

成人 Silver-Russell 综合征 1 例并文献复习

卢佩颖^{1,2}, 谷 卫¹, 庞晓虹¹, 单鹏飞¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院内分泌科, 浙江 杭州 310009

2. 浙江医院分院内科, 浙江 杭州 310030

[摘 要] Silver-Russell 综合征是罕见遗传性疾病, 临床表现异质性大, 故诊断困难。1 例成人女性 Silver-Russell 综合征患者, 以身材矮小、肢体不对称伴右侧肥胖、第五手指弯斜和髋关节脱位为主要临床表现, 染色体检测提示(46, XX)。患者 10 岁时曾行右下肢延长手术。入院时肢体不对称伴右侧肥胖影响肢体功能, 入院后行右侧臀部和大腿整形术, 术后运动功能好转。

[关键词] 综合征; 染色体畸变; 染色体缺失; 染色体, 人, 7 对; 外科, 整形; 病例报告

[中图分类号] R58 **[文献标志码]** A

A rare case of Silver-Russell syndrome in adult and literature review

LU Pei-ying^{1,2}, GU Wei¹, PANG Xiao-hong¹, SHAN Peng-fei¹ (1. Department of Endocrinology, the Second Affiliate Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Internal Medicine, The Branch of Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, China)

Corresponding author: GU Wei, E-mail: 13605812001@163.com

[Abstract] Silver-Russell syndrome (SRS) is a rare genetic disorder with non-specific manifestations and severity, so that the clinical diagnosis of SRS remains difficult. We reported a 23-year-old female patient with SRS characterized with short body stature, asymmetry, obesity, fifth finger clinodactyly and dislocation of hip. The patient had a past history of lengthening operation on the right lower limb at the age of 10. Chromosome analysis revealed (46, XX). The patient was admitted due to severe asymmetry in low extremities caused by right-side obesity. After successful orthopedic surgery in the right hips and thighs the symptoms of patient were relieved.

[Key words] Syndrome; Chromosome aberrations; Chromosome deletion; Chromosomes, human, pair 7; Surgery, plastic; Case reports

收稿日期: 2014-11-06 接受日期: 2015-01-02

第一作者: 卢佩颖(1979-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事内分泌科工作; E-mail: lupy007@sina.com; http://orcid.org/0000-0001-9009-3164

通讯作者: 谷 卫(1957-), 女, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事内分泌代谢疾病临床研究; E-mail: 13605812001@163.com; http://orcid.org/0000-0003-0265-588X

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(3):335-338.]

Silver-Russell 综合征(Silver-Russell syndrome, SRS)是一组以宫内生长受限及出生后生长迟缓、特征性面容、骨骼不对称、先天性小指侧弯以及其他一些较不恒定的临床特征为表现的疾病。患者智力多正常,少数患儿有运动认知发育落后及学习障碍。该病主要由 7 号染色体母源性单亲二倍体(maternal uniparental disomy for chromosome 7, mUPD7)及染色体 11p15 印记基因表达异常所致。国内有儿童病例合并低体质量报道,鲜有成人报道。本文分析 1 例成人 SRS 合并肥胖患者的临床特点并进行文献复习,旨在提高对 SRS 的发病机制和临床特点的认识。

1 病历摘要

患者女性,23 岁,因“右侧肢体发育异常 20 余年”于 2011 年 8 月 4 日入院。患者 20 余年前出现右侧上下肢较左侧短,逐渐出现右足较左足肥厚,右手较左手小,右侧上下肢较左侧粗大,身材矮于同龄儿童,智力无明显低下。13 年前曾至北京某医院行“右下肢延长术”(具体诊断不详),术后右下肢仍较左侧短,右足跛行。近几年患者右上臂和右侧臀部明显肿大,影响功能,曾就诊于国内多家医院。患者出生时颜面和四肢青紫,阿普加(Apgar)评分不详,出生时体质量约 3 kg,身长 47 cm,无喂养困难,1 周岁余站立异常不能行走,在当地医院诊断为“髋关节脱位”,复位后行走改善。

家族史:母亲孕期健康,无药物服用及放射线接触史,父亲体健,非近亲结婚。患者体检结果:体温 37.3℃,脉率 88 次/min,呼吸 20 次/min,血压 113/85 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),身高 148 cm,体质量 79 kg,体质量指数 36.07 kg/m²,腰围 95 cm,臀围 120 cm,右上臂臂围 38 cm,左上臂臂围 24 cm;右大腿腿围 79 cm,左大腿腿围 50 cm;右小腿腿围 49 cm,左小腿腿围 37 cm;右腿长 77 cm,左腿长 80 cm;右上肢长 57 cm,左上肢长 65 cm。神志清,精神可。头围正常,前额不阔,无明显小三角脸及小而窄的下巴。双侧腋下无毛,双肺呼吸音清,未闻及干、湿啰音,心率 88 次/min,心律齐,未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,右侧上腹部较左侧肥

厚,阴毛稀少,右侧外阴部较左侧肥厚,右手第五指向内侧弯斜,右脚较左脚宽大,长度相同。SRS 临床评分见表 1。实验室检查:血常规、血糖、血脂、肝肾功能、电解质、甲状腺功能未见异常,性激素常规、生长激素及皮质醇水平与节律正常。子宫、卵巢及输卵管超声检查未见明显异常。X 线摄片示:胸腰段向右侧侧弯,腰 1、胸 12 椎体呈楔形变(图 1);双侧肢体形态不对称,右侧较对侧短,骨干相对较粗大,右尺桡骨远端局部骨皮质增厚,不光整,周围软组织明显肥厚;双手骨质未见明显异常,右侧第五指骨末节向内弯曲(图 2);右侧股骨发育短,右侧胫腓骨骨质密度增高伴右下肢软组织肿胀(图 3);核磁共振检查颅脑、颈椎(髓)平扫未见明显异常;下段胸椎终板毛糙不平,提示终板软骨炎,下段胸椎间盘膨出;右上臂皮下脂肪明显增厚;右侧大腿粗大,右侧大腿皮下脂肪明显增多。染色体检测结果(46,XX)。临床诊断:SRS。

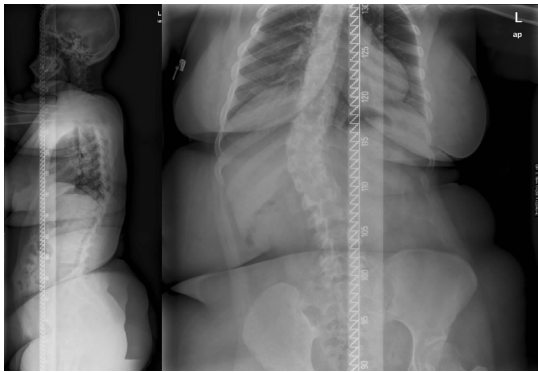
表 1 患者 SRS 临床评分

Table 1 Clinical Silver-Russell syndrome (SRS) score

指 标	积 分
出生时指标	
体质量≤第 10 百分位	1
身长≤第 10 百分位	1
头颅相对偏大	1
出生后成长状况	
无追赶生长;身长≤第 3 百分位	1
正常头围;枕额径在第 3~97 百分位之间	1
认知发育正常	1
不对称性	
面部/躯干/四肢	3
面部特征	
三角形脸	1
高前额/方颅	1
其他:如小下颌、薄嘴唇、口角下垂、前囟晚闭合	1
其他特征	
小指尖向内侧弯	1
生殖器异常(如男孩隐睾、尿道下裂,女孩阴道脱垂)	1
其他:如中间指节缩短、并趾、腹股沟疝、色素改变——牛奶咖啡斑	1
积分合计	15

2 讨 论

SRS 是一种临床和遗传异质性疾病,一般无



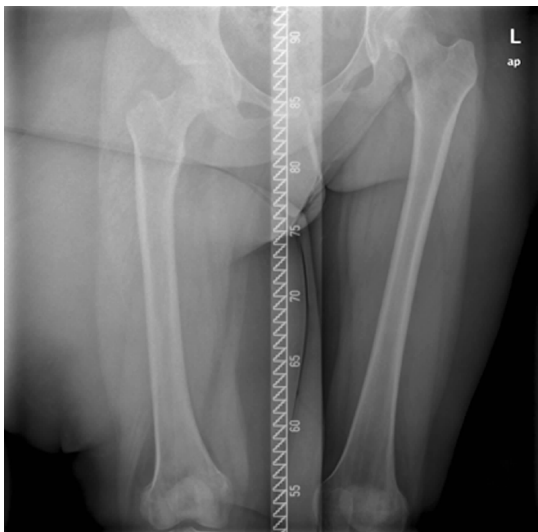
胸腰段向右侧侧弯,腰1、胸12椎体呈楔形变。
图1 患者脊椎正侧位 X 线摄片

Fig.1 The spine X-ray film of the SRS patient



右侧第五指骨末节向内弯曲。
图2 双手指 X 线摄片

Fig.2 The X-ray film of both hands of the SRS patient



双下肢长度不等,左侧股骨较右侧长,右侧髋关节间隙狭窄,右侧臀部和大腿软组织明显肥大。

图3 双下肢 X 线摄片

Fig.3 The X-ray film of both lower limbs of the SRS patient

家族史,在西方国家的发生率为 1/3 000 ~ 1/100 000,无性别差异^[1]。国内尚无发病率统计,儿童报道数十例,男性病例多见,其原因可能与大部分患者以身材矮小就医,而男性对身高要求高有关^[2]。SRS 发病的分子生物学机制未完全阐明,主要原因是染色体异常。38% ~ 64% 为染色体 11p15 印迹控制区 1(ICR1)低甲基化,5% ~ 15% 为 mUPD7,其他异常包括 11p15 (n = 15) 二倍体,12q14 缺失、环状 15 号染色体、15qter 缺失以及罕见染色体异常^[3],少数患者未检测到染色体异常。mUPD7 可能导致抑制生长发育的母源性基因过度表达,或刺激生长发育的父源性基因低表达。染色体 11p15 包含一系列控制胎儿生长的印迹基因,受 ICR1(由 IGF2/H19 基因构成)和 ICR2(由 KCNQ10T1/CDKN1C 基因构成)调控。IGF2 是胎儿生长发育的重要促进因子,父源性 ICR1 低甲基化引起 IGF2 表达减少,导致胎儿生长发育迟缓。我国的 SRS 患者缺乏遗传和基因突变大样本的研究报道。朱铭强等^[4]对 16 例患儿进行染色体 11p15 印迹检测发现 8 例存在染色体 11p15 印迹缺陷,其中单纯 11p15 区 ICR1 去甲基化最多(6 例,占 37.5%)。该患者染色体为(46,XX),由于多种原因未完成基因印迹检查。

SRS 临床表现异质性高,症状轻重不一,对于不典型患者容易误诊。学者已提出多个评分诊断标准,如 1999 年 Price 等提出的诊断标准,其临床应用过于严格,导致 39% ICR1 低甲基化和 80% mUPD7 病例漏诊^[5]。所以 SRS 临床诊断标准宜宽松,临床诊断后应进一步行染色体检查。1994 年 Lai 等^[6]提出了 SRS 综合征诊断标准:(1) 出生时体质量低于正常平均值 2 个标准差;(2) 出生后身长及体质量低于同龄平均值 2 个标准差;(3) 身材成比例矮小,骨龄发育延迟;(4) 典型的脸部特征如宽阔的前额、小三角形脸和小而窄下巴;(5) 头围正常,由于患者常有宽阔突出的前额,常有假性脑积水现象;(6) 肢体不对称;(7) 其他有助于诊断的特征如第五手指弯斜、并指、牛奶咖啡斑、两手臂长度较身高短。如存在以上特征中的三点即可诊断。本例患者出生体质量正常低值,无特殊面容,成人 SRS 患者的面部特征不典型,这些因素使临床诊断更困难,也可能是导致本例患者诊断延迟的原因^[7]。但其身高低于平均值 2 个标准差、成比例身材矮小、肢体不对称、第

五手指弯斜、髌关节脱位,根据 Bartholdi 标准^[8]临床评分系统,该患者评分已超过 8 分(见表 1),符合 SRS 诊断。SRS 患者体质量多小于正常,该患者肥胖可能是由于长期摄入多和身体严重不对称导致活动减少有关。

SRS 没有特效治疗方法,需要儿科、内分泌科、营养科和骨科多学科联合评估治疗。身材矮小是 SRS 的一个重要特征,德国学者报道未经生长激素治疗的成人平均最终身高男性是 $(151.2 \pm 7.8) \text{ cm}$ (-3.7 标准差),女性是 $(139.9 \pm 9.0) \text{ cm}$ (-4.2 标准差)^[9]。儿童患者一旦诊断 SRS,就需要尽早评估是否进行生长激素治疗。有研究表明长期使用生长激素治疗能明显改善 SRS 患者的最终身高,经过中位数 9.8 年的生长激素治疗,26 例 SRS 患者的成人最终身高为平均身高 -1.3 标准差,开始治疗时身高越小效果越明显^[10],但总体疗效比其他小于胎龄儿要差。此外,不同染色体缺陷类型对生长激素反应存在差别,mUPD7 患儿比 11p15 缺陷患儿身高获益更多^[11]。该患者已成年,不考虑生长激素治疗。对于喂养困难儿童需要营养学家进行评估治疗。肢体不对称随年龄增大可能改善,尚无证据表明生长激素能够改善肢体不对称,部分患者需要骨科整形治疗。该患者入院前外院曾行右下肢延长术,入院后因右侧肢体明显肥大,影响功能,行右臀部和右大腿整形术。此外,患者肢体不对称,脊柱侧弯伴椎体楔形变,进一步有出现骨折、心肺功能异常可能,必要时考虑脊柱整形。

总之,由于 SRS 是一种遗传和临床显著异质性罕见疾病,特殊面容和身体不对称随着年龄增加有不同程度缓解,从而增加诊断难度。在临床中需要提高对本病的认识,对临床可疑病例进行染色体检查,早期诊断后多学科联合评估干预,早期开始生长激素治疗,能够改善患者成年后最终身高,提高生活质量。

参考文献

- [1] GALLI-TSINOPOULOU A, EMMANOUILIDOU E, KARAGIANNI P, et al. A female infant with Silver Russell syndrome, mesocardia and enlargement of the clitoris [J]. *Hormones (Athens)*, 2008, 7(1):77-81.
- [2] 黄书越,巩纯秀,赵 旸,等. 35 例 Silver-Russell 综合征临床特点分析总结[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014,30(2):119-122.
- [3] FOKSTUEN S, KOTZOT D. Chromosomal rearrangements in patients with clinical features of Silver-Russell syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2014,164A(6):1595-1605.
- [4] 朱铭强,巩纯秀,吴 迪,等. Silver-Russell 综合征 20 例临床及遗传学分析[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(3):216-220.
ZHU Ming-qiang, GONG Chun-xiu, WU Di, et al. Analysis of clinical and genetic characteristics of 20 cases of children with Silver Russell syndrome [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(3):216-220. (in Chinese)
- [5] WAKELING E L, AMERO S A, ALDERS M, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome [J]. *J Med Genet*, 2010, 47(11):760-768.
- [6] LAI K Y, SKUSE D, STANHOPE R, et al. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 1994,71(6):490-496.
- [7] BRUCE S, HANNULA-JOUPPI K, PELTONEN J, et al. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009,94(2):579-587.
- [8] BARTHOLDI D, KRAJEWSKA-WALASEK M, OUNAP K, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome(SRS):results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes [J]. *J Med Genet*, 2009,46(3):192-197.
- [9] WOLLMANN H A, KIRCHNER T, ENDERS H, et al. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients [J]. *Eur J Pediatr*, 1995,154(12):958-968.
- [10] TOUMBA M, ALBANESE A, AZCONA C, et al. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome [J]. *Horm Res Paediatr*, 2010,74(3):212-217.
- [11] BINDER G,SEIDEL A K,MARTIN D D, et al. The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(4):1402-1407.

[本文编辑 沈 敏 陈韶华]