

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.038

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.038

特纳综合征合并 1 型糖尿病、桥本氏甲状腺炎 及地中海贫血 1 例

赵蕾¹, 周建博², 李如强¹, 土旭东¹, 丁竹³, 杨金奎²

(首都医科大学 1. 附属北京友谊医院新华医院内分泌科, 北京 101125; 2. 附属北京同仁医院内分泌科, 北京 100730; 3. 附属北京友谊医院新华医院泌尿外科, 北京 101125)

[摘要] 本文报道 1 例成人同时患有特纳综合征、1 型糖尿病、桥本氏甲状腺炎及地中海贫血。患者, 女, 幼年因身材矮小及青春期末月来潮行染色体检查, 诊断为特纳综合征。应用生长激素治疗及性激素治疗, 维持第二性征及提升身高。患者智力未受影响, 青少年期间未监测血常规及糖代谢。8 年前出现口干、多饮、多尿, 伴有体重下降, 为典型“三多一少”症状, 行 24 h 血糖监测, C 肽释放功能基本为 0, 1 型糖尿病诊断明确, 开始胰岛素治疗, 因血糖控制不佳, 糖化血红蛋白 8.2%。2017 年 7 月 24 日以“1 型糖尿病”收入院治疗, 在住院检查过程中发现患者甲状腺功能异常, 考虑桥本氏甲状腺炎, 查血常规 Hb 正常, 但红细胞平均体积(erythrocyte mean corpuscular volume, MCV), 红细胞平均血红蛋白量(erythrocyte mean corpuscular hemoglobin, MCH)及红细胞平均血红蛋白浓度(erythrocyte mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)低于正常, 贫血六项铁及铁蛋白正常, 这种小细胞低色素贫血前期改变引起了临床医师的注意, 经基因测定(β 珠蛋白基因 CD_s71-72+A 突变)证实为 β 地中海贫血。在该患者身上, 特纳综合征及 1 型糖尿病临床表现比较突出, 容易确诊及治疗, 但其症状可能掩盖一些特殊疾病, 比如地中海贫血基因携带者。地中海贫血作为一种终身疾病, 亦可引起性腺功能减退, 继发自身免疫性甲状腺疾病。

[关键词] 特纳综合征; 1 型糖尿病; 地中海贫血; 桥本氏甲状腺炎

Turner syndrome combined with type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and thalassemia: A case report

ZHAO Lei¹, ZHOU Jianbo², LI Ruqiang¹, TU Xudong¹, DING Zhu³, YANG Jinkui²

(1. Department of Endocrinology, Beijing Friendship Hospital, Xinhua Campus, Capital Medical University, Beijing 101125; 2. Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730; 3. Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Xinhua Campus, Capital Medical University, Beijing 101125, China)

Abstract We reported here the case of a Chinese adult between Turner syndrome, type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-24

通信作者 (Corresponding author): 周建博, Email: jianbo.zhou@foxmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81670738, 81561128015, 81300650); 北京市医院管理局青苗人才项目 (QML20170204)。

This work was supported by the National Natural Science Foundation (81670738, 81561128015, 81300650) and the Young Talent Project of Beijing Hospital Authority (QML20170204), China.

thyroiditis and thalassemia. When she was young, her short stature and puberty without menstrual was observed, then for a chromosome examination. The diagnosis was turner syndrome and she was start on the growth hormone and sex hormone treatment, to maintain the second sexual characteristics and improve height. So luckily her intellectual was not be affected. She never monitored complete blood count and blood sugar level in the adolescence. Eight years ago, she developed some symptoms such as dry mouth, polydipsia, polyuria, accompanied by weight loss, these called typical "three more than one less" symptoms. Use 24 h of blood sugar level and result of the C-peptide release test was basically 0, type 1 diabetes was diagnosed and insulin pump treatment was started. On July 24, 2017, her blood sugar level significant increased and testing of HbA1c level was 8.2 %, we admitted her immediately to the hospital with type 1 diabetes. We found thyroid dysfunction and erythrocyte mean corpuscular volume (MCV), erythrocyte mean corpuscular hemoglobin (MCH), erythrocyte mean corpuscular hemoglobin concentrat (MCHC)'s level were lower than normal in the hospital. The small cell hypochromic anemia which our attention was identified as thalassemia by gene analysis (β -globin gene CDs71-72+A mutation). The clinical manifestation of Turner syndrome and type 1 diabetes was outstanding in the patient, and it was easily diagnosed and treated. But these may cover up some special diseases, such as thalassemia gene carriers. As a lifelong disease, thalassemia also can cause gonadal hypoplasia, and secondary autoimmune thyroid disease.

Keywords Turner's syndrome; type 1 diabetes mellitus; thalassemia; Hashimoto's thyroiditis

Turner综合征又称先天性卵巢发育不全, 是一种X染色体缺失后结构异常的染色体异常性疾病, 以性腺激素水平减低及身材矮小为主要临床表现。Turner综合征是一种较为罕见遗传疾病, 在存活女婴中发病率约为1/2 500^[1]。特纳综合征通常可引起出生后生长迟滞, 第二性征不发育。由于其遗传异质性改变, 常合并桥本氏甲状腺炎、溃疡性结肠炎、1型糖尿病; 合并Addison病、银屑病、白癜风、斑秃及幼年特发性关节炎等亦有报道。全球仅瑞士有1例特纳综合征儿童合并甲状腺功能减退, 地中海贫血及血色病^[2]。但国内外目前尚无类似报道。本文1例中国成人患有特纳综合征合并1型糖尿病、桥本氏甲状腺炎及地中海贫血病例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 生长激素与甲状腺激素随访

患者父亲籍贯湖南, 患有糖尿病, 母亲籍贯广西, 长期居于天津。患者生于1989年8月16日, 自然分娩, 出生时身高50 cm, 体重2.5 kg。1999年3月, 患者10岁时因身材矮小, 进食少, 智力未受影响, 于天津儿童医院就诊, 查体发现璞颈(+), 后发髻低, 肘外翻(-), 双乳头间距

宽, 查染色体核型为(45, XO), 诊断为特纳综合征。查生长激素0 min 0.9 ng/mL, 30 min 1.0 ng/mL, 60 min 12.1 ng/mL; 左腕关节X线示: 左腕关节可见8枚双骨核; 左肘关节可见6枚双骨核; 左腕骨龄相当于11.6岁, 较实际年龄提前。开始应用生长激素治疗, 身高体重变化如表1所示。2003年查肘腕关节骨核出齐, 肘关节骨和与长骨已融合, 停用生长激素。应用生长激素治疗4年期间身高生长较快, 但仍低于正常(-3.5 SD), 与中国2-18岁女童身高、体重生长百分位曲线图^[3]对照, 体重基本处于正常, 后期也开始低于正常(-1 SD)。父亲身高169 cm, 母亲身高157 cm, 利用卡方统计检验方法^[4], 即女孩身高=(父亲身高+母亲身高)/2-6.5, 预测女孩成人时身高为156.5 cm, 患者目前30周岁, 身高145 cm, 体重54 kg, 尽管应用生长激素治疗, 身高仍未达标。定期复查甲状腺功能有波动, 但未监测抗体水平。此次住院查甲状腺功能及抗体检查, 出现抗体升高(表2), 甲状腺彩超示: 回声欠均, 甲状腺右叶囊肿。建议低碘饮食, 定期复查甲状腺功能及抗体。特纳综合征常表现为身材矮小, 生长激素治疗效果欠佳。特纳综合征合并自身免疫性甲状腺疾病的发病率达36%, 有21%甲状腺自身免疫抗体阳性^[5]。

表1 本例患者身高及体重变化

Table 1 Changes in height and weight of the patient

年龄/岁	身高/cm	标准/cm	体重/kg
10	124.7	140.1	31.5
11	128.2	146.6	37.0
12	133.5	152.4	40.5
13	136.7	156.3	41.5
14	137.5	158.6	43.5
17	143.0	160.3	46.8
19	144.5	160.6	49.0

表2 本例患者甲状腺激素水平变化

Table 2 Changes in thyroid hormone levels of this patient

日期	FT3/ (pmol·L ⁻¹)	FT4/ (pmol·L ⁻¹)	TT3/ (nmol·L ⁻¹)	TT4/ (nmol·L ⁻¹)	TSH/ (μIU·mL ⁻¹)	TPOAB/ (IU·mL ⁻¹)	TRAB/ (IU·mL ⁻¹)	TSAB/ (IU·L ⁻¹)
2009-02-04								
测量值	2.7	13	1.9	71	1.38	3.2	<5	0.85
正常值	2.3~7.1	10~25	1.1~3.6	57~173	0.3~5	<30	<12	<0.85
2017-07-24								
测量值	4.16	15.02	1.35	70.20	2.593	>600	220.60	<0.300
正常值	3.5~6.5	11.5~22.7	0.92~2.79	57.9~140.3	0.55~4.78	0~40	0~115	0~1.75

TPOAB: 甲状腺过氧化物酶抗体; TRAB: 促甲状腺激素受体抗体; TSAB: 甲状腺刺激抗体。

TPOAB: thyroid peroxidase antibody; TRAB: thyrotrophic receptors antibody; TSAB: thyroid-stimulating antibody.

72.8 ng/mL=170 nmol/L, 1 μg/dL=1.527 nmol/L.

1.2 性激素水平随访

在青春期发育的年龄, 患者初潮未来, 1999年查妇科B超提示盆腔内未探及子宫及卵巢影像, 20岁时第二性征发育不明显, 乳头呈粉红色, 查B超为始基子宫, 开始人工周期, 出现月经来潮, 月经周期为21 d, 但月经量少, 月经天数小于5 d, 期间查性激素ESTRA II水平仍低于正常。应用半年, 自行停药后未再来月经, 会阴部体毛有所增加, 但乳头仍未发育。特纳综合征或地中海贫血等自身免疫性疾病均可以使性激素减退, 建议人工周期考虑催熟卵巢, 但效果不佳。

1.3 治疗与效果

2009年患者突然出现消瘦, 1年体重下降约15 kg, 并伴有口干、多饮、多尿, 空腹血糖18.48 mmol/L, 酮体(2+), 糖化血红蛋白6.4%, 于天津大港油田医院就诊, 结合年龄20岁, 以糖

尿病酮症为首诊, 血糖大于18 mmol/L, 但糖化血红蛋白<8.5%, GAD抗体阳性, 胰岛功能C肽极低, 没有明显波峰, 出现咽痛、发热流感样改变, 爆发性1型糖尿病诊断明确。当时各项检查提示无糖尿病慢性并发症, 开始应用赖脯胰岛素泵, 控制餐前血糖在6~8 mmol/L, 餐后血糖约为10.0 mmol/L。出院后坚持应用胰岛素泵治疗至今, 3年前因饮食及运动方式改变, 血糖控制不佳, 糖化血红蛋白8.2%。2017年7月24日于北京同仁医院内分泌科住院, 此次住院测胰岛功能C肽仍呈低平曲线, 调整赖脯胰岛素泵剂量, 血糖控制平稳(表3)。通过检查仍然未发现糖尿病并发症。8年内患者胰岛素泵剂量逐渐增加, C肽释放曲线无明显变化, 但同时也无并发症发生与进展。

1.4 血液系统异常

患者血型为A型, 出生时曾发生新生儿消化道

出血, 治疗后好转, 在治疗特纳综合征身材矮小期间, 未监测血常规。2009年2月发现1型糖尿病住院时查血常规HB 127 g/L, MCV 68.0 fL, MCH 20.20 Pg, MCHC 297.00 g/L, 未做特殊处理。2017年于首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科住院查血常规HB 115 g/L, MCV 66.80 fL, MCH 20.20 Pg, MCHC 303.00 g/L, 与2009年相比, HB呈下降趋势, 贫血六项显示铁及铁蛋白在正常范围内。结合既往病史, 排除缺铁性贫血, 肿瘤及营养不良等原因, 经基因检测 β -珠蛋白基因发生CDs71-72(+A)杂合突变($\beta^{CDs71-72}/\beta^N$), 基因检测结果如图1, β 地中海贫血诊断明确。因患者出生时即发生新生儿消化道出血, 易掩盖当时患有的地中海贫血, 地中海贫血可引起继发性糖尿病、血色病, 甲状腺功能减

退, 也可导致性腺激素减退及身材矮小。

1.5 其他系统情况

本次住院期间查腹部彩超示: 左肾结构异常, (重复肾?), 左肾狭长, 肾窦似分上下两部分, 余双肾大小、形态未见异常。尿常规示无白细胞及尿蛋白, 肾功能示血肌酐及尿素氮在正常范围内, 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER) 1.56 $\mu\text{g}/\text{min}$, 尿微量白蛋白肌酐比值(ACR, urinary albumin/creatinine ratio)8.43 mg/L, 血肌酐53.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 肾动脉彩超未见明显狭窄。重复肾是一种先天畸形, 当存在合并症时需手术治疗; 超声心动图未见异常, 左室射血分数(LEVF) 78%; 凝血功能及肝脏功能水平正常。

表3 胰岛素C肽水平及治疗随访

Table 3 Insulin C-peptide level and treatment follow-up

年份	0 h/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.5 h/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.0 h/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.0 h/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.0 h/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	基础率/($\text{U}\cdot\text{h}^{-1}$)	餐前大剂量/U
2009年	0.3	0.5	0.9	1.2	1.3	11.5	6.5-6.5-6.5
2017年	0.6	0.6	0.6	1.4	1.9	14.1	5.4-10.8-10.8

样本类型: 全血 | 采样时间: 2017-08-08 | 接收时间: 2017-09-07

检测结果 (-代表该位点正常, +表示该位点突变)

名称	检测结果		检测结果		检测结果	
α -珠蛋白基因 (HBA1、HBA2)	--SEA	-	--FL	-	- α^{37}	-
	- $\alpha^{4,2}$	-	Hb WS	-	Hb CS	-
	Hb QS	-	CD30(-GAG)	-	CD31(AGG>AAG)	-
	CD59(GGC>GAC)	-				
β -珠蛋白基因 (HBB)	-32(C>A)	-	-30(T>A)	-	-29(A>G)	-
	-28(A>G)	-	Cap+1(A>C)	-	Cap+8(C>T)	-
	Cap+41(A>G)	-	Cap+40-+43(-AAAC)	-	Initiation codon(ATG>AGG)	-
	CDs8-9(+G)	-	CDs14-15(+G)	-	CD 17(AAG>TAG)	-
	CD19(AAC>GAC)	-	CD26(GAG>AAG)	-	CDs27/28(+C)	-
	CD30(AGG>AAG)	-	IVS-I-1(G>T)	-	IVS-I-5(G>C)	-
	CD31(-C)	-	CD37(TGG>TAG)	-	CDs41-42(-CTTT)	-
	CD43(GAG>TAG)	-	CDs71-72(+A/T)	+	CD95(+A)	-
IVS-II-5(G>C)	-	IVS-II-654(C>T)	-			
结果解释	受检者 β -珠蛋白基因发生CDs71-72(+A)杂合突变($\beta^{CDs71-72}/\beta^N$)					

图1 地中海贫血基因检测结果

Figure 1 Detection results of thalassemia gene

2 讨论

本例为首例关于中国成年人特纳综合征合并1型糖尿病及桥本氏甲状腺炎患者发现地中海贫血的病例报告。该特纳综合征病例典型, 包括发病年龄、基因检测诊断及治疗方案, 提示特纳综合征及地中海贫血属于基因遗传性疾病, 出生时即有, 但当时未出现糖代谢异常及甲状腺疾病, 患者20岁时获得爆发性1型糖尿病, 28岁时发现桥本氏甲状腺炎。糖尿病在特纳综合征患者中是一种后天疾病, 其患糖尿病机率高高于正常人, 具体机制尚待进一步阐明。但研究^[6-7]显示: 进行性细胞破坏打破葡萄糖动态平衡是糖尿病发病的机制, 胰岛素抵抗或 β 细胞功能受损与糖尿病发生有一定相关性。此外, 生长激素治疗降低胰岛素敏感性也可诱发糖尿病的发生^[8-9]。特纳综合征患者发生自身免疫性疾病的风险较正常人高, 其中核型(45, XO)患者发生自身免疫性疾病的风险约为正常人的2~3倍^[10]。若再合并地中海贫血(另一种基因遗传性疾病), 随着年龄增长患者出现其他自身免疫性疾病风险是否相应增加, 年龄是否更加提前, 仍有待后续随访。

除特纳综合征可引起身材矮小、性激素减退及自身免疫性疾病外, 地中海贫血亦可引起这些变化^[2]。特纳综合征临床表现明显, 但可能掩盖某些特殊疾病, 如 β 珠蛋白基因突变地中海贫血。地中海贫血增加自身免疫性糖代谢异常风险, 一旦出现糖尿病临床表现, 就有发生糖尿病酮症酸中毒危险^[11], 加重糖尿病的病情。针对该患者生长激素、性激素及糖代谢异常治疗后效果不佳, 给予足量的生长激素及性激素替代治疗, 仍然无第二性征发育, 目前未月经来潮, 身高仍低于正常标准身高, 血糖水平在胰岛素泵的治疗下控制不佳。出现上述症状时应考虑是否存在地中海贫血。

重型 α 地中海贫血胎儿早期超声影像显示Hemoglobin Bart's水肿是导致胎儿水肿的原因, 特纳综合征可造成染色体异常也是导致胎儿水肿重要原因之一。这种胎儿水肿性改变是否存在相似处, 该水肿早诊断是否可减少出生及发育过程中并发症, 降低病死率, 值得进一步研究探讨。

参考文献

1. Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, et al. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study[J]. *Genet Med*, 2005, 7(4): 251-263.

2. Afonso Lopes L, Benador D, Wacker P, et al. Turner's syndrome and hypogonadotrophic hypogonadism: thalassemia major and hemochromatosis[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1995, 8(1): 73-77.
3. 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 487-492.
4. LI Hui, JI Chengye, ZONG Xinnan, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2009, 47(7): 487-492.
5. Anner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents [J]. *Arch Dis Child*. 1970, 45: 755-762.
6. Chang P, Tsai WY, Hou JW, et al. Autoimmune thyroiditis in children with Turner syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2000, 99(11): 823-826.
7. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1062-1070.
8. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3516-3520.
9. Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, et al. Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(5): 889-896.
10. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2): 769-775.
11. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3): 658-666.
12. Cario H, Holl RW, Debatin KM, et al. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test[J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(3): 139-146.

本文引用: 赵蕾, 周建博, 李如强, 土旭东, 丁竹, 杨金奎. 特纳综合征合并1型糖尿病、桥本氏甲状腺炎及地中海贫血1例[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1818-1822. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.038

Cite this article as: ZHAO Lei, ZHOU Jianbo, LI Ruqiang, TU Xudong, DING Zhu, YANG Jinkui. Turner syndrome combined with type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and thalassemia: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1818-1822. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.038