

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.008

鲁西南地区矮小症儿童染色体核型分析*

孙海玲^{1,2} 张梅^{1,2} 潘慧^{2,3} 汲宝兰^{1,2} 张艳红^{1,2} 班博^{1,2,Δ}

(¹ 济宁医学院附属医院内分泌科, ² 中国生长发育行为医学研究中心, 济宁 272029; ³ 北京协和医院内分泌科, 北京 100730)

摘要 目的 通过对 2013 年 2 月—2018 年 1 月在济宁医学院附属医院诊治, 来自鲁西南地区的 195 例矮小症儿童行外周血染色体核型检查, 分析矮小症的遗传病因。方法 对年龄 3~16 岁的 195 例矮小症儿童, 培养外周血淋巴细胞行染色体核型分析。结果 在 195 例染色体核型中, 异常染色体核型 25 例, 占 12.8%。其中染色体多态性 8 例, 包括染色体缢痕 1 例、随体增加 1 例、异染色质区增加 3 例、臂间倒位 2 例及平衡易位 1 例; 性染色体异常 16 例, 包括 Turner 综合征 14 例, 45,X/46,X,del(Y) 核型 1 例, Y 染色体长度变异 1 例; 性反转 1 例(46,XY 女性)。结论 染色体异常是引起儿童矮小症的主要原因之一, 常规遗传学检查可为部分矮小儿童明确病因, 为临床诊疗提供科学依据。

关键词 矮小症; 染色体; 核型分析

中图分类号: R584.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2018)04-111-04

Chromosome karyotype analysis on children with short stature of southwest Shandong

SUN Hailing^{1,2}, ZHANG Mei^{1,2}, PAN Hui^{2,3}, JI Baolan^{1,2}, ZHANG Yanhong^{1,2}, BAN Bo^{1,2,Δ}

(¹ Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Jining Medical University,

² Chinese Center for Behavioral Medical Research in Growth and Development, Jining 272029, China;

³ Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To analyse the genetic causes of short stature of southwest Shandong by testing on chromosome karyotype of peripheral blood in children with short stature. **Methods** By culturing peripheral blood lymphocyte to analyse chromosome karyotypes of 195 children with short stature from 3 to 16 years old. **Results** Among 195 cases of children, 25 cases were detected with abnormal karyotypes, accounting for 12.8% of the total. Among them, there were 8 cases of chromosomal polymorphisms, including 1 case of chromosomal constriction, 1 case of increase in satellite, 3 cases of heterochromatin area, 2 cases of inversion between arm and 1 cases of balanced translocation. There were 16 cases of sex chromosome abnormality, including 14 cases of Turner syndrome, 1 cases of 45X/46,X,del(Y), 1 case of Y chromosome length variation, and 1 case of sex reversal(46,XY,female). **Conclusion** Chromosome abnormality is one of the main causes of short stature. Conventional cytogenetic examination can provide a clear etiology for some children with short stature and scientific basis for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: Short stature; Chromosomes; Karyotype analysis

矮小症是指生活在相似环境下, 与同种族、同性别和同年龄健康儿童比较, 身高低于正常平均身高 2 个标准差(-2SD), 或低于生长曲线第 3 百分位^[1]。有研究显示, 染色体异常与儿童的生长发

育存在重要相关性^[2]。因此, 本研究回顾分析 195 例矮小症儿童的染色体检查结果, 从遗传学角度探索矮小症的病因, 明确染色体核型分析在儿童矮小症诊断中的应用价值, 为临床诊疗提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2013 年 2 月至 2018 年 1 月在济宁医学

* [基金项目] 山东省人口和计划生育委员会项目(2014 年第 32 号); 济宁市科技助推新旧动能转换计划项目(2017SMNS007)

Δ [通信作者] 班博, E-mail: banbo2011@163.com

院附属医院内分泌科生长发育门诊及病房收治,来自鲁西南地区以矮小为主诉并符合矮小症诊断标准^[1]的儿童 195 例,同时存在发育迟缓、性器官发育异常、女性青春期无月经来潮或不同程度的智力发育低下,均行染色体检查。年龄 3~16 岁,平均 10.1 岁,其中女童 111 例,男童 84 例。

1.2 方法

取得所有患儿及家长的知情同意,抽取患儿静脉血 3ml,采用常规外周血淋巴细胞培养,应用 G 显带核型分析,油镜下计数 40 个分裂相,分析 5 个核型,若出现异常核型,加数至 100 个分裂相。

2 结果

在 195 例矮小症患儿染色体核型分析中,检出异常染色体核型 25 例,检出率为 12.8% (25/

195),其中男性 5 例,女性 20 例。染色体多态性核型 8 例,占异常核型的 32.0% (8/25),包括染色体缢痕 1 例、随体增加 1 例、异染色质区增加 3 例、臂间倒位 2 例及平衡易位 1 例。性染色体异常 16 例,占异常核型的 64.0% (16/25),其中 Turner 综合征 14 例,占异常核型 56.0% (14/25),包括单体型 45,X 6 例,嵌合型 45X/46XX 1 例,染色体结构异常 46,X,del(X)(p10)1 例、46,X,i(X)(q10)3 例,染色体数目与结构异常 45,X/46,X,+mar 1 例、45,X/46,X,i(X)(q10)1 例、45,X/46,X,del(X)(p10)1 例;45,X/46,X,del(Y)核型 1 例,占异常核型 4.0% (1/25);Y 染色体长度变异 46,XY,Y≤21 1 例,占异常核型 4.0% (1/25)。性反转 1 例(46,XY 女性),占异常核型 4.0% (1/25)。见表 1。

表 1 矮小症异常染色体核型及临床特点

分类	异常核型	例数(n)	年龄(岁)	骨龄(岁)	身高(SD)	主要临床特点
染色体多态性	46,XX,15ph+	1	11.3	11.5	-2.1	身材矮小,马德隆畸形,肘外翻;超声:左附件区囊性回声,盆腔积液
	46,XY,1qh+	2	12.0~13.0	12.5~13.5	-2.0~-1.9	身材矮小,乳腺发育
	46,XX,1qh+	1	12.5	11.5	-1.9	身材矮小,肘外翻;超声:子宫小,始基子宫不除外
	46,XX,21ps+	1	13.0	8.5	-4.1	身材矮小,甲状腺 II°大;超声:子宫小,始基子宫可考虑
	46,XX,inv(2)(p11;q13)	1	8.7	10.8	-1.9	身材矮小;超声:子宫小
	46,XY,inv(9)(p12;q13)	1	13.2	2.5	-3.7	身材矮小,内眦赘皮,低耳位,睾丸容积 1ml
	46,XX,t(2;17)(q23;q21)	1	9.4	6.5	-2.3	身材矮小,髌裂;超声:子宫小
性染色体数目异常	45,X	6	8.0~16.0	7.0~13.5	-4.8~-1.9	身材矮小,原发闭经,无第二性征发育,内眦赘皮,髌弓高尖,通贯掌,颈蹼,肘外翻,后发际线低;超声:无子宫或幼稚子宫
	45,X/46,XX	1	16.0	10.0	-3.8	身材矮小,无第二性征,闭经,髌弓高尖,肘外翻,甲状腺 I°大,乳距宽,盾状胸
性染色体结构异常	46,X,del(X)(p10)	1	9.7	8.8	-1.9	身材矮小,无第二性征发育,髌弓高尖,肘外翻;超声:始基子宫
	46,X,i(X)(q10)	3	5.0~11.8	5.0~10.0	-4.4~-3.1	身材矮小,髌弓高尖,智力低,超声:始基子宫
性染色体数目和结构异常	45,X/46,X,+mar	1	8.8	10.0	-2.9	身材矮小,智力低下,内眦赘皮,髌弓高尖,右眼上睑下垂,肘外翻;超声:子宫小
	45,X/46,X,i(X)(q10)	1	13.4	12.0~13.5	-3.8	身材矮小,髌弓高尖,无第二性征发育,肘外翻;X线:双手第 4,5 掌骨短
	45,X/46,X,del(X)(p10)	1	10.7	10.0	-3.0	身材矮小;超声:子宫小,双侧卵巢显示不清
Y 变异	45,X/46,X,del(Y)	1	9.4	8.0	-2.7	身材矮小,左侧隐睾术后,左眼内眦赘皮,髌弓高尖,漏斗胸,右手通贯掌
	46,XY,Y≤21	1	14.3	14.0	-4.3	身材矮小,过期产(15天),阴茎小,髌弓高尖,肘外翻
表型异常	46,XY(女性)	1	13.5	9.0~10.0	-3.2	身材矮小,原发闭经,内眦赘皮,颈蹼,耳位低,后发际线低,肘外翻,盾状胸,乳腺不发育,女性幼稚外阴,先天性心脏病(室间隔缺损);超声:未探及子宫及卵巢

3 讨论

身材矮小与遗传因素、内分泌疾病、代谢性疾病、染色体畸变、精神心理因素、营养因素等多种原因密切相关^[3]。本文对 195 例矮小症患儿进行染色体核型分析,发现异常核型 25 例,检出率为 12.8%,与文献报道相似^[4]。下面就异常染色体与身材矮小之间的关系进行探讨。

3.1 染色体的多态性

染色体的多态性是指生物种内个体之间各种染色体形态恒定的微小变异,表现为同源染色体结构和带纹强度的差异,包括染色体的异染色质区、缢痕、随体的增加或减少、染色体相互易位或臂间倒位^[5]。本文共检出染色体多态性核型 8 例,占异常核型的 32.0% (8/25),与文献报道相似^[4]。

传统观点认为,染色体的多态性因为不涉及遗传物质增加或减少,属于正常染色体,并不会引起表型异常^[6]。罗小金等^[7]在产前诊断中发现 2 例胎儿染色体随体增长伴严重生长发育迟缓,其中 1 例分子诊断显示随体部分为其他染色体片段,另一例分子诊断未发现异常。国外研究发现,当染色体相互倒位或易位断裂处基因被打乱或涉及矮小相关基因时,将导致儿童身材矮小^[8]。本文中涉及 8 例染色体多态性矮小症患儿,46,XX,15ph+ 还表现为马德隆畸形、肘外翻、左附件囊性回声;46,XY,1qh+ 表现为乳腺发育;46,XX,1qh+ 表现为肘外翻、超声示子宫小、始基子宫不排除;46,XX,21ps+ 表现为甲状腺 II°大、超声示子宫小、始基子宫可考虑;46,XX,inv(2)(p11;q13) 超声示子宫小;46,XY,inv(9)(p12;q13) 表现为内眦赘皮、低位耳位、第二性征未发育;46,XX,t(2;17)(q23;q21) 表现为腭裂、超声示子宫小。即该 8 例患儿除身材矮小外,还均表现为性腺发育异常及程度不一的异常体征。因此,本文 8 例患儿身材矮小及性腺发育异常不能排除与染色体多态性有关,且不排除将来出现更多的其他临床表型,需加强随访。

3.2 性染色体异常

3.2.1 X 染色体异常 矮小症最常见染色体疾病为 Turner 综合征,即先天性卵巢发育不全,由于体细胞中一条 X 染色体完全或部分缺失所致,在新生女婴中的发病率约为 1/2500^[9]。90% 以上的

Turner 综合征女童表现为身材矮小和卵巢功能不全(无第二性征和青春期无月经来潮),身高一般低于 150cm,其他包括骨骼发育不良(如肘外翻和第四或第五掌骨短),心脏缺陷,面部特征异常(包括低发际线和低位耳),乳头间距宽,智力发育程度不一^[10]。Turner 综合征染色体核型种类复杂,个体间临床表现差异大,这主要与核型异常的程度及异常核型与正常核型细胞系的比例有关^[11]。正常核型占的比例越大,其临床异常表型越轻,因此对身高高于正常身高-2SD 的嵌合型女童可能会存在漏诊。本文共检出 Turner 综合征 14 例,占异常核型的 56% (14/25),其中包括单体型、嵌合型、染色体结构异常及染色体数目与结构异常。

单体型 Turner 综合征单一的 X 染色体通常来自母亲,失去的 X 染色体由于父亲的精母细胞性染色体不分离造成,在受精卵早期有丝分裂中,X 染色体丢失也可以造成 X 单体型^[12-13]。单体型由于 X 染色体上的多个基因单倍剂量不足,导致临床症状最典型,超声可见子宫发育小或始基子宫,卵巢发育差,无卵泡生成^[12]。本文中 6 例单体型患儿,除表现为身材矮小外,无子宫或幼稚子宫、原发闭经、颈蹼、肘外翻及后发际线低等症状典型。

嵌合型是受精卵在某次有丝分裂中 X 染色体发生不分离,形成异常细胞,继续分裂后导致异常细胞系与正常细胞并存,由双亲之一为嵌合体直接传递给下一代导致嵌合型可能性较小^[12]。嵌合型 Turner 综合征临床表现因嵌合比例不同而异。正常性染色体占多数,异常表型则较少;相反,若异常染色体占多数,典型的异常表型则较多。本文中发现 45,X[18]/46,XX[42] 1 例,16 岁患儿表现为身材矮小、原发闭经、无第二性征发育、腭弓高尖、肘外翻、乳距宽、盾状胸,但无明显异常面容、智力障碍等,与患者正常细胞系比例高有关。

X 染色体结构异常也可以导致 Turner 综合征的发生,常见的异常有缺失、倒位、等臂染色体等^[14]。本研究发现 3 例 46,X,i(X)(q10),为 X 染色体长臂等臂 i(Xq),因长臂重复而短臂缺失,短臂上决定体征与性腺发育的基因缺失,导致患者既有 Turner 综合征表现,又有性腺发育不全、智力低下。本文发现 1 例 46,X,del(X)(p10),为 X 染色体两臂的部分缺失,造成其相关基因的缺失,导致 Turner 综合征症状出现。

X 染色体数目伴结构异常多见于以 45, X 为主的嵌合型 Turner 综合征患者。X 染色体不同片段的缺失所造成的症状有所不同, 身材矮小主要是由 X 短臂单体决定。本文中 1 例 45, X/46, X, i (Xq) 的患儿缺失 X 染色体短臂, 另一例 45, X/46, X, del(X)(p10) 患儿缺失 X 染色体两臂的部分基因, 所以均表现为典型的身材矮小、原发闭经及第二性征无发育, 前者还表现为双手第 4, 5 掌骨短。

综上所述, 不论是 X 染色体数目还是结构异常都是导致女童身材矮小和性分化异常的重要病因。

3.2.2 Y 染色体异常 Y 染色体数目减少在临床病例中相对少见, 本文发现 1 例 45, X/46, X, del(Y) 男性患儿, 除身材矮小外还表现为隐睾, 因其部分染色体核型为 45, XO, 缺少了 Y 染色体, 且部分染色体核型为 46, X, del(Y) 致 Y 部分缺失, 会影响睾丸发育和精子产生。本文还发现 1 例 46, XY, Y $\leq$ 21, 为小 Y, Y 染色体长度变异是否会引起遗传异常一直存在争议, 但越来越多的资料显示, Y 染色体异常以及长度多态与某些遗传效应具有相关性, 如小睾丸、隐睾、无精子、智力低下及配偶流产等。本例患者性发育异常仅表现为阴茎小, 对将来生育情况也应加强随访。

本文中的 2 例 Y 染色体异常患儿均表现为身材矮小伴性发育异常, 目前国内外文献中未见 Y 染色体异常与身材矮小相关的报道, 需进一步行矮小相关基因检测明确矮小病因。

3.3 性反转

性反转为染色体性别和性腺性别不相符的疾病。本文发现 1 例 46, XY 的 13 岁女性。临床表现为身材矮小、内眦赘皮、颈蹼、耳位低、后发际线低、肘外翻、盾状胸、乳腺不发育、女性幼稚外阴, 超声未见子宫和卵巢组织, 双侧腹股沟区可见低回声结节, 行腹股沟探查术, 病理不支持睾丸组织, SRY 基因检测阳性。SRY 基因是决定男性性别的关键基因, 是睾丸决定因子的最佳候选基因, SRY 基因缺失、易位、基因突变均可引起染色体性别、性腺性别与表型性别的不一致, 造成性分化异常^[15]。本例女性患者 SRY 基因为阳性, 但无睾丸、无子宫、无卵巢、乳房不发育、原发性闭经, 需进一步做 FISH 检测或全外显子二代基因测序明确有无基因缺失、易位或突变等。

综上所述, 矮小症病因较复杂, 染色体异常是

儿童身材矮小、性腺发育异常及异常体征的重要原因之一, 所以对本地区矮小伴/或发育异常的儿童应常规进行细胞遗传学检查, 早诊断、早治疗, 改善其终身高及发育状况, 提高其生活质量。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 20-21.
- [2] Paramayuda C, Kartapradja H, Ambarwati DD, et al. Chromosome abnormalities in Indonesian patients with short stature[J]. Mol Cytogenet, 2012, 5(1): 35. DOI: 10.1186/1755-8166-5-35.
- [3] Sultan M, Afzal M, Qureshi SM, et al. Etiology of short stature in children[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18(8): 493-497. DOI: 08.2008/JCPS. 493497.
- [4] 罗小金, 郭岩芸, 朱自然, 等. 深圳地区身材矮小儿童染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(02): 68-69, 73.
- [5] 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. DOI: 10.3892/ol.2017.5965.
- [6] Caglayan AO, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, et al. Are heterochromatin polymorphisms associated with recurrent miscarriage[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(4): 774-776. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01207.x.
- [7] 罗小金, 胡亮, 杨艳, 等. 615 例产前诊断羊水染色体异常与多态性核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, (5): 37-39. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2015.05.016.
- [8] Naftalovich R, Pantin EJ, Denny JT. Intraoperative aortic dissection in a Turner syndrome patient[J]. Heart Lung Vessel, 2015, 7(3): 266-267.
- [9] 李光玲, 阳洪波, 陈适, 等. 特纳综合征患者肝功能异常的高发生率及其影响因素[J]. 基础医学与临床, 2016, (5): 698-701.
- [10] 吕翠君, 阳洪波, 陈适, 等. 特纳综合征患者早期雌激素替代治疗改善骨密度[J]. 基础医学与临床, 2016, (5): 694-697.
- [11] Li N, Zhao L, Li J, et al. Turner syndrome caused by rare complex structural abnormalities involving chromosome X[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2265-2270. DOI: 10.3892/etm.2017.4756.

(下转第 119 页)

- variation in a Chinese family with 46,XY and 46,XX 17 α -hydroxylase deficiency [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012,28(4):322-325. DOI:10.3109/09513590.2011.631625.
- [5] 孙首悦,毕宇芳,刘建民,等. CYP17A1 基因 TAC329 AA 纯合突变致 17 α -羟化酶缺陷症一例家系研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2004(6):568-571. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2004.06.028.
- [6] 虎子颖,赵志刚,汪艳芳,等. 2 例 17 α -羟化酶/17,20-碳链裂解酶缺陷症患者临床及遗传学分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2015,35(3):375-379.
- [7] Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2017,165(Pt A):71-78. DOI:10.1016/j.jsmb.2016.02.002.
- [8] Kim YM, Kang M, Choi JH, et al. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation[J]. *Metabolism*,2014,63(1):42-49. DOI:10.1016/j.metabol.2013.08.015.
- [9] Zhang M, Sun S, Liu Y, et al. New, recurrent, and prevalent mutations: Clinical and molecular characterization of 26 Chinese patients with 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2015,150:11-16. DOI:10.1016/j.jsmb.2015.02.007.
- [10] Yang J, Cui B, Sun S, et al. Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17 α -hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2006,91(9):3619-3625. DOI:10.1210/jc.2005-2283.
- [11] 吴庆华,信艳萍,张毅,等. 17 α -羟化酶/17,20-裂解酶缺陷症的诊断及治疗效果探讨[J]. *中华妇产科杂志*,2015(2):140-143. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.02.011.
- [12] Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition[J]. *Endocr Rev*,1991,12(1):91-108. DOI:10.1210/edrv-12-1-91.
- [13] Aydin Z, Ozturk S, Gursu M, et al. Male pseudohermaphroditism as a cause of secondary hypertension: a case report[J]. *Endocrine*,2010,38(1):100-103. DOI:10.1007/s12020-010-9357-x.
- [14] 徐平,李路,方烈奎,等. 男性假两性畸形的临床特点:附病例报道[J]. *中国全科医学*,2011,14(29):3372-3373,3376.
- [15] 郑瑞芝,赵志刚,汪艳芳,等. 先天性肾上腺皮质增生症 6 例临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2010,24(4):399-402.
- [16] Salyer SA, Parks J, Barati MT, et al. Aldosterone regulates Na(+) , K(+) ATPase activity in human renal proximal tubule cells through mineralocorticoid receptor[J]. *Biochim Biophys Acta*,2013,1833(10):2143-2152. DOI:10.1016/j.bbamcr.2013.05.009.
- [17] 曹彩霞,王鸥,聂敏,等. 1 例 17 α -羟化酶/17,20 碳链裂解酶缺陷症的临床和分子遗传分析[J]. *基础医学与临床*,2009,(3):225-228.
- [18] 许一新,孙辉,彭丽,等. 1 例 17 α -羟化酶缺乏症患者 CY17A1 基因突变分析[J]. *中华男科学杂志*,2014,20(12):1146-1148.

(收稿日期 2018-03-20)

(本文编辑:甘慧敏)

(上接第 114 页)

- [12] Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited; review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss [J]. *Hum Genet*, 2014,133(4):417-424. DOI:10.1007/s00439-014-1420-x.
- [13] Fragouli E, Alfaraawi S, Spath K, et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy[J]. *Hum Genet*,2013,132(9):1001-1013. DOI:10.1007/s00439-013-1309-0.
- [14] Chen X, Wang X, Dong G, et al. Clinical features of girls with short stature among inv(9), Turner(45,X) and control individuals [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017,30(4):431-436. DOI:10.1515/jpem-2016-0341.
- [15] Shojaei A, Ebrahimzadeh-Vesal R, Ahani A, et al. Genetic screening of Iranian patients with 46,XY disorders of sex development [J]. *Rep Biochem Mol Biol*,2017,6(1):59-65.

(收稿日期 2018-03-20)

(本文编辑:甘慧敏)