分嵌合体或遗传靶身高较高者身高也可位于正常范围^[12]。2. 性腺发育不良:表现为缺乏第二性征、青春发育或初潮延迟、原发性闭经、不孕不育等。Turner 综合征患者的卵巢功能不全可始于孕 18 周,此后卵巢滤泡加速纤维化^[12]。3. 面部及躯体特殊特征:① 颅面部:小下颌、腭弓高、颅底角增大、后发际低。② 眼部:内眦赘皮、上睑下垂、眼距宽、睑裂上斜、红绿色盲、斜视、远视或弱视等。③ 耳部:内、外耳畸形和听力丧失较常见,中耳炎的发生率高;60% 的成人 Turner 综合征可出现进行性感神经性听力丧失,35 岁后进展更快,可致过早出现老年性耳聋。④ 牙齿:可有牙冠、牙根形态的改变,牙根吸收的风险增加,随后出现牙齿脱落。⑤ 皮肤:15%~60% 的 Turner 综合征有皮肤色素痣增多,但黑色素瘤的风险未见增加。也可有白癜风等皮肤改变。⑥ 骨骼系统:非匀称性生长障碍,患者通常为矮胖体型、盾状胸,乳间距增宽,手和脚相对大。其他骨骼异常包括颈短、肘外翻、膝外翻、第 4 掌骨短,腕部马德隆畸形以及脊柱异常(10%~20%),如脊柱侧凸、脊柱后凸、椎体楔形变等。⑦ 外周淋巴水肿和颈蹼:外周淋巴水肿和颈蹼是新生儿期 Turner 综合征诊断的主要依据,但淋巴水肿可在任何

年龄出现或复现。出生时的淋巴水肿通常会在生后 2 年左右消失^[12]。4. 伴发先天畸形:① 心脏:50% 的 Turner 综合征有先天性心血管异常如左心异常、主动脉瓣异常、主动脉扩张、主动脉缩窄、主动脉弓延长等。其中主动脉扩张、主动脉夹层或主动脉瘤破裂是 Turner 综合征少见但致命的并发症。1%~2% 的 Turner 综合征可发生主动脉夹层,发生率明显高于一般人群,中位发生年龄为 29~35 岁。② 肾脏:30%~40% Turner 综合征可出现先天性泌尿系统畸形,最常见的是集合管系统异常,其次是马蹄肾、旋转不良和其他位置异常^[13]。5. 自身免疫性疾病:Turner 综合征患者自身免疫性疾病的发生率高于一般人群,且随年龄的增长发病风险增加。常见的自身免疫性疾病有自身免疫性甲状腺炎、糖尿病、幼年特发性关节炎、炎症性肠病、乳糜泻等。自身免疫性甲状腺炎在 Turner 综合征儿童期较为常见,约 24% 发生甲状腺功能低下,少数发生甲状腺功能亢进。出现甲状腺功能减低的 Turner 综合征患者通常无明显临床症状,故需注意筛查。Turner 综合征患者 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的发生风险明显高于正常人群^[14-18]。6. 智力及神经认知功能:大多数 Turner 综合征患者智力正常,有小的环状 X 染色体者可出现智力障碍。部分 Turner 综合征可能有特殊类型的学习障碍,如非语言技巧的缺陷或特异性的神经心理缺陷(视觉-空间组织缺陷、社会认知障碍、解决问题困难、运动缺陷等)。25% 的 Turner 综合征学龄期可出现注意缺陷、多动障碍^[19-25]。

Turner 综合征患者临床表型复杂。通常染色体核型为 45,X 单体、环状 X 染色体以及 X 染色体长臂等臂患者临床表现较为典型;而嵌合体,特别是正常细胞系比例较高的嵌合体表型相对较轻。由于核型表型间缺乏显著的相关性,需综合患者具体病情进行临床评估和治疗。

对 69 例 Turner 综合征患者进行分析,发现嵌合体 Turner 综合征患者中带有正常染色体核型组成的细胞比例越大,患者就越趋向于正常。同时患者的临床症状与缺失的 X 染色体的区域也有关系,表明 Turner 综合征的表型对核型异常存在依赖性。因此,对 Turner 综合征患者进行染色体检测对其临床的治疗及遗传咨询有较大的意义。

综上所述,Turner 综合征患者虽染色体核型众多,临床体征各不相同,但均有生长发育迟缓及性腺发育不良的特征,其合并症如糖代谢、脂代谢等代谢紊乱以及甲状腺、心血管、肝脏等各系统存在的问题与染色体核型之间是否存在必然的联系,有待更深层次研究,以期从染色体角度来治疗 Turner 综合征。本文结合近年来的文献资料^[19-26],提示应重视 Turner 综合征患者甲状腺功能、肝肾功能、血糖、血脂等实验室检查及腹部超声、心脏彩色超声、垂体脑功能磁共振等影像学检查,及早发现异常,尽早干预治疗以提高患者近期乃至长期生存质量。

【参考文献】

- [1] Gravhoh CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017,177(3):G1-G70.
- [2] Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007,92(1):10-25.
- [3] Pinsky JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E 994-1003.
- [4] Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(4):1478-1495.
- [5] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特纳综合征诊治专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018,34(3):181-186.
- [6] 郭玉秀, 崔燕, 曾碧荷, 等. 特纳综合征患者的染色体核型及临床表现特点 [J]. *临床与病理杂志*, 2017,37(2):221-226.
- [7] 孙焱, 刘靖芳, 汤旭磊, 等. 15 例 Turner 综合征患者临床特征和染色体核型分析 [J]. *临床荟萃*, 2017,32(8):681-685.
- [8] 张文玲, 鲍布和, 张晨晰, 等. 62 例特纳综合征患者染色体核型分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2016,37(10):1038-1042.
- [9] 王聪, 吴庆华, 史惠蓉. 45, X/46, XY 嵌合性发育异常诊治进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2016,35(2):132-136.
- [10] 陈光, 杨国庆, 谷伟军, 等. 国内外 45, X/46, XY 混合型性腺发育不全患者临床特征的分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(1):62-66.
- [11] Nadeem M, Roche E F. Thyroid disorders in girls with Turner syndrome and the influence of the underlying karyotype [J]. *Irish medical journal*, 2015,108(3):93-94.
- [12] Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L, et al. Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015,213(2):214. e1-5.
- [13] Marin A, Weir-McCall J R, Webb D J, et al. Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome [J]. *Clinical Radiology*, 2015,70(8):803-814.
- [14] Aymeric Amelot, Guillaume Lemaistre, Philippe Cornu, et al. Multiple meningiomas in patients with Turner syndrome [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2015,157(4):621-623.
- [15] Nadeem M, Roche E F. Thyroid disorders in girls with Turner syndrome and the influence of the underlying karyotype [J]. *Irish Medical Journal*, 2015,108(3):93-94.
- [16] Hui, Jue, Zhang, et al. Unilateral streak ovary in Turner syndrome [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC*, 2015,37(2):103-104.
- [17] Lynne L, Levitsky, Anne H O'Donnell, et al. Turner syndrome: update on biology and management across the life span [J]. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2015, 22(1):65-72.
- [18] Di Peng, YongSheng Zhang XinYue, et al. An infertile 45, X male with a SRY-bearing chromosome 13: a clinical case report and literature review [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2015,32(1):107-109.
- [19] Nadeem M, Roche E F. Body fat distribution in Turner syndrome and the influence of puberty [J]. *Irish Medical Journal*, 2014,107(8):260.
- [20] Lim D B N, Gault E J, Kubba H, et al. Cholesteatoma has a high prevalence in Turner syndrome, highlighting the need for earlier diagnosis and the potential benefits of otoscopy training for paediatricians [J]. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 2014,103(7):e 282-287.
- [21] Daisuke Maeda, Tateki Kubo, Hideaki Miwa, et al. Multiple pilomatricomas in a patient with Turner syndrome [J]. *The Journal of Dermatology*, 2014,41(6):563-564.
- [22] Kai-Ming Jhang, Tung-Ming Chang, Ming Chen, et al. Generalized epilepsy in a patient with mosaic Turner syndrome: a case report [J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2014,8:109.
- [23] Ernest B Hook, Dorothy Warburton. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss [J]. *Human Genetics*, 2014,133(4):417-424.
- [24] Tommaso Aversa, Fortunato Lombardo, Andrea Corrias, et al. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2014,24(4):744-747.
- [25] Valeria Calcaterra, Paola Brambilla, Gabriella Carnevale, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics [J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2014,12(3):159-164.
- [26] 赵秋玲. 特纳综合征患儿智力特征分析及脑功能磁共振研究 [C]. *中华医学会第十八次全国儿科学术会议论文集*. 2013: 447-448.

(收稿日期:2020-03-17 编辑:向晓莉)