

本文引用格式:李影.1例45,X/47,XXX嵌合型特纳综合征伴生长激素缺乏病例思考分析[J].安徽医学,2024,45(2):260-261.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.027

· 病例报道 ·

45,X/47,XXX嵌合型特纳综合征伴生长激素缺乏1例

李影

[关键词]特纳综合征;嵌合型;生长激素缺乏症

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.027

1 病例资料

患儿,女性,11岁2月,2023年1月31日因“身材矮小”来科室就诊。查体:体质量31 kg,身高123.6 cm(位于7岁身高水平),无明显的颈蹼,后发际线稍低,面部无多痣,无肘外翻。检查乳房:尚未发育,乳距正常范围。外阴呈幼女型,无阴毛和腋毛。追问个人史:患儿第二胎第二产,足月顺产。家长诉患儿自2岁后身高生长速度较慢,每年生长速度约为4 cm。父母身高均在正常范围。就诊当天患儿骨龄评估10岁左右。生长激素激发试验和染色体核型等相关检查结果:生长激素精氨酸激发0分钟0.104 ng/mL、30分钟2.030 ng/mL、60分钟0.367 ng/mL、90分钟1.350 ng/mL;生长激素可乐定激发0分钟0.184 ng/mL、30分钟1.840 ng/mL、60分钟2.190 ng/mL、90分钟2.310 ng/mL,生长激素数值均<5 ng/mL。胰岛素样生长因子-1 155 ng/mL(正常值570.72 ng/mL)、生长因子结合蛋白-35.21 μg/mL,诊断为:完全性生长激素缺乏症。其他辅助检查结果:游离三碘甲状腺原氨酸6.02 pmol/L(3.67~10.43 pmol/L)、游离甲状腺素17 pmol/L(12~22 pmol/L)、促甲状腺激素2.18 μIU/mL(0.27~5.0 μIU/mL)。肝肾功能正常、乙肝二对半抗体阴性、甲胎蛋白2.15 ng/mL(0.00~7.00 ng/mL)、癌胚抗原1.55 ng/mL(0.00~5.00 ng/mL)、泌乳素301 uIU/mL(102~496 μIU/mL)、绒毛膜促性腺激素0.20 mIU/mL(0.00~7.00 mIU/mL)。血常规、尿常规正常。下丘脑和垂体磁共振:垂体约0.54 cm,垂体平扫未见明确异常。两周后染色体核型为45,X[31]/47,XXX[29],见图1。入院诊断:特纳综合征(turner syndrome, TS)。患儿加做妇科超声、性激素六项和心脏超声。妇科超声检查:子宫

21 mm×9 mm×18 mm 正常形状,内膜厚度约1.7 mm,子宫未发育;右卵巢23 mm×12 mm×11 mm,体积约1.63 cm³,左卵巢25 mm×12 mm×11 mm,体积约1.84 cm³,双侧卵巢体积稍小。心脏超声检查未发现异常。促黄体素0.10 mIU/mL(2.4~12.6 mIU/mL)、促卵泡生成素4.45 mIU/mL(3.5~12.5 mIU/mL)和雌二醇18.4 pmol/L(45.4~854 pmol/L)、孕酮正常0.2 nmol/L、睾酮0.09 nmol/L。促黄体生成素、促卵泡生成素没有典型TS高促性腺激素情况。

经过与患儿家长充分沟通,针对患儿当前的病情,决定先给予患儿每天0.145 IU/(kg·d)的基因重组人生长激素皮下注射,并嘱咐其在3个月后复查生长速度。2023年6月10日患儿复查,身高126.6 cm,治疗3月身高增加3 cm,目前患儿基因重组人生长激素继续治疗。另外患儿年龄还未达到12岁以上,性腺发育情况暂进行观察与随访。

2 讨论

TS是种罕见的女性染色体疾病,全球发病率约为1:2 000^[1]。TS被归类为性发育障碍中的染色体疾病。身材矮小、性腺发育不良、颈蹼、盾状胸和肘部外翻,这些皆是TS的典型表现。然而在门诊就诊的患者中,存在患儿出现非典型症状,这种情况可能会导致TS被延迟诊断^[2]。英国的一项研究表明,多数TS患者直到成年才被确诊,有些甚至从未被确诊^[3]。本文报道的患儿染色体核型45,X/47,XXX是TS一种嵌合体形式。国内1项因先天畸形就诊的TS患儿调查中,45,X/47,XXX嵌合型检出率3/156^[4],并且45,X/47,XXX嵌合型TS患者的表型较轻^[5]。



注:A为45,X;B为47,XXX。

图1 患儿染色体核型(45,X/47,XXX)

临床诊断容易误诊漏诊。

本例患儿身材矮小明显,身高低于同年龄、同性别、同种族和同地区的正常儿童平均身高3个标准差。身材矮小是TS最常见和易被识别的临床表现,现认为与位于X染色体短臂末端的SHOX基因单倍体剂量不足有关。SHOX基因通过调控软骨细胞的分化和成熟来控制骨骼的生长,其剂量不足可导致身材矮小^[6]。因此,TS患者常伴随着身材矮小的现象。

本例患儿进行精氨酸和可乐定两种药物生长激素激发试验,结果支持诊断生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)^[7]。无论TS或是GHD,生长促进疗法的核心是基因重组人生长激素。TS由于存在生长激素抵抗,在rhGH治疗时推荐剂量0.15~0.2 IU/(kg·d)。治疗生长激素缺乏症时rhGH治疗推荐剂量较小,一般0.1~0.15 IU/(kg·d)^[7]。本例患儿是嵌合型TS伴生长激素缺乏,综合两种疾病推荐rhGH治疗剂量,本例患儿rhGH 0.145 IU/(kg·d)皮下注射,患儿接受rhGH治疗3月,复查身高由123.6 cm增长到126.6 cm。3个月身高增长3 cm,较治疗前生长速度明显增快。目前报道rhGH治疗的不良反应有甲状腺功能低下、股骨头滑脱、糖耐量异常、脊柱侧弯等副作用^[8]。根据我国《基因重组人生长激素儿科临床应用规范应用的建议》推荐^[9],在rhGH治疗的过程中,应常规进行生化指标的监测:每3~6个月监测甲状腺功能、空腹血糖及胰岛素、IGF-1和IGFBP-3水平。因此,患儿每3个月应进行以上相关项目监测以保证安全性。

45,X/47,XXX嵌合型TS为两种异常核型。对于大于2条X染色体的TS,国内学者曾报道通过剂量的补偿效应,可以使卵巢功能恢复正常甚至发生性早熟^[10]。本例患儿的染色体47,XXX属于超雌,因此患儿的子宫卵巢的彩超结果显示其发育正常。但患儿是否能够正常进入青春期,仍需在以后临床诊疗中随访观察,才能得出结论。

综上所述,对于门诊以身材矮小为主诉的女性患儿,为了有效诊治,除重点筛查下丘脑-垂体-靶腺轴、下丘脑-生长激素-IGF-1轴的功能,生长激素激发试验外,切勿忽视染色体核型检查之重要性。有些医生在患儿TS症状不明显时,常常放弃染色体核型这一重要检查,而倾向采用子宫卵巢彩超排除TS。实际上患有嵌合型TS患儿,其子宫卵巢彩超结果常常是正常的,甚至会出现性早熟症状。杨敏等^[11]都曾报道过TS合并性早熟

的病例。由此可见:只要矮小女性患儿,甚至成年矮小女性,如果出现不孕不育的情况,都建议进行染色体核型检查以防误诊漏诊。

参考文献

- [1] STOCHHOLM K, JUUL S, JUEL K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3897-3902.
- [2] 郑翼秋. 特纳综合征伴生长激素缺乏1例报告及文献复习[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(2):299-300.
- [3] BERGLUND A, VIUFF M H, SKAKKEBAKK 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] 金华盛, 王秀敏, 董关萍, 等. 559例染色体核型检测结果分析[J]. *中国医学遗传学杂志*, 2014, 31(1):118-120.
- [5] SYBERT V P. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome [J]. *Med Genet*, 2002, 39(3):217-220.
- [6] 中华医学会内分泌分会性腺学组. 特纳综合征专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(3):181-186.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(6):428-430.
- [8] 潘慧, 班博, 于萍, 等. 从临床诊疗指南及专家共识角度看重组人生长激素治疗的规范化应用[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2(2):1-5.
- [9] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 基因重组人生长激素儿科临床应用规范应用的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6):426-431.
- [10] 谢理玲, 杨玉, 杨利, 等. 特纳综合征并快进展型青春期1例报道及文献复习[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(4):486-488.
- [11] 杨敏, 唐诗, 辛颖. 以性早熟为主要表现、核型为45,X/46,XX/47,XXX Turner综合征1例病例报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 6(15):463-464.

(2023-06-02收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)