

云南地区 89 例儿童特纳综合征临床与细胞遗传学研究

孙美媛, 陶娜*, 庄宇, 苏艳芳, 许芳, 赵灿淼, 黄奇

(昆明市儿童医院内分泌遗传代谢病科, 云南昆明 650103)

*通讯作者: 942503305@qq.com

【摘要】目的 观察分析云南地区 89 例儿童特纳综合征 (TS) 染色体核型及临床特征。**方法** 选择 2013—2022 年在昆明市儿童医院诊断为 TS 的儿童 89 例, 对患儿临床表现与染色体核型进行分析。**结果** 89 例患者平均诊断年龄 (10.7±3.3) 岁, 平均身高 (119.6±14.2) cm, 身高落后 (3.8±1.5) SDS。核型表现为单体型 51 例 (56.7%), 单纯结构异常型 7 例 (7.8%), 单纯嵌合型 8 例 (8.8%), 嵌合+结构变异型 24 例 (26.7%), 发现 1 例 45,X/47,XXY 嵌合型; 3 例小标记染色体。单体型 (45,X) 和其他核型的生长激素激发峰值转换为正态分布后, 使用两独立样本 *t* 检验 ($t=-2.363$, $P=0.021$), 提示差异无统计学意义。45 例患儿使用了重组人生长激素 (rhGH) 治疗, 起始治疗年龄 (11.4±3.3) 岁。28 人治疗满 1 年, 年生长速率 (8.0±1.6) cm; 12 人治疗满 2 年, 年生长速率 (6.7±1.4) cm; 3 人治疗满 3 年, 年生长速率 (7.3±3.1) cm。**结论** 特纳综合征临床诊断年龄较晚, 需提高临床医生的临床意识, 生长激素激发试验对 TS 患者诊治的指导意义有限, 矮小联合高促卵泡生成素 (FSH) 值可以作为 TS 的早期筛查指标, rhGH 治疗可获得较好的身高追赶。

关键词: 特纳综合征; 遗传疾病; 临床表型; 染色体核型

DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.2023.10.027

Clinical and cytogenetic study of 89 children with Turner syndrome in Yunnan province
SUN Meiyuan, TAO Na, ZHUANG Yu, SU Yanfang, XU Fang, ZHAO Canmiao, HUANG Qi
(Department of Endocrinology Genetics and Metabolism, Kunming Children's Hospital,
Kunming, Yunnan 650103, China)

ABSTRACT Objective To observe and analyze the karyotyping and clinical characteristics of 89 children with Turner syndrome (TS) in Yunnan. **Methods** 89 children diagnosed with TS in Kunming Children's Hospital from 2013 to 2022 were selected for analysis of their clinical manifestation and karyotyping. **Results** The average age of 89 patients at the diagnosis was (10.7±3.3) years, and their average height was (119.6±14.2) cm which fell behind by (3.8±1.5) SDS. The karyotypes were monotypic in 51 cases (56.7%), structurally abnormal in 7 cases (7.8%), chimeric in 8 cases (8.8%), and chimeric+structurally abnormal in 24 cases (26.7%). One 45,X/47,XXY chimeric type was found. 3 cases with small marker chromosomes were found. After the growth hormone stimulation peaks for monotype (45,X) and other karyotypes were converted to a normal distribution, two independent sample *t*-tests ($t=-2.363$, $P=0.021$) were used, suggesting no statistical difference. Forty-five children were treated with recombinant human growth hormone (rhGH), which started at the age of (11.4±3.3) year. The annual growth rate was (8.0±1.6) cm for 28 patients after 1 year of treatment, (6.7±1.4) cm for 12 patients after 2 years of treatment, and (7.3±3.1) cm for 3 patients after 3 years of treatment. **Conclusion** Turner syndrome is clinically diagnosed at a late age, so it is necessary to improve the clinical awareness for clinicians. The growth hormone stimulation test has limited guiding significance for the diagnosis and treatment of patients with TS. Dwarfism combined with high value of follicle-stimulating hormone (FSH) can be used as an early screening index for Turner syndrome (TS). The rhGH therapy can narrow the gap of height growth to the average.

KEY WORDS Turner syndrome; genetic diseases; clinical phenotype; karyotyping

特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 亦称先天性卵巢发育不全, 在新生女婴中发生率为 1/2500, 这使其成为最常见的性染色体异常^[1], 是女性 X 染色体断裂、畸形或丢失等所致的疾病, 医学上常见矮小、性腺发育不良、特殊面容和躯体异常特征, 部分患者可出现先天性心脏、肾脏、眼、耳畸形以及自身免疫性疾病和神经心理疾病等。TS 综合征的临床表现随着年龄的增长而表现不同, 在幼年时以身材矮小为表现, 青春期出现性发育不全, 成年后则表现为不孕不育^[2-3]。

因 TS 严重影响女性的身心发育, 本研究分析云南地区儿童特纳综合征染色体核型及临床特征, 旨在为临床精准诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取于 2013—2022 年至昆明市儿童医院内分泌遗传代谢科就诊, 通过核型分析确诊为 TS 的儿童 89 例, 分析患儿染色体核型及不同核型患儿的临床特征。该研究获得了昆明市儿童医院的伦理审批 (2022-03-302-K01), 所有患儿家属都签署了调查同意书。

1.2 资料收集

记录患儿一般资料, 性腺激素、生长激素激发试验

基金项目: 湖南省三诺糖尿病公益基金会 (2022SD09)

结果，双侧卵巢、子宫彩超检查等影像学检查。对怀疑 TS 患儿的血液样本进行采集，予核型分析。采用 ZEISS 自动染色体扫描仪分析不少于 30 个核型，对于异常核型和嵌合型则分析数量增加。核型结果依据《人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2016)》规定予以命名。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20 进行数据分析，使用一般频数分布法描述数据分布，夏皮罗-威尔克检验及 QQ 图用以检验变量的分布。连续数值变量资料为非正态分布资料时，采用中位数 (四分位距) 描述；资料为正态分布时，采用平均值±标准差描述。服从正态分布且方差齐的两组间连续变量资料比较，选用独立样本 *t* 检验；如为非正态分布资料经 Ln 对数转换成正态分布，如转换后仍为非正态分

布的数据采用 Mann-Whitney 检验对数据进行分析，以双侧 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

89 例患者就诊年龄 2.9~17.0 岁，平均诊断年龄 (10.7±3.3) 岁 (其中 3 岁以内就诊患者 1 例，为 2.9 岁)，平均身高 (119.6±14.2) cm，身高落后 (3.8±1.5) SDS (standard deviation scor)；体质量 (25.7±8.2) kg，体质量指数 (body mass index, BMI) (17.5±2.8) kg/m²，平均骨龄 (9.0±3.1) 岁，骨龄平均落后于实际生活年龄 (Δ骨龄) (1.7±1.3) 岁，具体见表 1。88 例 (98.8%) 患者因“身高增长缓慢”就诊，1 例 (1.2%) 患者因“身高增长缓慢及性发育迟缓”就诊，年龄 16 岁。

表 1 89 例患者临床特征

初诊年龄	病例数	占比 (%)	身高 (cm)	身高落后 (SDS)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	骨龄 (岁)	Δ骨龄
0~5 岁	10	11.2	93.2±6.7	3.2±0.7	13.6±1.6	15.7±1.2	3.0±1.0	1.6±1.5
6~9 岁	24	27.0	112.3±7.0	3.2±0.9	20.3±3.7	16.0±2.1	7.3±1.4	1.0±1.0
10~12 岁	19	21.3	120.6±7.2	4.0±1.5	27.4±5.5	18.7±2.9	9.4±1.1	1.5±1.2
13~17 岁	36	40.5	131.2±7.8	4.3±1.7	31.8±6.5	18.4±2.8	11.4±1.5	2.4±1.4
均值			119.6±14.2	3.8±1.5	25.7±8.2	17.5±2.8	9.0±3.1	1.7±1.3

2.2 性发育结果

89 人中共 71 人 (79.8%) 完善了生殖器 B 超，余 18 人因患儿年龄小，家长拒绝行该项检查。71 人中 1 人 (1.4%) 未发现子宫及卵巢，年龄 13.2 岁，促卵泡生长素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 值中位数 15.4 IU/L；24 人 (33.8%) 仅探及子宫，平均年龄 (11.9±2.6) 岁，FSH 值中位数 34.5 IU/L；38 人 (53.5%) 探及子宫及卵巢，平均年龄 (10.1±3.4) 岁，FSH 值中位数 26.0 IU/L；8 人 (11.3%) 探及子宫卵巢及乳腺组织，考虑存在自发性青春期，平均年龄 (12.8±2.5) 岁，FSH 值中位数 41.6 IU/L (见表 2)。采用 Mann-Whitney 检验分析自发性青春期患者与无自发性青春期患者 FSH 值 (*Z*=-0.323, *P*=0.747)，结果均提示差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

表 2 71 例患者生殖器发育情况及 FSH 值

生殖器 B 超	病例数 (人)	占比 (%)	平均年龄 (岁)	FSH 值 (IU/L)
未探及子宫及卵巢	1	1.4	13.2	15.4
仅探及子宫	24	33.8	11.9±2.6	34.5(8.5, 102.5)
探及子宫及卵巢	38	53.5	10.1±3.4	26.0(9.8, 65.8)
探及子宫卵巢及乳腺组织	8	11.3	12.8±2.5	41.6(11.7, 89.7)

2.3 核型分析结果

89 例患者中，核型表现为单体型 51 例 (56.3%)，非单体型 38 例 (42.6%)，其中单纯结构异常型 7 例 (7.8%)，单纯嵌合型 8 例 (8.8%)，嵌合 + 结构变异型 24 例 (26.7%)。5 例患儿存在多态性 (qh+)，其中 4 例

为 9 号染色体，1 例为 1 号染色体 (见表 3)，患者部分典型核型图见图 1。8 例患儿存在自发性青春期发育，单体型及其他核型各为 4 例。

表 3 89 例患者染色体核型情况

异常类型	异常类型	例数	染色体核型
单体型	单体型	51	45,X
		3	46,X,i(X)(q10)
	单纯结构变异型	1	46,X,+mar
		1	46,X,del(X)(p11)
		2	45,X,9qh+
		4	45,X/47,XXX
	单纯嵌合型	3	45,X/46,XX
		1	45,X/47,XXY
		3	46,X,+mar/45,X
	非单体型		9
		3	46,X,del(X)(q25)/45,X
		1	46,X,i(X)(q10),9qh+/45,X,9qh+
嵌合 + 结构变异型		1	45,X/47,X,i(X)(q10)×2
		1	45,X,1qh+/46,X,i(X)(q10),1qh+
		2	45,X/46,X,r(X)
		1	45,X/46,X,del(X)(q21)
		1	46,X,9qh+,+mar/45,X,9qh+/46,XX,9qh+
		1	45,X,9qh+/47,XXX,9qh+

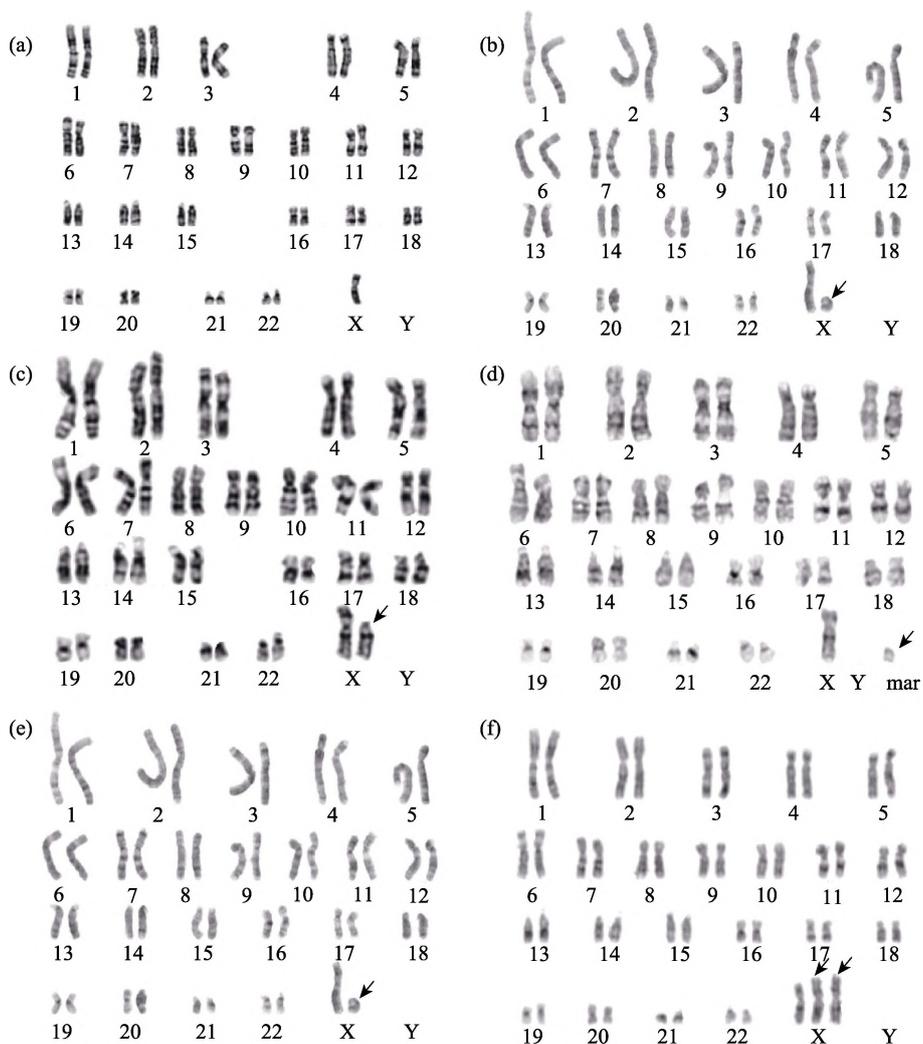


图 1 患者部分典型染色体核型

注: (a): 45,X; (b): 46,X,i(X)(q10); (c): 46,X,del(X)(p11.2); (d): 46,X,9qh+,+mar; (e): 46,X,r(X); (f): 47,X,i(X)(q10)×2。

2.4 不同核型患者身高及生长激素值对比

89 例患儿均存在矮小症, 使用两独立样本 *T* 检验比较单体型 (45,X) 和其他核型身高 [(119.3±13.7) cm、(120.0±15.0) cm, *t*=-0.213, *P*=0.832], 身高落后 SDS (4.0±1.6 vs 3.7±1.3, *t*=0.493, *P*=0.334) 差异无统计学意义。其中 76 人骨龄落后实际年龄 2 岁及以上, 予完善生长激素激发试验, 23 人 (23/76, 30.2%) 合并生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD), 单体型 19 例 (19/23, 82.6%); 单纯结构变异型 1 例 (1/23, 4.3%), 单纯嵌合型中 2 例 (2/23, 8.7%), 嵌合 + 结构变异型患者中 1 例 (1/23, 4.3%)。单体型 (45,X) 和其他核型的

生长激素激发峰值经 Ln 对数转换为正态分布后, 使用两独立样本 *t* 检验 (Levene 齐性差>0.05, 提示方差齐, *t*=-2.363, *P*=0.021) 亦提示差异无统计学意义。

2.5 生长激素使用情况

89 例矮小患者中共 45 人 (45/89, 50.5%) 使用了重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗 (随访期间 TS 患者均未接受雌激素制剂治疗), 起始治疗年龄 (11.4±3.3) 岁, 总治疗时间中位数 1.3 (0.5, 2.1) 年。其中 32 人治疗满 1 年, 年生长速度 (8.0±1.6) cm; 16 人治疗满 2 年, 年生长速度 (6.7±1.4) cm; 3 人治疗满 3 年, 年生长速度 (7.3±3.1) cm (具体见表 4)。

表 4 45 例患者 GH 治疗情况

起始治疗年龄	治疗例数	治疗满 1 年例数	治疗第 1 年生长速度(cm)	治疗满 2 年例数	治疗第 2 年生长速度(cm)	治疗满 3 年例数	治疗第 3 年生长速度(cm)
0~5 岁	6	6	8.2	6	6.2	2	5.2
6~12 岁	17	13	8.2	7	6.3	3	8.6
13~17 岁	22	13	6.4	3	7.5	1	4.1
年生长速度			8.0±1.6		6.7±1.4		7.3±3.1

3 讨论

特纳综合征 (TS) 患儿典型表现为身材矮小、性腺发育不全、特征性外观, 而几乎 100% 的患者中均存在身材矮小^[4]。临床表现主要依赖于核型异常程度及正常核型与异常核型间的所占比例^[5]。TS 综合征核型通常分成四型, 典型的 TS 为单体型, 亦为最多的一型, 本研究中该类型占 57.3%, 其次为嵌合 + 结构变异型占 26.9%, 单纯结构异常型占 7.8%, 单纯嵌合型占 7.8%^[6]。有研究发现该综合征表现的身材矮小与 X 染色体短臂上的 *SHOX* 等相关基因有关联, 45,X 单体型身高落后于其他核型患者^[7], 本研究中 45,X 单体型与其他核型身高 SDS 未发现统计学差异, 考虑可能与样本量有关。

由于发育迟缓, 大多数 TS 病例在青春期被诊断出来, 而为了得到早期干预, 通常需要在新生儿期诊断出这些病例, 在症状出现之前可检测到通常与 TS 相关的先天性心脏病、马蹄肾和甲状腺功能减退症。同时需积极关注患者的精神、生殖和身体发育, 以尽量减少与 TS 相关的并发症^[8]。一项由辛辛那提儿科和成人 TS 护理中心追踪的 TS 患者中 37% 的患者在 1 个月内被诊断, 46% 的患者在 1 岁内被诊断。如果未在 1 月内作出诊断, 则诊断的中位年龄为 7.0 岁。如果未在 1 岁时做出诊断, 则诊断的中位年龄为 9.3 岁^[9]。英国中心的一项单一研究亦提到 10% 在产前被诊断, 16% 在婴儿期被诊断, 54% 在儿童期 (1~12 岁) 和 20% 在青春期 (12~18 岁) 被诊断, 淋巴水肿 (27.3%) 和畸形特征 (27.3%) 是引发婴儿筛查的主要体征, 身材矮小是儿童期 (52.8%) 和青春期 (38.5%) 最常见的表现特征^[10]。而本研究中患者的诊断年龄差异很大且总体偏晚, 89 名女孩中有 55 名在诊断时年龄超过 10 岁, 平均就诊年龄 (10.7±3.3) 岁, 3 岁以下诊断患者仅有 1 例 (年龄 2.9 岁)。89 例患者中 88 例 (98.8%) 均因生长迟缓问题就诊, 考虑为婴儿早期筛查识别不佳, 缺乏专门的社区身高筛查计划来识别身材矮小的儿童, 导致 TS 诊断的潜在延误。故需提高临床医生尤其是新生儿科医生和儿童保健科医生的临床意识, 监测患儿生长曲线图以实现特纳综合征的早期识别。

TS 综合征患者因卵母细胞退化, 可反馈性导致脑垂体分泌较多的 FSH。有研究提示对身材矮小及 FSH 水平高的女孩进行核型分析可提高特纳综合征的早期诊断, 本组研究中发现 FSH 普遍高于正常同龄女童, 提示 FSH 可以作为 TS 的早期筛查指标^[11]。但数据显示自发性青春期患者与未出现自发性青春期患者 FSH 值无差异, 提示 FSH 值可能对自发性青春期无预测价值, 考虑可能与样本量少有关。

TS 综合征亦可有部分乃至正常的卵巢功能, 已有研究表明近 40% 的年轻 TS 患者经腹超声可以检出卵巢, 然而要准确区分真正的卵巢和条纹性腺, 可检测到的低回声但无毛囊的不可测结构, 不能准确地与条纹性腺区分, 故不被认为是真正的卵巢, 有或没有卵泡可辨别是否为

真正的卵巢^[3]。本研究 46 人 (51.6%) 探及子宫附件, 其中 8 人 (9.0%) 存在自发性青春期, 提示经腹超声检出卵巢样组织患者比例较高, 但未完全区分是否为真正的卵巢, 需进一步监测是否存在卵泡以进一步明确。亦有研究提示单倍体 45,X TS 患者发生自发青春期的可能性比非 45,X 亚组低两倍, 自发初潮的可能性低 3 倍^[11]。本研究中发生自发性青春期共 8 人, 单体型及其他核型各为 4 例, 可能需更大样本量以明确染色体核型是否可作为自发性青春期的预测指标。由于特纳综合征女性的卵巢功能会迅速下降, 随着当前管理技术的改进和新技术, 特纳综合征女性的生育护理正在不断改进。生育力保存的早期咨询和积极管理对于确保积极和良好的生殖结果至关重要^[12]。

据报道, 患有 TS 的女孩的生长模式也不同于一般人群。由于缺乏青春期突增, 通常患者的身高会在青春前后急剧下降。这种独特的生长模式通常会导致在此期间出现生长问题。青春期后, 由于骨骺未闭合, 身高略有恢复。全球许多国家/地区都构建了 TS 的特定身高曲线图, 以了解患有 TS 的个体的生长模式并监测他们与典型生长模式的偏差, 这些图表对于评估促进患者生长的效果也非常有用。未经治疗的 TS 女孩比来自不同人群中正常女孩矮约 20 cm^[13], 本研究患儿目前平均身高落后 (3.8±1.5) SDS。同时有研究发现在部分 TS 女孩中可同时观察到 GHD, 但身高的增长与是否缺乏生长激素无明确相关^[14], 本组 89 例患儿中 76 例 (85.4%) 完善了生长激素激发试验, 23 人存在 GHD, 有无合并 GHD 的患者身高 SDS 无差异。45,X 核型和其他核型的生长激素激发峰值亦无差异, 提示不同核型的 TS 生长激素分泌无差异, 生长激素激发试验对 TS 患者诊治的指导意义有限。TS 患者使用 rhGH 促进身高的增长已在世界范围内获得批准^[15-17], 目前指南为所有患者提供了标准而非个体化的激素剂量。本研究组患者使用 rhGH 治疗获得了较好的效果。由于特纳综合征属于高促性腺激素性腺功能减退症, 故大多数 TS 女孩也需要雌激素替代治疗。研究提示雌激素替代疗法对特纳综合征患者的身高、性发育亦很关键^[18], 后期将跟踪随访本研究患者使用雌激素替代治疗情况。

综上所述, 目前我国特纳综合征临床诊断年龄较晚, 需提高临床医生尤其是新生儿科医生及儿童保健科的临床意识, 擅于使用特纳综合征特定身高曲线图以达到早期识别的目的。矮小联合高 FSH 值可以作为 TS 早期诊断的筛查指标。生长激素激发试验对 TS 患者诊治的指导意义有限, 对 TS 患者使用 rhGH 治疗可获得较好的身高增长。

参 考 文 献

- [1] 施健灵, 莫春娥, 侯显良, 等. 特纳综合征临床研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(5): 326-331.
- [2] 梁雁, 罗小平. 重视 Turner 综合征的规范化诊疗[J]. 中华儿

- 科杂志, 2018, 56(6): 401-405.
- [3] Cleemann L, Holm K, Fallentin E, et al. Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(6): 756-761.
- [4] Steiner M, Saenger P. Turner syndrome: An update[Z]. Adv Pediatr, 2022, 69(1): 177-202.
- [5] 李川, 范歆, 罗静思, 等. 148 例 Turner 综合征患者临床与细胞遗传学研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3630-3633.
- [6] 武华红, 李辉. Turner 综合征 124 例的核型分类、临床表型和治疗效果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(10): 1032-1036.
- [7] Child CJ, Kalifa G, Jones C, et al. Radiological features in patients with short stature homeoboxcontaining (*SHOX*) gene deficiency and Turner syndrome before and after 2 years of GH treatment[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 84(1): 14-25.
- [8] Hemani F, Niaz S, Kumar V, et al. A case of early diagnosis of Turner syndrome in a neonate[J]. Cureus, 2021, 13(7): e16733.
- [9] Swauger S, Backeljauw P, Hornung L, et al. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(11): 3411-3417.
- [10] Apperley L, Das U, Ramakrishnan R, et al. Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: A single centre UK study[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2018, 2018(1): 4.
- [11] Hankus M, Soltysik K, Szeliga K, et al. Prediction of spontaneous puberty in Turner syndrome based on mid-childhood gonadotropin concentrations, karyotype, and ovary visualization: A longitudinal study[J]. Horm Res Paediatr, 2018, 89(2): 90-97.
- [12] Park SY, Kim SJ, Lee M, et al. Neurocognitive and psychosocial profiles of girls with Turner syndrome[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2023, 10.6065/apem.2244222.111.
- [13] Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1068128.
- [14] Kasprzyk J, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, et al. Karyotype abnormalities in the X chromosome predict response to the growth hormone therapy in Turner syndrome[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5076.
- [15] López-Siguero JP, Pfäffle R, Chanson P, et al. Ten years' clinical experience with biosimilar human growth hormone: A review of efficacy data[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1489-1495.
- [16] Godoy-Molina E, López-Castillo M, Galán-Bueno L, et al. Current situation of adult women with Turner syndrome in Spain[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2020, 67(2): 149-151.
- [17] Oletić L, Šepec MP, Sabolić LL, et al. Turner syndrome: For successful treatment it is necessary to diagnose it early[J]. Minerva Endocrinol, 2021, 46(1): 99-106.
- [18] Gawlik A, Hankus M, Such K, et al. Hypogonadism and sex steroid replacement therapy in girls with Turner syndrome[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(6): 542-550.

收稿日期: 2023-06-19