论著

文章编号:1000-5404(2012)02-0102-04

Turner综合征嵌合体的临床表现和产前诊断的研究

胡 华,姚 宏,胡 斌,龙 洋,徐 刚,董艳玲,胡华梅,梁志清 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科,产前诊断中心)

[摘要] **目的** 通过对Turner综合征嵌合体核型、临床症状、生育状况、产前诊断的研究,探索Turner综合征嵌合体核型与临床表现的关系及对后期生育状况、产前诊断、妊娠结局的影响。**方法** 收集本中心2005年7月至2011年9月通过临床症状和核型结果诊断为Turner综合征嵌合体核型病例27例(12~29岁)以及产前诊断为Turner综合征嵌合体胎儿5例。采用常规染色体G显带技术、核型分析等方法综合分析Turner综合征嵌合体染色体核型,同时通过妇科彩超、妇科检查、性激素检查、生育状况、产前诊断等方法研究Turner综合征嵌合体患者临床表现和产前诊断结局,探讨Turner综合征嵌合体核型与临床表现、产前诊断、妊娠结局的关系。**结果** Turner综合征嵌合体患者性激素和生长激素平均值低于正常水平,27例患者仅2例患者具有生育能力,并均出生了发育异常的胎儿。5例Turner综合征嵌合体胎儿中4例胎儿发育异常而引产,1例发育正常继续妊娠。**结论** Turner综合征嵌合体患者的临床表现和严重程度因异常核型所占比例而存在差异,异常核型比例越高临床症状越严重,但极少数患者出现临床表现与异常核型所占比例不一致。其妊娠结局与胎儿异常细胞比例、胎儿系统彩超结果有关。

[关键词] Turner综合征;嵌合体;产前诊断;核型
[中图法分类号] R596.1;R714.55;R715.5 [文献标志码] A

Clinical manifestation and prenatal diagnosis of Turner's syndrome mosaicism 45, X

Hu Hua, Yao Hong, Hu Bin, Long Yang, Xu Gang, Dong Yanling, Hu Huamei, Liang Zhiqing (Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Objective To identify the relationship between Turner syndrome mosaic karyotype and clinical manifestations, and the effect on the procreation, prenatal diagnosis and pregnancy outcome by studying mosaic karyotype analysis, clinical signs and symptoms, procreation and prenatal diagnosis in Turner syndrome. Methods A total of 27 Turner syndrome mosaicism patients whose age were 12 to 19 in the Center of Prenatal Diagnosis from July 2005 to September 2011 were enrolled in these study. Another 5 Turner syndrome fetuses found in prenatal diagnosis with health mothers were also collected. Their karyotype was analyzed by karyotype analysis and chromosome G-band. The clinical manifestations were studied by gynecological ultrasonography and examination, sex hormone, procreation and pregnancy outcome by prenatal diagnosis. The relationship among their karyotype and clinical signs and symptoms, prenatal diagnosis and pregnancy outcome was investigated. Results The gonadal hormone and growth hormone of 45, X mosaicism were lower than normal levels. Among 27 patients, there were only 2 having potential generandi but congenital dysplastic fetus. Among 5 Turner syndrome fetuses, there were 4 induced abortion due to birth defects and 1 growing normally and given a birth. Conclusion The clinical manifestations and severity of Turner syndrome is related to the percentage of abnormal karyotype. The larger the percentage is, the more severe the manifestations are. But few cases may disobey to this law. When the fetus are 45,X mosaicism during prenatal diagnosis, the pregnancy outcome is related to percentage of abnormal karyotype and fetal system ultrasound results.

[**Key words**] Turner syndrome; mosaicism; prenatal diagnosis; karyotype

Corresponding author: Yao Hong, Tel: 86-23-68765907, E-mail: yaohong6319@sina.com

先天性卵巢发育不良综合征(Turner综合征)是常见的性染色体疾病,占女性新生儿的1/5 000,在染色体异常中发病率位居首位[1]。患者多数表现身材矮小、子宫小、卵巢萎缩呈条索状、外生殖器发育不良、原发性闭经、不育、乳房不发育等症状,是女性不孕不育的重要病因。其染色体核型主要为45,X,包括以

[通信作者] 姚 宏,电话:(023)68765907,E-mail:yaohong6319@sina.com

45,X 核型为主同时并存 46,X,r(X)、46,X,i(Xq)、46,X,i(Xp)、46,XXp-、46,XXq-、46,X,r(X)等核型的 Turner 综合征嵌合体核型。嵌合体核型是 Turner 综合征常见的核型[2]。嵌合体核型复杂,因组成的核型类型、所占比例不同其嵌合型核型不同,其相应的临床症状及严重程度也有所差异[3],为遗传咨询中通过核型判断临床症状和严重程度带来了困难,也为产前诊断检查胎儿为 Turner 综合征时通过嵌合体核型判断胎儿的临床症状、将来预后情况以及是否终止妊娠提出了难题。本研究对 Turner 综合征嵌合体核型和临床表现进行研究,旨在为指导临床 Turner 综合征嵌合体胎儿的产前诊断和遗传咨询工作提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2005 年 7 月至 2011 年 9 月我院妇产科产前诊断中心通过临床症状和核型分析确诊为 Turner 综合征嵌合体病例 27 例,均为女性,年龄 12 ~ 29 岁,以及产前诊断为 Turner 综合征嵌合体胎儿 5 例,母体年龄 23 ~ 39 岁,孕 20 ~ 30 周。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 采用 1640 培养基培养外周血淋巴细胞,72 h 后收集、固定、滴片,G 显带进行染色体核型分析,嵌合体核型需计数,并分析比例。

1.2.2 临床表型 采集患者临床症状、体征(第二性征发育、身高、外生殖器)、妇科 B 超检查、激素水平等资料。

1.2.3 产前诊断 通过经腹羊膜腔穿刺术或脐静脉穿刺术,获取胎儿羊水或脐血,通过 F10 或 1640 培养基培养羊水或脐血细胞,并采用上述方法制备染色体,进行核型分析。

2 结果

2.1 Turner 综合征嵌合体核型和临床表现

共收集 Turner 综合征嵌合体核型 27 例(表 1),核型类型以 45,X 为主,其他核型包括 46,XX、46,X,i(Xq)、47,XXX、46,Xq-、46,dic(X)、46,X,r(X)、46,X,dup(X)等,其中 45,X/46,X,i(Xq)所占比例最多,约占 37%,其次以 45,X/46,XX 为多见,约占 15%。

2.2 Turner 综合征嵌合体患者激素水平

本组患者的性激素水平:雌二醇(32.23 ± 4.21)μg/ml,促黄体生成素(8.23 ± 1.21)U/L,促卵泡生成素(13.23 ± 2.21)U/L,泌乳素(34.23 ± 7.21)ng/ml,睾酮(2.23 ± 1.01)U/L,生长激素(4.23 ± 1.21)ng/ml。雌二醇和生长激素水平远低于、促卵泡生成素和促黄体生成素远高于正常标准。

2.3 Turner 综合征嵌合体患者的生育状况

本组 27 例仅 2 例具有生育能力,其中 1 例孕妇核型为 45,X[4]/46,XX[61]/47,XXX[3],胎儿检出脑积水(引产后

表 1 Turner 综合征嵌合体染色体核型患者的临床表现

编号	核型	临床表现
1	45,X[50]/46,XX[50]	无子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
2	45,X[13]/46,XX[16]	无子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
3	45,X[25]/46,XX,9qh + [75]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
4	45,X[5]/46,XX[96]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
5	45,X[39]/46,X,i(Xq)[11]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
6	45,X[16]/46,X,i(Xq)[54]	子宫小,未见卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
7	45,X[41]/46,X,i(Xq)[9]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
8	45,X[62]/46,X,i(Xq)[15]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
9	45,X[75]/46,X,i(Xq)[25]	子宫小,未见卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
10	45,X[19]/46,X,i(Xq)[15]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
11	45,X[70]/46,X,i(Xq)[30]	子宫小,条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
12	45,X[14]/46,X,i(Xq)[34]	子宫小,条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
13	45,X[9]/46,X,i(Xq)[20]	子宫小,条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
14	45,X,inv(9)[50]/46,X,i(Xq),inv(9)[50]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
15	45,X[55]/46,X,t(x,x)(p23,q13)[45]	始基子宫, 条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
16	45,X[4]/46,XX[61]/47,XXX[3]	子宫和卵巢正常,外生殖器和乳房发育正常,身高正常
17	45,X[17]/46,XY[32]/47,XYY[20]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
18	45,X[6]/46,XX[87]/47,XXX[7]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
19	45,X[25]/47,XXX[75]	始基子宫,未见卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,智力低下
20	45,X[84]/46,XX[4]/47,XXX[22]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器和乳房未发育,身材矮小,智力低下
21	45,X[32]/46,X,dic(X)[34]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
22	45,X[39]/46,X r(X)[2]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
23	45,X[24]/46,X,dup(X)(q13→q26)[33]	始基子宫,条索卵巢,外生殖器发育不良,乳房未发育,身材矮小
24	45,X[25]/46,XYq-[75]	子宫小,条索卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小
25	45,X[15]/46,XYq-[85]	子宫小,右侧卵巢显示不清,外生殖器和乳房未发育,身材矮小
26	45,X[25]/46,XXq-[69]/46,X,r(X)[6]	子宫和卵巢正常,外生殖器和乳房发育正常,身高正常,智力正常
27	45,X[40]/46,X,-X, + mar[40]/46,X,-X, + t(Y,Y)[20]	未见子宫和卵巢,外生殖器和乳房发育不良,身材矮小

核型未测);1例孕妇核型为45,X[25]/46,XXq-[69]/46,X,r(X)[6],所产胎儿核型为45, X[75]/46, X, r(X)[25],患先天性心脏病。

2.4 Turner综合征嵌合体的产前诊断和妊娠结局

羊水或脐血检查发现5例Turner综合征嵌合体胎儿,通过胎儿系统彩超检查,发现胎儿多数具有发育不良的临床表现,主要表现在心脏系统和泌尿生殖系统(表2),其中4例家属选择终止妊娠,另1例正常胎儿在本院出生,新生儿外观正常,现2岁,经随访目前生长发育正常。

表2 Turner综合征嵌合体染色体核型胎儿的产前诊断和妊娠结局

胎儿核型	系统彩超	妊娠结局
45,X[40]/46,XX[11]	小脑延髓池增宽	终止妊娠
45,X[72]/46,r(X)[28]	先天性心脏病	终止妊娠
45,X[50]/46,X,i(X)[25]	胎儿多器官发育异常	终止妊娠
45,X[7]/46,XY[95]	男性外生殖器异常	终止妊娠
45,X[2]/46,XY[95]	胎儿发育正常	继续妊娠

3 讨论

Turner综合征是最常见的染色体疾病,患者主要以原发性闭经就诊,经检查多数患者子宫发育差或无子宫发育;卵巢发育较差,呈条索状或未见卵巢,故卵巢分泌功能差,表现在患者外周血中雌、孕激素低下,外生殖器发育幼稚,多数患者因子宫、卵巢等内生殖器发育差,而无生育能力[4]。本研究发现嵌合体核型的临床表现严重程度主要与异常核型所占比例成正相关[5-6],异常核型所占比例越大,临床症状越明显,程度越严重,而异常核型所占比例越小,临床症状可能越轻,当正常核型所占比例较大时,患者可无明显Turner综合征症状。如病例45,X[4]/46,XX[61]/47,XXX[3](表1中的16号病例),以女性正常核型为主,子宫卵巢发育正常,激素分泌正常、身高正常,无明显Turner综合征的临床表现。

Turner综合征嵌合体核型患者的临床症状主要与各种核型比例相关,然而有少数病例会出现核型比例与临床症状不相关的现象,如病例核型45,X[5]/46,XX[96](表1中病例4),虽然异常核型仅占5%,但患者已具有Tuner综合征的典型症状。这可能与体细胞镶嵌体有关[7],虽然在嵌合体核型中异常染色体核型45,X仅约5%的核型,正常核型占近96%,而当异常核型达到5个细胞时,可能由于构成了1个细胞系,患者表型出现典型的Turner综合征的临床症状,即始基子宫,未见卵巢,雌二醇低,身高矮,在体内无卵巢发育,这种患者往往可能为体细胞镶嵌体,即虽然患者外周血染色体核型为45,X[5]/46,XX[96],正常核型占多数,但患者性腺系统的染色体可能完全不同于外周血核型,表型为更为严重的染色体核型,故此,出现了外周血染色体核型与临床表现完全不相符合的临床现象。

Turner综合征嵌合体核型患者的临床症状不但与各种核型比例、体细胞镶嵌体相关,而且与X染色体失活也有一定关系[8-9],如染色体核型为:45,X[25]/46,XXq-[69]/46,X,r(X)[6](表1,病例26号),嵌合体核型组成的3种核型均为异常核型,然而病例却无任何症状,其中主导核型为46,XXq-,是Tuner综合征的核型之一,但此病例身高1.55 mm,子宫卵巢等生殖器发育良好,性激素分泌正常,并已怀孕生育。分析可能原因为Xq-失活,而正常的X染色体保存活性,故此,患者虽然主要以46,XXq-为主要核型,然而并没有表现出Turner综合征的特征,其子宫卵巢发育完好,外生殖器发育正常,身高处于正常范围,因此,虽然具有Turner综合征核型,但并不表现出Turner综合征的临床症状。因此,对于Tuner综合征嵌合体核型,不能单纯通过染色体核型判断临床表型,同时需要考虑体细胞镶嵌体、X染色体失活等因素对临床表型的影响。在进行遗传咨询和优生优育指导时,不能单纯依靠染色体核型判断临床症状,尤其是对于Tuner综合征嵌合体核型胎儿出生后早期可无明显症状,直到青春期发育时才可能表现身材矮小、性腺发育不良等临床症状,因此,遵循患者知情同意原则才能更好地进行优生优育指导和咨询工作。

Turner综合征嵌合体患者多数具有Turner综合征特征,即生长发育迟滞、生殖系统发育不良等,患者可能出现子宫、卵巢的不发育或发育不良,因此多数会影响生育能力[10],导致不孕,然而少数患者在正常染色体占绝大多数比例时,可能会出现性腺发育正常,具有正常的生育能力,而无明显Turner综合征的临床表现,这些病例在国外也同样有报道[11],虽然这部分患者可能生育,但其可能将嵌合体核型中占小比例的异常核型遗传给胎儿,导致出生缺陷胎儿的概率增加,出现自然流产[12]或胎儿生长发育不良、先天性心脏病、泌尿生殖系统发育不良,因此,对Turner综合征嵌合体患者,即使异常核型只占极少比例或患者没有明显临床症状,仍然需要进行生育指导和产前诊断,及时筛查出生缺陷患儿。

对于胎儿为Turner综合征嵌合体核型患者,通过核型结果判断胎儿的临床症状、将来的预后及妊娠结局非常重要,异常染色体核型比例越高,胎儿将来临床症状越严重,但胎儿核型和临床症状仍然存在差异,主要存在三方面的影响因素:①由于母体细胞污染、细胞培养和实验误差的影响,有时嵌合体实际并非是真正的嵌合体,如低水平的嵌合体(1% ~3%)[13];②外周血和生殖系统的染色体核型存在差异;③部分嵌合体患者的临床症状可能在青春期才能发现[14],单纯通过核型判断胎儿将来预后具有一定风险,因此,染色体嵌

合体核型胎儿的产前诊断不但需要增加未培养细胞 FISH 实验等多种检测方法作为补充,同时需要加强胎儿系统彩超检查[15],另外遵循知情同意原则对于产前诊断和遗传咨询也尤为重要。

参考文献:

[1] Matsuo M, Muroya K, Nanao K, *et al*. Mother and daughter with 45, X/46, X, r(X)(p22. 3q28) and mental retardation: analysis of the X-inactivation patterns[J]. Am J Med Genet, 2000, 91(4): 267 - 272.
[2] Reindollar R H. Turner syndrome: contemporary thoughts and reproductive issues [J]. Semin Reprod Med, 2011, 29(4): 342 - 352.
[3] 常国营, 董治亚, 王伟, 等. 45, X/46, XY 嵌合型伴性发育障碍五例分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 451 - 454.
[4] Zinn A R, Tonk V S, Chen Z, *et al*. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11. 2-p22. 1[J]. Am J Hum Genet, 1998, 63(6): 1757 - 1766.
[5] Cantu E S, Jacobs D F, Pai G S. An atypical Turner syndrome patient with ring X chromosome mosaicism[J]. Ann Clin Lab Sci, 1995, 25(1): 60 - 65.
[6] Bouayed-Abdelmoula N, Portnoi M F, Amouri A, *et al*. Turner syndrome female with a small ring X chromosome lacking the XIST, an unexpectedly mild phenotype and an atypical association with alopecia universalis[J]. Ann Genet, 2004, 47(3): 305 - 313.
[7] Baronchelli S, Conconi D, Panzeri E, *et al*. Cytogenetics of premature ovarian failure: an investigation on 269 affected woman[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 370195.
[8] Fernandez R, Pasaro E. Tall stature and gonadal dysgenesis in a non-mosaic girl 45, X [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(3): 210 - 214.
[9] Rodriguez L, Diego-Alvarez D, Lorda-Sanchez L, *et al*. A small and active ring X chromosome in a female with features of Kabuki syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(21): 2816 - 2821.
[10] Balen A H, Harris S E, Chambers E L, *et al*. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome [J]. BJOG, 2010, 117(2): 238 - 242.
[11] Bouchlariotou S, Tsikouras P, Dimitraki M, *et al*. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45, X/47, XXX mosaicism a different prognosis? Own clinical experience and literature review [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(5): 668 - 672.
[12] Homer L, Le-Martelot M T, Morel F, *et al*. 45, X/46, XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(3): 617 - 623.
[13] Gersak K, Veble A. Low-lever X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure [J]. Reprod Biomed Online, 2011, 22(4): 399 - 403.
[14] Cools M, Pleskacova J, Stoop H, *et al*. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45, X/46, XY mosaicism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): E1171 - E1180.
[15] Barone C, Bartoloni G, Cataliotti A, *et al*. Prenatal diagnosis of 45, X/46, XY mosaicism with cleft lip and epispadias[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(2): 509 - 511.

(收稿:2011-07-27;修回:2011-09-30)
(编辑 栾 嘉)

(上接 101 页)

病史及临床特征典型,有长期服用 FK506 和 MMF 等免疫抑制剂抗排异治疗病史,肾移植术后 4 个月出现肌酐升高,给予加强排异治疗后无明显好转、尿检轻度异常、存在输尿管狭窄及肾盂积液,肾脏病理检查有肾小管上皮细胞胞核不规则增大,染色质深浅不一,细胞核内包涵体,抗多瘤病毒染色 SV40 阳性,肾间质 $CD20^+$ 细胞呈灶性聚集。在诊断过程中,需要与慢性移植肾肾病、抗排异药物中毒、移植肾病复发等导致移植肾功能减退的疾病相鉴别。①慢性移植肾肾病:是由免疫和非免疫因素引起的移植肾功能损害,部分临床症状相似,如 Scr 缓慢上升,合并高血压和蛋白尿,但其病理主要表现为动脉内膜纤维性增厚、肾小球毛细血管攀缺血皱缩,肾小球缺血硬化、肾小管萎缩及间质纤维化,该例患者不具备典型的上述改变。②抗排异药物中毒:该患者 FK506 血药浓度为 6.0 ~ 7.6 ng/ml,病理改变中无明显血管壁透明样变性损伤(内皮细胞和平滑肌细胞的空泡样变性为特征,入球动脉中层,平滑肌细胞呈坏死性病变,同一区域有蛋白沉积)、动脉内膜水肿、平滑肌细胞、肾小管上皮细胞空泡变性等抗排异药物中毒的改变。③移植肾病复发:肾移植术后 10 年内原发病复发率占 10% ~ 20%[6-7]。该患者在 Scr 升高的过程中仅出现 1 次尿检轻度异常、不伴血压增高,同时肾活检中未发现肾小球相应的病理改变以及免疫复合物沉积。综上,该患者临床特点和病理检查符合 BKVN 诊断。

BKVN 可导致不可逆转的移植肾肾功衰竭,目前存在重视不够、治疗手段缺乏的现象。所以定期对肾移植患者行尿液细胞学检查、血清多瘤病毒 DNA 载量的检测、移植肾定期活检是早期诊断 BKVN 的重要手段。合理使用免疫抑制剂,定期监测免疫抑制剂血药浓度,避免肾移植术免疫抑制过度是预防 BKVN 的重要方法。

参考文献:

[1] Puliyanda D P, Amet N, Dhawan A, *et al*. Isolated heart and liver transplant recipients are at low risk for polyomavirus BKV nephropathy [J]. Clin Transplant, 2006, 20(3): 289 - 294.
[2] Lim L, Kay I D, Palladino S, *et al*. Variability in patterns of BK viral load after renal transplantation[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61(3): 302 - 308.
[3] Bechert C J, Schnadig V J, Payne D A, *et al*. Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 242 - 250.
[4] Viscount H B, Eid A J, Espy M J, *et al*. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy[J]. Transplantation, 2007, 84(3): 340 - 345.
[5] Yeo F E, Yuan C M, Swanson S J, *et al*. The prevalence of BK polyomavirus infection in outpatient kidney transplant recipients followed in a single center[J]. Clin Transplant, 2008, 22(5): 532 - 541.
[6] Choy B Y, Chan T M, Lai K N. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(11): 2535 - 2542.
[7] Karakayali F Y, Ozdemir H, Kivrakdal S, *et al*. Recurrent glomerular diseases after renal transplantation [J]. Transplant Proc, 2006, 38(2): 470 - 472.

(收稿:2011-07-21;修回:2011-09-19)
(编辑 龙 亮)