

Σύνδρομο Turner: σύγχρονες απόψεις

A. Τσιγγινού, Κ. Δημητρακάκης, C. Bondy*, A. Αντσακλής

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

*DEB, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Αλληλογραφία: Κων/νος Στεφανίδης, Μιχαλακοπούλου 152, Αθήνα 11527, Ελλάδα

Fax: + 30 210 7706988

E-mail: konstef@hol.gr

Περίληψη

Το σύνδρομο Turner (μονοσωμία X) είναι η μοναδική συμβατή με τη ζωή μονοσωμία και αποτελεί την πιο κοινή γενετική διαταραχή που αφορά τις γυναίκες, με συχνότητα μια στις 2500 γεννήσεις (Nielsen and Wohlerl 1991). Στο παρελθόν, μόνο τα άτομα με κλινικά εμφανή στίγματα τύγγχαναν διάγνωσης και δεν υπήρχαν θεραπευτικές λύσεις, με αποτέλεσμα υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα (Gravholt, Juul et al. 1996). Τα τελευταία χρόνια, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των φορέων στο χαμηλό ανάστημα, ανιχνεύονται ακόμα και τα ηπίως επηρεασμένα άτομα ενώ αρκετές τυχαίες διαγνώσεις επιτεύχθηκαν μέσω του προγεννητικού ελέγχου.

Οι νέες θεραπείες για κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner έχουν βελτιώσει πολύ την ποιότητα ζωής και υγείας τους. Νεαρά κορίτσια αντιμετωπίζονται με αυξητική ορμόνη για να αυξήσουν το τελικό τους ανάστημα, και με οιστρογόνα για να προκαλέσουν και να διατηρήσουν τα θήλα χαρακτηριστικά τους και να εμποδίσουν την εκδήλωση οστεοπόρωσης. Προσεκτική παρακολούθηση για ωτίτιδες, νόσους θυρεοειδούς, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαβήτη επιτρέπει την πρόωμη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των συνήθων προβλημάτων. Λεπτομερής καρδιαγγειακή εκτίμηση και τακτική μέτρηση της διαμέτρου της αορτής είναι αναγκαίες για την αναγνώριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για ρήξη και διαχωρισμό.

Έτσι η άποψή μας για τον φαινότυπο και την ποιότητα ζωής που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Turner, έχει αλλάξει μάλλον δραματικά. Παρόλα αυτά, ακόμα και ελαφρώς επηρεασμένα άτομα, αποτελούν πρόκληση από απόψεως ανάπτυξης, ενδοκρινολογίας, καρδιαγγειακής κατάστασης, ψυχοκοινωνικής και αναπαραγωγικής δυνατότητας. Επίσης, η μελέτη μεταβολικών παραγόντων κινδύνου στις γυναίκες με σύνδρομο Turner μπορεί να διαλευκάνει κάποιες διαφορές ανάμεσα στα φύλα που αφορούν στην αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσο.

Λέξεις κλειδιά: μονοσωμία X, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αυξητική ορμόνη, οστεοπόρωση, πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια, βραχύ ανάστημα, συγγενής καρδιοπάθεια μωσαϊκισμός, γενετικό αποτύπωμα

Χρωμοσωμική αρχή

Το σύνδρομο Turner οφείλεται σε ανωμαλία των χρωμοσωμάτων του φύλου. Στον καρυότυπο των ατομών με σύνδρομο, περιλαμβάνεται ένα φυσιολογικό X χρωμόσωμα ενώ το δεύτερο απουσιάζει μερικώς ή πλήρως. Ο πιο συνηθής καρυότυπος είναι 45,X (παλαιότερα κάποιες φορές σημειούνταν ως 45, X0). Ο ατελής διαχωρισμός των φυλετικών χρωμοσωμάτων (αποτυχία σωστής διαίρεσης) που οδηγεί σε θήλυ 45,X μπορεί να συμβεί στη διάρκεια της πρώτης ή της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης κατά την σπερματογένεση ή την ωογένεση, ή ακόμα και κατά τη διάρκεια των κυτταρικών διαιρέσεων νωρίς στην εμβρυονική περίοδο. Στο σύνδρομο Turner σε περίπτωση κατά την οποία το δεύτερο φυλετικό χρωμόσωμα υπάρχει, αυτό παρουσιάζει σοβαρή δομική διαταραχή-συνήθως απώλεια μεγάλου τμήματος του βραχέος σκέλους (Xp). Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί και με μωσαϊσμό, κατά τον οποίο δύο ή περισσότερες κυτταρικές σειρές εμφανίζουν διαφορετικούς καρυότυπους. Στην περίπτωση αυτή, μια κυρίαρχη κυτταρική σειρά φέρει ένα ανώμαλο X χρωμόσωμα και μια μικρότερη δεύτερη σειρά εμφανίζει καρυότυπο 45,X. Στο 15% των ατόμων η κυρίαρχη σειρά είναι 45,X και η δεύτερη σειρά αποτελείται από φυσιολογικά 46,XX κύτταρα (45, X/46,XX), ενώ στο 5-10% , ο μωσαϊσμός περιλαμβάνει κυτταρική σειρά με Y χρωμόσωμα (φυσιολογικό ή θραύσμα). Η διάγνωση συνδρόμου Turner ορίζει θήλυ φαινότυπο, οπότε το Y χρωμόσωμα είναι είτε ελαττωματικό είτε το ποσοστό κυττάρων με Y είναι πολύ μικρό ή περιορισμένο σε μη γοναδικούς ιστούς, ώστε να επιτρέπεται η ανάπτυξη θήλεος φαινοτύπου. Δεν είναι ξεκαθαρισμένο το ακριβές ποσοστό των κυττάρων με επηρεασμένο καρυότυπο που απαιτούνται για την εκδήλωση του συνδρόμου και παρά το ότι τα αμιγή 45X άτομα είναι περισσότερο επηρεασμένα, “στίγματα” βρίσκονται και σε άτομα με επικράτηση φυσιολογικών 46XX κυττάρων¹. Τα τελευταία χρόνια η ηλικία διάγνωσης φαίνεται να είναι μικρότερη, με μέσο όρο τα 6,6 χρόνια συγκρινόμενα με τα δεδομένα του 1991, όταν ως μέση ηλικία διάγνωσης αναφέρονταν τα 11,2 έτη².

Προγεννητική διάγνωση Συνδρόμου Turner

Δεδομένου του εκτεταμένου πλέον προγεννητικού ελέγχου με υπερηχογράφημα και κυτταρογενετικά test και της σημαντικής βελτίωσης της αξιοπιστίας του, αυξημένο εμφανίζεται το ενδιαφέρον των γονέων ως προς τις συνέπειες προγεννητικής διάγνωσης συνδρόμου Turner. Είναι δύσκολο να συλλε-

χθούν αξιόπιστα ποσοτικά δεδομένα ως προς την προγνωστική αξία τέτοιων εξετάσεων σε σύγκριση με το κλινικό αποτέλεσμα. Τα συνηθισμένα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν κυστικό ύγρωμα, εμβρυικό ύδρωπα ή αυξημένη αυχενική διαφάνεια και οδηγούν σε κυτταρογενετικό έλεγχο με επακόλουθο τη διάγνωση συνδρόμου Turner. Μεγάλες μελέτες με τέτοιες κήσεις δεν υπάρχουν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα^{3,4}. Το ποσοστό ατόμων αποβολών πρώτου τριμήνου με καρυότυπο 45X είναι εξαιρετικά υψηλό και η διατήρηση ενός τέτοιου εμβρύου ως το μέσον και το τέλος της κύησης είναι μικρότερη του 10%.

Σήμερα, πολλές γυναίκες υποβάλλονται σε κυτταρογενετικό έλεγχο λόγω ηλικίας, χωρίς υπερηχογραφικές ενδείξεις εμβρυικής ανωμαλίας. Με βάση δεδομένα από αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, φαίνεται ότι στις περισσότερες περιπτώσεις προγεννητικής διάγνωσης συνδρόμου Turner, οι γονείς επιλέγουν εκλεκτική διακοπή της κύησης^{5,6}. Συνεπώς, η δυνατότητα να μελετηθεί η έκβαση της κύησης και ο τελικός φαινότυπος του νεογνού είναι πολύ περιορισμένη. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται πολύ επισφαλής η προγεννητική διάγνωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας του φύλου, ιδιαίτερα για περιπτώσεις μωσαϊσμού. Κάποια παλαιότερα δεδομένα από εκπρώσεις και γεννήσεις βρεφών με μωσαϊσμό 45,X/46,XY αφορούν σε φαινοτυπικά φυσιολογικά άρρενα⁷. Άλλη μελέτη δείχνει ότι από τις κήσεις στις οποίες διαγνώθηκε σύνδρομο Turner και δεν διακόπηκαν, ένα ποσοστό 83% έφτασε ως τη γέννηση ζώντος νεογνού, και το 30% από τα νεογνά αυτά είχαν φυσιολογικό φαινότυπο και καρυότυπο⁸. Με βάση αυτά τα δεδομένα, φαίνεται ότι η προγεννητική διάγνωση επιβαρύνεται με μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και η προγνωστική αξία κυτταρογενετικού ελέγχου ρουτίνας είναι περιορισμένη για το σύνδρομο Turner. Σε μελέτη 104 περιπτώσεων με καρυότυπο 45 X ή 45X/μωσαϊκό από κυτταρογενετικές εξετάσεις, βρέθηκαν 6 περιπτώσεις αμιγούς 45X με φυσιολογικό υπερηχογράφημα. Από αυτές, μια κύηση διακόπηκε, και μία χάθηκε στην παρακολούθηση. Από τις 4 που απομείναν στη μελέτη και έφτασαν σε τοκετό, ένα νεογνό είχε εικόνα συνδρόμου Turner, και οι άλλες 3 γεννήσεις αφορούσαν σε κατά τα φαινόμενα φυσιολογικά αγόρια⁹. Είναι φανερό ότι τα δεδομένα είναι λίγα, όμως η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι κυτταρογενετική προγεννητική διάγνωση συνδρόμου Turner με φυσιολογικό υπερηχογράφημα έχει πολύ μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Ένας άλλος τρόπος για να εκτιμήσουμε τη σημασία της τυχαίας προγεννητικής διάγνωσης του συνδρόμου είναι να συγκρίνουμε τον φαινότυπο κοριτσιών που γεννήθηκαν με τέτοια διάγνωση σε σύγκριση με το φαινότυπο κοριτσιών στα οποία το σύνδρομο διαπιστώθηκε αργότερα, με κλινικές μεθόδους. Στις λίγες υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι κορίτσια στα οποία είχε τεθεί 'τυχαία' προγεννητική διάγνωση συνδρόμου, έχουν εμφανώς λιγότερες εκδηλώσεις φαινότυπου Turner, από κορίτσια στα οποία η διάγνωση έγινε με βάση την κλινική εικόνα τους. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά περιορισμένη αλλά δεν υποστηρίζει την απαισιοδοξία που ανατανακλάται σε διακοπές κύησης σε ποσοστό 75-100%^{9,10}.

Φαινοτυπική άποψη

Το πιο κοινό κλινικό σημείο είναι το χαμηλό ανάστημα και /ή η ωοθηκική ανεπάρκεια σε ένα θήλυ άτομο. Η συχνότητα των κυριότερων χαρακτηριστικών που βρέθηκαν σε μια μελέτη του National Institute of Health (NIH) και βασίστηκε στην αναλυτική μελέτη 150 ενήλικων ατόμων με σύνδρομο Turner, φαίνεται στον Πίνακα 1. Το χαμηλό ανάστημα επικρατεί και η ωοθηκική ανεπάρκεια είναι το δεύτερο σε συχνότητα χαρακτηριστικό του συνδρόμου Turner. Η αυξημένη κυρτότητα στην υπερώα είναι στοιχείο χρήσιμο στην κλινική διάγνωση. Στην παιδική ηλικία είναι συνήθης η χρόνια μέση ωτίτιδα και οφείλεται σε βραχεία και υπερελικωμένη Ευσταχιανή σάλπιγγα. Αυτή η διαταραχή ακοής εξομαλύνεται με την πάροδο της ηλικίας. Οι ενήλικες με σύνδρομο Turner όμως έχουν αυξημένο κίνδυνο για νευροαισθητήριο βαρηκοΐα που δεν αποκαθίσταται χειρουργικά ή φαρμακευτικά. Συγγενείς καρδιοπάθειες βρίσκονται περίπου στο 50% των ασθενών με σύνδρομο.

Αυτοάνοσες παθήσεις θυρεοειδούς προσβάλλουν το 50% των γυναικών με σύνδρομο Turner μέχρι τα 50 τους έτη και μπορεί να νοσήσουν ακόμα και κορίτσια 4 ετών. Συχνή είναι επίσης διαταραχή στην ανοχής της γλυκόζης και λανθάνων σακχαρώδης διαβήτη. Το ενδιαφέρον σε αυτή την περίπτωση είναι ότι η ευαισθησία στην Ινσουλίνη παραμένει φυσιολογική ενώ είναι μειωμένη η έκκριση της ινσουλίνης ως απάντηση στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης¹¹. Υπέρταση άγνωστης αιτιολογίας εμφανίζεται στο 30-40% των γυναικών με σύνδρομο Turner. Ήπια ή μετρίως αυξημένα ηπατικά ένζυμα είναι σύνηθες εύρημα αλλά πολύ λίγες ασθενείς αναπτύσσουν τελικά ηπατική νόσο. Νεφρικές δυσπλασίες, κυρίως πεταλοειδείς νεφροί και διπλά

πυελοκαλυκτικά συστήματα βρίσκονται περίπου στο 20% των ασθενών και είναι κλινικά καλοήθεις. Το αυχενικό πτερύγιο εμφανίζεται περίπου στο 20-25% των ασθενών. Γυναίκα με τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner φαίνεται στην εικόνα 1.

Η νοημοσύνη παιδιών και γυναικών με σύνδρομο Turner βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα, με φυσιολογικό διανοητικό πηλίκο (IQ). Ενδιαφέρουσα είναι παρόλα αυτά η ανόμοια λεκτική δυνατότητα σχετικά με την απόδοση IQ σε πολλά κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner. Με το test IQ μετράται η ικανότητα του ατόμου να αποδίδει νοητικές προκλήσεις όπως στη γεωμετρία και ασκήσεις οπτικών πεδίων¹⁰. Άτομα με σύνδρομο Turner δεν αποδίδουν σε τέτοιες ασκήσεις το ίδιο καλά όσο στις εξετάσεις λεκτικών δυνατοτήτων, χωρίς όμως κάτι τέτοιο να σημαίνει ότι τα score IQ βρίσκονται κατώτερα από το φυσιολογικό μέσο όρο. Οι διαφορές αυτές αντανακλούν την δυσκολία κοριτσιών με άριστες λεκτικές δυνατότητες να αποδώσουν το ίδιο καλά στα μαθηματικά. Με βάση πάντως την εμπειρία από τα κορίτσια που συμμετείχαν στην μελέτη του NIH, η εκπαιδευτική παρέμβαση φαίνεται ότι μπορεί να έχει άριστα αποτελέσματα. Τελευταία, έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση διαταραχών προσοχής και υπερκινητικότητα (attention deficit and hyperactivity disorder: ADHD)¹². Σε αυτές τις περιπτώσεις, διεγερτικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή ιδιαίτερα σε άτομα με υπέρταση, ταχυκαρδία ή πιθανή αρρυθμία.

Συγγενείς καρδιοπάθειες

Οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι αυτές που βάζουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο άτομα με σύνδρομο Turner. Σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς βρίσκονται στο 50% ατόμων με το σύνδρομο¹³. Οι πιο σοβαρές διαταραχές περιλαμβάνουν στένωση αορτής, δυσμορφίες αορτικής βαλβίδας ή διαφράγματος και/ή ανώμαλη επιστροφή από τις πνευμονικές φλέβες. Οι διαταραχές αυτές συνήθως ανιχνεύονται νωρίς στην παιδική ηλικία, αλλά ένα σημαντικό ποσοστό εμφανίζει αργότερα απορρυθμισμό. Περίπου το 25% των ασθενών έχουν αορτική βαλβίδα διγλώχινα ή με άλλες δυσπλασίες, γεγονός που απαιτεί παρακολούθηση σε όλη τη ζωή της ασθενούς ώστε να ανιχνευθούν νωρίς λειτουργικές διαταραχές ή διάταση της αορτής. Ακόμη τα άτομα αυτά χρειάζονται χημειοπροφύλαξη για την αποφυγή επιμόλυνσης της μη φυσιολογικής βαλβίδας. Δυστυχώς οι ανωμαλίες της αορτικής βαλβίδας και του αορτικού τόξου συχνά διαλάθουν της διάγνωσης.

σης από την κλινική εξέταση και συχνά ακόμα και από τον υπερηχογραφικό έλεγχο της καρδιάς (όπου είναι δύσκολο να απεικονισθεί καλά το τόξο στο σύνολό του και είναι δυνατόν να μην μπορεί να απεικονισθεί η αορτική βαλβίδα σε ποσοστό 40% των ασθενών με σύνδρομο Turner). Για την διάγνωση βλαβών που δεν είναι δυνατόν να απεικονισθούν με την ηχοκαρδιογραφία συνιστάται Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA) με γαδολίνιο οπότε και καθορίζεται άριστα η καρδιαγγειακή ανατομία σε ασθενείς με σύνδρομο και απεικονίζονται σημαντικά ελλείματα που δεν απεικονίζονται στην ηχοκαρδιογραφία^{14,15}. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες (που βασίζονται στις καλύτερες διαθέσιμες πηγές, οι οποίες είναι απόψεις ειδικών αφού δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές έρευνες) συνιστούν μια MRA για όλα τα άτομα με σύνδρομο Turner για τον καθορισμό της καρδιαγγειακής ανατομίας¹⁶.

Διαχωρισμός αορτής συμβαίνει στο 1-3% των ασθενών με σύνδρομο Turner. Αυξημένο κίνδυνο για διαχωρισμό αορτής υφίστανται ασθενείς με υπέρταση, δυσπλασίες της αορτικής βαλβίδας και διάταση αορτής¹⁷. Για το λόγο αυτό τα άτομα με τέτοιες δυσπλασίες πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διάταση της αορτής που συμβαίνει σε μικρά ή μικρόσωμα άτομα μπορεί να έχει το μέγεθος διάτασης που θα περίμενε κανείς να βρεί σε ασθενείς μέσου αναστήματος και διαστάσεων¹⁷. Ιδανικά, κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner και οποιοδήποτε παράγοντα καρδιολογικού κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται από καρδιολόγους με εμπειρία σε συγγενείς δυσπλασίες. Εκτός από τις ανατομικές δυσπλασίες, άτομα με σύνδρομο Turner μπορεί να εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα^{18,19}. Τόσο οι γυναίκες όσο και κορίτσια με σύνδρομο μπορεί να παρουσιάζουν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεξιά απόκλιση του άξονα, επιτάχυνση AV αγωγιμότητας, διαταραχές του κύματος T, διαταραχές και παράταση του QT διαστήματος. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με σύνδρομο Turner. Ιδιαίτερη προσοχή στο ΗΚΓ θα πρέπει να δίνεται για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με γνωστή επίδραση στην αύξηση του QT διαστήματος τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών, όπως είναι κάποια αντιβιοτικά (μακρολίδες) και διεγέρτες του νευρικού συστήματος (πχ για υπερκινητικότητα) τα οποία συχνά χορηγούνται σε παιδιά.

Χαμηλό ανάστημα και θεραπεία με αυξητική ορμόνη

Δεδομένου ότι τυπικά, το ένα από τα X χρωμοσώματα είναι απενεργοποιημένο σε όλα τα σωματικά κύτταρα, θα περιμέναμε να προκύπτουν ελάχιστες συνέπειες από τη μονοσωμία X. Παρόλα αυτά προσφάτως ξεκαθαρίστηκε ότι το 15-20% των γονιδίων του 'απενεργοποιημένου X χρωμοσώματος' είναι στην πραγματικότητα ήδη μεταγεγραμμένα²⁰. Δηλαδή, κάποια από αυτά τα γονίδια του X, διαφεύγουν της απενεργοποίησης και ονομάζονται 'ψευδοαυτοσωμικά'. Τα γονίδια αυτά έχουν ομολόγους στο Y χρωμόσωμα και φυσιολογικά εκφράζονται και τα δύο αλληλικά και στα δύο φύλα. Ένα παράδειγμα αυτού του φαινομένου βρίσκουμε στο γονίδιο που περιέχει την αλληλουχία για το βραχύ ανάστημα (short stature homeobox: SHOX), το οποίο είναι σήμερα το μόνο ειδικό γονίδιο που σχετίζεται με το φαινότυπο του συνδρόμου Turner²¹. Το γονίδιο εμπλέκεται στη σκελετογένεση και απώλεια του αλληλίου του οδηγεί σε βραχύ ανάστημα με σκελετικές ανωμαλίες όπως κοντός αυχέννας, βλαισότητα ωλένης, βλαισογονία και βραχύ 4ο μετακάρπιο οστό. Προφανώς, για την ανάπτυξη του πλήρους δυναμικού του αναστήματος ενός ατόμου είναι απαραίτητη η ύπαρξη και των δύο αλληλίων SHOX. Η απουσία ενός αλληλίου συνεπάγεται την απώλεια περίπου 20cm από το τελικό ανάστημα του ενήλικα²², ενώ ένα υπεράριθμο αλληλίο όπως βρίσκεται στο σύνδρομο Klinefelter (47,XXY) συνήθως σχετίζεται με υψηλότερο από το φυσιολογικό ανάστημα.

Το σύνδρομο Turner χαρακτηρίζεται από ήπια υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, αργή αύξηση μήκους του βρέφους, στην παιδική ηλικία είναι αργοπορημένη έναρξη αύξησης του αναστήματος και δεν επιτυγχάνεται τελικά φυσιολογικό για την ηλικία ύψος, ενώ κατά την εφηβεία απουσιάζει η αναμενόμενη αυξητική ώση. Οι στόχοι των θεραπειών για την αύξηση του αναστήματος είναι η αποκατάσταση κατά το δυνατόν φυσιολογικού ύψους σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία, συνεχίζοντας και στην εφηβεία ώστε να επιτευχθεί φυσιολογικό ανάστημα ενήλικα¹⁶. Παρά το ότι τα περισσότερα κορίτσια με σύνδρομο Turner δεν εμφανίζουν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH) η θεραπεία με ανασυνδυασμένη GH αυξάνει το δυναμικό ανάπτυξης και το τελικό ανάστημα²². Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη για την παρακολούθηση ατόμων με σύνδρομο Turner που λάμβαναν GH, είχε καθορίσει ως στόχο της το τελικό ανάστημα. Κορίτσια με σύνδρομο Turner που τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν GH

και έφτασαν σε τελικό ανάστημα ενηλίκου της τάξης των 7cm υψηλότερο από την ομάδα ελέγχου, μετά από θεραπεία κατά μέσο όρο 5,7 χρόνων²³. Οι παράγοντες από τους οποίους προβλέπεται η καλή ανταπόκριση στη θεραπεία είναι το σχετικά υψηλό ανάστημα κατά την έναρξη της θεραπείας, το υψηλό ανάστημα των γονιών, νεαρή ηλικία έναρξης της θεραπείας, θεραπεία μακράς διάρκειας και υψηλές δόσεις GH²⁴⁻²⁶. Τα υπέρ και κατά της θεραπείας με GH για την ανάπτυξη του αναστήματος σε κορίτσια με σύνδρομο Turner πρόσφατα μελετήθηκε εκτενώς¹⁶. Η ιδανική ηλικία έναρξης και η διάρκεια της θεραπείας με GH είναι προς το παρόν υπό μελέτη.

Η GH ξεκινάει σε δόση 0,054mg/kg/ημέρα, και η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί σύμφωνα με την ανταπόκριση της ασθενούς και τα επίπεδα του IGF-I (insulin like growth factor). Δόσεις μεγαλύτερες από αυτή οδηγούν σε σχετικά μικρή αύξηση του τελικού αναστήματος αλλά δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες²⁷. Σε κορίτσια μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάγνωση, με μικρότερο διαθέσιμο χρονικό διάστημα για να ολοκληρώσουν την αύξηση του αναστήματός τους καθώς και σε κορίτσια με πολύ χαμηλό ανάστημα έναρξης, μπορεί να προστεθεί στην GH θεραπεία, ένα αναβολικό στεροειδές μη αρωματοποιούμενο όπως η οξανδρολόνη με σκοπό την επίτευξη ενός υψηλότερου τελικού αναστήματος²⁸. Η δόση της οξανδρολόνης είναι επίσης περίπου 0,05mg/kg/ημέρα και στο διάστημα της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα καθώς και ενδείξεις αρενοποίησης και σκελετικής ωρίμανσης. Η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται μέχρι την επίτευξη του επιθυμητού αναστήματος ή όταν απομένει μικρό δυναμικό ανάπτυξης (οστική ηλικία ≥ 14 έτη και ρυθμός ανάπτυξης $< 2\text{cm}/\text{έτος}$). Η θεραπεία με GH θα πρέπει να κατευθύνεται από ενδοκρινολόγο παιδίατρο και το παιδί θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 3-6 μήνες ως προς το ρυθμό ανάπτυξης και πιθανά ορθοπαιδικά προβλήματα.

Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και θεραπεία με οιστρογόνα

Σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 95% των ασθενών με σύνδρομο Turner διαπιστώνεται πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια η οποία συμβαίνει συνήθως στην παιδική ηλικία αν και μερικές φορές εκδηλώνεται ως δευτεροπαθής αμηνόρροια σε νεαρές ενήλικες. Στα θήλεα με απουσία δεύτερου X χρωμοσώματος αυτό που συμβαίνει είναι πρόωρη εκφύλιση του ωοθηκικού ιστού (όχι δυσγενεσία). Η εκφύλιση

συμβαίνει με αυξημένη ατρησία των ωοθυλακίων, πιθανά λόγω διαταραχών κατά τις μειωτικές διαιρέσεις μεταξύ των ανευπλοειδικών κυττάρων και/ή λόγω ανεπάρκειας των X-γονιδίων που είναι απαραίτητα για την επιβίωση των ωοκυττάρων²⁹. Η εκφύλιση των ωοθηκών μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία από την εμβρυική ζωή μέχρι και μετά την ενηλικίωση. Μόνο το 10-30% των κοριτσιών με σύνδρομο Turner φτάνει να έχει αυτόματη εκδήλωση ήβης³⁰. Η απουσία οποιουδήποτε χαρακτηριστικού της ήβης ως την ηλικία των 12 ετών με αυξημένα τα επίπεδα της FSH, αποτελούν ένδειξη για θεραπεία με οιστρογόνα ώστε να επέλθει η ήβη και η θηλεοποίηση. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες έρευνες ως προς την ιδανική αγωγή για 'πρόκληση' ήβης, αλλά η άποψη των ειδικών συγκλίνει στο ότι η όλη διαδικασία θα πρέπει να αντανakλά τις φυσιολογικές διαδικασίες όσο περισσότερο γίνεται¹⁶. Δεν συνιστάται πλέον καθυστέρηση της ιατρικής παρέμβασης με σκοπό την πιθανή αύξηση του αναστήματος γιατί κάτι τέτοιο μπορεί να εμποδίσει την κοινωνική ανάπτυξη του κοριτσιού²⁶. Σήμερα έχει φανεί ότι η έναρξη υποκατάστασης με χαμηλή δόση οιστραδιόλης από την ηλικία των 12 δεν περιορίζει το τελικό ανάστημα.³¹

Η θεραπεία με χαμηλή δόση οιστραδιόλης συνήθως ξεκινάει στην ηλικία των 12, και η δόση σταδιακά αυξάνεται για τα επόμενα χρόνια, ώστε να αναπτυχθούν επαρκώς η μήτρα και οι μαστοί και στη συνέχεια προστίθεται στην αγωγή και προγεστερόνη κυκλικά για να προκαλέσει τακτική έμμηνου ρύση. Η διαδερμική ή ενδομυϊκή χορήγηση οιστραδιόλης θεωρείται πιο συμβατή με τη φυσιολογία, από την από του στόματος αγωγή^{32,33}. Για τη διατήρηση των θήλεων χαρακτηριστικών και την προφύλαξη από οστεοπόρωση τα άτομα αυτά θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) για 30-40 χρόνια. Οπότε τα χορηγούμενα φάρμακα έχει σημασία να αντανakλούν τις φυσιολογικές διεργασίες όσο είναι δυνατόν περισσότερο ώστε να εξασφαλίζεται τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλειά τους. Τα συμβατικά σκευάσματα³⁴ που σκόπευαν στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (πχ συνδυασμένα συνεχής οιστρογόνα και προγεσταγόνα για αποφυγή εμμήνου ρύσεως) έχουν συνδεθεί με ανεπιθύμητα αποτελέσματα όσον αφορά στο μεταβολισμό και στους μηχανισμούς πήκτικότητας του αίματος καθώς και με αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού, και δεν είναι κατάλληλες για κορίτσια με σύνδρομο Turner. Η εξέλιξη της εφηβείας θα πρέπει κατά προτίμηση να επάγεται από παρεντερικά χορηγού-

μενη οιστραδιόλη και προσθήκη προγεστερόνης κυκλικά. Μετά την επίτευξη κυκλικής μηνιαίας εμμηνορυσίας, κάποιες ασθενείς προτιμούν κύκλους 3 μηνών, οι οποίοι αρκούν για την προστασία του ενδομητρίου. Διαδεσμικές φόρμες προγεστερόνης που μπορούν να προκαλέσουν έμμηνο ρύση θα κυκλοφορήσουν σύντομα ώστε ο συνδιασμός οιστραδιόλης -προγεστερόνης να είναι όσο φυσικός ή φυσιολογικός είναι δυνατό.

Με την έναρξη της εφηβείας ένας άλλος παράγοντας στον οποίο πρέπει να δοθεί προσοχή είναι η ψυχοσεξουαλική και κοινωνική ανάπτυξη, ως μέρος της όλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Ελπίζεται ότι ειλικρινής και προσαρμοσμένη στην ηλικία συζήτηση για σεξουαλικά θέματα με την εμπειρία της πρόωρης ωθητικής ανεπάρκειας μπορεί να βοηθήσουν και να προλάβουν μεταγενέστερα ψυχοσεξουαλικά προβλήματα³⁵.

Η πλήρης οιστρογονική υποκατάσταση για νεαρές γυναίκες θα πρέπει να είναι τουλάχιστον δόσης 100mg/ημέρα σε patch ή 2 mg από του στόματος οιστραδιόλης. Για γυναίκες ηλικίας 35-45 ετών, η δόση οιστρογόνων μπορεί να μειωθεί στα 50mg σε patch ή 1 mg σε από του στόματος χορήγηση ώστε να αντανakλά τη φυσιολογική μείωση των τιμών σε αυτές τις ηλικίες και ακολουθεί περαιτέρω μείωση για τις ηλικίες των 45-50 ετών προετοιμάζοντας τη διακοπή (στις περισσότερες περιπτώσεις) της ΘΟΥ. Κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή έχει μεγάλη σημασία η συνέχιση της ορμονικής θεραπείας. Χωρίς οιστρογονική θεραπεία, τουλάχιστον το 50% των γυναικών με σύνδρομο Turner αναπτύσσουν κλινικά σημαντική οστεοπόρωση και κατάγματα οστών σε νεαρή ηλικία³⁶.

Οστεοπόρωση στο σύνδρομο Turner

Ο κίνδυνος οστεοπόρωσης αποτελεί βασική μέριμνα στο σύνδρομο Turner. Οι αρχικές έρευνες μελέτησαν την οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density: BMD) με περιοχικές μετρήσεις που τυπικά υποεκτιμούσαν την BMD σε μικρόσωμα άτομα. Όμως, κορίτσια και γυναίκες που δεν λάμβαναν οιστρογόνα αναμφίβολα εμφάνιζαν οστεοπόρωση. Η τυπική οιστρογονική θεραπεία που ξεκινάει στην ηλικία των 16, συνδέεται με φυσιολογική πυκνότητα δοκίδων στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όπως αυτό φαίνεται από μετρήσεις με μεθόδους ανεξάρτητες του μεγέθους του οστού [ποσοτική υπολογιστική τομογραφία: quantitative CT] ή με χρήση DXA και προσαρμογή για το μέγεθος³⁷. Διακοπή της οιστρογονικής θεραπείας συνδέεται με ταχεία απώλεια δοκίδων οστών, με απο-

τέλεσμα παθολογικά κατάγματα και απώλεια ύψους^{36,38}. Στην εικόνα 2 παρουσιάζεται το αποτέλεσμα διακοπής των οιστρογόνων σε νεαρή γυναίκα με σύνδρομο Turner.

Ανακεφαλαιώνοντας, η κατάλληλη οιστρογονική θεραπεία που ξεκινάει στην ηλικία των 16 ετών, αρκεί για φυσιολογική δοκίδωση των οστών (πχ πυκνότητα σπονδυλικής στήλης) σε γυναίκες με σύνδρομο Turner. Η τρέχουσα δημοσιότητα που σχετίζεται με τους κινδύνους της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης είναι αρνητική και προκαλεί ανησυχία και στις γυναίκες με σύνδρομο Turner, πολλές από τις οποίες διακόπτουν τη θεραπεία, παρά το γεγονός ότι φαίνεται να τους είναι απαραίτητη. Σε αντίθεση με τις οστικές δοκίδες, το φλοιώδες τμήμα του οστού μειώνεται εκλεκτικά σε γυναίκες με σύνδρομο Turner, ανεξάρτητα από τη λήψη οιστρογόνων^{39,40,41}. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να συνδέεται με ανεπάρκεια στο SHOX και δεν δείχνει να ανταποκρίνεται σε ορμονική θεραπεία.

Οι γυναίκες με σύνδρομο Turner θα πρέπει να ελέγχονται για οστεοπόρωση βάση του ιστορικού χρήσης οιστρογόνων, της ηλικίας, της παρουσίας ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση, όπως η λήψη κορτικοειδών, καθώς και βάση κλινικών στοιχείων όπως απώλεια ύψους και πόνος ράχης ή οσφύος. Μετρήσεις BMD με χρήση DXA, θα εμφανίσουν μειωμένες τιμές στην οσφυϊκή μοίρα σε γυναίκες πιο κοντές από 1,4m εξαιτίας του μεγέθους τους. Στην περίπτωση που η ορμονική υποκατάσταση έχει χορηγηθεί κατάλληλα, δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και δεν έχει διαπιστωθεί απώλεια ύψους, τότε T-scores τάξεως -1 με -2 (SDs) για την σπονδυλική στήλη, δεν χρειάζεται να θεραπεύονται. Αν το T score είναι χαμηλότερο ή υπάρχει κλινική υποψία, τότε θεραπεία με διφωσφονικά είναι λογική και αποτελεσματική. Ως όριο έναρξης θεραπείας με διφωσφονικά ορίστηκε το T score τάξης -2,5 SDs βασισμένο σε μελέτες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Το κριτήριο αυτό δεν μπορεί να εφαρμοστεί με τον ίδιο τρόπο σε έφηβες ή προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αφού δεν έχει καθοριστεί το "όριο καταγμάτων" για τις ηλικίες αυτές. Επίσης, είναι άγνωστο το κατά πόσο η φλοιώδης απώλεια οστού σε άτομα με σύνδρομο Turner, οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα οστικών καταγμάτων ή κατά πόσο ανταποκρίνεται σε αντιοστεοπορωτικούς παράγοντες όπως είναι τα διφωσφονικά, οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) ή τα παραθυρεοειδικά ανάλογα. Χαμηλές τιμές BMD καρπού ή ισχίου σε γυναίκες με σύνδρομο Turner πρέπει να εκτιμώνται εξατομικευμένα.

Πίνακας 1: Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ατόμων με σύνδρομο Turner

Φαινότυπος	Ποσοστό (%)
Χαμηλό ανάστημα	98
Ωοθηκική ανεπάρκεια	92
Νευροαισθητήριοι βαρηκοΐα	55
Συγγενείς καρδιοπάθειες	
Σύνολο	50
Στένωση αορτής	12
Επιμήκυνση αορτικού τόξου	50
Διγλώχιν αορτική βαλβίδα	23
Μερική παλλινδροόμηση πνευμονικής φλέβας (PPAVR: Partial anomalous pulmonary venous return)	13
Υπέρταση	30
Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης	45
Πτύχωση στον αυχένα	33
Σκελετικές ανωμαλίες	10
Νεφρικές ανωμαλίες	25
Αυτοάνοσες νόσοι θυρεοειδούς	10
Διαταραχές των ηπατικών ενζύμων	35
Παχυσαρκία	36

Κύηση και σύνδρομο Turner

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ποσοστό 2-3% ατόμων κηίσεων σε γυναίκες με σύνδρομο Turner⁴². Τα περισσότερα κορίτσια με σύνδρομο Turner χρειάζονται οιστρογονική υποκατάσταση ακόμα και για την ανάπτυξη χαρακτηριστικών του φύλου και η φυσική εγκυμοσύνη δεν είναι δυνατή. Για αρκετές γυναίκες η στειρότητα θεωρείται η πλέον επώδυνη άποψη του συνδρόμου Turner⁴³ και σε πολλές περιπτώσεις εκδηλώνεται ενδιαφέρον για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με ωκυτταρα από άλλη δότρια. Πριν την έναρξη διαδικασιών τεχνητής γονιμοποίησης γενικά συνιστάται η λαπαροσκοπική αφαίρεση των γονάδων, κάτι που φαίνεται να βελτιώνει τις πιθανότητες επιτυχούς παρέμβασης. Εξάλλου το 5-30% ατόμων με μωσαϊκισμό 45X/46XY, αναπτύσσουν γοναδοβλάστωμα στις εκφυλισμένες αυτές γονάδες, το οποίο αποτελεί καλοήγη όγκο αλλά συχνά σχετίζεται με άλλες κακοήθεις εντοπίσεις^{44,45}. Η αφαίρεση των γονάδων δεν συνιστάται να γίνεται σε παιδική ηλικία παρά μόνο σε κορίτσια με κλινική ή υπερηχογραφική εικόνα ύπαρξης γοναδοβλαστώματος. Σε άλλη περίπτωση, η προφυλακτική γοναδεκτομή πρόωρα, φέρνει το άτομο αντιμέτωπο με το γεγονός της

στειρότητας και κάτι τέτοιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα ψυχοτραυματικό για τα κορίτσια και τις οικογένειές τους.¹

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι, σε γυναίκες με σύνδρομο Turner, επιτυγχάνεται κύηση σε ποσοστό ανάλογο με αυτό των γυναικών που πάσχουν από άλλους τύπους υπογονιμότητας και μπορούν να φέρουν σε πέρας τις κηίσεις χωρίς αυξημένο ποσοστό αποβολών^{46,47}. Παρόλα αυτά το ποσοστό περιγεννητικών μητρικών επιπλοκών για τις γυναίκες με σύνδρομο Turner είναι υψηλό⁴⁸. Ο διαβήτης κύησης και η υπέρταση-προεκλαμψία, εμφανίζονται συχνά στις κηίσεις αυτές. Ο τοκετός συνήθως γίνεται με Καισαρική τομή εξαιτίας του κοντού αναστήματός των περισσότερων από αυτές τις γυναίκες. Η πιο σημαντική και επικίνδυνη παράμετρος για γυναίκες με σύνδρομο, είναι η αυξημένη πιθανότητα διάτασης και διαχωρισμού της αορτής κατά τη διάρκεια της κύησης⁴⁸. Η πολύ προσεκτική καρδιαγγειακή αξιολόγηση πριν να επιχειρηθεί κύηση και σε όλη τη διάρκειά της, κρίνεται απολύτως απαραίτητη. Γυναίκες με διάταση αορτής, ανεύρυσμα ή άλλες σημαντικές καρδιαγγειακές διαταραχές αποτελούν πληθυσμό πολύ υψηλού κινδύνου και είναι καλύτερο να καθοδηγούνται προς

άλλες εναλλακτικές λύσεις για τη μητρότητα⁴⁸.

Σύνδρομο Turner και καρκίνος

Η επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών σε άτομα με σύνδρομο Turner, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό δεν είναι καλά μελετημένη. Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, φάνηκε ότι οι γυναίκες με σύνδρομο Turner εμφάνιζαν με αυξημένη συχνότητα μελανώματα, όγκους Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (κυρίως μηνιγγιώματα και όγκους εγκεφάλου παιδικής ηλικίας), καθώς και όγκους ουροδόχου κύστεως και ουρήθρας. Ο κίνδυνος εμφάνισης γοναδοβλαστώματος σε γυναίκες με μωσαϊκό καρύτυπο που φέρει Y χρωμόσωμα είναι 7,9%. Τέλος σημαντικά αυξημένος εμφανίζεται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σώματος μήτρας για τις ηλικίες 15-44ετών⁴⁹.

Ο κίνδυνος για καρκίνο μαστού σε γυναίκες με σύνδρομο Turner εμφανίζεται μικρότερος από τον μέσο κίνδυνο γυναικών αντίστοιχων ηλικιών. Το γεγονός αυτό δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και αποδίδεται σε γενετικούς ή/και ορμονικούς παράγοντες. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, παρά την αποδεδειγμένη επιβάρυνση του κινδύνου με την λήψη ορμονικών θεραπειών για την εμμηνόπαυση σε φυσιολογικές γυναίκες, η μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης γυναικών με σύνδρομο Turner που ξεκινά από την παιδική ηλικία δεν φαίνεται να εκθέτει τις γυναίκες αυτές σε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού. Σε μια πρόσφατη μελέτη 79 γυναικών με σύνδρομο οι οποίες έλαβαν ορμονική υποκατάσταση για τουλάχιστον 25 χρόνια και παρακολουθούνταν με μαστογραφίες από την ηλικία των 35-40 ετών δεν παρουσιάστηκε κανένα περιστατικό καρκίνου ή καλοήθους πάθησης του μαστού ενώ οι μαστογραφίες δεν χαρακτηρίστηκαν από αυξημένη πυκνότητα³⁴.

Συνεχιζόμενη φροντίδα

Πολλαπλά θέματα απαιτούν συνεχή φροντίδα για κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner. Η αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό περίπου το 40% των γυναικών ηλικίας 50 ετών, οπότε ο τακτικός έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς είναι απαραίτητος. Ως προς την παχυσαρκία, δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν οι γυναίκες με σύνδρομο Turner έχουν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας από το μέσο όρο του γενικού πληθυσμού⁵⁰. Η απώλεια της ακοής για κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner, είναι μια άλλη σημαντική παράμετρος. Η χρόνια ωτίτιδα των κοριτσιών με σύνδρομο Turner οδηγεί προοδευτι-



Εικόνα 1: Γυναίκα με πολλά τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner. Το ύψος της είναι 133 cm με ανθενικό πτερύγιο και βλαισό αντιβράχιο. Η θηλεοποίηση ήταν εξαιρετική με οιστρογονική θεραπεία.

κά σε απώλεια ακοής, η οποία συνήθως υποχωρεί μαζί με την ωτίτιδα στην αρχή της ενηλικίωσης. Όμως προοδευτική νευροαισθητήριο βραρηκία εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας 30-40ετών και συχνά για την αντιμετώπισή της απαιτούνται βοήθημα ακοής. Η συνεχής ωτορινολαρυγγολογική παρακολούθηση είναι αναγκαία σε άτομα με σύνδρομο Turner, καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους.

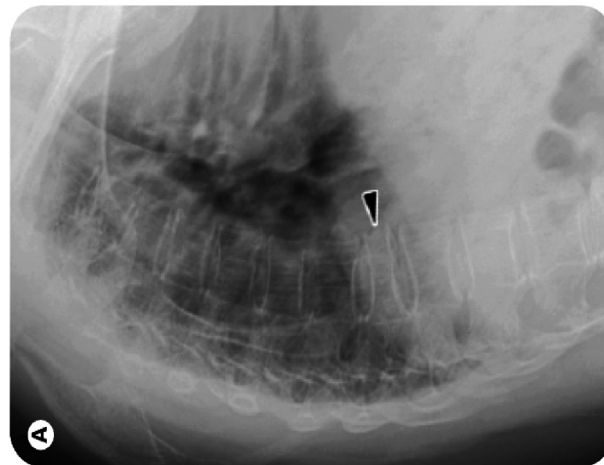
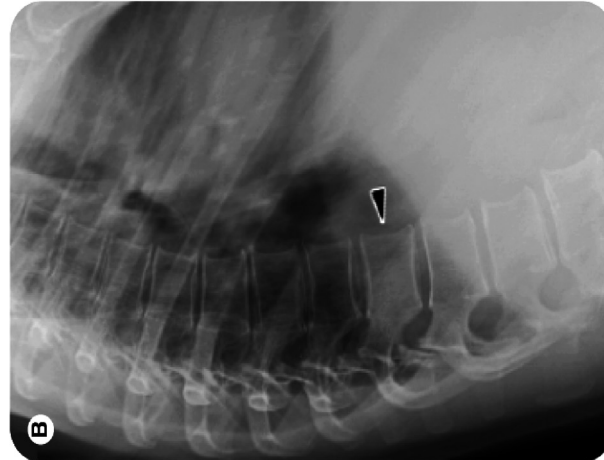
Το μεταβολικό σύνδρομο στο Turner

Αυξημένα είναι τα ποσοστά σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης μεταξύ των ενη-

λίκων με σύνδρομο Turner⁵¹. Μελέτες για την ομοιοστάση της γλυκόζης πριν την εκδήλωση του πλήρους σακχαρώδους διαβήτη αποκαλύπτουν διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στο ερέθισμα της γλυκόζης, χωρίς όμως αντοχή στην ινσουλίνη σε ποσοστό τουλάχιστον 50% των περιπτώσεων κοριτσιών και γυναικών με σύνδρομο¹¹. Με την πάροδο της ηλικίας και την κεντρική εναπόθεση λίπους αναπτύσσεται σταδιακά αντοχή στην ινσουλίνη και τελικά σακχαρώδης διαβήτης. Ο διαβήτης στο σύνδρομο Turner είναι μάλλον ήπιος και ελέγχεται εύκολα. Υπάρχει τάση αθηρογενετικού λιπιδαιμικού προφίλ σε κορίτσια με σύνδρομο Turner^{11,52}, το οποίο οδηγεί σε συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους ειδικά σε άτομα που φέρουν το μητρικό X χρωμόσωμα⁵². Αυτή η προδιάθεση μπορεί να αντιμετωπιστεί με άσκηση και δίαιτα καθώς και χορήγηση στατινών όπου χρειάζεται. Υπέρταση ανευρίσκεται στο 20% των κοριτσιών και το 40% των ηλικιών με σύνδρομο, ανεξάρτητα από συγγενείς νεφρικές ή καρδιαγγειακές δυσπλασίες και παχυσαρκία^{53,54}. Η απώλεια της νυκτερινής διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού καθώς και συχνά επεισόδια ταχυκαρδίας κατά την ανάπαυση υποδεικνύουν αρχόμενη διαταραχή μέσω του αυτόνομου συστήματος⁵⁵. Αυτός ο συνδυασμός παραγόντων κινδύνου προδιαθέτει σε εκδήλωση στεφανιαίας και καρδιαγγειακής νόσου σε γυναίκες με σύνδρομο Turner.

Αποψη των ειδικών

Οι γυναίκες γενικά εμφανίζουν πιο 'υγιές' λιπιδαιμικό προφίλ από τους άνδρες, γεγονός το οποίο θεωρείται ότι τις προστατεύει σχετικά από εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Οι άνδρες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά σπλαγχνικού λίπους και πιο αθηρογενετικά λιπίδια από τις γυναίκες⁵⁶ και αυτό το επιβαρυντικό προφίλ προδιαθέτει τους άνδρες σε εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι γυναίκες με σύνδρομο Turner και ένα μοναδικό X χρωμόσωμα προερχόμενο από τη μητέρα (XM) όπως και οι άνδρες (οι οποίοι έχουν ένα XM χρωμόσωμα επίσης) παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες στο μεταβολικό προφίλ⁵ όσο και στην 'ανδροειδή' κατανομή του σωματικού λίπους. Η παρατήρηση υποδεικνύει ότι το XM κατά προτίμηση προάγει την σπλαγχνική εναπόθεση λίπους και τα αθηρογενετικά λιπίδια. Η γενομική αποτύπωση των γονιδίων που συνδέονται με το X, θα μπορούσαν να εκφράζονται διαφορετικά σε άνδρες και γυναίκες, αφού αποτυπωμένα (imprinted) γονίδια ενός απενεργοποιημένου XM είναι πιθανό να εκ-



Εικόνα 2: Το αποτέλεσμα διακοπής των οιστρογόνων σε νεαρή γυναίκα με σύνδρομο Turner. Και οι δύο ασθενείς είναι ηλικίας 30 ετών, και οι δύο ξεκίνησαν οιστρογονική θεραπεία στα 12-13 χρόνια. Η μία γυναίκα (φωτ. αριστερά) διέκοψε τη θεραπεία μετά την εφηβεία γιατί δεν ήταν ευαισθητοποιημένη για τη σημασία της αγωγής στην προστασία από οστεοπόρωση, ενώ η δεύτερη (φωτ. δεξιά) συνέχισε κανονικά τη λήψη οιστρογόνων.

φράζονται σε γυναίκες που διατηρούν ενεργό το πατρικό X χρωμόσωμα (XP) το οποίο δεν εκφράζεται καθόλου στους άνδρες. Το γενομικό αποτύπωμα περιλαμβάνει την εκλεκτική έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που καθορίζονται από την γονική τους προέλευση και συχνά συνδέεται με μεθυλίωση του DNA αποτυπωμένων ή απενεργοποιημένων αλληλίων⁵⁷. Τα μεταβολικά αποτελέσματα εκ-

δηλώνονται διαφορετικά ανάλογα από την προέλευση του X χρωμοσώματος που τα ελέγχει. Έτσι θεωρείται ότι η αποτύπωση μητρικά προερχόμενων X γονιδίων (XM) φυσιολογικά αποτρέπουν σπλαγγική εναπόθεση λίπους ενώ η έκφραση των αποτυπωμένων γονιδίων από το πατρικό X χρωμόσωμα (XP), τυπικά προάγει αυτή την διαδικασία.

Άποψη 5ετίας

Οι μελλοντικές έρευνες πρόκειται να μελετήσουν τη δυνατότητα να βρεθούν οι παράγοντες που μπορεί να λειτουργούν προληπτικά στην αορτική διάταση. Συχνά συμπεραίνουμε ότι η αορτική νόσος στο σύνδρομο Turner είναι παρόμοια με αυτή που βρίσκουμε στο σύνδρομο Marfan και ότι η διάταση της αορτής προδιαθέτει σε διαχωρισμό και ρήξη. Παρόλα αυτά δεν είναι σαφές το κατά πόσο η διάταση προκαλεί διαχωρισμό στο σύνδρομο Turner, ούτε το αν είναι δυνατόν οι β-αναστολείς ή οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης να αναστείλουν την διαδικασία. Περαιτέρω μελέτες μακροχρόνιας παρατήρησης είναι σημαντικό να διαλευκάνουν αυτά τα θέματα.

Η βελτίωση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για νεαρές γυναίκες με πρόωγη ωοθηκική ανεπάρκεια χρειάζεται περισσότερη έρευνα. Το ενδιαφέρον για το θέμα αυτό δεν περιορίζεται μόνο σε γυναίκες με σύνδρομο Turner, αλλά επεκτείνεται και σε νέες γυναίκες με ωοθηκική ανεπάρκεια που οφείλεται σε θεραπείες για καρκίνο ή σε άλλες καταστάσεις (πρόκειται για κατάσταση που προσβάλλει το 1% των γυναικών ηλικίας κάτω των 40 ετών). Οι ασθενείς αυτές θα χρειαστούν ορμονική υποκατάσταση για κάποιες δεκαετίες οπότε είναι σημαντικό να βρεθούν θεραπείες που να εξασφαλίζουν την απαιτούμενη ασφάλεια και κάτι τέτοιο απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση και έρευνα επί του θέματος. Σημαντικές ιδέες περιλαμβάνουν πολύ χαμηλή δόση οιστρογόνων για το αναπτυσσόμενο κορίτσι πριν την εφηβεία καθώς και φυσιολογική ανδρογονική υποκατάσταση.

Τέλος, η χρήση GH αυξάνει σαφώς το τελικό ανάστημα στα περισσότερα κορίτσια με σύνδρομο Turner. Η θεραπεία αυτή παραμένει ακριβή και σημαίνει χρόνια θεραπεία με επώδυνες ενέσεις και πολύ συχνές ιατρικές εξετάσεις. Προς το παρόν η θεραπεία φαίνεται ασφαλής, όμως δεν έχουν αποδειχθεί ακόμα σημαντικά οφέλη στην ποιότητα ζωής κοριτσιών που θεραπεύονται με GH^{26,58,59}. Χρειαζόμαστε μελέτες που να περιλαμβάνουν περισσότερα άτομα τα οποία θα παρακολουθούνται για μακρό χρονικό διάστημα ώστε να εκτιμήσουμε οποιο-

δήποτε θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα από το ιστορικό φαρμακολογικής χρήσης GH κατά την παιδική ηλικία, ώστε τελικά να αποφασίσουμε αν αυτή η θεραπεία αξίζει το κόστος και την προσπάθεια.

Turner Syndrome: current aspects

A. Tsiginou, K. Dimitrakakis, C. Bondy*, A. Antsaklis

1st Dept. of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital

*DEB, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Correspondence: K. Stefanidis, 152 Michalakopoulou str., 11527 Athens, Greece
Fax: + 30 210 7706988
E-mail: konstef@hol.gr

Summary

Turner's syndrome is the most common sex chromosome abnormality in females, occurring in approximately 1:2500 live births. It is the only monosomy (monosomy X) compatible with life. In the past, the diagnosis of Turner syndrome was done only in severely affected individuals and, lack of therapeutic solutions, resulted in high mortality and morbidity rates. Today, many mildly affected Turners are detected due to prenatal cytogenetic screening and to increased awareness of the caregivers to short stature.

New therapies for girls and women with Turner syndrome improved their health and quality of life. Growth hormone use increases the final stature of individuals with Turner syndrome and estrogen therapy induces feminization and prevents from osteoporosis. Careful attention for otitis and thyroid diseases, hypertension and diabetes allows early and effective treatment of these common problems. Special care for cardiovascular disease is critical for detection and management of individuals of high risk for aortic dissection.

Thus, our opinion for phenotype and quality of life that follows Turner syndrome diagnosis has dramatically changed. Nowadays, even mildly affected individuals present challenging aspects for practitioners concerning their development, endocrinological maturation, cardiovascular status, psychosocial and reproductive issues.

Key words: monosomy X, hormone replacement therapy, growth hormone, osteoporosis, premature ovarian failure, short stature, congenital heart disease, mosaics, genomic imprinting

Βιβλιογραφία

1. Bondy, C. A. (2005). "New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome." *Rev Endocr Metab Disord* 6(4): 269-80.
2. Massa, G., F. Verlinde, et al. (2005). "Trends in age at diagnosis of Turner syndrome." *Arch Dis Child* 90(3): 267-8.
3. Ganapathy, R., M. Guven, et al. (2004). "Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma." *Prenat Diagn* 24(12): 965-8.
4. Loscalzo, M. L., P. L. Van, et al. (2005). "Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome." *Pediatrics* 115(3): 732-5.
5. Hamamy, H. A. and S. Dahoun (2004). "Parental decisions following the prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 116(1): 58-62.
5. Van, P. L., V. K. Bakalov, et al. (2006). "Maternal X chromosome, visceral adiposity, and lipid profile." *JAMA* 295(12): 1373-4.
6. Howarth, E. S., E. S. Draper, et al. (2005). "Population-based study of the outcome following the prenatal diagnosis of cystic hygroma." *Prenat Diagn* 25(4): 286-91.
7. Chang, H. J., R. D. Clark, et al. (1990). "The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases." *Am J Hum Genet* 46(1): 156-67.
8. Gravholt, C. H., S. Juul, et al. (1996). "Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study." *BMJ* 312(7022): 16-21.
9. Huang, B., M. Thangavelu, et al. (2002). "Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations." *Prenat Diagn* 22(2): 105-10.
10. Gunther, D. F., E. Eugster, et al. (2004). "Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life." *Pediatrics* 114(3): 640-4.
11. Bakalov, V. K., M. M. Cooley, et al. (2004). "Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 89(7): 3516-20.
12. Russell, H. F., D. Wallis, et al. (2006). "Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects." *J Pediatr Psychol* 31(9): 945-55.
13. Bondy, C. A. (2008). "Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome." *Congenit Heart Dis* 3(1): 2-15.
14. Ho, V. B., V. K. Bakalov, et al. (2004). "Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features." *Circulation* 110(12): 1694-700.
15. Ostberg, J. E., J. A. Brookes, et al. (2004). "A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 89(12): 5966-71.
16. Bondy, C. A. (2007). "Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group." *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 10-25.
17. Matura, L. A., V. B. Ho, et al. (2007). "Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome." *Circulation* 116(15): 1663-70.
18. Bondy, C. A., I. Ceniceros, et al. (2006). "Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome." *Pediatrics* 118(4): e1220-5.
19. Bondy, C. A., P. L. Van, et al. (2006). "Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome." *Medicine (Baltimore)* 85(2): 75-81.
20. Brown, C. J. and J. M. Greally (2003). "A stain upon the silence: genes escaping X inactivation." *Trends Genet* 19(8): 432-8.
21. Blaschke, R. J. and G. A. Rappold (2001). "SHOX in short stature syndromes." *Horm Res* 55 Suppl 1: 21-3.
22. Rongen-Westerlaken, C., L. Corel, et al. (1997). "Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment." *Acta Paediatr* 86(9): 937-42.
22. Soriano-Guillen, L., J. Coste, et al. (2005). "Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone." *J Clin Endocrinol Metab* 90(9): 5197-204.
23. Stahnke, N., E. Keller, et al. (2002). "Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(2): 129-38.
23. Stephure, D. K. (2005). "Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial." *J Clin Endocrinol Metab* 90(6): 3360-6.
24. Reiter, E. O., S. L. Blethen, et al. (2001). "Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 86(5): 1936-41.
25. Quigley, C. A., B. J. Crowe, et al. (2002). "Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height." *J Clin Endocrinol Metab* 87(5): 2033-41.
26. Carel, J. C., C. Elie, et al. (2006). "Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study." *J Clin Endocrinol Metab* 91(8): 2972-9.
27. Sas, T., P. Mulder, et al. (2000). "Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency." *J Clin Endocrinol Metab* 85(10):

- 3786-92.
28. Rosenfeld, R. G., K. M. Attie, et al. (1998). "Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height." *J Pediatr* 132(2): 319-24.
 29. Schoemaker, M. J., A. J. Swerdlow, et al. (2008). "Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study." *Lancet Oncol* 9(3): 239-46.
 30. Pasquino, A. M., F. Passeri, et al. (1997). "Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 82(6): 1810-3.
 31. Kiess, W., G. Conway, et al. (2002). "Induction of puberty in the hypogonadal girl--practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe." *Horm Res* 57(1-2): 66-71.
 32. Piippo, S., H. Lenko, et al. (2004). "Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 89(7): 3241-7.
 33. Smith, J. C., L. M. Evans, et al. (2002). "Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(4): 493-501.
 34. Bosze, P., A. Toth, et al. (2006). "Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome." *N Engl J Med* 355(24): 2599-600.
 35. Sutton, E. J., J. Young, et al. (2006). "Truth-telling and Turner Syndrome: the importance of diagnostic disclosure." *J Pediatr* 148(1): 102-7.
 36. Hanton, L., L. Axelrod, et al. (2003). "The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome." *J Womens Health (Larchmt)* 12(10): 971-7.
 37. Bakalov, V. K., M. L. Chen, et al. (2003). "Bone mineral density and fractures in Turner syndrome." *Am J Med* 115(4): 259-64.
 38. Jobe, S., P. Donohoue, et al. (2004). "Deep venous thrombosis and Turner syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 26(4): 272.
 39. Bechtold, S., F. Rauch, et al. (2001). "Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography." *J Clin Endocrinol Metab* 86(12): 5819-23.
 40. Gravholt, C. H., A. L. Lauridsen, et al. (2002). "Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study." *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2798-808.
 41. Bakalov, V. K., L. Axelrod, et al. (2003). "Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency." *J Clin Endocrinol Metab* 88(12): 5717-22.
 42. Hovatta, O. (1999). "Pregnancies in women with Turner's syndrome." *Ann Med* 31(2): 106-10.
 43. Sutton, E. J., A. McInerney-Leo, et al. (2005). "Turner syndrome: four challenges across the lifespan." *Am J Med Genet A* 139A(2): 57-66.
 44. Mazzanti, L., A. Cicognani, et al. (2005). "Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material." *Am J Med Genet A* 135(2): 150-4.
 45. Ramos, E. S. (2007). "Turner syndrome: counseling prior to oocyte donation." *Sao Paulo Med J* 125(2): 112-4.
 46. Foudila, T., V. Soderstrom-Anttila, et al. (1999). "Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation." *Hum Reprod* 14(2): 532-5.
 47. Bodri, D., V. Vernaev, et al. (2006). "Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy." *Hum Reprod* 21(3): 829-32.
 48. Karnis, M. F., A. E. Zimon, et al. (2003). "Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey." *Fertil Steril* 80(3): 498-501.
 50. Corrigan, E. C., L. M. Nelson, et al. (2006). "Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women." *Menopause* 13(6): 911-6.
 51. Gravholt, C. H., R. W. Naeraa, et al. (1998). "Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement." *Diabetes Care* 21(7): 1062-70.
 52. Van, P. L., V. K. Bakalov, et al. (2006). "Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile." *J Clin Endocrinol Metab* 91(8): 2867-70.
 53. Nathwani, N. C., R. Unwin, et al. (2000). "Blood pressure and Turner syndrome." *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(3): 363-70.
 54. Nathwani, N. C., R. Unwin, et al. (2000). "The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome." *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(3): 371-7.
 55. Gravholt, C. H., K. W. Hansen, et al. (2006). "Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome." *J Hypertens* 24(2): 353-60.
 56. Carr, M. C., J. E. Hokanson, et al. (2001). "The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity." *J Clin Endocrinol Metab* 86(6): 2831-7.
 57. Simpson, J. L. and A. Rajkovic (1999). "Ovarian differentiation and gonadal failure." *Am J Med Genet* 89(4): 186-200.
 58. Carel, J. C. (2005). "Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients?" *J Clin Endocrinol Metab* 90(6): 3793-4.
 59. Carel, J. C., E. Ecosse, et al. (2005). "Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study." *J Clin Endocrinol Metab* 90(4): 1992-7.