

环状 X 染色体镶嵌型特纳综合征 1 例分析及文献复习^{*}

韩利民,高 燕,高诗韵,胡 莱

重庆市长寿区人民医院内分泌科,重庆 401220

关键词:特纳综合征; 环状 X 染色体; 镶嵌型; 染色体核型

中图分类号:R725. 9

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)14-2011-03

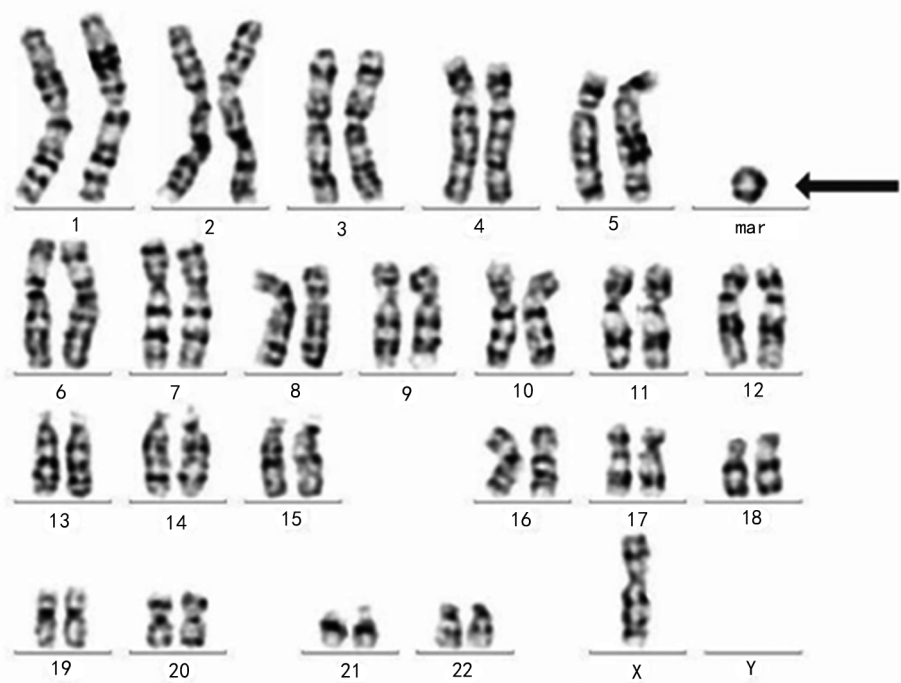
特纳综合征(TS)是一种罕见的女性染色体疾病,其全球发病率约为 1/2 000,主要机制与一条 X 染色体完全或部分丢失有关^[1]。TS 的主要临床表现包括身材矮小、青春期延迟、卵巢发育不全、心血管异常和自身免疫性疾病等。染色体核型分析是目前诊断 TS 的主要方法之一。TS 女性患者最常见的核型为 45, X,占 40%~50%,其余多为镶嵌型^[2]。目前,与环状 X 染色体镶嵌型 TS 相关的文献仍较少。因此,本文将对本院近期发现的 1 例环状 X 染色体镶嵌型 TS 患者进行案例报道,并进行相关文献综述,旨在进一步提高广大医生对该病的认识。

1 病例资料

患者,女,10 岁 8 个月,因生长缓慢 4 年于重庆市长寿区人民医院就诊。父亲重庆人,身高 173 cm;母亲新疆人,身高 163 cm;父母结婚后长期定居于重庆市长寿区。患者母亲自然受孕,孕期无有毒物质、放射线接触史,无用药史,既往有畸胎瘤病史。患者出

生时无宫内缺氧及生产窒息史,出生后身长、体质量符合胎龄,正常母乳喂养,正常添加辅食。

入院后进行全面检查。(1)查体:身高 131 cm(低于同年龄、同性别 3%),上步量 65 cm,下步量 66 cm,体质量 41 kg,智力正常。璞颈(一),通贯掌,肘外翻(一),双侧乳房未发育,乳房间隙增宽,性幼稚型,甲状腺无肿大,心肺腹部查体阴性,双下肢无水肿。(2)辅助检查。生长激素激发试验:空腹生长激素 0.035 ng/mL,0.5 h 0.079 ng/mL,1 h 3.194 ng/mL,1.5 h 2.642 ng/mL,2 h 0.670 ng/mL。空腹血糖:4.76 mmol/L。人胰岛素样生长因子 1(IGF1):59.84 ng/mL(正常参考范围 88~452 ng/mL)。甲状腺功能、血常规、肝功能、肾功能检测指标未见异常。左腕骨龄:10 岁 10 个月,左手掌平片、胸腰椎平片、垂体磁共振未见异常。子宫附件彩超:膀胱后方见 22.9 mm×5.8 mm 条形低回声,双侧卵巢未见显影。外周血染色体核型:46,X,+r(X)(图 1)。



注:mar 表示小环形染色体。

图 1 患者染色体核型分析结果

^{*} 基金项目:2021 年长寿区科技计划项目(CS2021032)。

诊断及鉴别诊断分析:患者以生长缓慢为主要表现,查体身高低于同年龄、同性别 3%,双侧乳房未发育,乳房间隙增宽,性幼稚型,子宫附件彩超提示子宫附件未见明显发育,生长激素激发试验提示生长激素缺乏,应怀疑 TS。进一步完善外周血核型分析结果为 46,X,+r(X),故确诊 TS。TS 诊断时需与低促性腺激素性性腺功能减退症、高促性腺激素性性腺功能减退症、Noonan 综合征、垂体性侏儒、46,XX 型单纯性性腺发育不全等疾病进行鉴别,结合该患者的垂体磁共振、外周血核型分析结果可排除上述疾病。

治疗方案及疗效:该患者确诊后立即采用重组人生长激素 0.15~0.18 U/kg/d 治疗。3 个月后患者身高增加 2.6 cm,6 个月后身高增加 5.2 cm,9 个月后身高总共增加 9 cm,治疗效果理想。

2 讨 论

TS 也被称为先天性卵巢发育不良综合征,该病由 HENRY 医生在 1938 年首次发现,这类患者主要有身材矮小、性幼稚、蹼颈和肘外翻等一系列表现^[3]。后来,FORD 等^[4]通过染色体核分型进一步确定 TS 是由于缺失 X 染色体造成的。

经典的 TS 通常是指细胞核型为 45,X 的女性患者,而近年来越来越多的证据表明 TS 患者还存在不同的其他镶嵌型核型组合。其中,最常见的镶嵌型 TS 的细胞核型包括:46,X,i(Xq)、46,XX、47,XXX、46,X,del(Xp) 或 46,XY,仅有极小比例的 TS 患者被发现是环状 X 染色体镶嵌型(45,X/46,X,+mar 或 45X/46X,+r)^[5]。在一项对我国 124 例 TS 患者进行核型分类的研究中,45,X/46,X,+mar 或 45X/46X,+r 的比例仅占 4.4%^[6]。环状 X 染色体镶嵌型 TS 的细胞核型特征是存在一个额外的环状 X 染色体,mar 通常表示具有较小的环状染色体,而 r 表示较大的环状染色体。本例患者染色体核型为 46,X,+mar(X),属于环状 X 染色体镶嵌型 TS。

环状 X 染色体镶嵌型 TS 患者均有典型 TS 的表现,包括生长发育迟缓和卵巢功能障碍,但有少部分个体还伴有精神障碍、智力低下、学习困难等表现。在我国的一项早期研究中,11 例 r(X)嵌合型 TS 患者均有生长迟缓和第二性征发育不良典型表现,其中 2 例患者同时还伴有智力低下^[7]。我国近期另外一项研究结果也发现,在 8 例均为环状 X 染色体镶嵌型 TS 患者中,仅有 2 例患者出现智力降低,其他均表现为身材矮小、性腺发育不全^[8]。国外有资料也显示,环状 X 染色体镶嵌型 TS 患者,其临床表现主要为生长迟缓和卵巢发育不全,无明显精神障碍和智力下降表现^[9-10],与本例患者的表型一致。但也有研究表明环状 X 染色体镶嵌型的 TS 患者具有更严重的表型,包括明显的智力低下、类似于歌舞伎综合征的典型面部外观和肢体异常^[11]。因此,环状 X 染色体镶嵌型 TS 患者的临床表现通常具有很大异质性,可能与环

状染色体的起源、大小、复制时间、受拷贝数变异影响的基因、嵌合水平和 X 失活状态有关^[7]。

环状 X 染色体形成的机制可能与两条染色体末端的任意断裂及重新连接有关,包括端粒-端粒融合,即所谓的 Mc Clintock 机制,还包括其他复杂机制,如末端缺失及由 invdup-del 重排引起的连续反向复制,以上结果最终导致了遗传物质丢失^[9]。

与男性患者相比,女性 TS 患者的病死率往往更高。尽管 TS 通常有明显的表型,但其诊断延迟可能性大,研究显示 TS 诊断时的平均年龄约为 15.1 岁^[12]。因此,在我国人口基数庞大的背景下,采用多学科方法及时早期诊断和治疗 TS,不仅对改善 TS 患者的生活质量和降低其病死率至关重要,而且还能减轻患者面临的社会心理压力,尤其是对于儿童时期发现的 TS 患者,一旦确诊应及时采用重组人生长激素治疗,以促进其身高增长。当患者进入青春期后还应同时采取激素替代治疗(如雌、孕激素替代)促进乳房与生殖器发育,防止骨质疏松及自身免疫性疾病的发生,最终以促进患者身心健康,提高患者生活质量为目的。

参考文献

- [1] SHAH S, NGUYEN H H, VINCENT A J. Care of the adult woman with Turner syndrome[J]. Climacteric, 2018, 21(5):428-436.
- [2] ZHONG Q, LAYMAN L C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome; 45,X with or without mosaicism[J]. Fertil Steril, 2012, 98(4):775-779.
- [3] TURNER H H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus[J]. Endocrinol, 1938, 23(5):566-568.
- [4] FORD C E, JONES K W, POLANI P E, et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)[J]. Lancet, 1959, 1(7075):711-713.
- [5] GRAVHOLT C H, VIUFF M H, BRUN S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(10):601-614.
- [6] WU H H, LI H. Karyotype classification, clinical manifestations and outcome in 124 Turner syndrome patients in China[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2019, 80(1):10-15.
- [7] 谭跃球,程德华,狄玉芬,等. Turner 综合征患者标记染色体的鉴定与分析[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(10):679-682.
- [8] WANG H, WANG T, YANG N, et al. The clinical analysis of small supernumerary marker chromosomes in 17 children with mos 45,X/46,X,+mar karyotype[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6):4385-4389.
- [9] CHAUHAN P, JAISWAL S K, LAKHOTIA A R, et al. Molecular cytogenetic characterization of two Turner syndrome patients with mosaic ring X chromosome[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(9):1161-1168.

[10] ZENGER-HAIN J L, WIKTOR A, GOLDMAN J, et al. X-inactivation pattern in an Ullrich-Turner syndrome patient with a small ring X and normal intelligence[J]. Am J Med Genet, 1993, 47(4): 490-493.

[11] DENNIS N R, COLLINS A L, CROLLA J A, et al. Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype[J]. J Med Genet, 1993, 30(6): 482-486.

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 036

[12] BERGLUND A, STOCHHOLM K, GRAVHOLT C H. The epidemiology of sex chromosome abnormalities[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(2): 202-215.

(收稿日期: 2021-11-03 修回日期: 2022-03-18)

孤立性颅内髓系肉瘤 1 例分析

汪丁枝, 吕小林, 万腊根

南昌大学第一附属医院检验科, 江西南昌 330006

关键词: 髓系肉瘤; 白血病; 孤立性

中图法分类号: 739. 4 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2022)14-2013-03

髓系肉瘤(MS)是一种由原始或幼稚髓系细胞浸润骨髓以外组织器官而形成的肿瘤团块^[1], 根据瘤细胞浸润的性质分为白血病性 MS、原发性 MS 和孤立性 MS(IMS)^[2], IMS 临床上极为罕见, 占 MS 的 1%~2%^[3], 受累的部位以淋巴结、皮肤、骨骼、睾丸及中枢神经系统等为主^[4], 由于 IMS 患者肿瘤细胞未浸润骨髓及外周血, 仅引起局部组织器官功能异常, 因而极易造成临床误诊。现就本院收治的 1 例颅内 IMS 患者诊治过程报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 19 岁, 于 2021 年 1 月 18 日突发头痛, 伴恶心、呕吐, 就诊于当地医院, 主诉呕吐物为胃内容物, 休息后无缓解, 无肢体抽搐, 急查头颅 MR 示右侧颞部及左侧颞顶部多发占位, 临床拟诊断为“脑膜瘤”, 为进一步诊治入住本院。患者既往健康, 发育良好, 否认结核病、高血压、糖尿病等病史, 体格检查: 体温 36. 7℃, 心率 82 次/分, 呼吸频率 20 次/分, 血压 140 mm Hg/80 mm Hg, 神志清楚, 语言流畅, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 全身浅表无淋巴结肿大, 心、肺、腹部查体未见异常, 脊柱及四肢无畸形。实验室检查: 白细胞计数(WBC) 3.4×10^9 /L、红细胞计数(RBC) 3.99×10^{12} /L、血红蛋白(Hb) 119 g/L、血小板计数(PLT) 119×10^9 /L、中性粒细胞百分比(N) 0. 38、淋巴细胞百分比(L) 0. 55、单核细胞百分比(M) 0. 07; D-二聚体(D-D) 0. 88 mg/L、凝血酶原时间(PT) 11. 1 s、活化部分凝血酶时间(APTT) 28. 8 s、纤维蛋白原(Fbg) 2. 21 g/L、凝血酶时间(TT) 18. 0 s; 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 16. 7 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 28. 7 U/L、总胆红素(TBIL) 11. 0 μ mol/L、间接胆红素(DBIL) 1. 7 μ mol/L、总蛋白(TP) 56. 7 g/L、清蛋白(ALB) 40. 4 g/L、球蛋白(GLB) 16. 3 g/L、谷氨酰转肽酶(GGT) 11. 0 U/L、碱性磷酸酶(ALP) 52. 9 U/L、肌酐(Cr) 49. 9 μ mol/L、血尿素氮(BUN) 5. 8 mmol/L、尿酸(UA) 259. 5

μ mol/L、血糖(GLU) 4. 92 mol/L; 甲胎蛋白(AFP) 4. 97 ng/mL、癌胚抗原(CEA) 1. 20 ng/mL、糖类抗原(CA) 125 4. 98 U/mL、CA153 17. 41 U/mL、CA199 7. 99 U/mL、神经元特异性烯醇化酶(NSE) 14. 22 ng/mL、铁蛋白(FER) 232. 50 μ g/L; 自身抗体、脑脊液检测结果均正常; 心电图(ECG) 示窦性心律; 胸部 CT 及腹部彩超示肺、肝、胆、脾等脏器未见明显异常; 头部磁共振(MRI) 检查示右侧颞叶、左侧颞叶、左侧枕部分别有 3. 2 cm×1. 6 cm、2. 0 cm×0. 9 cm、2. 8 cm×1. 8 cm 类圆形占位影, 冠状位示颅内多发肿块与颅骨、硬脑膜广基相连, 颅脑磁共振静脉成像(MRV) 示上矢状窦局部显示不清, 考虑多发脑膜瘤累及上矢状窦。结合患者体征及各项检查结果, 临床诊断为“脑膜瘤”。于 2021 年 1 月 28 日在全身麻醉下行左顶叶肿瘤切除术。术后病理细胞学检查示: 肿瘤细胞呈弥漫片状分布, 肿瘤细胞异质性较大, 胞体大小不一, 形态不规则, 细胞核呈卵圆形或多核畸形, 核仁显隐不一; 另外可见少量嗜酸性粒细胞, 见图 1。

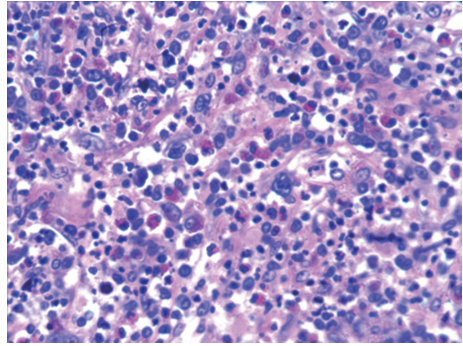


图 1 左顶枕硬膜病理组织细胞学检查结果 (HE 染色, ×200)

免疫组化检测结果见图 2, LCA+, CD13+, CD117 散在+, CD33+, CD61+, CD38+, CD43+, CD163+, CD68+, Lyso 部分+, MPO 少许+, Vimentin 部分+, Ki-67 部分+, CK-, EMA-, S-100-,