

论著·临床研究

49 例 Turner 综合征的核型与临床表现分析*

令狐克燕¹, 陈琨^{2△}, 骆姝琳¹, 任凌雁¹, 靳倩¹

(贵州省人民医院:1. 检验科;2. 中心实验室, 贵州贵阳 550003)

摘要:目的 分析 Turner 综合征患者的核型、遗传特征与临床表现。方法 采用细胞遗传学分析法、遗传咨询法对确诊的 Turner 综合征患者临床资料进行分析总结。结果 纳入研究的 49 例 Turner 综合征的异常核型可分为 5 大类, 分别是简单型、数目异常及嵌合体、结构异常及嵌合体、数目和结构均异常及嵌合体、含 Y 染色体核型。共检出 18 种核型, 其中简单型比例最高, 约占 43%。结论 Turner 综合征患者不同核型个体的表型可以有较大差异, 嵌合体的临床表现取决于异常核型与正常核型细胞系的比例, 含 Y 染色体的病例多有两性畸形。及早诊断 Turner 综合征对该病具有积极的防治意义, 激素治疗可以改善身高及性征发育, 含 Y 染色体注意防止性腺母细胞瘤的发生。

关键词: Turner 综合征; 核型; 临床表现

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.07.015

中图法分类号:R596.1

文章编号:1673-4130(2018)07-0817-03

文献标识码:A

Karyotype and clinical feature analysis in forty-nine cases of Turner syndrome*

LINGHU Keyan¹, CHEN Kun^{2△}, LUO Shulin¹, REN Lingyan¹, JIN Qian¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Center Laboratory, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550003, China)

Abstract: **Objective** To analyze karyotype, genetic characteristics and clinical features of Turner syndrome. **Methods** Cytogenetic analysis and genetic counseling were performed for patients with the diagnosis of Turner syndrome. **Results** Analyzed karyotype of forty-nine patients with Turner syndrome, there are five major categories such as simple type, numerical abnormality and chimeras, structural abnormality and chimeras, both numerical abnormality and structural abnormality chimeras, contained the Y chromosome. Abnormal karyotypes were presented at eighteen species. Simple type was the most prevalent type of patients with Turner syndrome(43%). **Conclusion** Different karyotype exhibit some different phenotype. The clinical manifestation of chimeras might depend on the proportion of abnormal karyotype, Case contained the Y chromosome would be hermaphrodismy mostly. Timely diagnosis of the disease would have positive significance to prevention and therapy. Hormonal therapy could improve patient's height and gonad development, the case contained the Y chromosome should pay attention to prevent gonadoblastoma.

Key words: Turner syndrome; karyotype; clinical features

Turner 综合征又称先天性性腺发育不全综合征, 发病率约为新生女婴的 1/5 000, 是较常见的性染色体异常疾病^[1]。它是由 X 染色体数目异常或结构畸变所致, 常有身材矮小、后发际低、颈蹼、胸平而宽以及性腺发育不全等表现, 是造成女性不孕不育以及性器官发育不良的主要原因^[2]。本研究针对本院 2006—2017 年确诊为 Turner 综合征的 49 例患者进行细胞遗传学分析, 以探讨贵州地区 Turner 综合征患者染色体核型的分布情况及临床特点, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006—2017 年在本院门诊和

住院患者中行染色体核型分析确诊为 Turner 综合征的 49 例患者, 其中年龄最小为 4 d, 最大为 25 岁, 以 9~16 岁居多。就诊原因多为个子矮小、第二性征未发育, 其他还有生长发育迟缓、原发性或继发性闭经史、流产史、颈蹼、外生殖器畸形等。

1.2 方法 普通肝素抗凝管抽取外周血, 接种于外周血培养基(上海乐辰), 置于 Thermo 恒温培养箱 37℃培养后, 常规收获细胞, 胰蛋白酶 G 显带^[3]。每例标本计数 20 个中期分裂相, 分析不少于 5 个核型, 嵌合型和异常核型增加分析数量。核型根据人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN)(2016)的规定进行描述。

* 基金项目: 贵州省科技厅与贵州省人民医院联合基金资助项目(黔科合 LH 字[2015]7168 号)。

作者简介: 令狐克燕, 女, 技师, 主要从事免疫学及遗传学研究。△ 通信作者, E-mail: 44844956@qq.com。

本文引用格式: 令狐克燕, 陈琨, 骆姝琳, 等. 49 例 Turner 综合征的核型与临床表现分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(7): 817-819.

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据分析,分析方法为一般频数分布分析法。

2 结 果

49 例 Turner 综合征染色体核型分析发现 18 种

异常。简单型 21 例,占 43.0%;数目异常及嵌合体 6 例,占 12.3%;结构异常及嵌合体 16 例,占 32.7%;数目和结构均异常及嵌合体 2 例,占 4.0%;含 Y 染色体 4 例,占 8.0%。见表 1。

表 1 49 例 Turner 综合征患者核型及临床特征

异常类型	n	百分比(%)	染色体核型	临床特征
简单型	21	43.0	45,X	身材矮小、性发育不全。17 例原发闭经,4 例生长发育迟缓。 21 例中有 5 例伴有颈蹼,3 例肘外翻及后发际线低
数目异常及嵌合体	2	12.3	45,X,/46,XX	1 例原发闭经,1 例有流产史
	1		45,X/46,XX/47,XXX	外生殖器异常
	3		47,XXX/45,X	1 例原发闭经、1 例继发闭经、1 例外生殖器异常
结构异常及嵌合体	1	32.7	46,X,add(X)(p11.2)	身材矮小、始基子宫
	1		46,X,add(X)(p22.3)	身材矮小
	1		46,X,add(X)(p21)	生长发育迟缓
	1		46,X,add(X)(P22)	身材矮小、生长发育迟缓
	1		46,X,add(X)(p22.3)/46,XX	身材矮小、性发育不全
	1		46,X,t(X;13)(q28;q32)/46,XX	已婚不孕、性腺发育不良
	1		46,X,t(X;1)(q22;p13)	性发育不全
	1		46,X,t(X;9)(P11.2;P13)	身材矮小、始基子宫
	1		46,X,t(X;13)(q26;q14)	性发育不全
	5		46,X,i(X)(q10)	4 例身材矮小、原发闭经,1 例生长发育迟缓
	1		46,X,del(X)(q13)	原发闭经、身材矮小
	1		46,X,psu dic(X)(P11.2)	身材矮小、生长发育迟缓、原发闭经
数目和结构均异常及嵌合体	2	4.0	45,X/46,X,i(X)(q10)	身材矮小、原发闭经,始基子宫,1 例伴有颈蹼
含 Y 染色体	4	8.0	45,X/46,XY	小睾丸 1 例、两性畸形 3 例
总计	49	100.0		

3 讨 论

正常女性有 2 条完整的 X 染色体,这 2 条完整的 X 染色体是女性卵巢正常发育及功能发挥的基础。当 X 染色体数目或结构异常时,会影响女性性腺发育,从而出现相应的临床症状。45,X 为 Turner 综合征典型核型,约占异常核型总数的一半,是由于亲代生殖细胞减数分裂时性染色体同源染色体或姐妹染色单体不分离所致,70% 的性染色体不分离为父源性^[4-5]。大量研究表明,身材矮小相关基因(SHOX 基因)定位于 X 染色体短臂末端拟常染色体区域,卵巢功能维持区域主要定位于 Xp11 及 Xq13-q28^[6-7]。本研究中 21 例为 45,X 患者,由于缺少一条 X 染色体,均有身材矮小,大部分因卵巢纤维化造成女性激素水平降低,导致原发性闭经、始基子宫等性发育不全的典型临床表现。

X 染色体数目异常嵌合体发生的原因是合子形成后早期有丝分裂中 X 染色体不分离或丢失所致。嵌合体的临床表型取决于异常细胞系所占比例的大小^[8]。本研究中 X 染色体数目异常嵌合体患者共 6 例,其中 4 例因异常细胞系所占比例大,故表现为原发性闭经或外生殖器异常,另有 2 例正常细胞所占比例较大,因此 1 例表现为继发性闭经,1 例有流产史。

涉及 X 染色体结构的异常,包括未知来源的附加片段、长臂等臂染色体、易位、缺失、假双着丝粒染色体。未知来源的附加片段均涉及 X 染色体短臂末端拟常染色体区域,因此均存在身材矮小。长臂等臂(iXq)是因为在减数分裂时,X 染色体发生横向断裂或 2 条同源 X 染色体的着丝粒相互融合、短臂丢失所

致;本组资料中还有 1 例涉及到 X 染色体短臂大片段缺失,1 例长臂假双着丝粒染色体,患者临床表现具有典型的 Turner 综合征表型。关键区域内的易位可导致减数分裂时初级卵母细胞的迅速分裂、死亡,最终消失,继而胎儿出生后导致原发性闭经和第二性征发育不良等临床症状;而当该区域没有受到影响时,患者的身高及性腺的发育一般都正常;本研究中有 4 例 X 染色易位,可能影响到 X 染色体功能的表达,从而表现出如身材矮小、性腺发育不良等症状,有 1 例仅表现为不孕。

本研究还发现 4 例 45,X/46,XY 染色体核型,占异常总数的 8.0%。产生的原因可能是核型应为 46,XY 的受精卵在早期卵裂过程中 Y 染色体发生丢失,同时可能含有 Y 染色体的关键基因发生了突变,失去了应有的功能,未能朝着男性方向分化发育,故此类患者表现出 Turner 综合征的临床表型,并常伴有先天性尿道下裂、隐睾、小阴茎等^[9-10]。相关研究发现,含 Y 染色体的 Turner 综合征患者,由于 Y 染色体物质可引起性腺胚细胞瘤的发生,故建议此类患者应定期进行体检及超声检查,必要时行预防性性腺组织切除术^[11]。

综上所述,Turner 综合征应常规行染色体核型分析,尽早明确诊断。应用生长激素治疗,可以促进患者生长发育;应用性激素序贯治疗,可以改善其第二性征发育;含 Y 染色体的 Turner 综合征患者及早诊断,可以防止性腺胚细胞瘤的发生^[12]。因此早发现、早治疗,可以提高患者的生活质量,减轻患者的心理负担。

参考文献

- [1] 周键, AREPALLI S, CHENG C M, 等. 特纳综合征患者血清转化生长因子 β 的变化[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(5): 720-724.
- [2] HANNON K, PETERS S, FISHER L, et al. Developing resources to support the diagnosis and management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis (CFS/ME) in primary care: a qualitative study[J]. BMC Fam Pract, 2012, 13(1): 93-94.
- [3] 夏家辉, 李麓芸. 染色体病[M]. 北京: 科学出版社, 1989: 16-191.
- [4] HOOK E B, WARBURTON D. 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]. Hum Genet, 2014, 133(4): 417-424.
- [5] FRAGOULI E, ALFARAWATI S, SPATH K, et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy[J]. Hum Genet, 2013, 132(9): 1001-1013.
- [6] WANG H, JIN Y M, QU Y J, et al. Analysis of chromosomal karyotypes, age and height on diagnosis of 232 patients with Turner syndrome[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(8): 596-599.
- [7] CHEN X Y, LI J, ZENG H, et al. Chromosomes karyotyping result in 230 cases of idiopathic short stature[J]. Chin J Med Genet, 2013, 30(4): 487-489.
- [8] SILKWORTH W T, CIMINI D. Transient defects of mitotic spindle geometry and chromosome segregation errors[J]. Cell Div, 2012, 7(1): 19-20.
- [9] ROSA R F, D'ECCLESIIIS W F, DIBBI R P, et al. 45, X/46, XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study[J]. Sao Paulo Med J, 2014, 8(6): 23-25.
- [10] DOS SANTOS A P, ANDRADA J G, PIVEAT C S, et al. Screening of Ychromosome microdeletions in 46, XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45, X/46, XY karyotype or its variants[J]. BMC Med Genet, 2013, 14(3): 115-116.
- [11] KOTA S K, GAYATFI K, PANI J P, et al. The role of SRY mutations in the etiology, of gonadal dysgenesis in patients with 45, X/46, XY disorder of sex development and variants[J]. Horm Res Paediatr, 2011, 75(1): 26-31.
- [12] TAI S, TANAKA T, HASEGAWA T, et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome[J]. Endocr J, 2013, 60(1): 10-25.

(收稿日期: 2017-09-17 修回日期: 2017-11-07)

(上接第 816 页)

凝血因子Ⅷ存在明显异常,且显著增加。

综上所述,小儿原发性肾病综合征患者血浆蛋白 Z 明显降低,凝血因子Ⅷ活性明显增加,血浆蛋白 Z 和凝血因子Ⅷ呈负相关,检测血浆蛋白 Z 和凝血因子Ⅷ水平能够预防和诊治小儿原发性肾病综合征,具有重要临床研究价值,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 杨娟, 张碧丽. 原发性肾病综合征患儿检测结合珠蛋白和 α_1 抗胰蛋白酶对预测激素治疗反应的探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 227-231.
- [2] 黄静蓉. 老年原发性肾病综合征患者临床病理特征及血清中炎性因子的表达[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(11): 1207-1209.
- [3] 陈坚芳. 56 例原发性肾病综合征患者临床治疗分析[J]. 中国农村卫生, 2015, 29(14): 7-8.
- [4] 吴洪涛, 孟君. 儿童原发性肾病综合征免疫球蛋白水平的变化分析[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(5): 711-713.
- [5] PENG Z, MAO J, CHEN X, et al. Serum suPAR levels help differentiate steroid resistance from steroid-sensitive nephrotic syndrome in children [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2): 301-307.
- [6] 雷文娟, 张铿, 潘庆军, 等. 原发性肾病综合征患者急性肾损伤标志物的检测及其意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 499-501.
- [7] 王海燕, 李晓玫, 赵明辉, 等. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 940.
- [8] 王洁琼, 方琪玮. 肾病治疗仪辅助治疗小儿原发性肾病综合征 50 例疗效观察[J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(1): 59-60.
- [9] 张敏, 岳宜寰. 防己黄芪汤联合泼尼松治疗 68 例小儿原发性肾病综合征的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 6(24): 3369-3371.
- [10] 张亚莉, 余晓洋, 李燕, 等. 老年原发性肾病综合征患者血清免疫学的变化[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 21(4): 533-537.
- [11] 王晓冉, 何灵芝. 温补脾肾法对脾肾阳虚型原发性肾病综合征患者外周血糖皮质激素受体水平的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 13(1): 47-49.
- [12] 郭溉宗, 莫楚溪, 何慧君. 小儿肾病综合征患者血浆蛋白与脂质代谢水平分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(10): 1480-1481.
- [13] 赵塔娜, 蔡栋梁, 聂磊, 等. 小儿原发性肾病综合征患者血浆蛋白 Z、凝血因子Ⅷ活性变化及临床意义[J]. 吉林医学, 2016, 37(4): 871-872.
- [14] 唐小玲, 蔡志雄, 唐丽玲, 等. 原发性肾病综合征部分血浆凝血因子活性的变化[J]. 中国基层医药, 2006, 13(6): 994-995.
- [15] 李贞琼, 王玉梅, 刘建社, 等. 凝血因子 VII 在肾病综合征中的临床意义[J]. 中华临床医学杂志, 2006, 24(2): 11-13.

(收稿日期: 2017-09-11 修回日期: 2017-11-19)