



· 病例讨论 ·

合并缺血性卒中的特纳综合征1例

■ 霍康¹, 常滢乐², 罗国刚¹, 屈秋民¹

作者单位

¹西安 710061
西安交通大学第一附属医院神经内科
²汝阳县人民医院
通信作者
屈秋民
quqiumin@126.com

【关键词】 特纳综合征; 染色体异常; 卒中**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.04.014

特纳综合征也称先天性卵巢发育不全, 是女性常见的染色体异常疾病之一, 通常表现为代谢或生殖系统症状, 多表现为身材矮小、性腺发育不全、甲状腺功能减退和心脏缺陷等^[1-3], 但表现为卒中症状的患者非常少见。现报道一例合并缺血性卒中的特纳综合征。

1 病例介绍

患者女性, 48岁, 以“被人发现意识障碍7小时”代主诉于2017年10月9日入院。家人代诉7 h前被人发现呼之不应, 伴小便失禁, 偶有自发睁眼, 右侧肢体无自发活动, 遂来我院。

既往史: 既往有高血压病史2年, 间断服用硝苯地平控制血压, 血压控制不良。既往有2型糖尿病史, 口服二甲双胍。自幼听力下降, 认知水平差于同龄人。婚育及家族史: 无月经来潮, 适龄结婚, 婚后未生育。其父卒于高血压性脑出血, 兄妹未诉认知下降或高血压等代谢性疾病史。

入院查体: 体温36.0℃, 呼吸23次/分, 脉搏120次/分, 血压145/95 mm Hg。身高140 cm, 小头、颈短蹼颈(图1), 盾状胸、肘外翻、乳腺无发育, 头发及腋下、会阴部毛发稀少, 面部潮红, 口唇干燥, 心、肺、腹未见明显异常。神经系统查体: GCS 8分, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约2.5 mm, 对光反射灵敏, 右侧鼻唇沟变浅, 口角无歪斜。右上肢坠落试验阳性, 右下肢不能撑立床面, 疼痛刺激左侧肢体可见逃避动作。

颈无抵抗, 右侧Babinski征阳性。

实验室检查: 尿素氮13.37 mmol/L, 血糖10.2 mmol/L, 血清钾4.06 mmol/L, 血清钠132 mmol/L。血小板 $183 \times 10^9/L$; 血脂TC 6.81 mmol/L, TG 1.57 mmol/L, HDL-C 0.62 mmol/L, LDL-C 3.96 mmol/L; 肌酸激酶8242 U/L (40~200 U/L), 肌酸激酶同工酶207 U/L (0~24 U/L), 乳酸脱氢酶720 U/L (120~250 U/L), 羟丁酸脱氢酶442 U/L (72~182 U/L), B型前脑尿钠肽14 039 pg/mL。患者为绝经期女性, 检测性激素全套: 血清促黄体生成素(4.860 mIU/mL)和促卵泡刺激素(1.860 mIU/mL)明显降低, 孕酮明显升高(2.38 nmol/L), 余未见明显异常。凝血酶原时间14.3 s (11~14 s)、活化部分凝血活酶时间31.5 s (28~43.5 s)、凝血酶时间18.8 s (14~21 s)、纤维蛋白原5.33 g/L (2.0~4.0 g/L)。乙型肝炎表面抗原抗体、丙型肝炎病毒抗体、人类免疫



图1 患者蹼颈, 向右侧转颈更加明显

缺陷病毒及梅毒螺旋体抗体均为阴性。

入院时头颅CT示：左侧小脑半球脑梗死（图2）。患者入院后迅速出现胸闷、心悸，胸前部压榨样疼痛，行心电图示V1-V6导联ST-T改变，胸前导联T波倒置，T波双支不对称（图3）。入院后行外周血淋巴细胞培养G显带核型分析和高通量测序染色体拷贝数分析显示：①中期分裂相细胞染色体核型为mos 45, X[8]/46, X, i(X) (q10) [86]/47, X, i(X) (q10) ×2[5]/49, X, i(X) (q10) ×4[1]（图4）；②在染色体100 kb以上，检出Xp22.33-p11.21 (2 700 001~55 500 000) 缺失52.80 Mb区域。此外，在X染色体p11.21-q28 (55 620 001~154 940 000) 处重复99.32 Mb区域。

入院诊断：

脑梗死（左侧小脑，双侧侧脑室体旁）
2型糖尿病
高血压（1级高血压，极高危）
冠心病（非ST段抬高性心肌梗死，心力衰竭，心功能KILLIP分级2级、心律失常窦性心动过速）

原发性闭经

入院后患者迅速出现意识障碍加重、叹气样呼吸。动脉血气分析pH 7.33，二氧化碳分压26.60 mm Hg，氧分压42.5 mm Hg，碳酸氢根15.70 mmol/L，碱11 mmol/L，血乳酸3.8 mmol/L。血高敏肌钙蛋白I 4226.403 pg/mL (0~26.2 pg/mL)，肌红蛋白10 270 ng/mL (0~146.9 ng/mL)，肌酸激酶同工酶82.0 ng/mL (0~6.6 ng/mL)。立即给予气管插管、呼吸机辅助呼吸，同时给予改善冠脉循环、营养心肌、抗血小板聚集治疗，纠正水电解质紊乱等，因经济原因自动出院放弃治疗，离院后死亡。

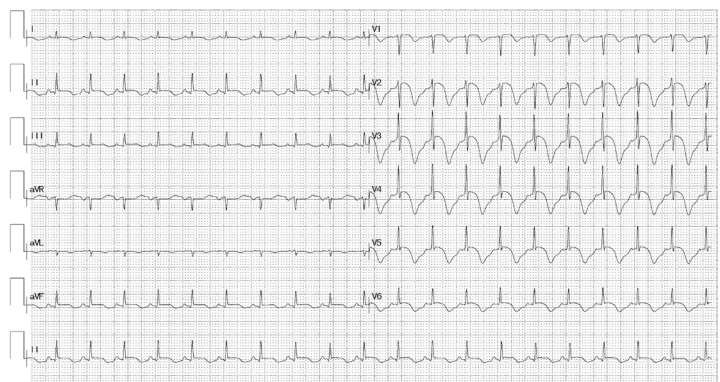
2 讨论

女性卒中常见的原因包括：妊娠、静脉窦血栓、口服避孕药、绝经后激素替代治疗、先兆



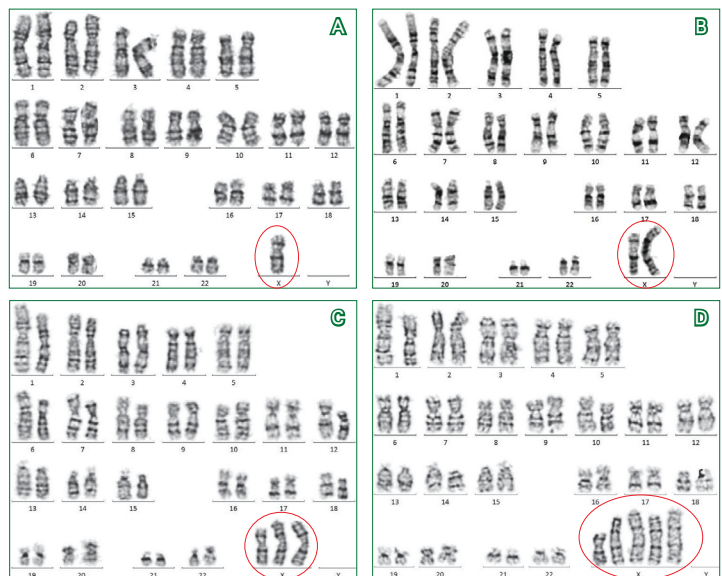
左侧小脑半球脑梗死，推移第四脑室变形。

图2 入院时头颅CT



V1-V6导联ST-T改变，胸部导联T波倒置，T波双支不对称。

图3 入院时心电图



A: 45, X; B: 46, X, i(X) (q10); C: 47, X, i(X) (q10) ×2; D: 49, X, (X) (q10) ×4。

图4 患者染色体核型图可见多种染色体嵌合

性偏头痛、心房颤动、夹层动脉瘤、烟雾病等^[4]，早发动脉粥样硬化也是女性卒中的常见原因之一^[5]，遗传性病因罕有被报道。

现代遗传学将遗传病分为染色体病、单基因病、多基因病、体细胞遗传病和线粒体遗传病。染色体病可分为常染色体病和性染色体病。常染色体异常表现为生长发育迟缓、智能发育落后、先天内脏骨骼畸形合并特殊面容等多系统损伤以唐氏综合征为代表；性染色体异常伴性征发育，以特纳综合征为代表。特纳综合征于1938年首次被报道^[6]，是一组性染色体部分或全部缺失引起的临床综合征的统称，异常的染色体核型包括：45, X/46, X, i(Xq)核型等。X染色体异常、环状X染色体、X染色体短臂缺失、Y型嵌合体等^[7]均可出现特纳综合征的临床表现，女性特纳综合征发病率约为0.4%^[8-9]。染色体发育不全无有效的治疗方法，疗效差，预防十分重要。近年来随着婚检、遗传咨询、染色体诊断和产前诊断的推广，可以于孕早期间行产前诊断，发现特纳综合征的胎儿可及早终止妊娠。成人发病的特纳综合征很少有报道。

特纳综合征的临床症状包括：身材矮小^[10]、蹠颈、肘外翻、第四跖骨发育不全、甲状腺功能减退等，寿命较短^[11]；神经系统症状可表现为智力发育迟滞，认知功能障碍等。特纳综合征的共性症状与孕早期X染色体缺失造成的基因变异有关，如X染色体基因缺失形成的身材矮小同源基因^[12]造成患者身材矮小，X染色体短臂上基因缺失形成的人骨形成蛋白15 (bone morphogenetic protein, BMP15)^[13]造成性腺发育不全；个性症状则与不同核型在嵌合型中所占比例有关。该患者存在多种染色体嵌合：
①45, X: 45代表染色体数目是45，比正常人少一条（染色体正常是46条），X是性染色体，代表比正常女性丢失了一条X染色体，是单体。这是典型的特纳综合征染色体核型，表现为先天性卵巢发育不全综合征（图4A）。
②46, X, i(X)

(q10)：常染色体核型染色体数目46与正常人一致，X是性染色体，增加了一条结构异常的染色体q10。异常发生在X染色体着丝点横裂、由长短臂各自形成了一条染色体，即表现为一个两个短臂或两个长臂异常的等臂染色体（图4B）。
③47, X, i(X) (q10) 和49, X, i(X) (q10) ×4都代表常染色体核型数目超过正常，X是性染色体（图4C~D）。该患者听力下降、身材矮小、蹠颈、原发性闭经，符合特纳综合征典型的诊断，但肘外翻、盾状胸等其他表型并不典型，推测可能与异常嵌合型占总染色体核型中的比例有关。

男性特纳综合征患者通常100%外显，出现第二性征发育不全、认知障碍、发育异常等一系列症状，而女性患者可仅表现为精神行为异常或第二性征发育异常^[14-15]，极易漏诊。由于缺乏雌激素的保护作用，成年女性特纳综合征患者可出现动脉粥样硬化、2型糖尿病和心脑血管疾病等^[16]，机制可能与雌激素缺乏导致胰岛素受体后信号通路蛋白腺苷酸活化蛋白激酶表达下降，继发胰岛素抵抗有关^[17-19]。部分女性特纳综合征患者还可出现自身系统损伤，如桥本氏甲状腺炎、乳糜泻等疾病^[20-21]。合并缺血性卒中的特纳综合征罕见，Yoon等^[22]曾报道过一例特纳综合征合并多血管流域多发脑梗塞。特纳综合征导致卒中的可能原因包括：①动脉壁先天性脆性增加，血管壁出现类似纤维肌性发育不良的改变；②心脏瓣膜结构发育不全引起心源性脑栓塞；③发育过程中出现颈内动脉非对称狭窄或闭塞。该病例染色体Xp22.33-p11.21区域缺失，称为毗连基因缺失综合征 (contiguous gene deletion syndrome)，其中染色体Xp21缺失可出现甘油激酶功能障碍，引起高血脂、甘油尿等表现^[23]。染色体Xp11.3缺失可出现智力障碍、身材矮小、视网膜色素炎等表现^[24]。另外，该病例X染色体上p11.21-q28区域还有重复区域，携带者可出现中枢神经系统髓鞘形成异常、精神发育迟滞、癫痫发作等^[25]。

本例患者头颅CT上有多发新旧不一的脑栓塞病灶,心电图提示心肌缺血,同时合并高血压、脂代谢异常等代谢因素,因此笔者考虑代谢因素引起的动脉粥样硬化是该患者的主要卒中原因。本病例患者入院后病情恶化非常迅速,未能行进一步检查,也未进行尸检,无法对上述致病机制的推测进行验证。

特纳综合征患者常合并卵巢功能衰退,部分患者青春期时需要使用外源性雌激素替代治疗以保证正常的月经周期。本例患者虽系绝经期女性,但雌激素水平正常,与以往报道的特纳综合征患者雌激素水平不同^[26],对于该疾病患者性激素水平变化及其机制还需要更多临床病例进行探讨。

综上所述,该病例提示我们临床工作中对女性卒中患者,需要重视早发动脉粥样硬化的病因诊断,尤其是遗传疾病的排查;对于特纳综合征患者需要更加积极地管理代谢因素以预防卒中。

致谢:感谢西安交通大学第一附属医院转化医学中心、陕西省遗传病诊断中心贺芳博士对本文的协助。

参考文献

- [1] LACHLAN K L, YOUINGS S, COSTA T, et al. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions[J]. *Hum Genet*, 2006, 118 (5) : 640-651.
- [2] BONDY C, BAKALOV V K, CHENG C, et al. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome[J]. *J Med Genet*, 2013, 50 (10) : 662-665.
- [3] DOS SANTOS AP, ANDRADE J G, PIVETA C S, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46, XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45, X/46, XY karyotype or its variants[J/OL]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 115[2020-12-01]. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-115>.
- [4] BUSHNELL C, MCCULLOUGH L D, AWAD I A, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2014, 45: 1545-1588[2020-12-01]. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>.
- [5] YOON C W, LEE E, YOON B N, et al. A case of Turner syndrome with multiple embolic infarcts[J]. *Case Rep Neurol*, 2016, 8 (3) : 199-203.
- [6] TURNER H H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1972, 113 (2) : 279.
- [7] YOON C W, LEE E, YOON B N, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss[J]. *Qltrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45 (1) : 89-94.
- [8] GUNTHER D F, EUGSTER E, ZAGAR A J, et al. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life[J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (3) : 640-644.
- [9] BONDY C A, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (1) : 10-25.
- [10] SÄVENDAHL L, DAVENPORT M L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change[J]. *J Pediatr*, 2000, 137 (4) : 455-459.
- [11] FRERIKS K, TIMMERMANS J, BEERENDONK C C, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome[J/OL]. *Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9) : E1517-1526[2020-12-01]. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0346>.
- [12] ROSS J L, KOWAL K, QUIGLEY C A, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome[J]. *J Pediatr*, 2005, 147 (4) : 499-507.
- [13] FAIENZA M F, VENTURA A, COLUCCI S, et al. Bone fragility in Turner syndrome: mechanisms and prevention strategies[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 34[2020-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00034>.
- [14] 李曼. 1例具有45, X/46, X, i (Xq) /47, X, 2i (Xq) 核型的Turner's综合征[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2000, 8 (1) : 54.
- [15] TONIOLO D, RIZZOLIO F. X chromosome and ovarian failure[J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25 (4) : 264-271.
- [16] AHMED I Z, MAHDY M M, ORABY H E, et al. Association of sex hormones with metabolic syndrome among Egyptian males[J/OL]. *Stroke*, 2014, 45: 1545-1588[2020-12-01]. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>.

- OL]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, Suppl 2: S1059-S1064[2020-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.042>.
- [17] OSPINA JA, KRAUSE D N, DUCKLES S P. 17beta—estradiolincreases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase and prostacyclin synthase[J]. *Stroke*, 2002, 33 (2) : 600-605.
- [18] RACETTE S B, EVANS E M, WEISS E P, et al. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50-95 year olds[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (3) : 673-678.
- [19] DAVID F L, CARVALHO M H, COBRA A L, et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2001, 38 (3 Pt 2) : 692-696.
- [20] 李欣宇, 高政南, 牛敏. Turner综合征并糖尿病、甲状腺功能减退症一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23 (3) : 315.
- [21] 崔秀芳. Turner综合征合并1型糖尿病及桥本氏甲状腺炎1例报告[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21 (8) : 757-758.
- [22] YOON C W, LEE E, YOON B N, et al. A case of Turner syndrome with multiple embolic infarcts[J]. *Case Rep Neurol*, 2016, 8 (3) : 199-203.
- [23] JAMROZ E, PAPROCKA J, POPOWSKA E, et al. Xp21. 2 contiguous gene syndrome due to deletion involving glycerol kinase and Duchenne muscular dystrophy loci[J]. *Neurol India*, 2010, 58 (4) : 670-671.
- [24] ZOU Y S, MILUNSKY J M. Developmental disability and hypomelanosis of Ito in a female with 7.3 Mb de novo duplication of Xp11.3-p11.4 and random X inactivation[J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A (11) : 2573-2577.
- [25] INOUE K. Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular and cellular pathologies and associated phenotypes[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 201-216[2020-12-01]. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_13.
- [26] 韦卉, 戴盛明, 李湧. 30例Turner综合征核型及血清性激素检测[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16 (1) : 52, 21.

收稿日期: 2020-12-01

本文编辑: 若水



点评专家: 常明则 主任医师, 硕士生导师

工作单位: 西北大学附属医院神经内科

主要研究方向: 脑血管病介入

出诊时间: 周四上午

专家点评:

特纳综合征是染色体相关异常遗传病, 通常以代谢或生殖系统症状就诊, 此例患者首次就诊神经内科, 卒中首发症状, 非常罕见。该患者最终通过典型体征和染色体核型分析确诊。本病例提示我们临床工作中应重视卒中病因学诊断, 不能忽视问诊及查体中的蛛丝马迹, 合并全身系统损伤及听力损伤时需要考虑卒中疾病的遗传性病因。