

· 病例报告 ·

Turner 综合征合并 Graves 病 1 例及文献复习

包薇萍 郑仁东 褚晓秋 刘超

One case report of Turner syndrome with Graves' disease and literature review Bao Weiping, Zheng Rendong, Chu Xiaoqiu, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

Turner 综合征 (TS) 是常见的 X 染色体异常综合征, 主要临床特征为生长发育迟缓及性腺发育不全。患者常并发各种自身免疫性疾病, 其中最常见的是自身免疫性甲状腺炎, 合并 Graves 病的少见。现报道 TS 合并 Graves 病 1 例。

1 临床资料

患者女性, 11 岁, 因“怕热多汗、双眼突出 6 月余”于 2017 年 7 月就诊于江苏省中西医结合医院内分泌科。6 个月前无明显诱因出现双眼突出、怕热多汗, 就诊于当地医院, 查甲状腺功能: 游离 T_3 38.51 pmol/L (3.10 ~ 6.80 pmol/L), 游离 T_4 66.72 pmol/L (12.3 ~ 20.2 pmol/L), 促甲状腺激素 (TSH) 0.040 mIU/L (0.27 ~ 4.2.0 mIU/L), 甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 1780 IU/ml (0 ~ 115 IU/ml), 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) >994.0 IU/ml (0 ~ 34 IU/ml), 促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 27.53 IU/ml (0 ~ 1.75 IU/ml), 诊断为“甲状腺功能亢进症”, 给予“甲疏咪唑”治疗 (具体不详)。患者目前口服甲疏咪唑 2.5 mg qd, 左甲状腺素钠 25 g qd 治疗。入院时: 神清, 精神可, 双眼突出, 怕热多汗, 动则心慌, 无体重下降。出生时体重 2.5 kg, 母亲妊娠中、晚期出现低血糖、低血压, 未母乳喂养。其父亲身高 1.76 m, 母亲身高 1.60 m。否认其他既往史, 否认重大手术史。否认过敏史。未婚未育, 无月经初潮。否认矮小家族史。

查体: 身高 1.25 m, 体重 24 kg, 体重指数为 15.36 kg/m^2 , 无特殊面容 (图 1)。双眼突出, 眼睑及结膜无充血、水肿, 眼裂增宽, Joffroy 征 (-), Mobius 征 (-), Von Graefe 征 (-), Stellwag 征 (+),

双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。上腭窄 (图 2), 口唇无紫绀, 有颈蹼, 甲状腺 II° 肿大, 质中, 未及结节。胸骨轻微凹陷, 乳房未发育, 双乳乳间距增宽 (图 3)。两肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心率 98 次/min, 律齐, 未闻及病理性杂音。腹软, 无压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未及, 墨菲氏征阴性。移动性浊音阴性。双肾区无叩击痛。脊柱、四肢无畸形, 无并指, 无肘外翻, 双手第 5 指骨短 (图 4)。未见阴毛、腋毛。



图 1 右侧为 11 岁患儿, 左侧是其 8 岁弟弟



图 2 上腭窄



图3 两乳间距增宽



图4 双手第5指骨短

入院后完善相关检查:甲状腺功能:游离 T_3 5.47 pmol/L(3.50 ~ 6.50 pmol/L), 游离 T_4 12.72 pmol/L(11.50 ~ 22.70 pmol/L), TSH 0.485 mIU/L(0.550 ~ 4.780 mIU/L), TGAAb > 500 U/ml(0 ~ 60.00 U/ml), TPOAb > 1 300.00 U/ml(0 ~ 60.00 U/ml), TRAb 3.15 IU/L(0 ~ 1.58 IU/L); 性激素:睾酮 < 0.087 nmol/L(0.101 ~ 1.420 nmol/L), 性激素结合球蛋白 134.5 nmol/L(14.10 ~ 68.90 nmol/L), 垂体催乳素 391.0 mIU/L(102.0 ~ 496.0 mIU/L), 黄体生成素 0.366 IU/L(卵泡期:2.4 ~ 12.6, 排卵期:14.0 ~ 95.6; 黄体期:1.0 ~ 11.4), 卵泡刺激素 9.030 IU/L(卵泡期:3.5 ~ 12.6; 排卵期:4.7 ~ 21.5; 黄体期:1.7 ~ 7.7), 雌二醇 < 18.35 pmol/L(卵泡期:45.4 ~ 854.0; 排卵期:151.0 ~ 146.1; 黄体期:81.9 ~ 1 251.0), 硫酸脱氢表雄酮 1.53 μ mol/L(0.96 ~ 6.95 μ mol/L); 胰岛素低血糖兴奋试验:葡萄糖(0, 15, 30, 60, 90, 120 min):5.21, 1.99, 2.06, 4.05, 4.53, 5.22 mmol/L; 生长激素(0, 15, 30, 60, 90, 120 min):0.14, 0.28, 7.64, 7.93, 5.87, 1.93 μ g/L。甲状腺超声:甲状腺弥漫性病变, 血流和参数符合甲状腺功能亢进症改变。腕关节正侧位片:骨龄符合 11 岁。盆腔 MRI 平扫:子宫较小, 矢状位, 位于膀胱后方, 大小约 0.9 cm × 0.5 cm, 考虑先天发育异常。心脏彩超:先天性心脏病:主动脉瓣轻度狭窄伴关闭不全; 永存左上腔静脉。眼眶 MRI:双侧眼球突出, 两眼附属眼肌稍增粗, 双侧泪腺增粗; 双侧筛窦、蝶窦及上颌窦炎症; 垂体 MRI 平扫 + 增强:垂体动态增强扫描, 前叶多灶性弱强化区; 外周血染色体:45, XO。诊断:TS, Graves病。

2 讨论

TS 又名性腺发育不全综合征、先天性卵巢发育不全综合征, 是一种常见的先天性遗传性疾病, 由部

分或全部体细胞中的 X 性染色体全部或部分缺失引起。以显著的身材矮小、颈蹼、原发闭经、第二性征和生殖器不发育为主要临床特征^[1]。其核型主要包括 X 单体型、X 染色体结构异常、嵌合体型和含 Y 染色体核型, 其中单体型 45, XO 最常见。

TS 患者常伴发各种自身免疫性疾病, 包括自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性肠炎、1 型糖尿病、银屑病等, 其中最常见是自身免疫性甲状腺疾病。桥本甲状腺炎和 Graves 病均是一种特定器官的自身免疫性疾病, 女孩比男孩更多见^[2]。无论男女, 发病率均随着年龄的增加而增加, 在青春期达到顶峰。这些自身免疫性甲状腺疾病在基因敏感的儿童中发生几率更大。但也受到环境因素的影响, 如碘的摄入量^[2]。在 TS 女孩中, 桥本甲状腺炎是目前为止最常见的自身免疫性甲状腺疾病, 其发病率比同龄非 TS 女孩更高。TS 女孩中 Graves 病的发病率虽明显高于同龄的普通人群, 但仍远低于桥本甲状腺炎的发病率。研究发现, 桥本甲状腺炎在同龄一般人群中的发病率为 1.2% ~ 1.3%, 在 TS 患儿的发病率为 10% ~ 20%; Graves 病在同龄一般人群中的发病率为 1.07%, 在 TS 患儿的发病率为 1.7% ~ 3.0%^[2]。总的来说, 在年轻的 TS 患者中桥本甲状腺炎和 Graves 病的发病率均升高。

流行病学显示, TS 是自身免疫性甲状腺疾病的高危人群。而其发病机制迄今尚未被详细阐明。目前认为可能的机制是:(1) 甲状腺过氧化物酶是参与甲状腺素合成的关键酶, 同时与甲状腺球蛋白等均属主要甲状腺自身抗原, 亦是导致人类自身免疫性甲状腺疾病的关键自身抗原。TPOAb 和 TGAAb 是反映自身免疫性甲状腺疾病的特异指标。陈瑞敏等^[3]对 55 例 TS 患儿甲状腺异常进行临床分析后发现, 6 例 0 ~ 5 岁患儿无 1 例出现甲状腺自身抗体

(TAA) 阳性, 5 ~ 10 岁 TAA 阳性比例为 31.3%, 而 10 ~ 15 岁及 15 岁以上两组 TAA 的阳性比例分别为 48.1% 和 50.0%。55 例患儿家族中有甲状腺疾病史 8 例, 其中 TAA 阳性组双亲之一有甲状腺功能亢进症 4 例, 甲状腺肿大 1 例, 甲状腺癌 1 例。研究发现, TS 引起 TAA 阳性高发风险与家族聚集性有关, 尤其与来自父系遗传的人类白细胞抗原 (HLA)-DQ 等位基因相关^[4]。位于人 6 号染色体上的 HLA-DQ 已被证明具有甲状腺自身免疫性疾病敏感性。Segni 等^[4] 研究了 91 例青少年桥本甲状腺炎患者、12 例青少年 Graves 病患者和 53 例青少年及其父母的甲状腺功能、抗体及 DNA 分型的 HLA-DQ 敏感性情况, 研究发现, 父亲 HLA-DQ 等位基因及抗体状态对青少年甲状腺自身免疫性疾病的敏感性有显著影响。(2) 染色体非整倍性诱发自身免疫性疾病。除 TS 外, 其他染色体非整倍性异常如 Down 综合征、Klinefelter 综合征也有较高的自身免疫性疾病发生率^[2]。(3) X 染色体上包含大量免疫相关性基因, 现已证实 X 染色体上至少包含了 10 种基因在免疫过程中发挥重要作用。其中最重要的是 FOXP3 基因, 编码调节 T 淋巴细胞功能的转录因子。FOXP3 基因缺陷可引起免疫功能紊乱、多内分泌疾病以及 X 连锁性肠病。而 FOXP3 基因多态性与高加索人发生自身免疫性甲状腺疾病相关。因此, FOXP3 基因的单倍剂量不足亦可能是 TS 患儿罹患自身免疫性甲状腺疾病的高危因素^[5]。(4) Nadeem 和 Roche^[6] 报道, 相对于其他核型, TS 患者 X 染色体长臂存在等位染色体时, 易患自身免疫性甲状腺疾病。但也有些学者持不同意见, Jørgensen 等^[7] 对丹麦 789 例 TS 患者分析后认为核型与桥本甲状腺炎无关。

Valenzise 等^[8] 进行一项回顾性研究发现, 在 408 例 TS 患者中 Graves 病的发病率为 1.7%。Chu 等^[9] 研究发现, X 染色体 G 蛋白耦联受体 174 是 Graves 病发病的危险因子。Aversa 等^[10] 研究发现, 在年轻的 TS 患者中, 有 25.7% 合并 Graves 病的患者是由桥本甲状腺炎进展而来, 且这种进展趋势不会随着甲状腺功能、左甲状腺素的治疗或碘营养状况而改变。因此认为, 患有染色体疾病和桥本甲状腺炎的患者其进展为 Graves 病的风险增加。而其发病机制目前尚不清楚。Valenzise 等^[8] 认为 Graves 病的发生与 Turner 特定的核型无关。与 Graves 病患者相比, TS 合并 Graves 病患者发病年龄更大, 游离 T₄ 水平更低, 且与自身免疫性疾病关系更为密切等。

本例患儿有心慌、怕热、多汗等甲状腺毒症的表现, 查体双眼突出, 甲状腺 II° 肿大; 甲状腺功能提示游离 T₃、游离 T₄ 水平升高, TSH 水平降低,

TRAb 浓度显著升高, TPOAb、TGAb 浓度高于正常, Graves 病诊断明确。患儿 11 岁女性, 身材矮小, 第二性征发育欠佳, 染色体为 45, XO。因此, TS 诊断明确。治疗上, 患者予口服甲巯咪唑 2.5 mg qd 治疗, 下一步可给予重组人生长激素改善身材矮小, 雌激素替代疗法促进子宫发育。出院半年后再次随访, 患儿母亲诉当地医院复查甲状腺功能后目前仍在服甲巯咪唑 2.5 mg qd 治疗。因此, 在临床工作中, 对于 TS 患者需注意自身免疫性疾病的筛查。而对于 Graves 病等自身免疫性疾病患者, 若存在身材矮小、月经异常、特殊体型时需注意筛查 TS。

参 考 文 献

- [1] Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, et al. Laboratory guideline for Turner syndrome[J]. Genet Med, 2010, 12(1): 52-55. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181c684b2.
- [2] Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview[J]. Ital J Pediatr, 2015, 41: 39. DOI: 10.1186/s13052-015-0146-2.
- [3] 陈瑞敏, 张莹, 杨晓红, 等. 55 例 Turner 综合征患儿甲状腺异常临床分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 232-235. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.03.010.
- [4] Segni M, Pani MA, Pasquino AM, et al. Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: higher risk is conferred by human leukocyte antigen DR3-DQ2 and thyroid peroxidase antibody status in fathers[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(8): 3779-3782.
- [5] Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, et al. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency[J]. J Autoimmun, 2012, 38(4): 315-321. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.01.015.
- [6] Nadeem M, Roche EF. Thyroid disorders in girls with Turner syndrome and the influence of the underlying karyotype[J]. Ir Med J, 2015, 108(3): 93-94.
- [7] Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3): 658-666. DOI: 10.1002/art.27270.
- [8] Valenzise M, Aversa T, Corrias A, et al. Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome[J]. Horm Res Paediatr, 2014, 81(4): 245-250. DOI: 10.1159/000357130.
- [9] Chu X, Shen M, Xie F, et al. An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease[J]. J Med Genet, 2013, 50(7): 479-485. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101595.
- [10] Aversa T, Lombardo F, Corrias A, et al. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2014, 24(4): 744-747. DOI: 10.1089/thy.2013.0452.

(收稿日期: 2017-10-29)