

Turner 综合征儿科诊疗共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

Turner 综合征 (Turner syndrome) 即特纳综合征, 又称先天性卵巢发育不全综合征, 是由于全部或部分体细胞中一条 X 染色体完全或部分缺失, 或 X 染色体存在其他结构异常所致。其发病率为 1/2 000 ~ 1/4 000 活产女婴, 是常见的人类染色体异常疾病之一^[1-4]。Turner 综合征的典型临床表现为: 身材矮小、性腺发育不良、具有特殊的躯体特征 (如颈蹼、盾状胸、肘外翻) 等。典型 Turner 综合征易于诊断, 但因 Turner 综合征表型个体差异较大, 不典型者延误诊断和漏诊较为常见。另外, 针对 Turner 综合征的全面临床评估和治疗仍存在一些问题, 如: 缺少除身材矮小和性腺发育不良外的其他系统器官的综合评估、缺乏统一的重组人生长激素 (recombined human growth hormone, rhGH) 的治疗时机和初始治疗剂量、缺乏规范的雌激素替代治疗的最佳年龄和方案等^[1-4]。为进一步提高儿科内分泌遗传代谢专业医生对 Turner 综合征的认识, 规范 Turner 综合征的治疗和远期随访管理, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组组织专家就此进行了深入讨论, 达成以下共识。

【Turner 综合征的定义】

Turner 综合征是指患者染色体核型有一条完整的 X 染色体, 另一条 X 染色体完全或部分缺失, 或 X 染色体存在其他结构异常, 临床主要表现为生长落后和性腺发育不良, 并伴有一项或多项其他临床表现^[1-4]。

其他临床表现: 不局限于典型 Turner 综合征的特殊躯体特征, 如颈蹼、盾状胸、肘外翻等, 还可有其他器官的受累, 如: 骨骼异常 (脊柱侧凸、第四掌骨短等)、先天性心血管畸形 (如左心异常、主动脉瓣异常等)、肾脏畸形、早期感应神经性听力丧失或

传导性耳聋、特殊类型神经发育异常以及自身免疫性甲状腺炎、乳糜泻等其他 Turner 综合征常见的自身免疫性疾病^[1-4]。

但以下几种情况, 不考虑诊断为 Turner 综合征^[1-2]。(1) 含 45,X 细胞的个体, 但无临床特征, 需进一步检查或追踪观察。(2) 核型为 45,X/46,XY 的男性表型患者。(3) Xp 末端缺失包含了 SHOX 基因时, 通常会有矮身材和其他 Turner 综合征相关的骨骼异常。但若无 Xp22.3 缺失者, 发生卵巢功能不全的风险较低, 通常不能被诊断为 Turner 综合征。(4) Xqter-q24 的缺失可出现原发性或继发性闭经, 但没有矮身材或其他 Turner 综合征特征, 通常诊断为卵巢早衰。(5) 性染色体结构异常的个体是否诊断 Turner 综合征, 需结合临床评估。

【Turner 综合征的临床表现】

Turner 综合征的表型谱较宽, 患者可有典型的躯体特征, 也可仅有轻微可见的特征^[1-4]。

一、生长落后

Turner 综合征患者生长迟缓始于宫内, 出生身长和体重可在正常低限。部分患者在 18 月龄左右即出现进一步线性生长速度降低, 3 岁后更明显, 至青春期时未现正常青春期应有的身高突增。成人身高常低于正常人平均身高 20 cm 左右。

95% 的 Turner 综合征患者表现为矮身材。但部分嵌合体或遗传靶身高较高者身高也可位于正常范围。

二、性腺发育不良

表现为缺乏第二性征、青春发育或初潮延迟、原发性闭经、不孕不育等。Turner 综合征患者的卵巢功能不全可始于孕 18 周, 此后卵巢滤泡加速纤维化。

据报道 30% 左右的 Turner 综合征患者可出现自发性性发育, 其中大多自发停滞, 约 6% 可有规律的月经周期, 2% ~ 5% 可出现自发性妊娠 (流产率高达 30% ~ 45%), 但最终 90% 以上的 Turner 综合征均会出现卵巢衰竭^[5-8]。偶见 Turner 综合征伴性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.06.002

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目 (2012BAI09B04); 卫生部临床学科重点建设项目 (2011-2014)

通信作者: 罗小平, 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

早熟或快进展型青春期的报道^[9-11]。

三、面部及躯体特征

1. 颅面部:小下颌、腭弓高、颌底角增大、后发际低。

2. 眼部:内眦赘皮、上睑下垂、眼距宽、睑裂上斜、红绿色盲、斜视、远视或弱视等。

3. 耳部:内、外耳畸形和听力丧失较常见,中耳炎的发生率高。60%的成人 Turner 综合征可出现进行性感神经性听力丧失,35 岁后进展更快,可致过早出现老年性耳聋^[1-4]。

4. 牙齿:可有牙冠、牙根形态的改变。牙根吸收的风险增加,随后出现牙齿脱落。

5. 皮肤:15%~60%的 Turner 综合征有皮肤色素痣增多,但黑色素瘤的风险未见增加。也可有白癜风等皮肤改变。

6. 骨骼系统:非匀称性生长障碍,患者通常为矮胖体形、盾状胸,乳间距增宽,手和脚相对大。其他骨骼异常包括:颈短、肘外翻、膝外翻、第 4 掌骨短,腕部马德隆畸形以及脊柱异常(10%~20%),如脊柱侧凸、脊柱后凸、椎体楔形变等^[1-2,12-13]。

7. 外周淋巴水肿和颈蹼:外周淋巴水肿和颈蹼是新生儿期 Turner 综合征诊断的主要依据,但淋巴水肿可在任何年龄出现或复现。出生时的淋巴水肿通常会在生后 2 年左右消失^[1-4]。

四、伴发先天畸形

1. 心脏:50%的 Turner 综合征有先天性心血管异常如左心异常、主动脉瓣异常、主动脉扩张、主动脉缩窄、主动脉弓延长等。其中主动脉扩张、主动脉夹层或主动脉瘤破裂是 Turner 综合征少见但致命的并发症^[1-3]。1%~2%的 Turner 综合征可发生主动脉夹层,发生率明显高于一般人群,中位发生年龄为 29~35 岁^[3,14-16]。

2. 肾脏:30%~40% Turner 综合征可出现先天性泌尿系统畸形,最常见的是集合管系统异常,其次是马蹄肾、旋转不良和其他位置异常^[1-4]。

五、自身免疫性疾病

Turner 综合征患者自身免疫性疾病的发生率高于一般人群,且随年龄的增长发病风险增加。常见的自身免疫性疾病有自身免疫性甲状腺炎、糖尿病、幼年特发性关节炎、炎症性肠病、乳糜泻等^[1-4]。自身免疫性甲状腺炎在 Turner 综合征儿童期较为常见,约 24% 发生甲状腺功能低下,少数发生甲状腺功能亢进^[17]。出现甲状腺功能减低的 Turner 综合征患者通常无明显临床症状,故需注意筛查。

Turner 综合征患者 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的发生风险明显高于正常人群。

六、智力及神经认知功能

大多数 Turner 综合征智力正常,有小的环状 X 染色体者可出现智力障碍。部分 Turner 综合征可能有特殊类型的学习障碍,如非语言技巧的缺陷或特异性的神经心理缺陷(视觉-空间组织缺陷、社会认知障碍、解决问题困难、运动缺陷等)^[1-3,18]。25% 的 Turner 综合征学龄期可出现注意缺陷、多动障碍^[19]。

【Turner 综合征的实验室检查和其他检查】

一、外周血染色体核型分析

外周血染色体核型分析是 Turner 综合征确诊的重要指标。美国医学遗传学会建议,外周血染色体核型分析至少需分析 30 个细胞。但当嵌合体比例<10%时,则不易被诊断^[20]。若高度怀疑存在嵌合体,则需计数至少 50 个间期和更多的分裂中期的细胞或行荧光原位杂交(FISH)分析以排除嵌合体。若临床高度疑诊 Turner 综合征,而外周血染色体核型分析正常,则需行第二种组织如皮肤成纤维细胞或颊黏膜细胞的核型分析^[1-3]。

约 50% 的 Turner 综合征核型为 45,X,20%~30% 为嵌合体,其余为 X 染色体结构异常。此外,尚有一部分患者含有 Y 染色体物质等^[1-3]。常见的 X 染色体结构异常包括:(1)X 染色体的短臂或长臂缺失 46,X,del(Xp) 或 46,X,del(Xq)等。(2)X 染色体长臂或短臂等臂 46,X,i(Xq) 或 46,X,i(Xp)。(3)环状 X 染色体 46,X,r(X)。(4)标记染色体 46,X,mar。

有标记染色体和环状染色体的患者,必需明确标记染色体或环状染色体的来源。可采用 DNA 分析、含有 X 或 Y 染色体着丝粒探针的 FISH 分析、基因芯片等进行是否含有 Y 染色体物质或其他染色体异常的检测。有男性化表现的 Turner 综合征,除需了解有无 Y 染色体物质外,还应探查有无性腺、肾上腺肿瘤。不推荐在 45,X 患者中常规应用 FISH 或 PCR 筛查 Y 染色体物质^[1-2]。

二、垂体促性腺激素水平检查

患者血清促黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)水平一般明显升高,雌激素水平低。

三、盆腔 B 超检查

显示子宫、卵巢发育不良,严重者见始基子宫,性腺呈纤维条索状。

四、其他检查

1. 心血管系统:约 50% 的 Turner 综合征存在先

天性心血管异常。主动脉夹层动脉瘤与二叶主动脉瓣或主动脉其他异常(主动脉缩窄、主动脉扩张)、系统性高血压等相关。主动脉瓣异常在年龄小的患者通常无症状,仅筛查时发现。瓣膜的异常可增加感染性心内膜炎的风险,并随时间进展恶化,出现明显主动脉狭窄或反流的临床表现。主动脉缩窄在婴儿期通常难以诊断,多在较大儿童和成人期诊断。因此 Turner 综合征确诊后需行心血管的基线评估^[1-3]。

(1)心脏彩超:可发现心脏结构异常以及主动脉瓣异常。颈蹼和左心异常有显著相关性,有颈蹼的患者尤应注意检查是否存在心血管异常^[2,21-22]。

(2)心脏磁共振成像检查:通常可发现主动脉瓣异常(包括瓣膜异常、二叶主动脉瓣)、主动脉弓成角或延长、永存左上腔静脉等^[23-24]。

(3)心电图:50%左右的 Turner 综合征可出现心电图异常,表现为电轴右偏、T 波异常、AV 传导加速、QT 间期延长等。对伴 QT 间期延长者(QT 间期 >460 ms),建议行 24 h 心电图监测和运动试验^[1-2]。

(4)血压监测:系统性高血压是主动脉扩张和主动脉夹层的主要危险因素。儿童青少年期 Turner 综合征发生系统性高血压的比例为 20%~40%,多为特发性或与肾脏畸形有关。故需常规监测血压,并积极治疗高血压^[1-2]。

2.泌尿系统:30%左右的 Turner 综合征有先天性肾结构异常,如:马蹄肾、部分和整个肾重复、肾缺失、多囊肾、异位肾、集合管输尿管异常。有肾脏集合管异常者,常有尿路感染,应注意筛查^[1-2]。

3.肝肾功能:Turner 综合征常见无症状的肝功能异常,且发病率随年龄增加(20%~80%),机制不详。肝酶升高通常是持续性或进行性的,极少恢复正常^[25-26]。若肝酶持续升高大于 6~12 个月,应行肝脏 B 超检查,排除脂肪肝。慎用有潜在肝毒性的他汀类、格列酮类药物。Turner 综合征肝硬化的发生率 6 倍于正常人群,但极少进展成危及生命的并发症^[1-2]。Turner 综合征患者虽泌尿系统畸形相对常见,但肾功能一般正常^[1-2]。

4.眼科检查:40%的 Turner 综合征可出现屈光不正。斜视和弱视的发生率均为 30%左右。Turner 综合征诊断后,或 1~1 岁半就应该由眼科评估有无视力问题^[1-2]。

5.耳科检查:1/3 左右的 Turner 综合征可出现听力丧失。一些患者可早至 6 岁左右出现传导性

耳聋和进行性感音神经性耳聋。由于颅底解剖结构异常导致咽鼓管和中耳的关系异常,Turner 综合征中耳炎的发生率较高。因此,Turner 综合征在 7~8 岁前即应开始加强中耳渗出的监测,并积极用抗菌药物治疗中耳炎^[1-2]。

6.自身免疫性疾病:自身免疫性甲状腺疾病以桥本甲状腺炎多见,诊断后需检测甲状腺功能和甲状腺自身抗体,以确定有无甲状腺功能低下及是否存在甲状腺自身抗体。4 岁后应常规每年监测甲状腺功能。Turner 综合征患者糖尿病的发生风险增高。无糖尿病的 Turner 综合征患者中也发现高胰岛素血症、胰岛素抵抗、胰岛素分泌障碍、糖耐量降低等异常。可进行空腹血糖、胰岛素、C 肽、糖化血红蛋白、糖耐量试验等检测^[1-4]。国外报道 4%~6%的 Turner 综合征可出现乳糜泻^[27]。乳糜泻可在儿童早期出现。国外推荐 4 岁开始筛查组织转谷氨酰胺酶 IgA 抗体,每 2~5 年定期进行筛查。

7.生长激素激发试验:Turner 综合征患者通常生长激素分泌模式正常,生长激素激发试验仅在生长明显偏离 Turner 综合征特异性生长曲线时进行^[1-2]。

8.骨密度检测:未接受适当雌激素治疗的 Turner 综合征年长患者,骨折风险增加。开始成人剂量雌激素替代治疗后可用双能 X 线吸收测定法(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)检测骨密度。但应用 DXA 评估时,通常会低估 Turner 综合征患者的骨密度水平,需以身体尺寸矫正或以体积骨密度来综合评估^[1-2,28]。

【Turner 综合征的诊断】

女性患者出现以下表现,可考虑诊断 Turner 综合征^[1-4]。

1.难以解释的生长落后。

2.有性腺发育不良表现:缺乏第二性征、青春发育或初潮延迟、原发性闭经和不育。

3.具有以下一项或多项临床特征:新生儿期手足水肿、项部皮肤增厚,特殊躯体特征:颈蹼、后发际低、耳位低、小下颌、肘外翻、指甲发育不良、色素痣、高腭弓、第四掌骨短、脊柱侧凸,先天性心血管异常如左心异常、主动脉瓣异常、主动脉扩张、主动脉缩窄、主动脉弓延长,肾发育异常,慢性中耳炎,传导性或感音性耳聋,学习障碍特别是视觉空间或非语言技巧障碍等。

4.染色体核型分析发现有一条 X 染色体,另一条 X 染色体完全或部分缺失,或存在其他结构异

常,伴或不伴细胞系的嵌合。

5. 促性腺激素水平升高,雌激素水平低。

6. 盆腔 B 超提示子宫卵巢发育不良。

20%~30% 的 Turner 综合征在新生儿期因出现典型的淋巴水肿、颈蹼、主动脉缩窄而被诊断;35% 的 Turner 综合征因身材矮小,伴或不伴特殊躯体特征而在儿童期被诊断;大多数患者因性发育迟缓、停滞,原发性或继发性闭经,不孕不育而于青春期或成人期被诊断^[1-4]。

【Turner 综合征的治疗】

Turner 综合征的治疗目的是:提高患者最终成人身高;诱导性发育,维持第二性征,使子宫正常发育;提高骨密度,促其达到峰值骨量;防治各种并发症。因 Turner 综合征可累及多器官系统;部分并发症随年龄增长而发生风险增加;在不同年龄段,面临不同的神经心理问题,因此为提高 Turner 综合征的预后及生存质量,患者的治疗需多学科合作,团队诊疗^[1-4]。

第一方面:促生长治疗

一、rhGH

美国食品药品监督管理局(FDA)于 2003 年批准将 rhGH 用于改善 Turner 综合征患者成人期身高^[29]。已证实 rhGH 可有效增加 Turner 综合征的成人身高,但身高的获益程度取决于治疗开始时的身高、遗传身高、治疗时的年龄、疗程以及剂量等因素^[1-2,30-32]。

1. rhGH 起治年龄:目前世界范围内尚未建立统一的 Turner 综合征开始 rhGH 治疗的最佳起始年龄。本共识建议 Turner 综合征一旦出现生长障碍或身高位于正常女性儿童生长曲线的第 5 百分位数以下时,即可开始 rhGH 治疗。一般在 4~6 岁,甚至可在 2 岁时开始治疗^[1-3,33-34]。

2. rhGH 治疗剂量:推荐剂量:0.35~0.47 mg/(kg·周),相当于 0.15~0.2 U/(kg·d)。最大量不宜超过 0.47 mg/(kg·周),相当于 0.2 U/(kg·d)。

治疗过程中可根据患者的生长情况及血清 IGF1 水平进行剂量调整。关于 Turner 综合征患者长效 rhGH 的治疗剂量,尚在探索中。

3. rhGH 治疗终止:达到满意身高或生长潜能已较小(骨龄≥14 岁,年生长速率<2 cm/年),可考虑停用 rhGH 治疗。

4. rhGH 安全性:与特发性生长激素缺乏症、特发性矮身材相比,Turner 综合征患者 rhGH 治疗期间,颅高压、股骨头滑脱、胰腺炎的发生风险增高;

可能导致脊柱侧凸的发生和进展以及手脚变大。rhGH 治疗可刺激黑色素细胞生长,但不会增加色素痣的数目,也不会刺激其恶变。没有证据表明 rhGH 治疗增加 Turner 综合征患者肿瘤的发生风险^[35-36]。大多数研究显示 rhGH 治疗不会加剧糖代谢异常,但因 Turner 综合征本身糖代谢异常的风险较高, rhGH 是否增加 2 型糖尿病的风险仍有待进一步研究^[37-38]。

5. rhGH 治疗监测:rhGH 治疗需在儿科内分泌医师的指导下进行,并且每 3~6 个月进行生长发育、性发育、甲状腺功能、血糖和胰岛素、HbA1C、IGF1 水平、脊柱侧凸和后凸等监测。建议在 rhGH 治疗期间,IGF1 水平不宜持续高于 2 倍的标准差积分(SDS),若 IGF1>3 SDS,应减量使用 rhGH 甚至暂停并观察;若 IGF1 在 2~3 SDS 之间,应根据临床情况调整 rhGH 剂量并注意监测 IGF1 水平。若 rhGH 治疗开始时脊柱异常已经存在,或治疗过程中加重,须与整形外科合作商议治疗对策。部分患者可因 rhGH 治疗致颅面部比例改变,应定期至口腔正畸科随访^[1-2]。

二、联合用药

1. 蛋白同化类固醇制剂^[1-3,39]:该类药物与 rhGH 有协同促生长作用。国外多用氧雄龙,国内已有制剂为司坦唑醇。

联合治疗适用于年龄≥10 岁,或单独应用 rhGH 治疗不能获得满意成人身高者。9 岁以下 Turner 综合征通常单独应用 rhGH 治疗。

氧雄龙的剂量 0.03~0.05 mg/(kg·d)。治疗过程中,需注意男性化倾向(如阴蒂肥大、声音低沉、多毛、痤疮)和乳腺发育延迟等,并注意监测肝酶。司坦唑醇剂量与氧雄龙类同,建议以 0.03 mg/(kg·d)为宜。

2. 雌激素:不推荐在青春期前常规给予极低剂量雌激素来进一步促进生长^[1-2]。

第二方面:诱导性发育

雌激素替代治疗可诱导性发育,维持第二性征,使子宫正常发育,还可提高患者骨密度,促使其达到峰值骨量。雌激素替代治疗开始的时间以及药物的剂量、递增方案、剂型均需模拟正常的青春期发育进程^[1-2,40]。

1. 雌激素替代治疗开始的年龄:早期诊断的患者,推荐骨龄 11~12 岁时开始雌激素治疗。对诊断较晚,特别是青春年龄诊断的患者,可权衡生长潜能和性发育的情况,采取个体化治疗。

2. 雌激素替代治疗前的监测:开始雌激素治疗前(11岁或更早),需每年监测LH、FSH水平,了解有无自发性性发育的可能性(有研究显示,12岁时FSH<10 U/L提示可能出现自发性月经和规律周期^[41])。

3. 雌激素剂型:雌激素剂型主要为经皮和口服雌激素。其中经皮雌激素因不经过肝脏代谢,是较好的激素替代药物。乙炔雌二醇是合成雌激素,目前已较少应用。结合雌激素因含有多种雌激素、黄体酮、雄激素,可干扰乳腺和子宫发育,不建议应用于儿童患者^[4]。经皮雌激素目前国内应用较少,多采用口服戊酸雌二醇或17-β雌二醇。

尽量避免应用口服避孕药来达到青春期发育的目的。

4. 雌激素替代治疗的剂量及疗程^[1-4]:开始剂量为小剂量(成人替代剂量的1/10~1/8),然后每6个月增加1次剂量(25%~100%),2~3年后逐步达到成人剂量(表1)。大多数治疗6个月内出现乳腺硬结,2年左右可至Tanner 4期。子宫容积与所用雌激素的类型无关,与剂量和疗程有关^[1]。

表1 Turner综合征雌激素替代治疗药物种类及剂量^[1-4]

雌激素种类	初始替代剂量	成人剂量
经皮雌激素(μg/d)	6.25	100~200
戊酸雌二醇或17-β雌二醇(mg/d)	0.25	1~4

注:药物之间的等量关系为:100 μg 经皮雌激素=2 mg 口服雌二醇=20 μg 乙炔雌二醇=1.25 mg 结合雌激素

但若患者仍有潜在的生长空间,低剂量雌激素可使用更长时间;若开始治疗时年龄已经偏大,至成人剂量的过程可适当缩短^[1]。

为维持正常的乳腺和子宫发育,推荐开始雌二醇治疗2年后或有突破性出血发生后,考虑加用孕激素建立人工周期,即模拟正常月经周期,每月服用雌激素21 d,在第12天或2周末联用孕激素,联用8~10 d同时停药,以产生撤退性出血^[1-4]。最好选用天然或接近天然的孕激素,如地屈孕酮或微粒化黄体酮。常用孕激素的种类及用法如表2。

表2 Turner综合征患者常用的口服孕激素种类、使用剂量及用药时间^[42]

孕激素种类	剂量(mg/d)	用药时间(d)
地屈孕酮	10~20	10
微粒化黄体酮	200	10
醋酸甲羟孕酮	10	8~10

5. 雌激素替代治疗终止时间:雌激素替代治疗需持续至正常绝经期,以维持女性化和防止骨质疏松。

6. 雌激素替代治疗中的监测:治疗过程中需注意随访及监测生长发育和乳腺、外阴、子宫发育情况及子宫厚度外,还应注意监测血压、肝功能、血脂及凝血功能等。在雌激素替代治疗期间,不建议常规监测LH、FSH水平(除非给予高剂量雌激素治疗,否则LH、FSH水平仍是高的)^[1]。

第三方面:其他治疗

一、并发症治疗

1. 针对骨质疏松的治疗:由于雌激素暴露不充分,Turner综合征患者可有骨量减少或骨质疏松。即使骨密度正常,Turner综合征患者骨折的风险亦会增加。骨折风险增加与骨密度低、父母骨折史、听力损害、年龄大等有关^[43-45]。

为帮助患者获得足够的骨矿物质自然生长,推荐青春期前,常规口服钙剂。25羟维生素D低的患者,可给予维生素D制剂口服,维持25羟维生素D的水平正常^[1-2,28,46]。

目前没有证据显示Turner综合征固有的皮质骨密度的减少可导致骨折增加^[28]。不建议应用二磷酸盐和抗骨质疏松药物治疗年轻Turner综合征的骨量减少。二磷酸盐不能有效增加皮质骨密度,而且有下颌骨坏死、骨硬化病、症状性低钙、口服致胃肠不适等不良反应。若已确定Turner综合征患者有骨质疏松,特别是有骨折风险或已经有低冲击骨折,可采用通常用于骨质疏松治疗的药物^[2]。

2. 针对自身免疫性疾病的治疗:若出现甲状腺功能低下,给予左甲状腺素钠补充治疗。存在糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量受损的患者按已有指南^[47]处理。Turner综合征患者肥胖发生率高于普通人群,建议给予积极的生活方式指导及干预,以控制体重;合并代谢综合征时,按代谢综合征诊疗共识诊疗^[48]。

3. 针对心血管异常的治疗:动态观察升主动脉直径1年,若Turner综合征特异性Z分数增加>1或主动脉直径增加>0.5 cm(对15岁以上的Turner综合征有意义),则需积极药物治疗和外科咨询。16岁以上患者,升主动脉直径>4 cm或升主动脉的动脉大小指数(ASI)≥2.5 cm/m²;16岁以下患者,Turner综合征特异性Z分数≥4.0,建议外科择期手术治疗^[1-3]。有主动脉扩张和(或)二叶主动脉瓣的Turner综合征患者,若出现急性主动脉夹层的症

状,如胸、颈、肩、背、肋骨不适,特别是突然出现或症状较严重,应寻求积极诊治^[1-3]。没有心脏结构疾病的 Turner 综合征,需每年评估血压。若有高血压,可积极采用 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂治疗^[1-3]。若心电图提示存在明显的 QT 间期延长,应避免使用延长 QT 间期的药物^[2]。

4. 针对眼、耳、口腔等畸形或视力、听力等问题:建议至相应科室就诊、随访监测。

5. 针对外周淋巴水肿的治疗:建议观察随诊,严重者可给予绷带处理。利尿剂效果有限,可导致水、电解质失衡,应避免长期应用;避免血管外科手术^[1-2]。

6. 针对神经心理问题的治疗:注意筛查神经心理的异常。及时进行性发育治疗和积极筛查诊治听力受损等,可促进性心理和社会心理的适应过程。

二、预防性性腺切除

Turner 综合征本身性腺母细胞瘤的发生率较低(约 1%左右),但若患者含有 Y 染色体或来源于 Y 染色体的片段,其发生性腺恶性肿瘤的风险增加 5%~30%。及时检出 Y 染色体或来源于 Y 染色体的片段,预防性切除双侧性腺,可预防性腺恶性肿瘤的发生^[1-2]。

建议对标准核型分析中发现有 Y 染色体物质的 Turner 综合征患者做预防性性腺切除术^[1-2]。

随着新的分子诊断方法的广泛临床应用, Y 染色体物质的检出率增加^[49-50]。临床仅推荐对有男性化特征,但传统细胞遗传学和 FISH 分析中 Y 染色体物质阴性的个体,或含有标记染色体、环状染色体的 Turner 综合征患者,利用分子手段筛查 Y 染色体序列。若患者无男性化表现或标记染色体,仅靠 DNA 分析或 FISH 诊断隐匿性 Y 物质,其发病率和临床意义,均需进一步研究^[1-2]。

【Turner 综合征的长期随访监测】

Turner 综合征表型复杂多样,可累及多系统、多器官,某些症状的出现如主动脉扩张、高血压、糖尿病等随年龄增长而增加^[1-2]。且患者在不同年龄段面临不同的问题,如婴儿、儿童期生长落后,青春期内发育不良,成人期不孕不育等^[1-2,18]。因此,对 Turner 综合征的临床监测随访宜贯穿 Turner 综合征诊治的整个过程。主要的基线评估和监测开始时间及频率见表 3。

此外,年长的 Turner 综合征患者还应注意筛查骨质疏松、高血压、糖尿病、血脂异常等。有肾脏集

表 3 Turner 综合征诊疗过程中监测随访时间及项目^[1-2]

监测时间段	监测项目
确诊时	基线评估:心脏超声、肾脏超声、甲状腺功能、血糖和(或)胰岛素、常规听力筛查、眼科检查、齿科和(或)正畸科评估有无先天性心血管、肾脏、甲状腺功能、糖代谢异常、乳糜泻、听力、视力问题等
12~18 月龄	详细眼科检查
2~3 岁开始	乳糜泻筛查。儿童期每 2~5 年通过检测转谷氨酰胺酶抗体筛查乳糜泻 听力检查。没有症状或既往听力正常的患者,每 2~3 年进行耳科检查;已确定有听力丧失或出现新发症状者,五官科随诊监测
9~11 岁时	开始以血清 25-羟维生素 D 筛查维生素 D 缺乏症,此后,每 2~3 年检查
10 岁开始	每年监测糖化血红蛋白、空腹血糖 每年监测肝功能
每年 1 次	血压、心脏、甲状腺大小和功能、乳腺发育、脊柱异常、肥胖、听力评估

合管系统异常者,尿路感染的筛查应更频繁。若诊断时无二叶主动脉瓣或其他明显心血管异常,应每 5 年给患儿做心脏超声或磁共振成像监测。有明显心血管缺陷的患者,需心血管专家持续进行个体化监测^[2]。

【Turner 综合征的转诊】

Turner 综合征患者的部分合并症在儿童青少年期尚未出现或发现。成人期 Turner 综合征不仅面临部分合并症发生率高的风险,而且健康状况下降、可存在多方面的社会心理问题、面临生育问题等^[1-2,18]。在已经完成生长和青春期诱导后(通常 18 岁左右),建议由儿科转至成人科室继续治疗监测。积极有效的转诊有助于提高 Turner 综合征患者的健康、生活质量和寿命。

转诊宜分阶段进行。儿科内分泌医师宜尽早(11~12 岁)告知患者存在的健康问题、合并症长期监测的重要性,并充分告知医学进展,包括辅助生殖的可能性。建议患者保持健康积极的生活方式;仔细监测血压并积极治疗;继续服用雌激素治疗。评估患者是否仍需要健康问题的继续教育,是否准备好转诊,帮助制定成人期健康关注计划等^[1-2,51]。

【Turner 综合征的产前诊断】

1. 孕 11~14 周产前 B 超发现胎儿颈项透明层增加、囊性水肿、主动脉缩窄和(或)左心缺陷、短头畸形、肾脏畸形、羊水过多或过少、生长迟缓等征象时;母血四项筛查(甲胎蛋白、绒毛膜促性腺激素、抑制素 A、游离雌三醇)结果明显升高时,均需警惕胎儿 Turner 综合征的可能性。但 B 超或血清检测缺乏特异性,如颈项透明层增加也可见于其他常染

色体三体综合征等。B 超或血清检测均为 Turner 综合征筛查手段,确诊仍需行染色体核型分析^[1-3]。

2. 无创产前筛查:适用于 21 三体、13 三体、18 三体等染色体非整倍体的检测,目前没有足够证据表明可以推荐用母血游离 DNA 检测诊断 Turner 综合征^[1]。

3. 羊膜腔穿刺:羊水细胞核型分析为 45,X,特别是嵌合型时,生后仍需行外周血染色体核型分析确诊^[1,52]。

(梁雁 罗小平 执笔)

参加本共识制定的专家(以姓氏拼音为序):苏州大学附属儿童医院(陈临琪);福建医科大学附属福建省福州儿童医院(陈瑞敏);广西妇幼保健院(陈少科);空军军医大学西京医院儿科(成胜权);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);哈尔滨医科大学附属第一医院儿科(崔岚巍);南方医科大学深圳妇幼保健院(董国庆);上海交通大学附属瑞金医院儿科(董治亚);吉林大学第一医院儿科(杜红伟);中山大学附属第一医院儿科(杜敏联、李燕虹、马华梅);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀、吴迪);上海交通大学医学院附属新华医院儿科(顾学范、叶军);军事医学科学院附属医院第三〇七医院儿科(何玺玉);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);山东省立医院儿科(李桂梅);首都儿科研究所(李辉);云南省第一人民医院儿科(李利);上海交通大学附属儿童医院(李婧);青岛大学附属青岛妇女儿童医院(李堂);浙江大学医学院附属第一医院儿科(梁黎、王春林);中山大学孙逸仙纪念医院儿科(梁立阳);华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(梁雁、罗小平);天津医科大学总医院儿科(刘戈力);贵阳市妇幼保健院(刘毓);复旦大学附属儿科医院(罗飞宏);天津市儿童医院(孟英韬);北京协和医院儿科(邱正庆);山西省儿童医院(宋文惠);郑州大学第三附属医院儿科(王伟);郑州大学附属儿童医院(卫海燕);中国医科大学附属盛京医院儿科(辛颖、赵云静);北京大学第一医院儿科(熊晖、杨艳玲);四川大学华西第二医院儿科(杨凡);江西省儿童医院(杨玉);武汉市儿童医院(姚辉);南京医科大学第二附属医院儿科(王安茹);中南大学湘雅二医院儿科(张星星);中日友好医院儿科(张知新);重庆医科大学附属儿童医院(朱毓)

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):G1-1G70. DOI: 10.1530/EJE-17-0430.
- [2] Bondy CA, 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. DOI:10.1210/jc.2006-1374.
- [3] Pinsky JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(6):E994-1003. DOI: 10.1210/jc.2012-1245.
- [4] Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(4):1487-1495. DOI: 10.1210/jc.2009-0926.
- [5] Folsom LJ, Fuqua JS. Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015,44(4):723-737. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.07.004.
- [6] Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, et al. Fertility in Turner syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(5):606-614. DOI: 10.1111/cen.12288.
- [7] Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(2):265-273. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03446.x.
- [8] Mortensen KH, Rohde MD, Uldbjerg N, et al. Repeated spontaneous pregnancies in 45,X Turner syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(2 Pt 2): 446-449. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181cb5b2a.
- [9] Baek JU, Park HK, Shim EJ, et al. Precocious puberty in Turner syndrome variant[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012, 25(5):e113-114. DOI: 10.1016/j.jpaga.2012.05.017.
- [10] Sandal G, Pirgon O. Precocious puberty in a patient with mosaic Turner syndrome[J]. *Genet Couns*, 2014, 25(2):183-187. DOI: 25059017.
- [11] 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.
- [12] Elder DA, Roper MG, Henderson RC, et al. Kyphosis in a Turner syndrome population[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(6): e93.
- [13] Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome[J]. *J Pediatr Orthop*, 2001, 21(6): 765-766.
- [14] Mavinkurve M, O'Gorman CS. Cardiometabolic and vascular risks in young and adolescent girls with Turner syndrome[J]. *BBA Clin*, 2015, 3:304-309. DOI: 10.1016/j.bbacli.2015.04.005.
- [15] Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome[J]. *Cardiol Young*, 2006, 16(5): 430-436. DOI:10.1017/S1047951106000928.
- [16] Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(12):745-749. DOI:10.1136/jmg.2007.052019.
- [17] Livadas S, Xekouki P, Fouka F, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review[J]. *Thyroid*, 2005, 15(9):1061-1066. DOI:10.1089/thy.2005.15.1061.
- [18] Cullen C, Ertl DA, Schubert K, et al. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(4):R39-R51. DOI: 10.1530/EC-17-0036.
- [19] Quintero AI, Beaton EA, Harvey DJ, et al. Common and specific impairments in attention functioning in girls with chromosome 22q11.2 deletion, fragile X or Turner syndromes [J]. *J Neurodev Disord*, 2014, 6(1): 5-6. DOI:10.1186/1866-1955-6-5.
- [20] Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome[J]. *Genet Med*, 2010, 12(1): 52-55. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181c684b2.
- [21] Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(3):732-735. DOI:10.1542/peds.2004-1369.
- [22] Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW. Web neck anomaly

- and its association with congenital heart disease[J]. Am J Med Genet, 1995,56(3):304-307. DOI:10.1002/ajmg.1320560318.
- [23] Chalard F, Ferey S, Teinturier C, et al. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition[J]. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(3):323-326. DOI:10.1007/s00247-004-1359-5.
- [24] Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features[J]. *Circulation*, 2004,110(12):1694-1700. DOI:10.1161/01.CIR.0000142290.35842.B0.
- [25] Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(2):306-310. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03203.x.
- [26] El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008,68(3):485-490. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03166.x.
- [27] Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002,87(2):5495-5498. DOI:10.1210/jc.2002-020855.
- [28] Nadeem M, Roche EF. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012,25(9-10):823-833. DOI: 10.1515/jpem-2012-0088.
- [29] Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee[J]. *J Pediatr*, 2003,143(4):415-421.
- [30] Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner syndrome[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 78(1): 8-17. DOI:10.1159/000339468.
- [31] Ranke MB, Schweizer R, Martin DD, et al. Analyses from a centre of short and long-term growth in Turner's syndrome on standard growth hormone doses confirm growth prediction algorithms and show normal IGF-I levels[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012,77(4):214-221. DOI:10.1159/000336806.
- [32] Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011,164(6):891-897. DOI:10.1530/EJE-10-1048.
- [33] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013,51(6):426-432. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [34] Ross J, Lee PA, Gut Ret al. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011,76(6):392-399. DOI: 10.1159/000333073.
- [35] Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(95):167-177. DOI:10.1210/jc.2009-0178.
- [36] Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2008,93(2): 344-351. DOI:10.1210/jc.2007-1723.
- [37] Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, et al. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences[J]. *Horm Res*, 2009, 71(6):343-349. DOI:10.1159/000223419.
- [38] Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, et al. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(3), 351-354. DOI:10.1530/eje.0.1510351.
- [39] Sas TC, Gault EJ, Bardsley MZ, et al. Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81(5):289-297. DOI: 10.1159/000358195.
- [40] Mauras N, Torres-Santiago L, Taboada M, et al. Estrogen therapy in Turner syndrome: does the type, dose and mode of delivery matter?[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012, 9 Suppl 2: 718-722.
- [41] Aso K, Koto S, Higuchi A, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome[J]. *Endocr J*, 2010, 57(10):909-913.
- [42] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 闭经诊断与治疗指南(试行)[J]. *中华妇产科杂志*, 2011,46(9):712-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.09.018.
- [43] Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, et al. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2007, 67(1):60-64. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02835.x.
- [44] Soucek O, Lebl J, Snajderova M, et al. Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2011, 74(4):445-452. DOI:10.1111/j.1365-2265.2010.03955.x.
- [45] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2017, 55(2):366-375. DOI: 10.1007/s12020-016-1046-y.
- [46] Faienza MF, Ventura A, Colucci S, et al. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016,7:34. DOI: 10.3389/fendo.2016.00034.
- [47] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童青少年 2 型糖尿病诊治中国专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2017,55(6):404-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.06.002.
- [48] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6):420-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.005.
- [49] Cortés-Gutiérrez EI, Herrera-Bartolo R, Dávila-Rodríguez MI, et al. Molecular detection of cryptic Y-chromosomal material in patients with Turner syndrome[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4):1205-1210. DOI: 10.3892/or.2012.1916.
- [50] Freriks K, Timmers HJ, Netea-Maier RT, et al. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2013,56(9):497-501. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.07.008.
- [51] Cawlik A, Malecka-Tendera E. Transitions in endocrinology: treatment of Turner's syndrome during transition[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(2):R57-74. DOI: 10.1530/EJE-13-0900.
- [52] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study[J]. *BMJ*, 1996, 312(7022):16-21.

(收稿日期:2018-03-17)

(本文编辑:江澜)