

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.018  
文章编号: 1005-8982(2020)02-0095-04

## Turner 综合征垂体 MRI 特征 及与激素、染色体的关系

李蕾<sup>1</sup>, 陈志红<sup>2</sup>, 李志勇<sup>1</sup>, 杨洪秀<sup>3</sup>, 牟素萍<sup>1</sup>

(1. 潍坊市人民医院 小儿内科, 山东 潍坊 261000; 2. 青岛大学附属医院 神经内分泌儿科, 山东 青岛 266003; 3. 青岛市妇女儿童医院 内分泌代谢科, 山东 青岛 266011)

**摘要:目的** 分析 Turner 综合征患儿的垂体磁共振成像(MRI)表现特征及与相关激素、染色体的关系, 探讨垂体改变的原因。**方法** 选取2010年6月—2018年6月于青岛大学附属医院神经内分泌儿科诊治的43例 Turner 综合征患儿, 回顾性分析垂体MRI大小与相关激素、染色体的相关性。**结果** 患儿垂体MRI多见垂体正常(22例, 51.2%)和垂体增大(18例, 41.9%); 垂体正常组促卵泡激素、黄体生成素低于垂体增大组( $P < 0.05$ ), 雌二醇高于垂体增大组( $P < 0.05$ )。**结论** 部分 Turner 综合征患儿垂体形态异常, 主要表现为垂体增大, 可能与靶腺(卵巢)功能低下引起负反馈抑制作用减弱, 导致垂体代偿性增生有关。

**关键词:** Turner 综合征 / 综合征; 磁共振成像; 垂体

**中图分类号:** R596.1

**文献标识码:** A

## Correlation analysis of pituitary gland MRI with hormone and chromosome in Turner syndrome

Lei Li<sup>1</sup>, Zhi-hong Chen<sup>2</sup>, Zhi-yong Li<sup>1</sup>, Hong-xiu Yang<sup>3</sup>, Su-ping Mu<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Neuroendocrinology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China; 3. Department of Endocrinology, Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266011, China)

**Abstract: Objective** To analyze the MRI features of pituitary in children with Turner's syndrome and the relationship with related hormones and chromosomes, and to explore the causes of pituitary changes. **Methods** Totally 43 children aged 7 to 18 years with Turner syndrome were selected from the Affiliated Hospital of Qingdao university from June 2010 to June 2018. Retrospective analysis of the correlation between MRI size of pituitary gland and both related hormones and chromosomes was performed. **Results** Most of the patients with pituitary MRI showed normal pituitary (22 cases, 51.2%) and enlarged pituitary (18 cases, 41.9%); the levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the normal pituitary group were lower than those in the enlarged pituitary group ( $P < 0.05$ ), and estradiol was higher than those in the enlarged pituitary group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Some children with Turner's syndrome have abnormal pituitary morphology, mainly manifested as pituitary enlargement, which may be related to the compensatory hyperplasia of pituitary due to the decrease of negative feedback inhibition caused by the low function of target gland (ovary).

**Keywords:** turner syndrome; magnetic resonance imaging; pituitary gland

收稿日期: 2019-07-30

[通信作者] 陈志红, Email: chchch96@sina.com; Tel: 13305320949

Turner 综合征又称先天性卵巢发育不全综合征, 由于体细胞中一条 X 染色体部分或完全缺失、或者结构异常所致。大部分 Turner 综合征患儿由于身材矮小就诊, 常规垂体磁共振成像 (MRI) 发现部分有形态学异常。近年来, 研究多探讨 Turner 综合征染色体核型异常与卵巢发育不全、激素异常及身材矮小的关系, 而 Turner 综合征垂体形态改变鲜见报道<sup>[1]</sup>。本文回顾性分析 43 例 Turner 综合征患儿垂体 MRI 影像学特征, 结合相关激素及染色体核型, 探讨 Turner 综合征垂体形态改变的机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2010 年 6 月—2018 年 6 月于青岛大学附属医院儿科诊治的 43 例 Turner 综合征患儿。均为女性, 年龄 7 ~ 18 岁, 平均 12.3 岁。纳入标准<sup>[2]</sup>: ①身材矮小, 身高低于同龄女孩第 5 百分位甚至第 3 百分位, 生长速率慢 (<5 cm/年); ②临床表现为躯体形态异常, 颈短 (蹼), 后发际低, 盾形胸, 乳头间距宽, 肘外翻, 多痣。婴儿期手、足背浮肿, 颈部皮肤松弛; ③智能发育多数正常; ④性征发育障碍, 外生殖器呈幼稚型, 原发性闭经等; ⑤染色体核型分析 X 染色体缺失或结构异常, 最常见为 45, XO (单体型) 或 45, X0/46, XX (嵌合体型) 等变异型。

### 1.2 实验室检查

患儿均行染色体检查, 性激素测定包括促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2), 甲状腺功能测定包括促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素 (FT<sub>4</sub>), 可乐定联合胰岛素生长激素 (GH) 激发试验: GH 峰值 <10 μg/L 为 GH 缺乏、≥ 10 μg/L 为 GH 不缺乏。43 例患儿中 24 例予 GH 治疗, 其中垂体缩小 1 例和垂体增大 6 例予 GH 随访治疗 9 ~ 12 个月; 6 例垂体增大 Turner 综合征患儿因年龄 >12 岁, 没有进行 GH 治疗, 给予雌激素治疗。

### 1.3 影像学检查

患儿均行垂体 MRI 扫描, 于青岛大学附属医院放射科完成。扫描采用美国 GE 公司的 Signa HDX 1.5T 超导 MR 成像系统, 头部线圈, 矢状 T1WI 序列 (TR 450 ms, TE 18 ms), 冠状 T1WI 序列 (TR 350 ms, TE

20 ms), 冠状 T2WI 序列 (TR 2 850 ms, TE 110 ms) 进行垂体平扫, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, 激励次数 2 次。垂体形态异常时行动态增强扫描, 静脉注射造影剂为马根维显 (德国拜耳医药保健有限公司), 剂量为 0.1 mmol/kg。采用快速自旋回波序列, 层厚 3 mm, 层间距 0.3 mm, 激励次数 2 次。

### 1.4 MRI 图像标准

测量垂体冠状面高度 (垂体中点垂直水平高距) 以评估垂体大小, 正常女性儿童 6 ~ <10 岁、10 ~ <15 岁和 15 ~ 18 岁冠状高度分别为 (3.89 ± 1.17)、(6.26 ± 2.29) 和 (7.09 ± 1.98) mm<sup>[3]</sup>。垂体高度小于或大于正常值限度认定为垂体缩小或增大。微腺瘤表现为垂体增大、信号不均匀, 增强扫描信号低于正常垂体并延迟强化。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿一般情况

患儿垂体 MRI 冠状面腺垂体平均高度 (6.41 ± 2.12) mm。22 例垂体正常患儿作为垂体正常组, 垂体形态异常患儿中 18 例垂体增大患儿作为垂体增大组, 其余垂体形态异常为微腺瘤 1 例和垂体缩小 2 例。1 例垂体微腺瘤患儿 GH 水平正常, TSH、FSH 及 LH 均升高, 2 例垂体缩小患儿伴有 GH 缺乏、TSH 降低。

### 2.2 两组患儿染色体、GH 及 TSH 比较

两组患儿染色体、GH 及 TSH 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

### 2.3 两组患儿甲状腺激素水平比较

两组患儿甲状腺激素水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

### 2.4 两组患儿性激素水平比较

两组患儿性激素水平比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。垂体正常组 FSH、LH 低于垂体增大组, E2 高于垂体增大组。见表 3。

## 2.5 随访情况

6例垂体增大和1例垂体缩小的Turner综合征患儿予GH治疗9~12个月后复查垂体MRI,垂体形态未见明显改变,无增大或缩小。6例垂体增大的

Turner综合征患儿予雌激素替代治疗9个月后,复查垂体形态恢复正常。1例垂体微腺瘤患儿因为没有头痛、视力改变和肿瘤压迫邻近组织症状,没有进行干预治疗,给予长期定期随访。

表1 两组染色体、GH及TSH比较 例

组别	n	染色体		GH		TSH		
		单体型	非单体型	缺乏	不缺乏	升高	正常	降低
垂体增大组	18	12	6	4	14	6	10	2
垂体正常组	22	12	10	6	16	6	12	4
$\chi^2$ 值		0.606		0.135		0.453		
P 值		0.436		0.714		0.797		

表2 两组甲状腺激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TSH/( $\mu$ IU/ml)	FT <sub>3</sub> /(pmol/L)	FT <sub>4</sub> /(pmol/L)
垂体增大组	18	5.54 $\pm$ 1.71	4.40 $\pm$ 1.08	14.91 $\pm$ 3.00
垂体正常组	22	5.21 $\pm$ 2.00	4.65 $\pm$ 0.93	14.88 $\pm$ 2.91
t 值		0.558	0.801	0.031
P 值		0.580	0.428	0.975

表3 两组性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FSH/(mIU/ml)	LH/(mIU/ml)	E2/(pg/ml)
垂体增大组	18	43.76 $\pm$ 8.85	32.37 $\pm$ 7.03	5.42 $\pm$ 2.10
垂体正常组	22	30.43 $\pm$ 5.40	22.92 $\pm$ 2.25	7.42 $\pm$ 1.24
t 值		3.584	3.443	2.555
P 值		0.006	0.011	0.021

## 3 讨论

Turner综合征主要临床特征为女性表型、身材矮小、性幼稚及其他畸形(心血管、肾脏)等,在活产女婴中发病率为0.04%,典型染色体核型为45,XO,亦可呈各种嵌合型和染色体结构异常<sup>[4]</sup>。对染色体异常与临床症状相关性研究发现,具有典型临床特征的Turner综合征患儿染色体异常多为45,XO单体型<sup>[5]</sup>。嵌合体型因有正常细胞系存在,通常临床症状较单体型轻,临床症状根据其嵌合比例而表现出不同严重程度。临床表现与染色体异常部位有关,染色体短臂(Xp)缺失常伴有SHOX基因缺失,常表现为矮身材及骨骼异常,长臂(Xq)基因缺失常表现为原发性或继发性闭经甚至卵巢功能早衰<sup>[6]</sup>。而染色体异常与垂体形态相关性尚无研究。本研究发现垂体形态改变与染色体单体型和嵌合型无相关性,但由于Turner综合

征核型复杂多样,可表现为结构异常(缺失、插入、移位、等臂及环状等),尚需系统性、大样本研究以证实。

有研究表明,Turner综合征儿童期和青春期最常见异常表型为身材矮小,常不伴GH缺乏,但GH治疗对改善身高有效<sup>[7-8]</sup>。本研究患儿均身材矮小,原发性GH缺乏的垂体MRI主要表现为垂体萎缩变小、垂体发育差。2例垂体缩小Turner综合征伴有GH缺乏、TSH降低,笔者推测垂体发育不良可能影响其分泌功能,导致GH和TSH的分泌不足。此外,在随访中,6例垂体MRI表现为垂体增大患儿予GH治疗9~12个月后复查垂体MRI,垂体形态未见明显增大或缩小。由此推断GH缺乏不是影响Turner综合征垂体改变的主要因素。

有文献报道,Turner综合征合并甲状腺功能异常的发病率较高,合并甲状腺功能减退症(简称甲减)的发病率高于合并合并甲状腺功能亢进症<sup>[9]</sup>。Turner综合征合并自身免疫性甲状腺病的发病率也很高,20%的Turner综合征患儿甲状腺自身抗体阳性,13岁后自身抗体阳性和甲减的发病率急剧升高,可达41%,自身免疫性甲状腺病(如桥本氏甲状腺炎)是导致Turner综合征甲减的主要原因<sup>[10-11]</sup>。本研究21例患儿TSH异常,理论上,甲减患儿因T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>分泌过少或自身抗体破坏过多,负反馈作用减弱,导致下丘脑促甲状腺素释放激素分泌增多,刺激腺垂体TSH分泌增加,可引起垂体增生。本研究垂体异常者主要为垂体增大,垂体增大组与垂体正常组的TSH比较,差异无统计学意义,由此推断Turner综合征垂体增大由单纯TSH升高所致的可能性不大。

Turner综合征由于缺乏完整的2条X染色体,卵巢滤泡在胎儿娩出前即开始退化,卵巢组织大部分纤

维化, 几乎无生殖细胞或滤泡, 妊娠后随年龄增长, 卵巢呈纤维条索状结缔组织, 基本上不产生或只产生少量 E2, 低浓度的 E2 对垂体的反馈抑制作用减弱, 导致 FSH、LH 升高<sup>[12]</sup>。本研究显示, 垂体增大组 E2 水平低于垂体正常组, 而 FSH、LH 高于垂体正常组。笔者分析, 垂体增大组 E2 水平明显降低, 因而对腺垂体的抑制作用减弱, 导致促性腺激素细胞(嗜碱性细胞)增殖、增生, 腺垂体形态增大, 进而使促性腺激素水平升高。本研究随访发现, 6 例 Turner 综合征儿童垂体 MRI 表现为垂体增大, 予雌激素替代治疗 9 个月后, 复查垂体恢复正常, 证实了这个观点。因此, 笔者推测垂体形态增大可能与靶腺(卵巢)功能低下, 引起负反馈抑制作用减弱, 导致垂体代偿性增生有关。

综上所述, 腺垂体分泌多种激素, 包括 GH、TSH、LH 及 FSH 等, 并接受多种靶腺激素(T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及 E2 等)负反馈调节, 参与人体复杂的内分泌代谢。Turner 综合征垂体形态改变与单纯 TSH 变化或 GH 缺乏相关性不大, 可能与卵巢功能低下引起负反馈抑制作用减弱, 导致垂体代偿性增生有关。

#### 参 考 文 献:

- [1] 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, 25(6): 42-43.
- [2] SHANKAR R K, BACKELJAUW P F. Current best practice in the management of Turner syndrome[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018, 9(1): 33-40.
- [3] KARA Ö, ESEN I, TEPE D, et al. Relevance of pituitary gland magnetic resonance imaging results with clinical and laboratory findings in growth hormone deficiency[J]. Meltem Tayfun Med Sci Monit, 2018, 24: 9473-9478.
- [4] PAOLUCCI D G, BAMBIA V. Turner syndrome: care of the patient: birth to late adolescence[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2017, 14(2): 454-461.
- [5] BUCERZAN S, MICLEA D, POPP R, et al. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study)[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 613-622.
- [6] CHEN X, WANG X, DONG G, et al. Clinical features of girls with short stature among inv(9),Turner(45,X)and control individuals[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(4): 431-436.
- [7] ZELINSKA N, SHEVCHENKO I, GLOBA E. Nationwide study of turner syndrome in ukrainian children: prevalence, genetic variants and phenotypic features[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10(3): 256-263.
- [8] LI P, CHENG F, XIU L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis[J]. Endocr Connect, 2018, 7(4): 573-583.
- [9] AVERSA T, GALLIZZI R, SALZANO G, et al. Atypical phenotypic aspects of autoimmune thyroid disorders in young patients with Turner syndrome[J]. Ital J Pediatr, 2018, 44(17): 1186-1198.
- [10] MOHAMED S O O, ELKHIDIR I H E, ABUZIED A I H, et al. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(29): 842-855.
- [11] ZĄBCZYŃSKA M, KOZŁOWSKA K, POCHĘĆ E. Glycosylation in the thyroid gland: vital aspects of glycoprotein function in thyrocyte physiology and thyroid disorders[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2792-2798.
- [12] CARPINI S, CARVALHO A B, de LEMOS-MARINI S H V, et al. FSH may be a useful tool to allow early diagnosis of Turner syndrome[J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18: 1186-1194.

(李科 编辑)