Turner 综合征的产前诊断及遗传咨询

程琳^{1,2} 张元珍^{*1,2}

(1. 武汉大学中南医院 妇产科, 湖北 武汉 430071;

2. 发育源性疾病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071)

【摘要】 Turner 综合征是一种较常见的性染色体异常疾病, 其临床表现主要为身材矮小、性腺发育不全、不孕等。该病核型复杂, 表型多样, 这给产前诊断及遗传咨询工作带来极大挑战。本文主要对 Turner 综合征的产前诊断及遗传咨询作一概述, 用以指导临床工作。

【关键词】 Turner 综合征; 核型; 产前诊断; 遗传咨询

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 又称为先天性卵巢发育不全综合征, 是一种较为常见的因 X 染色体数目异常或结构畸变所致的性染色体异常疾病, 亦是导致女性不孕症的重要原因之一。在我国, TS 发病率占活产女婴的 1/2900^[1], 占原发性闭经人群的 1/3^[2]。1938 年, 美国的 Dr. Henry H. Turner 首次报道了这一疾病, 故该病又名 Turner 综合征。

正常女性的染色体核型为 46, XX, 女性身体正常发育及卵巢功能正常表达都有赖于这两条完整的 X 染色体。在有丝分裂的过程中, 由于受到某些因素的影响, 使得 X 染色体不分离, 形成的合子则可出现单体型或三体型; 在减数分裂的过程中, X 染色体发生突变, 则会导致 X 染色体的嵌合体型及染色体结构异常^[3]。根据染色体核型的不同, Turner 综合征可分为 5 大类: X 单体型 (45, X)、嵌合体型、X 染色体结构异常型、X 三体型 (47, XXX) 以及含 Y 染色体型^[2]。

TS 的典型特征为身材矮小, 其成年患者身高较同种族、同年龄的女性人群平均低约 20cm^[2]。大多数患者表现为性腺发育不全、卵巢被纤维组织替代、原发性或继发性不孕及第二性征不发育。该病的非典型特征则包括蹼颈、后发际线低、指甲凸、下颌骨

小、手足水肿、多痣、盾状胸、肘外翻、第四掌骨短小、高腭弓、乳距宽等^[4, 5]。除此之外, 50% 的患者存在心脏结构异常, 如主动脉缩窄等^[6, 7]; 1/3 的患者存在肾脏畸形, 如马蹄肾、双或多裂肾盂等^[8]; 部分患者可出现甲减等甲状腺功能异常; 大部分 TS 患者智力发育正常, 但仍有少数患者存在不同程度的智力发育迟缓或智力低下。

1 Turner 综合征的产前诊断

分子生物学的发展, 使得越来越多的特纳综合征胎儿可在产前得到筛查及诊断。目前, 产前筛查 TS 的方法主要有以下几种: 血清学方法、超声影像学方法及无创产前检测 (noninvasive prenatal testing, NIPT) 等。而羊膜腔穿刺取羊水细胞进行胎儿染色体核型分析迄今为止被认为是产前诊断 TS 的金标准。

1.1 血清学方法 有研究表明^[9], 怀 TS 胎儿孕妇的孕中期血浆中有 9 种蛋白较正常孕妇升高: 补体 C3、补体 C1S、丛生蛋白、维生素 E 结合蛋白、透明质酸结合蛋白 2、 α 免疫球蛋白 1 链 C 区、CD5 抗原样蛋白、结合珠蛋白和性激素结合球蛋白; 3 种蛋白较正常孕妇降低: 激肽原、甲状腺素运载蛋白和免疫球蛋白 J 链。该检测方法虽无创, 但易受多种因素影响, 且灵敏度及特异性不高, 在临床上的应用受到限制。

1.2 超声影像学方法 产前行超声影像学检查可筛查 TS 胎儿的结构异常。TS 胎儿的典型超声表现包括水囊状淋巴管瘤、颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚、非免疫性水肿、主动脉缩窄、肾脏畸形、股骨短小等^[10]。Gruchy 等^[11]通过产前超声检查,检出 84% TS 胎儿(822/975);袁红等^[12]通过超声检查发现 89%(25/28) TS 胎儿异常。超声检查具有安全、快速、实时等优点,目前已在产科广泛应用。但该法仅为筛查方法,且受操作者的技术水平限制,因而存在一定漏诊率。将超声检查与染色体核型分析结合应用可提高 TS 检出率,当超声检查发现胎儿结构异常时应行进一步胎儿染色体检查以做出明确诊断。

1.3 无创产前检测 自证实孕妇外周血中存在胎儿细胞以来,胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cfDNA)被广泛用于无创产前筛查胎儿染色体疾病。目前,NIPT 被普遍用于 21-三体、18-三体及 13-三体的产前筛查,其检出率分别为 99.2%、96.3%、91.0%^[13]。同时,该法也可用于胎儿性染色体非整倍体畸形的筛查,其检出率为 66.7%~100%^[13]。Yu B 等^[14]在研究中发现,33 例因 NIPT 筛查出胎儿性染色体非整倍体畸形的孕妇在进行羊膜腔穿刺后确诊的仅 18 例,其阳性预测值仅为 54.54%,其中,TS 的阳性预测值较其他性染色体异常疾病更低,仅为 29.41%(5/17)。因此,NIPT 用于 TS 的产前筛查仍需要大量临床资料的分析验证。

1.4 羊膜腔穿刺 通过羊膜腔穿刺取羊水细胞进行胎儿染色体核型分析可确诊 TS。但该法培养细胞时间长,这给孕妇及其家属带来了巨大的心理负担,且单靠染色体显带技术无法识别标记染色体(marker chromosome, mar)即额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosome, sSMC)及其来源^[15, 16]。研究表明^[4],7%~16%的 TS 胎儿存在该染色体的异常,其在新生儿中的发病率约为 0.043%^[15]。因此,还需运用细胞遗传学及分子细胞遗传学技术,如荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、比较基因组杂交技术(array comparative genomic hybridization, array CGH)等对其进行识别及来源鉴定,以明确 TS 诊

断^[17]。研究表明^[18],联合运用染色体显带技术(chromosome banding technique)、FISH 及光谱核型分析技术(spectral karyotyping, SKY)可提高 sSMC 及其他特殊染色体类型的诊断率,并能确定其来源及其包含的部分染色体成分。

2 Turner 综合症的遗传咨询

因 TS 核型复杂、表型多样,故对于产前诊断为不同核型的 TS 胎儿,应根据胎儿染色体核型结果及其他辅助检查(如超声检查等)行不同的处理。

2.1 X 单体型 X 单体型(45,X)是 Turner 综合征染色体核型中最常见的类型。其发生原因为亲代生殖细胞在减数分裂过程中性染色体不分离,若性染色体不分离发生于母方则可导致一个无性染色体的卵子与一个带有 X 染色体的精子结合;发生于父方则可导致一个无性染色体的精子与一个带有 X 染色体的卵子结合,继而形成 X 单体型。其中,性染色体不分离发生于父方者约占 75%^[19]。因缺少一条 X 染色体,在胚胎时期该型 TS 胎儿的卵巢组织即发生大部分纤维化,且大量卵母细胞及卵泡细胞发生退化,因而几乎无生殖细胞或滤泡形成,仅产生少量或几乎不产生性激素。该型成年患者血中卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)浓度较正常女性升高,而雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)及睾酮(T)浓度则较正常女性降低^[2]。但姜雪燕等^[20]研究表明,TS 患者 FSH 明显高于正常女性,E2 和 P 明显低于正常女性,而 LH 和 PRL 与正常女性相比无明显差异。该型 TS 患者表型虽表现为女性表型,但有身材矮小、原发性闭经、幼稚型外阴及身体发育异常等表现。研究表明^[21],身材矮小这一特征与矮小同源盒基因(stature homeobox, SHOX)及其单倍剂量不足密切相关。SHOX 基因位于两条性染色体短臂远端(Xp22 或 Yp11.3)区域^[22],该基因的异常可导致 Turner 综合征患者的身材矮小;还有研究表明^[23],女性卵巢相关基因位于 Xp11-p22、Xq22-q26 区域,当该区域内基因发生突变时,可表现出原发性闭经和第二性征发育不良等症状。

该染色体核型患者具有典型的 TS 症状,如身材矮小、性腺及第二性征不发育、原发性不孕等。因

此,当产前检测为该核型时,医者应充分告知孕妇及其家属患儿出生后的生长发育及生育状况等,充分取得孕妇及其家属的知情同意。

2.2 嵌合体型 嵌合体核型极为复杂,亦是 Turner 综合征较常见的染色体核型,其所占比例约为 TS 患者的 29.6%^[24]。该染色体核型的形成是由于在有丝分裂过程中 X 染色体不分离,形成的异常细胞所构成的细胞系与正常细胞系并存,从而共同形成嵌合体型。由于染色体核型类型及所占比例不同,其相应临床症状及严重程度亦不相同。嵌合体型 TS 患者临床表现主要取决于异常染色体核型与正常染色体核型的比例,其中,异常染色体核型所占比例越高,临床症状则越重^[25, 26],反之则症状越轻。研究表明^[27, 28],尚有极少数 TS 嵌合体型患者出现核型与表型不相关现象,这可能与体细胞镶嵌体有关,在此种情况下,异常核型细胞达 5 个时则可构成 1 个细胞系,患者即表现出典型的 TS 临床表现。

该染色体核型者临床症状的轻重虽与正常细胞所占比例有关,但考虑到体细胞镶嵌体、X 染色体失活、实验技术差异、母血污染等因素存在,使得检测出的胎儿染色体核型与临床表型又存在一定的差异。因此,在遗传咨询中,若检测出占比低的嵌合体型核型,应充分告知孕妇及其家属胎儿将来可能出现的情况及所需治疗,尽量避免不必要的流产及引产,同时也应尽量减轻孕妇及其家属的心理负担。

2.3 X 染色体结构异常型 X 染色体结构异常型主要包括 X 染色体的丢失、易位、重复,等臂 X 染色体以及环状染色体等,其最常见的类型为 del(Xp)^[29]。X 染色体在减数分裂过程中发生断裂,或两条同源染色体的着丝粒发生融合,可形成异常配子,这种异常配子与正常配子相结合则构成 46, X, i(Xp 或 Xq),这种异常的染色体极不稳定,且染色体易丢失,因而受精卵在卵裂时就形成 45, X/46, X, idic(X)、45, X/46, X, i(X)等嵌合体。X 染色体长臂等臂者具备 TS 的全部特征,如身材矮小、性腺发育不全、蹼状颈、多色素痣等;X 染色体短臂等臂者则仅表现为第四掌骨短小、多色素痣等,而身高不矮。环状染色体及 mar 染色体的存在可增加患儿智力发育迟缓及其他非典型临床症状的风险^[30]。研究

表明^[31]与体征相关的基因位于整个 Xp 及 Xq21-26 区域,其中,位于 Xp 短臂的 SHOX 基因单倍体剂量不足效应可对骨骼发育产生影响,表现出肘外翻、高腭弓及第四掌骨短小等体征。

对于产前检测为此类核型的胎儿,若 B 超等其他检查也提示胎儿异常,则应告知孕妇及其家属胎儿具体情况,在取得孕妇及其家属知情同意的情况下行人工流产或引产手术^[32]。

2.4 X 三体型 X 三体型(47, XXX)患者可出现继发性闭经或过早绝经等表现,其发生原因可能是该患者失活的 X 染色体上较正常女性多了 1 个未失活的基因,由此产生的剂量效应影响了性腺的发育。研究表明^[33],与卵巢早衰相关基因位于 Xp11 和 Xq13-28,称为卵巢早衰基因(premature ovarian failure gene, POF),其中,POF1(q26-qter)异常表现为继发性闭经或卵巢早衰,POF2(Xq13.3-Xq21.1)异常则表现为原发性闭经。

对于该型胎儿,医者应充分告知孕妇及其家属患儿出生后的一般情况,获得孕妇及其家属的知情同意。

2.5 含 Y 染色体型 含 Y 染色体型(45, X/46, XY)亦称混合性性腺发育不全,较其他类型罕见,目前该型检出率为 8%~12%^[34]。有研究表明^[35],该型在 TS 患者中占 10%。该核型产生的原因可能是以下两个方面:一是核型为 46, XY 的受精卵在卵裂过程中,某些因素导致部分细胞中 Y 染色体丢失,从而形成 45, X 和 46, XY 两个细胞核型同时存在的嵌合体;二是 Y 染色体上的某些基因产生突变,导致 Y 染色体失去作用,只表现出 45, X 核型的特征,因而该型患者可出现 Turner 综合征的典型特征。因含 Y 染色体,患者可出现外生殖器两性畸形,如尿道下裂、隐睾、小阴茎等,该类患者亦有患性腺胚细胞瘤(gonadoblastoma)及恶变的风险。其中,存在于 Y 染色体着丝粒区域(Yp11-Yq11 之间)的基因 GBY(gonadoblastoma locus on the Y-chromosome)被认为是导致该恶性肿瘤的病因^[34]。

若检测为此类核型,应充分告知孕妇及其家属该胎儿将来有患性腺肿瘤的风险,并建议行预防性性腺组织切除术^[36]。

3 展望

目前国内外尚无有效方法治愈 TS 患者,因此提倡产前进行 TS 的筛查和诊断,这对优生优育有重要意义。

染色体核型结果用以评估胎儿的临床症状、妊娠结局及预后意义重大,但仅通过染色体核型结果判断胎儿将来的预后又具有一定的风险。因此,在产前诊断及遗传咨询工作中,医者应针对胎儿的核型分析结果及一些其他筛查方法(如超声影像学检查等),充分告知孕妇及其家属具体情况,尽量避免盲目的人工流产及引产,同时也应尽量减轻孕妇及其家庭的心理精神压力及负担,只有遵循知情同意原则才能更好地开展优生优育的咨询和指导工作。

参 考 文 献

[1] 王伟,冯亮,宋璐璐,等. Turner 综合征的临床表型与染色体核型分析[J]. 中国妇幼保健, 2015(28): 4828-4830.

[2] 李远眺,李勇. 64 例 Turner 综合征的染色体核型与临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013(3): 291-295.

[3] Silkworth WT, Cimini D. Transient defects of mitotic spindle geometry and chromosome segregation errors[J]. Cell Div, 2012, 7(1): 19.

[4] Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome[J]. Genet Med, 2010, 12(1): 52-55.

[5] Yeh T, Soto AG, Quintos JB, et al. Turner syndrome and pituitary adenomas: a case report and review of literature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(2): 231-235.

[6] van Engelen K, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, et al. Bicuspid aortic valve morphology and associated cardiovascular abnormalities in fetal Turner syndrome: a pathomorphological study[J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 36(1): 59-68.

[7] Nijis J, Gelsomino S, Luca F, et al. Unreliability of aortic size index to predict risk of aortic dissection in a patient with Turner syndrome[J]. World J Cardiol, 2014, 6(5): 349-352.

[8] Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, et al. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients[J]. Pediatrics, 1988, 82(6): 852-856.

[9] Kolialexi A, Anagnostopoulos AK, Papantoniou N, et al. Potential biomarkers for Turner in maternal plasma: possibility for noninvasive prenatal diagnosis[J]. J Proteome Res, 2010, 9(10): 5164-5170.

[10] Chen CP. Ruptured omphalocele with extracorporeal intestines mimicking gastroschisis in a fetus with Turner syndrome[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(11): 1067-1068.

[11] Gruchy N, Vialard F, Blondeel E, et al. Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multi-center retrospective study including a series of 975 cases[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(12): 1133-1138.

[12] 袁红,朱鹏,任景慧,等. Turner 综合征胎儿超声诊断价值的探讨[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(11): 1981-1984.

[13] Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(3): 249-266.

[14] Yu B, Lu BY, Zhang B, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(27): 7114.

[15] Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans[J]. Cytogenet Genome Res, 2004, 107(1-2): 55.

[16] Shaffer LG, Ballif BC, Schultz RA. The use of cytogenetic microarrays in myelodysplastic syndrome characterization[J]. Methods Mol Biol, 2013, 973: 69-85.

[17] Jang W, Chae H, Kim J, et al. Identification of small marker chromosomes using microarray comparative genomic hybridization and multicolor fluorescent in situ hybridization[J]. Mol Cytogenet, 2016, 9(1): 61.

[18] 林少宾,史姗姗,谢英俊,等. 胎儿标记染色体及衍生染色体的细胞与分子遗传学研究[J]. 中华围产医学杂志, 2014, (7): 461-467.

[19] 吴斌. 21 例 Turner 综合征细胞遗传学临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, (11): 58-59.

[20] 姜雪燕,李小兵. Turner 综合征的细胞遗传学、性激素与临床表型关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, (6): 42-46.

[21] De Sanctis V, Tosetto I, Iughetti L, et al. The SHOX gene and the short stature. Roundtable on diagnosis and treatment of short stature due to SHOX haploinsufficiency: how genetics, radiology and anthropometry can help the pediatrician in the diagnostic process Padova (April 20th, 2011)[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2012, 9(4): 727-733.

[22] Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome[J]. Endocrinol Nutr, 2011, 58(8): 433-442.

[23] Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers[J]. J Clin Endocrinol

- Metab, 2004, 89(9): 4569-4574.
- [24] Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3061-3069.
- [25] Liu XY, Zhang HG, Chen S, et al. 45,X mosaicism in northeast China: a clinical report and review of the literature [J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(3): 407-412.
- [26] Zheng J, Liu Z, Xia P, et al. Clinical manifestation and cytogenetic analysis of 607 patients with Turner syndrome [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2017, 34(1): 61-64.
- [27] 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.
- [28] 胡华, 姚宏, 胡斌, 等. Turner 综合征嵌合体的临床表现和产前诊断的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(2): 102-105.
- [29] 李萌, 李娇, 黄萍丽. 54 例特纳综合征绒毛染色体核型分析及遗传咨询 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, (5): 45-60.
- [30] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome [J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1227-1238.
- [31] Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome [J]. Endocrinol Nutr, 2011, 58(8): 433-442.
- [32] Mezei G, Papp C, Toth-Pal E, et al. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy [J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(1): 94-101.
- [33] Colao E, Granata T, Vismara MF, et al. A case of premature ovarian failure in a 33-year-old woman [J]. Case Rep Genet, 2013, 2013(2013): 573841.
- [34] Knauer-Fischer S, Besikoglu B, Inta I, et al. Analyses of Gonadoblastoma Y (GBY)-locus and of Y centromere in Turner syndrome patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(1): 61-65.
- [35] Baer TG, Freeman CE, Cujar C, et al. Prevalence and Physical Distribution of SRY in the Gonads of a Woman with Turner Syndrome: Phenotypic Presentation, Tubal Formation, and Malignancy Risk [J]. Horm Res Paediatr, 2017, 246(1): 221-226.
- [36] Kota SK, Gayatri K, Pani JP, et al. Dysgerminoma in a female with turner syndrome and Y chromosome material: A case-based review of literature [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(3): 436-440.

(收稿日期:2017-08-03)

编辑:宋文颖