

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.09.017

病例报告

伴生长激素缺乏的18号环状染色体综合征1例

张一宁¹ 帕拉提·热合曼² 杜红伟¹ 王丽杰¹

(1. 吉林大学第一医院小儿内分泌遗传代谢科, 吉林 长春 130021;

2. 新疆医科大学第一附属医院小儿内一科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

患儿, 女, 5岁6个月, 因身材矮小就诊。既往生长速度不详, 近1年增长3~4 cm。曾经被诊断为左侧先天性髋关节脱位, 16个月时行手术治疗痊愈。入院体查: 身高81.5 cm (-7.4 SDS), 体重10.3 kg (-3 SDS), 头围44 cm (<-2 SD), 血压70/40 mm Hg, 心率90次/分。特殊外貌: 右眼睑下垂、内眦赘皮、高腭弓、短人中、牙齿短小且排列不齐。心肺体查未见异常, 通贯掌, 左拇指弯曲, 肘外翻, 四肢关节韧带松弛, 外阴女性正常外观。听力及视力正常。患儿系第1胎第1产, 过期产(胎龄42⁺⁶周), 出生体重2.55 kg, 出生身长48 cm。出生后喂养困难, 体重增长缓慢, 生长发育较同龄孩子落后。8个月会独坐, 3岁能独立行走, 现只能发单音词。患儿父亲28岁, 身高170 cm, 母亲27岁, 身高168 cm, 母亲月经初潮年龄为15岁。父母非近亲结婚, 无明确放射线接触史, 母孕期间无特殊疾病及用药史。

入院后查血常规、肝功能、肾功能、离子、尿常规及甲状腺功能均正常。心脏彩超未见异常。骨龄2岁(G & P法)。韦氏智力量表测试为轻度智能发育迟缓(操作86分, 语言68分, 总分74分)。染色体检查: 46,XX, +r(18)。父母染色体检查正常。两种药物联合激发生长激素(左旋多巴+溴比斯的明)检查结果显示生长激素缺乏(完全性)。结合临床表现及检查结果, 患儿诊断为生长激素缺乏并18号环状染色体综合征。

患儿明确诊断后给予基因重组人生长激素(每日0.1 IU/kg)治疗。治疗开始1个月后出现促甲状腺激素(TSH)升高和血清游离甲状腺(FT4)降低, 给予左旋甲状腺素片(优甲乐, 每日25 μg)口服。

定期复查, 监测身高、体重、血尿便常规、肝肾功能、甲状腺功能、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGF-BP3)。追踪随访16个月, 身高增长16 cm; 后自行停药6个月, 身高增长0.5 cm; 恢复用药后治疗7个月身高增长5.5 cm。目前继续治疗及随访中。

讨论: 18号环状染色体是一类较为罕见的染色体结构异常, 于1964年首次被报道^[1]。典型的环状染色体的形成是由于染色体长短臂发生断裂, 断端相互连接, 而远端的部分缺失造成相应基因缺失, 从而导致严重的外观形成不良和不同程度的智力障碍。我国有数例18号环状染色体病例报道^[2-3], 其中1篇文献报道应用生长激素治疗18号环状染色体患者^[4], 但至今未有同时伴有生长激素缺乏的病例报道。而国外报道该病患者很多伴有生长激素缺乏。本例为国内首次报道的伴有生长激素缺乏的18号环状染色体综合征。

环状染色体发生机制有两种, 一种是一条染色体长短臂末端同时断裂, 含有着丝粒的两个黏性末端彼此结合成环, 因为遗传物质丢失, 患者表现为发育、智力、行为等异常; 另一种是染色体末端两端粒的融合, 无遗传物质的丢失, 患者表型正常。其临床表现还要取决于环状染色体大小与环的大小, 环状染色体的环越小, 缺失的片段越大, 危害程度越严重。其常见临床特征如下: (1) 常有过期产史, 出生体重偏低, 出生时可有先天性髋关节脱位, 男孩可合并先天性睾丸鞘膜积液等; (2) 多发畸形: 头面部表现为先天性眼睑下垂、小眼球、鼻梁低、高腭弓、牙齿短小排列不齐、常有牙齿松动; 四肢短小、通贯掌、

[收稿日期] 2014-01-04; [接受日期] 2014-03-28

[作者简介] 张一宁, 女, 博士, 副教授。

左拇指异常弯曲、肘外翻；部分患儿伴有先天性心脏病，可有动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损等。

染色体异常疾病如特纳综合征、Prader-Willi综合征、唐氏综合症等均伴有生长障碍，但生长激素分泌正常。生长激素自被批准应用于治疗矮小症以来，除用于治疗垂体性生长激素缺乏症之外，染色体异常导致身材矮小的一些疾病也被纳入治疗的适应证^[5]，但疗效均不如生长激素缺乏症。本例18号环状染色体患儿存在生长激素分泌不足。据国外文献报道，在18号染色体长臂缺失（18q-）患者中，66%伴有生长激素缺乏，部分患儿对生长激素治疗有效^[6]；而18号环状染色体的患者，由于可能长臂短臂同时存在缺失，也可能出现生长激素分泌障碍^[7-8]。但由于缺失的区域不同，可能导致表型不同并对生长激素治疗的反应不同。此外有报道18q-患者可能同时伴有垂体功能低下或原发性甲状腺功能低下^[9]。本例患儿应用生长激素治疗29个月，身高增长22 cm，治疗前-7.4 SDS，治疗后-4.9 SDS，随访过程中曾有短暂停药，停药期间身高增长缓慢（6个月增长0.5 cm），提示生长激素治疗效果良好。治疗前甲状腺功能虽然正常，但在治疗1个月后出现甲状腺激素分泌不足，提示对于本病患者生长激素治疗过程中应密切注

意甲状腺功能的改变。

[参 考 文 献]

- [1] Gropp A, Ussen A, Oftringer K. Multiple congenital anomalies associated with a partially ring-shaped chromosome probably derived from chromosome No.18 in man[J]. *Nature*, 1964, 202: 829-830.
- [2] 庄宇, 祁建勤, 杨晓红, 等. 18号环状染色体嵌合体1例[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(1): 157-158.
- [3] 曲琳琳, 王少敏, 王军荣, 等. 18号环状染色体综合征一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(1): 99.
- [4] 刘康香, 钟燕, 丁大为, 等. 基因重组人生长激素治疗18号环状染色体综合征疗效分析[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(2): 391-393.
- [5] 中华医学会儿科学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): 428-430.
- [6] Ghidoni PD, Hale DE, Cody JD, et al. Growth hormone deficiency associated in the 18q- syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1997, 69(1): 7-12.
- [7] Abusrewil SS, McDermott A, Savage DC. Growth hormone. suspected gonadotrophin deficiency, and ring 18 chromosome[J]. *Arch Dis Child*, 1988, 63(9): 1090-1091.
- [8] Meloni A, Boccone L, Angius L, et al. Hypothalamic growth hormone deficiency in a patient with ring chromosome 18[J]. *Eur J Pediatr*, 1994, 153(2): 110-112.
- [9] Artman HG, Morris CA, Stock AD. 8p- syndrome and hypopituitarism[J]. *J Med Genet*, 1992, 29(9): 671-672.

（本文编辑：邓芳明）