

特纳综合征患者颌面部特征的临床意义

梁思宇¹, 陈 适², 王诗蕊¹, 潘周娴¹, 朱佳伟¹, 朱惠娟², 潘 慧^{2*}

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 1. 临床医学八年制;
2. 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

摘要:特纳综合征患者具有特征性的颌面部异常,与多种疾病相关,包括传导性听力丧失、喂养困难、睡眠呼吸暂停和发声异常等。特纳综合征颌面部特征可以通过头影测量学进行定量研究,还可以利用颌面部特征进行产前诊断。这些颌面部异常可能与X染色体上影响第一咽弓发育的基因相关,如SHOX;还可能与X染色体上影响组蛋白修饰的基因相关,如HDAC8。长期生长激素治疗对特纳综合征患者颌面发育具有改善作用,对下颌支的影响最明显,然而生长激素治疗不能使颌面部异常完全正常化。因其诊断价值、相关疾病风险和治疗可能,特纳综合征患者的异常颌面部特征应该引起更多的关注。

关键词:特纳综合征;颌面部;下颌;缩颌;高腭弓

中图分类号:R725.8 文献标志码:A

Clinical value of maxillofacial characteristics in Turner syndrome patients

LIANG Si-yu¹, CHEN Shi², WANG Shi-rui¹, PAN Zhou-xian¹, ZHU Jia-wei¹, ZHU Hui-juan², PAN Hui^{2*}

(1. Eight-year Program of Clinical Medicine; 2. Department of Endocrinology, Endocrine Key Laboratory of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Turner syndrome has characteristic maxillofacial abnormalities associated with a variety of diseases, including conductive hearing loss, feeding difficulties, sleep apnea, and vocal abnormalities. The maxillofacial characters of Turner syndrome can be quantitatively studied by cephalometric study. Prenatal diagnosis can also be performed by maxillofacial abnormalities. These abnormalities may be related to genes affecting the development of the first pharyngeal arch on the X chromosome, such as SHOX; may also be associated with genes on the X chromosome that affect histone modifications, such as HDAC8. Long-term growth hormone therapy has an enhanced effect on craniofacial development in patients with Turner syndrome, and a significant improvement on mandibular growth. However, growth hormone therapy can not completely normalize maxillofacial abnormalities. Maxillofacial abnormalities in patients with Turner syndrome should draw more attention due to its diagnostic value, associated disease risk and treatable potential.

Key words: Turner syndrome; maxillofacial; micrognathia; retrognathia; high arched palate

收稿日期:2019-04-01 修回日期:2019-09-04

基金项目:北京协和医学院大学生创新训练计划(2018zlgc0647,2018zlgc0621);北京协和医学院青年教师培训项目(2014zlgc0721);北京协和医学院教学改革项目(2014zlgc0141)

*通信作者(corresponding author):panhui20111111@163.com

1 流行率

特纳综合征(Turner syndrome)患者具有特征性面容。典型的面部异常有小颌、缩颌、高腭弓、嘴角下斜、低位耳、后旋耳、短颈、蹠颈、眼睑下斜、斜视、内眦赘皮和三角脸等。这些异常于1938年被首次报道,其中与颌部密切相关的异常是小颌、缩颌、高腭弓和嘴角下斜。

不同研究对这些颌面部异常的流行率描述差异很大。在一份110例特纳综合征患者的研究中发现76%的患者有高腭弓,60%的患者小颌^[1]。2000年另一项81例特纳综合征患者的研究中发现高腭弓出现在71%的患者中,缩颌出现在55%的患者中^[2]。2016年报道20例45,X患者中70%有高腭弓、25%小颌、20%嘴角下斜、15%牙拥挤和10%缩颌;在20例45,X/46,XX患者中70%有高腭弓、20%小颌、5%嘴角下斜、15%牙拥挤和35%缩颌^[3]。

头影测量学可以对颌面部特征进行定量研究。通常使用超声(胎儿)和X线照相测量固定的测量点,比较特纳患者和健康人之间的差异,从而评估其异常的程度。不同研究均发现特纳患者表现出后颅底长度缩短、颅底角增大、下颌骨长度缩短、颌骨后退和面部骨骼离散等特征^[4-5],这些特征可能为小颌、缩颌等颌面部异常提供解剖学证据,并可定量研究颌面部异常的程度。

2 危害

特纳综合征患者的颌面部异常与多种疾病的出现相关,包括传导性听力丧失、喂养困难、睡眠呼吸暂停和发声异常等。这些疾病的流行率与确诊时患者的年龄有关。通过研究患者确诊时所出现的临床症状,发现在婴儿期确诊的特纳综合征患者中94%出现反复性中耳炎,56%出现喂养困难,33%出现阻塞性睡眠呼吸暂停;儿童期确诊的特纳综合征患者中71%出现反复性中耳炎,43%出现喂养困难,35%出现阻塞性睡眠呼吸暂停;青春期确诊的特纳综合征患者中73%出现反复性中耳炎、14%出现喂养困难和10%出现阻塞性睡眠呼吸暂停^[2]。

听力问题在各年龄段确诊患者中都属于最普遍的临床症状之一,传导性听力丧失的出现与窄高腭弓($P<0.05$)、小颌($P<0.01$)显著相关^[6]。传导性

听力丧失与反复性中耳炎的出现可能是由于第一咽弓和第二咽弓的发育受到影响,导致与之相关的解剖学结构发育异常,使得听力问题在具有颌面部异常患者身上表现更为明显;可能符合这种猜测的有在第一和第二咽弓上均高表达的矮小同源盒(short stature homeobox, SHOX)基因^[7]。

小颌、缩颌与咽喉道空间狭窄相关,而后者可能会引起喂养困难和睡眠呼吸暂停^[8]。特纳患者所有描述咽喉道空间的6个咽部测量距离均比健康人小,而软腭比健康人更短且更厚,最厚处厚度显著高于同年龄健康人^[9]。尽管咽喉的发育相比于面部发育而言比较独立,咽喉的三维结构与骨骼并没有直接联系,但有研究表明,下气道的空间与颌面部的前后位置相关^[10],并且在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中,缩颌是典型的相关颅面部特征。而且,因其与特纳综合征患者的高血压症状相关,睡眠呼吸暂停受到越来越多研究的重视。

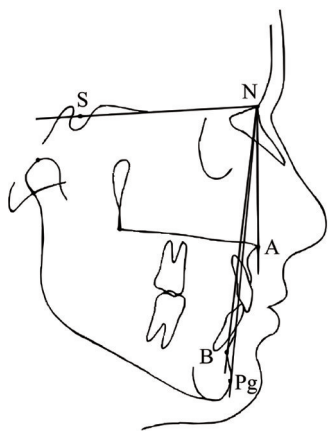
特纳综合征患者发声异常只在青春期之后才出现,并且在表现出小颌($OR=6.0$; 95% $CI:1.6\sim22.3$)和听力异常($OR=8.6$; 95% $CI:1.7\sim43.1$)的患者中出现频率更高^[11]。

3 诊断

在胎儿妊娠期的第4~6个月时,特纳患儿的颌面部空间已显著小于正常胎儿,据此有望对特纳综合征进行出生前诊断。使用超声测量正中矢状面的上颌骨腹面最前端到最后端的直线距离,发现347例健康胎儿平均上颌骨长度为1.8 cm,而非整倍体胎儿显著低于整倍体胎儿,其中特纳综合征患儿的平均上颌骨长度为1.6 cm, Z 值为 -0.55 ^[12]。使用超声测量特纳患儿正中矢状面的蝶骨最前缘和额骨下缘之间的距离,发现健康胎儿为1.3 cm,而特纳患儿为1.0 cm, Z 值为 -0.77 ^[13]。平均上颌骨长度、蝶骨和额骨之间的距离都反映了颅前部的深度,也就是颌部的发育空间。

在对出生后女性进行诊断的过程中,颌面部特征是非常重要的辅助诊断指标,而且对年龄小的患者诊断意义较大。在婴儿期确诊的特纳综合征患者中84%表现出高腭弓,67%表现出缩颌;儿童期确诊的特纳综合征患者中70%表现出高腭弓,56%表现出缩颌;青春期确诊的特纳综合征患者中53%表现

出高腭弓,36%表现出缩颌^[2]。这说明颌面部特征有助于早期诊断,主要方法包括头影测量和颌部模型构建。图1显示在头影测量中所用到的主要标志点。使用头影测量,发现特纳综合征患者上下颌均有明显的后退,21例年龄均在18岁以上、平均年龄为36岁的特纳综合征患者,标志上颌后退程度的S-N-A为80.3度,标志下颌后退程度的S-N-B为77.0度,标识颏前后相对位置的S-N-Pg为78.9度,而在健康的31岁的女性中,S-N-A、S-N-B和S-N-Pg分别为83.2、81.5和83.0度^[14]。构建上下颌模型也发现了缩颌现象^[15-16],以两犬齿中点为颌前部和后部的分界点,发现特纳综合征患者上下颌的后部和下颌的周长都小于健康人^[16]。



The Sella (S) point is the midpoint of sella turcica; the Nasion (N) point is the most anterior point on frontonasal suture; the point A is the most concave point of anterior maxilla, and the B point is the most concave point on mandibular symphysis; the Pogonion (Pg) point is the most anterior point on the mandible in the midline; S-N-A point angle (S-N-A) indicates whether or not the maxilla is normal, prognathic, or retrognathic; sella-nasion-B point angle (S-N-B) indicates whether or not the mandible is normal, prognathic, or retrognathic; sella-nasion-pogonion point angle (S-N-Pg) indicates the relative position of mandible in the midline

图1 头影测量评估颌面部特征常用标志点和标识角
Fig 1 Commonly used landmarks and marking angles in cephalometric analysis for measuring maxillofacial features

4 发病机制

特纳综合征的特征性颌面部异常与胚胎发育的

时序相关。颌面部形成的关键时期在第4~8周,是颌面部发育异常出现的主要阶段。第4周在口凹周围出现面部原基,其中上颌突和下颌突来自于第一咽弓。左、右下颌突向中间生长并与第5周融合,形成下颌和下唇;左、右上颌突也向中间生长,在第6~7周分别与内侧鼻突和外侧鼻突相融合,形成眼眶的侧壁和底部、颧骨和上颌的大部分和上唇的外侧部;随后上颌突和下颌突的外侧部逐渐融合,形成颊,口裂也变小。神经嵴细胞的迁移和扩增产生了上颌突和下颌突。虽然神经嵴细胞可能在迁移过程中接收到模式信号,但模式形成所需的大部分信号来自神经嵴细胞在抵达目的地后收到的信号,包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, Bmps)、Wnt信号(wingless/integrated signal)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)和内皮素1(endothelin 1, Edn1)等。

特纳综合征颌面部异常可能与X染色体上影响第一咽弓发育的基因相关,SHOX基因位于Xp22.33,在第一和第二咽弓上均高表达,SHOX的单倍剂量不足导致特纳综合征矮小身材表型^[7]。但也有研究认为,SHOX剂量效应引起骨骼中间部分的异常,在特纳综合征中不存在或罕见;而特纳综合征中包括颌面部在内的常见的其他骨骼异常,主要是由扩张性淋巴管和淋巴水肿对发育中的骨骼组织的压迫效应造成的^[17]。

特纳综合征颌面部异常还可能与X染色体上影响组蛋白修饰的基因相关。X染色体的p臂对上颌和下颌的长度都有明显影响^[5]。进一步研究将其定位在Xp11.2-p22.1上^[18],此处有组蛋白去乙酰化酶8(histone deacetylase 8, HDAC8)基因,在组蛋白去乙酰化过程中发挥重要作用,其缺失会造成家族遗传性颅面部畸形和智力障碍,敲除后发现HDAC8专门控制颅骨的形状,其缺失会出现明显的颅骨骨化缺损^[19]。

考虑到特纳综合征的全身影响,也有一种猜想认为,由于染色体畸变本身导致细胞周期延长,而在发育的关键时期导致时间窗相对缩短,所以引起了一系列发育异常^[20]。

5 治疗

生长激素对颌面部异常有一定改善效果,但不

能完全使之恢复正常^[21]。对 19 例年龄在 8.7~16.5 岁的特纳患者进行为期 2 年的重组生长激素治疗后发现,与未经治疗的患者相比,上颌骨长度没有明显变化,但是上颌骨前端和后端与蝶鞍之间的距离变长,下颌骨的高度增加,但水平长度没有明显变化^[22]。这说明在生长激素治疗之后,下颌骨受生长激素的影响比上颌骨大^[23]。出现这种情况的原因可能是生长激素加快了下颌髁突的生长,使得下颌支的高度增加^[24]。生长激素对颌面部的后退可能没有改善作用。研究表明在生长激素治疗之后,上下颌出现了后位生长的趋势^[24]。总体而言,生长激素治疗能够加快颌面部的生长速度,但不能完全克服染色体缺陷对面部特征的影响^[21-22]。

对特纳患者的正畸治疗存在一定风险。由于短颌和颌面部异常,特纳患者正畸手术麻醉的风险和并发症可能性高;而且在气管插管时,由于气管较短且分叉点较高,可能在术中出现支气管插管和意外的气管内拔管^[25]。

但是正畸手术对改善颌面部异常效果可观,并能够保持。在一个两期正畸治疗的病例中,在经过固定矫正器矫正治疗后,患者的深咬和磨牙关系被纠正,腭弓加宽,面部轮廓角、鼻唇角和上唇突出也得到改善,并且在术后仍保持良好^[26]。正畸不仅能

改善特纳患者的磨牙关系,更重要的是改善了患者的面部平衡。面部美观的提高能够缓解患者的社交状况。

6 总结

特纳综合征患者具有特征性面容。不同研究对这些颌面部异常的流行率描述差异很大。特纳综合征患者的颌面部异常与多种疾病的出现相关,包括传导性听力丧失、喂养困难、睡眠呼吸暂停和发声异常等。颌面部特征可以通过头影测量学进行定量研究,还可以利用颌面部特征进行产前诊断。特纳综合征颌面部异常可能与 X 染色体上影响第一咽弓发育的基因相关,如 SHOX;还可能与 X 染色体上影响组蛋白修饰的基因相关,如 HDAC8。长期生长激素治疗对特纳综合征患者颌面发育具有正向影响,对下颌支影响最大,然而不能补偿 X 染色体缺陷并使颌面特征正常化。尽管特纳患者的正畸手术风险高于常人,但是正畸手术对改善颌面部的异常还是有着非常可观的作用。

因其诊断价值、相关疾病风险和治疗可能,特纳综合征患者的异常颌面部特征应该引起更多的关注。

参考文献:

- [1] Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome [J]. *Hum Genet*, 1976, 35:35-49.
- [2] Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome; proposed guidelines for change [J]. *J Pediatr*, 2000, 137:455-459.
- [3] Miguel-Neto J, Carvalho AB, Marques-de-Faria AP, *et al.* New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29:475-479.
- [4] Perkiomaki MR, Kyrkanides S, Niinimaa A, *et al.* The relationship of distinct craniofacial features between Turner syndrome females and their parents [J]. *Eur J Orthod*, 2005, 27:48-52.
- [5] Rizell S, Barrenäs ML, Andlin-Sobocki A, *et al.* 45,X/46,XX karyotype mitigates the aberrant craniofacial morphology in Turner syndrome [J]. *Eur J Orthod*, 2013, 35:467-474.
- [6] Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, *et al.* Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31:779-783.
- [7] Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, *et al.* The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9:695-702.
- [8] Ishiguro K, Kobayashi T, Kitamura N, *et al.* Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107:343-349.

- [9] Eklund M, Kotilainen J, Evälahti M, *et al.* Cephalometric analysis of pharyngeal airway space dimensions in Turner syndrome[J]. *Eur J Orthod*, 2012, 34:219-225.
- [10] Grauer D, Cevidanes LS, Styner MA, *et al.* Pharyngeal airway volume and shape from cone-beam computed tomography: relationship to facial morphology [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2009, 136:805-814.
- [11] Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K, *et al.* Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118:1125-1130.
- [12] Hoopmann M, Sonek J, Goldschmid D, *et al.* Maxillary length in euploid and aneuploid fetuses[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295:331-336.
- [13] Abele H, Sonek J, Goldschmid D, *et al.* Sphenofrontal distance in euploid and aneuploid fetuses[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50:187-191.
- [14] Svanberg C, Norevall LI, Ekman B, *et al.* Cephalometric analysis of adults with Turner syndrome[J]. *Swed Dent J*, 2016, 40:33-41.
- [15] Thilander B. Dentoalveolar development in subjects with normal occlusion; a longitudinal study between the ages of 5 and 31 years[J]. *Eur J Orthod*, 2009, 31:109-120.
- [16] Rizell S, Barrenäs ML, Andlin-Sobocki A, *et al.* Palatal height and dental arch dimensions in Turner syndrome karyotypes[J]. *Eur J Orthod*, 2013, 35:841-847.
- [17] Ogata T, Muroya K, Sasaki G, *et al.* SHOX nullizygosity and haploinsufficiency in a Japanese family: implication for the development of Turner skeletal features[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:1390-1394.
- [18] Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, *et al.* Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63:1757-1766.
- [19] Harakalova M, van den Boogaard MJ, Sinke R, *et al.* X-exome sequencing identifies a HDAC8 variant in a large pedigree with X-linked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face[J]. *J Med Genet*, 2012, 49:539-543.
- [20] Barrenäs M, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome[J]. *Hear Res*, 2000, 144:21-28.
- [21] Juloski J, Dumančić J, Šćepan I, *et al.* Growth hormone positive effects on craniofacial complex in Turner syndrome[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 71:10-15.
- [22] Rongen-Westerlaken C, vd Born E, Prahl-Andersen B, *et al.* Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turner's syndrome [J]. *Acta Paediatr*, 1993, 82:364-368.
- [23] Simmons KE. Growth hormone and craniofacial changes: preliminary data from studies in Turner's syndrome [J]. *Pediatrics*, 1999, 104:1021-1024.
- [24] Juloski J, Glisic B, Sćepan I, *et al.* Ontogenetic changes of craniofacial complex in Turner syndrome patients treated with growth hormone [J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17:1563-1571.
- [25] Maranhão MV. Turner syndrome and anesthesia[J]. *Rev Bras Anestesiol*, 2008, 58:84-89.
- [26] Aristizábal JF, Smit RM. Two-phase orthodontic treatment in a patient with turner syndrome: an unusual case of deep bite[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2015, 52:e56-64.

作者更正

由本文作者撰写的“视黄醇酸受体拮抗剂 LE135 诱导大鼠骨髓间充质干细胞成软骨分化”一文发表于《基础医学与临床》2019年11月第39卷第11期第1631-1633页,其中的作者单位1和2的医院名称应为广州医科大学附属第一医院。特此补充更正。

第一作者:张姝江

通信作者:王瑛

2019-12-10