

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 003

45,X/47,XXX 嵌合体 1 例并文献复习*

何 城¹,青 鑫¹,蔡 燕^{1,2,3},马 强^{1,2,3},宋琪玲^{1,2,3},陈小芬⁴,刘青松^{1,2,3△}

(1. 川北医学院附属医院检验科,四川南充 637000;2. 川北医学院医学检验系,四川南充 637000;

3. 川北医学院转化医学研究中心,四川南充 637000;4. 川北医学院附属医院妇产科,四川南充 637000)

摘 要:目的 总结 45,X/47,XXX 嵌合型特纳综合征(mTS)的诊断和治疗经验,提高对该病的认识。
方法 报道 1 例 45,X/47,XXX mTS 临床表现,对相关文献进行复习。**结果** 患者无颈蹼和肘外翻,心肺查体未见异常。外阴幼女型,Tanner 分期:无阴毛(PH1)、双侧乳房发育欠佳(B3)。盆腔彩超显示子宫大小正常(73 mm×45 mm×36 mm),双侧卵巢稍小,左卵巢为 16 mm×10 mm,右卵巢为 25 mm×16 mm,未见确切卵泡回声。实验室检查:黄体生成素 2.89 U/L(1.00~11.40 U/L),卵泡雌激素 25.09 U/L(1.70~7.70 U/L),雌二醇<10.0 ng/L(22.3~341.0 ng/L)。分析 100 个中期分裂象,其中 32 个为 45,X 细胞系,68 个为 47,XXX 细胞系。文献复习,45,X/47,XXX mTS 的临床症状较标准的特纳综合征轻并受嵌合率的影响而呈现异质性,但身材矮小仍是其普遍特征且不受嵌合率的影响。**结论** 身材矮小可作为 45,X/47,XXX mTS 初筛的临床指标,有利于该病的早期诊疗。

关键词:特纳综合征; 嵌合体; 单体型; 三体型

中图法分类号:R711.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)09-1064-03

A single case report of 45,X/47,XXX mosaicism and literature review*

HE Cheng¹,QING Xin¹,CAI Yan^{1,2,3},MA Qiang^{1,2,3},
SONG Qiling^{1,2,3},CHEN Xiaofen⁴,LIU Qingsong^{1,2,3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Clinical Laboratory Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. Translational Medicine Research Center, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: **Objective** To improve the recognition and diagnosis level of 45,X/47,XXX mosaicism Turner syndrome(mTS). **Methods** The clinical manifestation of one 45,X/47,XXX mTS case was described, and the related literatures were reviewed. **Results** She showed no signs of Turner syndrome, such as webbed neck and cubitus valgus, and no abnormalities found in heart and lung examination. A physical examination revealed she has Tanner stage III for breast development and Tanner stage I pubic hair. Pelvic ultrasound showed the uterus was "regular-size"(73 mm×45 mm×36 mm), while the bilateral ovaries were slightly smaller(left ovary 16 mm×10 mm, right ovary 25 mm×16 mm). The laboratory examination result: luteinizing hormone(LH) 2.89 IU/L(1.00—11.40 IU/L), follicular estrogen(FSH) 25.09 IU/L (1.70—7.70 IU/L), estradiol(E2)<10.0 ng/L (22.3—341.0 ng/L). Chromosome analysis showed thirty-two cells had 45 chromosomes with a single X chromosome(45,X), and sixty-eight cells had 47 chromosomes with three X chromosomes(47,XXX). No karyotypically normal cells were identified in the specimen. The literature review shows that 45,X/47,XXX mTS have milder phenotypes, and the outcome for any individual is unpredictable, but short stature is still a general feature and the 45,X line determined the height disregarding the ratio of mosaicism. **Conclusion** Short stature might be a preliminary screening that is conducive to the early diagnosis and treatment of 45,X/47,XXX mTS.

Key words: turner syndrome; mosaicism; X-monosomy; triple X syndrome

* 基金项目:四川省教育厅重点项目(16ZA0233);川北医学院博士启动基金资助项目(CBY14-QD-08)。

作者简介:何城,男,技师,主要从事产前诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:liuqingsong00@aliyun.com。

特纳综合征(TS)是因缺失 1 条或部分 X 染色体导致基因剂量不足所致的染色体病^[1]。主要表现为身材矮小、性腺发育不良、蹼颈和肘外翻畸形。还可能出现手脚水肿、特殊面容、高额和第 4 掌骨短,且可能伴有肾脏异常(如马蹄肾)而引起严重的健康问题。有一半的患者会出现心脏异常,如主动脉根扩张。患有 TS 的妇女不太可能自发怀孕,即使怀孕,也有很高的流产风险,或怀上先天畸形和性染色体异常的胎儿^[2]。在女性人群中的患病概率为 1 : 2 000,核型为 45,X。47,XXX 超雌综合征是常见的女性染色体异常,在女性人群中的患病概率约为 1 : 1 000^[3]。常见的临床特征是身材高大、内眦赘皮折叠、指侧弯和肌张力低下。还可能发生癫痫、肾脏和泌尿生殖系统异常以及卵巢早衰。青春期开始时,性发育和生育通常正常。因临床表现变化很大,导致只有 10% 的病例能得到临床确诊。嵌合型 TS(mTS)患者,即使是 45,X/47,XXX 嵌合型,常常临床症状较轻,预后较好^[4]。研究表明,45,X/47,XXX 患者不需要激素治疗就可有正常的身高、初潮和规律的月经周期^[4]。45,X/47,XXX 患者临床症状减轻的原因可能是 47,XXX 细胞系中 X 染色体的过转录中和了 45,X 细胞系中 X 染色体基因的剂量不足。本研究报道 1 例 26 岁的 45,X/47,XXX 女性患者,虽症状较轻,但具有 TS 表现,如身材矮小,第二性征发育不良、经期不规律和卵泡不发育等。出现这些症状的原因可能与 45,X 细胞系和 47,XXX 细胞系比例有关,现报道如下。

1 临床资料

患者,女,26 岁,已婚,因阴道不规则出血 17⁺ d 伴恶心呕吐 10⁺ h 来川北医学院附属医院诊治。患者为第 2 胎足月正常娩出,其姐已结婚生子,其弟目前大学在读,无遗传病家族史,父母否认近亲结婚。患者具有中专文化程度,从事个体行业。患者身高 151 cm,体质量 44.5 kg,乳房乳头等第二性征发育不良,外阴幼女型,后发际线低,其他无明显异常。13 岁月经初潮,经期不规律,量多少不一,后期激素治疗可维持正常周期。结婚 4 年未孕。

2 结 果

超声结果显示,子宫大小 73 mm×45 mm×36 mm,子宫前位,正常大小,双层内膜厚度 4 mm,肌壁回声均质,肌壁血流信号分布正常。左卵巢 16 mm×10 mm,右卵巢 25 mm×16 mm,未见确切卵泡回声。实验室结果显示,红细胞:4.07×10¹²/L[正常范围(3.80~5.10)×10¹²/L],血红蛋白:85 g/L(正常范围 115~150 g/L),平均红细胞体积:72.03 fL(正常范围 82.00~100.00 fL),平均红细胞血红蛋白水平:20.80 pg(正常范围 27.00~34.00 pg),但未查见 α 和 β 珠蛋白生成障碍性贫血珠蛋白基因位点的缺失和突变。肝、肾功能和电解质无明显异常。甲状腺指标,游离 T3:4.93 pmol/L(正常范围 2.23~6.47 pmol/L),游

离 T4:17.51 pmol/L(正常范围 9.01~24.01 pmol/L),促甲状腺素:8.31 mIU/L(正常范围 0.30~4.94 mIU/L)。激素指标(黄体期),促卵泡激素(FSH):25.09 mU/mL(正常范围 1.70~7.70 mU/mL),黄体生成素:2.89 mU/mL(正常范围 1.00~11.40 mU/mL),雌二醇(E2):<10.0 pg/mL(正常范围 22.3~341.0 pg/mL),泌乳素:10.55 ng/mL(正常范围 4.79~28.80 ng/mL),孕酮:0.2 ng/mL(正常范围 1.7~27.0 ng/mL),睾酮:<0.13 ng/mL(正常范围 0.08~0.48 ng/mL),游离睾酮:5.32 pg/mL(正常范围 0.0~9.0 pg/mL),人绒毛膜促性腺激素:<1.2 U/L(正常范围 0.0~5.0 U/L)。外周血染色体 G 显带结果显示,按照“人类细胞遗传学国际命名体制”[2009]的标准计数并分析 100 个中期分裂象,其中 38 个为 45,X,62 个为 47,XXX,未发现有 46,XX 核型的细胞系。早期受精卵分裂时同源染色体不分离是形成此两种细胞系的原因。

3 讨 论

尽管 45,X/47,XXX 患者的临床症状较轻,但各有不同。在本病例中,没有脏器损伤和认知障碍的表现。虽后期月经周期不规律,但曾经历月经初潮,也可依赖激素治疗维持正常的月经周期。主要临床表现为身材矮小,第二性征发育不良,外阴幼女型,卵巢发育不良、无卵泡和不孕。相对于单纯的 45,X 患者,45,X/47,XXX 嵌合体患者可出现初潮和月经周期,且 FSH 水平更低^[5],提示 mTS 患者性腺功能异常程度与核型有着密切关系。本病例中,患者出现初潮,且周期不规律,符合一般 45,X/47,XXX 嵌合体性腺功能。患者虽然后期依靠激素治疗能维持正常的生理周期,但 FSH 升高(25.09 mU/mL)和 E2 降低(<10.0 pg/mL),且 B 超结果显示卵巢小和未见卵泡回声,提示卵巢发育不良,这也是患者阴道出现不规则流血临床表现的原因。但 45,X/47,XXX 的嵌合比例与性腺功能异常的关系尚少见报道。

45,X/47,XXX 患者临床表现的差异与两种细胞系的嵌合比例关系一直以来是遗传学家争论的焦点。其原因是核型结果往往源自某单一组织,不能代表其他组织核型分布。比如,单纯 47,XXX 综合征患者往往表现身高增加^[6],但 45,X 细胞系决定 45,X/47,XXX 患者的身高似乎明确^[4]。虽然,有报道 45,X/47,XXX 患者可出现正常的身高^[1],但也有学者认为,身材矮小的发生率并不会因嵌合程度的变化而改变^[7],45,X/47,XXX 为 1 : 9 的患者仍表现为身材矮小(122 cm)^[4]。在本病例中,45,X/47,XXX 约为 4 : 6,相比其父母、姐姐和弟弟的身高,患者 151 mm 身高也明显矮小。证实身高与 45,X/47,XXX 嵌合比例无关,也在一定程度说明单一组织核型的嵌合比例并不能预测 45,X/47,XXX 患者的临床表现^[4]。研究表明,若该病早期发现,即使是标准型 TS 患者,通过激

素治疗可接近遗传靶身高^[8]。本病例与其他报道的 45,X/47,XXX 患者不同,后期未能自发维持正常的生理周期,很可能与 45,X 细胞系在生殖系统中所占比例较高有关^[9]。也正因如此,本病例更多地表现为 TS 的临床指征,如第二性征发育不良,外阴幼女型,卵巢发育不良、无卵泡和不孕。研究表明,45,X/47,XXX 女性可有自发怀孕能力,若能早期诊断,也可通过药物治疗自发怀孕^[4],而对于后期发现的 45,X/47,XXX 女性只能通过供卵的方式怀孕^[10]。因此,尽早发现有利于该类患者生育指导和治疗^[3]。

综上所述,45,X/47,XXX 患者的临床表现具有异质性,因各组织嵌合比例的差异,单一组织的核型分析 45,X 细胞系和 47,XXX 细胞系比例不能完全预测患者可能出现的临床表现。但身材矮小是值得关注的临床表现,有利于该类患者的早期诊疗。

参考文献

[1] SAHINTURK S,SAG S O,TURE M,et al. A fertile patient with 45X/47XXX mosaicism[J]. Genet Couns,2015,26(1):29-34.

[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] WIGBY K,D'EPAGNIER C,HOWELL S,et al. Expanding the phenotype of triple X syndrome:a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis[J]. Am J Med Genet A,2016,170(11):2870-2881.

[4] EVEREST E,TSILIANIDIS L A,HAIDER A,et al. 45,X/47,XXX mosaicism and short stature[J]. Case Rep Pediatr,2015,2015:263253.

[5] ASO K,KOTO S,HIGUCHI A,et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome[J]. Endocr J,2010,57(10):909-913.

[6] CAMMARATA-SCALISI F,ARAQUE D,STOCK F,et al. Gastrointestinal obstruction in the Mosaic trisomy X[J]. Acta Gastroenterol Latinoam,2015,45(2):129-132.

[7] LIM H H,KIL H R,KOO S H. Incidence, puberty, and fertility in 45,X/47,XXX mosaicism:Report of a patient and a literature review[J]. Am J Med Genet A,2017,173(7):1961-1964.

[8] 张莹,陈瑞敏,杨晓红,等. 45,X Turner 综合征合并中枢性性早熟 1 例报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志,2016,11(1):38-41.

[9] TAUCHMANOVÀ L,ROSSI R,PULCRANO M,et al. Turner's syndrome mosaicism 45X/47XXX:an interesting natural history[J]. J Endocrinol Invest,2001,24(10):811-815.

[10] DELIGEOROGLU E,STERGIOTI E,DIMOPOULOS K D,et al. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome:Clinical experience and management[J]. J Obstet Gynaecol,2016,36(4):504-507.

(收稿日期:2017-08-21 修回日期:2017-11-13)

(上接第 1063 页)

参考文献

[1] 顾越英. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(7):508-513.

[2] 彭赛蛟,陶锡东,王敏. 不同自身抗体联合检测在系统性红斑狼疮中的诊断价值[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(6):831-833,837.

[3] 陈善昌. 检测抗核抗体对系统性红斑狼疮的临床应用[J]. 免疫学杂志,2011,27(11):1008-1012.

[4] 王永芹,王胜玉,张雪峰. 抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. 现代预防医学,2015,42(4):753-754,759.

[5] HIROHATA S,KASAMA T,KAWAHITO Y,et al. Efficacy of anti-ribosomal P protein antibody testing for diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Mod Rheumatol,2014,24(6):939-944.

[6] VILLALTA D,BIZZARO N,BASSI N,et al. Anti-dsDNA antibody isotypes in systemic lupus erythematosus: IgA in addition to IgG Anti-dsDNA help to identify glomerulonephritis and active disease[J]. PLoS One,2013,8(8):e71458.

[7] 杨育红,田卫花,张邦能,等. 3 种抗双链 DNA 抗体检测方法比较及其联合检测对系统性红斑狼疮的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(5):588-590.

[8] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(5):342-347.

[9] PICKERING M C,BOTTO M,TAYLOR P R,et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis[J]. Adv Immunol,2000,76(76):227-324.

[10] 漆晓玲,聂滨,余庆贞. 补体 C3 与四种自身抗体在诊断 SLE 中的意义[J]. 中国现代医生,2009,47(30):96-97.

[11] HADDOUK S,BEN AYED M,BAKLOUTI S,et al. Clinical significance of antinucleosome antibodies in Tunisian systemic lupus erythematosus patients[J]. Clin Rheumatol,2005,24(3):219-222.

[12] CARMONA-FERNANDES D,SANTOS M J,CANHÃO H,et al. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile[J]. BMC Med,2013,11(1):98.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2017-09-29)