

· 病例报告 ·

Turner 综合征合并部分性中枢性尿崩症、自身免疫性甲状腺炎 1 例并文献复习

许婧 张淼 刘人心 陈正益 时立新

贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科, 贵阳 550004

通信作者: 张淼, Email: 20057544@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190523-05041

Turner syndrome with partial central diabetes insipidus and autoimmune thyroiditis: a case report and literatures review Xu Jing, Zhang Miao, Liu Renxin, Chen Zhengyi, Shi Lixin. Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Zhang Miao, Email: 20057544@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190523-05041

Turner 综合征 (TS) 又称先天性卵巢发育不良综合征, 其表现型为女性, 有一个单独 X 染色体的核型, 而第二条性染色体完全或部分缺失致病^[1]。临床可表现为身材矮小、第二性征发育不全、原发性闭经、躯体畸形等^[2]。本文回顾性分析了贵州医科大学附属医院近期收治的 1 例 TS 合并部分性中枢性尿崩症、自身免疫性甲状腺炎患者的临床特点及诊疗经过, 结合近年来相关文献, 分析合并尿崩症及自身免疫性甲状腺炎的可能机制。

1 病例介绍

患者女性, 19 岁, 因生长发育迟缓 10 余年, 多饮、多尿 3 年于 2018 年 3 月 20 日入院。患者幼时起生长发育明显慢于正常同龄人, 青春期后第二性征未发育, 月经未来潮。3 年前出现多饮, 饮水量约 4.5 L/d, 每 2 h 需饮水, 尿量与饮水量相当, 昼尿 10 次/d, 夜尿约 3~4 次/晚。无怕热、多汗, 体重无增减。患者为第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生体重 1.5 kg。母亲孕期未接触毒物, 无孕期用药史。母乳喂养, 学习成绩一般, 智力正常。父母否认近亲结婚, 父亲体健, 母亲 6 年前发现垂体瘤, 于贵州医科大学附属医院神经外科行手术治疗。有 1 弟 1 妹, 均体健, 生长发育同正常同龄人。

查体: 血压 128/86 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 身高 128 cm, 体重 33 kg, 体重指数 20.1 kg/m², 上部量 69.6 cm, 下部量 58.4 cm, 指间距 128.5 cm。颜面部及颈部散在分布多颗黑痣。耳位无明显低下, 发际不低, 未见颈璞, 眼距正常, 鼻梁

无明显塌陷, 嘴唇增厚不明显。双侧甲状腺无肿大, 双侧乳房 B1 期。心、肺、腹无特殊。无阴毛、腋毛, 外生殖器幼稚型, 阴蒂无肥厚。脊柱四肢无畸形。

相关检查: 尿比重 1.015 (1.003 ~ 1.030), 尿渗透量 116 mOsm/(kg · H₂O), 血渗透量 305 mOsm/(kg · H₂O) [275.00 ~ 305.00 mOsm/(kg · H₂O)]。入院监测尿量为 5 500 ~ 7 300 ml/d。皮质醇 (8:00) 27.20 μg/dl (4.30 ~ 22.40)。1 mg 过夜地塞米松抑制试验: 1.03 μg/dl (< 1.8 μg/dl)。17-羟孕酮 1.37 μg/L (0.05 ~ 1.02)。甲状腺功能: 促甲状腺激素 4.698 mIU/L (0.550 ~ 4.780)、FT₃ 6.48 pmol/L (3.50 ~ 6.50)、FT₄ 18.89 pmol/L (11.50 ~ 22.70)、甲状腺球蛋白抗体 349.7 U/ml (0.00 ~ 60.00)、甲状腺过氧化物酶抗体 542.5 U/ml (0.00 ~ 60.00)。性激素: 黄体生成素 24.32 IU/L (1.90 ~ 12.50)、卵泡刺激素 77.34 IU/L (2.50 ~ 10.20)、催乳素 184.34 mIU/L (59.00 ~ 619.00)、孕酮 1.01 nmol/L (1.08 ~ 4.45)、雌二醇 < 43.31 pmol/L (71.60 ~ 529.2)、睾酮 1.26 nmol/L (0.50 ~ 2.60)。胰岛素样生长因子-1 255.0 μg/L (141 ~ 483)。空腹静脉血糖 5.40 mmol/L (3.90 ~ 6.10)。电解质: 钠 145.70 mmol/L (137.00 ~ 147.00)、钙 2.61 mmol/L (2.11 ~ 2.52)、磷 1.53 mmol/L (0.84 ~ 1.45)。维生素 D₃ 17.31 μg/L (30.00 ~ 70.00)。血便常规、肾功能、心电图、胸片、心脏 B 超、腹部 B 超、泌尿系统 B 超未见异常。骨龄片: 符合 12.5 岁女孩骨龄, 骨发育延迟 (图 1)。

腹部妇科 B 超:盆腔内低回声肌性结构大小 8 mm × 10 mm × 6 mm,其内未见宫内膜,始基子宫可能,未探及双侧卵巢(图 2)。垂体 MR 平扫:T1WI 垂体后叶高信号未见显示(图 3)。禁水加压试验见表 1。外周血淋巴细胞染色体核型分析:45X/46Xi(X)。

患者临床诊断:TS 合并部分性中枢性尿崩症、自身免疫性甲状腺炎。在明确部分性中枢性尿崩症诊断后,给予去氨加压素 0.1 mg 口服 tid。服药期间患者每日饮水量、尿量为 2 320 ~ 2 770 ml,较治疗前明显减少。但患者因家庭经济原因,未能接受生长激素替代治疗,拟行性激素替代治疗。



图 1 患者骨龄片(符合 12.5 岁女孩骨龄,骨发育延迟)



注:盆腔内低回声肌性结构大小 8 mm×10 mm×6 mm,其内未见宫内膜,始基子宫可能,未探及双侧卵巢

图 2 患者妇科 B 超

2 讨论

TS 是较常见的染色体异常疾病之一。丹麦有研究估计,TS 年发病率接近 50/10 万,诊断中位年龄约 15.1 岁^[3]。国内目前尚缺 TS 发病率的研究。TS 发病主要是因为细胞减数分裂或有丝分裂过程中,完全或部分丢失一条 X 染色体^[2]。TS 的染色体核型多样,以 45XO 最为常见,约占 40% ~ 50%,其他常见类型包括 45X/46XX、45X/46XY、45XO/46Xi(Xq)等,另外还有 3 条 X 染色体嵌合、Xp22.3 缺失、环形 X 染色体、等臂 Xq 染色体、X-常染色体异位等较为少见的情况^[1]。本病患者 95% 以上身材矮小,约 85% 有骨龄延迟,约 50% 有肘外翻,约 40% 有后发际线低、短颈,其他常见临床表现包括合并多种色素痣等皮肤改变、其他内分泌疾病、心脏及肾脏畸形等,部分患者存在神经认知及社会心理问题^[1-2]。TS 的诊断金标准为羊水细胞或外周血淋巴细胞染色体核型分析。2017 年欧洲内分泌学会发布的 TS 临床实践指南提出,表现型为女性,有一个单独 X 染色体的核型,而第二条性染色体完全或部分缺失的患者,可诊断 TS^[1]。本例患者社会性别及表型性别均为女性,虽无典型的发际线低、短颈、肘外翻等体征,但身材矮小,目前身高较正常同龄人身高落后 6 个标准差,同时有骨龄延迟、第二性

表 1 患者禁水加压试验结果

时间	血压 (mmHg)	脉率 (次/min)	体重 (kg)	尿量 (ml)	尿比重	尿渗透量 [mOsm/(kg·H ₂ O)]	血渗透量 [mOsm/(kg·H ₂ O)]
0	122/80	80	32.0	200	1.020	126	299.99
2 h	128/82	76	31.3	150	1.005	413	307.49
4 h	128/88	92	31.2	220	1.020	147	318.89
6 h	126/86	78	31.2	100	1.020	271	323.52
8 h	130/88	96	30.9	50	1.015	554	321.30
10 h	128/82	90	30.5	30	1.015	407	325.02
AVP 5 U 注射后 2 h	110/68	96	32.0	20	1.015	553	312.10

注:AVP:垂体后叶素;1 mmHg = 0.133 kPa

治疗。建议低剂量雌二醇作为首选雌激素,全身性给药,首选经皮给药。月经来潮或雌激素治疗 2 年后增加孕酮^[1-2]。本例患者影像学报告提示骨龄发育延迟,符合 12.5 岁女孩骨龄,依据指南有生长激素治疗指征,但遗憾的是患者由于家庭经济原因放弃治疗。故依据指南,目前拟行性激素替代治疗。

本例患者身材矮小、无第二性征发育,但无典型 TS 外貌,若不行染色体核型检查极易误诊,且患者同时合并多饮、多尿,临床上还应警惕合并多种内分泌代谢紊乱情况,避免出现漏诊。患者通过染色体核型分析诊断 TS,行禁水加压试验确诊尿崩症,最终诊断为 TS 合并部分性中枢性尿崩症、自身免疫性甲状腺炎。

参 考 文 献

- [1] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177 (3): G1-G70. DOI:10.1530/EJE-17-0430.
- [2] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特纳综合征诊治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (3): 181-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.03.001.
- [3] Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (10): 3897-3902. DOI:10.1210/jc.2006-0558.
- [4] 贾慧英, 孙首悦, 陈宇红, 等. 21-羟化酶缺陷症合并嵌合型 Turner 综合征一例报告及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (9): 760-764. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.09.011.
- [5] 梁雁, 魏虹, 余肖, 等. 嵌合型 Turner 综合征并快进展型青春期一例及文献复习 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55 (2): 125-130. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.016.
- [6] Hjerrild BE, Holst JJ, Juhl CB, et al. Delayed β -cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome [J]. BMC Endocr Disord, 2011, 11: 6. DOI:10.1186/1472-6823-11-6.
- [7] Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, et al. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (9): 3289-3296. DOI:10.1210/jc.2009-0384.
- [8] 瞿华, 胡振平, 王行, 等. Turner 综合征合并糖尿病、甲状腺功能减退症、骨质疏松症一例并文献复习 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (4): 263-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.04.014.
- [9] Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, et al. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome [J]. Endocr J, 2009, 56 (8): 983-986. DOI:10.1507/endocrj.k09e-141.
- [10] Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 55 (2): 223-226. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01296.x.
- [11] Lleo A, Moroni L, Caliari L, et al. Autoimmunity and Turner's syndrome [J]. Autoimmun Rev, 2012, 11 (6-7): A538-A543. DOI:10.1016/j.autrev.2011.11.015.
- [12] Korkmaz HA, Özkan B, Hazan F, et al. A case of Turner syndrome with concomitant transient hypogammaglobulinaemia of infancy and central diabetes insipidus [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, 5 (1): 62-64. DOI:10.4274/Jcrpe.880.
- [13] 张吉平, 郭清华, 母义明, 等. 230 例中枢性尿崩症患者病因分布及临床特点分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (3): 201-205. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.010.
- [14] Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management [J]. Horm Res Paediatr, 2012, 77 (2): 69-84. DOI:10.1159/000336333.
- [15] Otsuka K, Kunitake A, Fujimatsu S, et al. Case of Turner's syndrome associated with idiopathic diabetes insipidus [J]. Saishin Igaku, 1971, 26 (2): 416-421.
- [16] Balkin MS, Hoffman R, Willner J. Idiopathic diabetes insipidus occurring in a patient with Turner's syndrome [J]. Mt Sinai J Med, 1978, 45 (6): 742-747.
- [17] Masera N, Grant DB, Stanhope R, et al. Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum [J]. Arch Dis Child, 1994, 70 (1): 51-53. DOI:10.1136/adc.70.1.51.
- [18] Kang B, Sung HU, Kim BK, et al. A case of Turner syndrome associated with idiopathic central diabetes insipidus [J]. J Korean Soc Pediatr Endocrinol, 2011, 16 (1): 56-60.
- [19] 彭依群, 廖二元, 毛季萍, 等. Turner 综合征并 Graves 病、垂体性尿崩症一例 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19 (1): 69. DOI:10.3760/j.issn.1000-6699.2003.01.023.

(收稿日期:2019-05-23)

(本文编辑:刘欣)