

Τι είναι το σύνδρομο Turner;

Ορισμός

Είναι μια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που αφορά στα θήλεα άτομα και χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα και ταινιοειδείς μη λειτουργικές ωοθήκες με αποτέλεσμα αδυναμία εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του γυναικείου φύλου και υπογονιμότητα.

Συχνότητα

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Turner είναι περίπου 1 στα 2500 ζώντα θήλεα νεογνά και θα ήταν πολύ μεγαλύτερη καθώς πολλές κυήσεις δεν ολοκληρώνονται (αποβολές και θνησιγενή νεογνά).

Ιστορική αναδρομή

Περιγράφηκε το 1938 από τον Αμερικανό ενδοκρινολόγο Henry Turner. Στην Ευρώπη, καλείται συχνά και ως σύνδρομο Ullrich-Turner προς τιμήν και του Γερμανού παιδίατρου Otto Ullrich που είχε περιγράψει το ίδιο σύνδρομο το 1930.

Γενετική

Το σύνδρομο Turner σχετίζεται με το Χ χρωμόσωμα, το οποίο είναι και ένα από τα δύο φυλετικά χρωμοσώματα, υπεύθυνα για τον καθορισμό του φύλου. Φυσιολογικά τα θήλεα άτομα έχουν δύο Χ χρωμοσώματα (46,XX), ενώ τα άρρενα ένα Χ χρωμόσωμα και ένα Υ χρωμόσωμα.

Η απώλεια ενός εκ των δυο Χ χρωμοσωμάτων οδηγεί στην κλασική μορφή του συνδρόμου Turner στα θήλεα (45,ΧΟ). Αυτό συμβαίνει κατά την ωογένεση στη μητέρα ή κατά τη σπερματογένεση στον πατέρα. Αντίστοιχη μορφή μονοσωμίας στα αγόρια (45,ΟΥ) είναι αδύνατο να περιγραφεί καθώς είναι μη βιώσιμη. Ωστόσο, το γενετικό υπόβαθρο του συνδρόμου Turner περιλαμβάνει διαφοροποιήσεις πέραν εκείνων της κλασικής μορφής μονοσωμίας (45,ΧΟ), όπως ο μωσαϊκισμός ή δομικές ανωμαλίες του Χ χρωμοσώματος.

Οι ανωμαλίες αυτές εντοπίζονται είτε στο βραχύ (Χp), είτε στο μακρύ σκέλος (Χq) του χρωμοσώματος. Όλες αυτές οι γονιδιακές διαφοροποιήσεις, οδηγούν στην εμφάνιση ενός πιο ήπιου φαινοτύπου, με ορισμένα μόνο κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

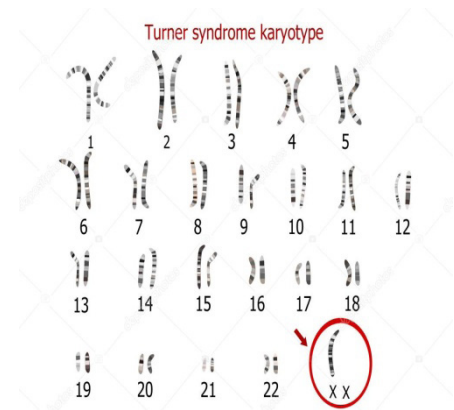
Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε ένα μικρό ποσοστό ανευρίσκεται στον καρυότυπο ένα μικρό τμήμα του Υ χρωμοσώματος. Η παρουσία αυτού του μικρού θραύσματος αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης όγκου ωοθηκών στα θήλεα άτομα που το φέρουν (γοναδοβλάστωμα). Στην περίπτωση αναγνώρισης του συγκεκριμένου τύπου διενεργείται αφαίρεση των ωοθηκών, ενώ συστήνεται έλεγχος της μήτρας και του κόλπου για αποκλεισμό κακοήθειας.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα γονίδια η έκφραση των οποίων να σχετίζεται με τον φαινότυπο του συνδρόμου Turner πέραν του γονιδίου SHOX (short stature homeobox) στη θέση 22 του βραχέος σκέλους του Χ χρωμοσώματος. Πιο συγκεκριμένα, κατά την απουσία ενός τουλάχιστον αντιγράφου αυτού του γονιδίου ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα και σκελετικές ανωμαλίες.

Τέλος, περιγράφονται περιπτώσεις συνδρόμου Turner με δακτυλιοειδές Χ χρωμόσωμα. Ο μηχανισμός δημιουργίας αυτού του χρωμοσώματος σχετίζεται με ρήξεις στο βραχύ και στο μακρύ σκέλος του κλασικού Χ χρωμοσώματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νοητικής υστέρησης στα άτομα αυτά, πέραν του κλασικού φαινοτύπου.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι δυνατόν να γίνει σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Υπάρχουν χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner, όπως το αυχενικό πτερύγιο, που μπορούν να αναγνωριστούν ακόμα και προγεννητικά κατά τον τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο των εγκύων. Στην περίπτωση αυτή, η διάγνωση επιβεβαιώνεται ήδη από την ενδομήτρια ζωή με αμνιοπαρακέντηση. Στις



περισσότερες περιπτώσεις η υποψία του συνδρόμου τίθεται κατά την παιδική ηλικία στα πλαίσια διερεύνησης του κοντού αναστήματος καθώς και κατά την εφηβική ηλικία εξαιτίας της καθυστέρησης της ήβης.

Καρνότυπος

Αν και η αρχική κλινική υποψία στηρίζεται στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, η τελική διάγνωση τίθεται με ανάλυση καρνότυπου. Νέες μέθοδοι γενετικής ανάλυσης χρησιμοποιούν συνήθως μικροσυστοιχίες για να ανιχνεύσουν ανωμαλίες, αυτές όμως δεν είναι επαρκείς στο σύνδρομο Turner, όπου ο απλός καρνότυπος (πλήρης χρωμοσωμική ανάλυση) απαιτείται για τη διάγνωση.

| Ενδείξεις για διενέργεια καρνότυπου προς διάγνωση του συνδρόμου Turner | |
|---|--|
| Αν υπάρχει ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά: | Αν υπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ύδρωπας • Κοντό ανάστημα αγνώστου αιτιολογίας • Συγγενείς καρδιοπάθειες (αριστερής κυρίως καρδιάς) • Ανεξήγητη καθυστέρηση ήβης / εμμηναρχής • Υπογονιμότητα • Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσώπου | <ul style="list-style-type: none"> • Ανωμαλίες νεφρών (πεταλοειδής, μικρός, αγενεσία) • Βλαισός αγκώνας, βραχύ 4^ο μετακάρπιο • Διαταραχές συμπεριφοράς και αντίληψης που απαντώνται στο σύνδρομο Turner • Πολλαπλοί μελαγχρωματικοί σπίλοι • Ανώμαλο σχήμα δακτύλων και ονύχων • Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες |

Παρακολούθηση

Μετά τη διάγνωση του συνδρόμου Turner, οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε περιοδικό έλεγχο με βάση τα συμπτώματα ανά συστήματα, όπως αυτός προτείνεται παρακάτω.

| Συστάσεις για παρακολούθηση των ατόμων με σύνδρομο Turner κατά τη διάγνωση και σε όλη τη διάρκεια της ζωής ^{1,2} | | | |
|---|------------------|------------------------------------|------------------|
| Αντικείμενο | Παιδιά | | Ενήλικες |
| | Κατά τη διάγνωση | Κατά την παιδική ηλικία | Μετά τη διάγνωση |
| Βάρος/Δείκτης μάζας σώματος | NAI | Σε κάθε επίσκεψη | Σε κάθε επίσκεψη |
| Αρτηριακή Πίεση | NAI | Σε κάθε επίσκεψη | Σε κάθε επίσκεψη |
| Θυρεοειδική λειτουργία (fT4,TSH) | NAI | Ετησίως | Ετησίως |
| Λιπίδια (χοληστερόλη) | - | Κατά τη μετάβαση σε δομές ενηλίκων | Ετησίως |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Δοκιμασίες ήπατος (τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση) | - | Ετησίως μετά την ηλικία των 10 ετών | Ετησίως |
| HbA1c%, γλυκόζη νηστείας | - | Ετησίως μετά την ηλικία των 10 ετών | Ετησίως |
| Βιταμίνη D | - | Κάθε 2-3 χρόνια μετά την ηλικία των 9-11 ετών | Κάθε 2-3 έτη |
| Έλεγχος κοιλιοκάκης | - | Σε ηλικία 2-3 ετών και στη συνέχεια κάθε 2 έτη | Κάθε 5 έτη |
| Υπερηχογράφημα νεφρών | ΝΑΙ | - | - |
| Εκτίμηση ακοής | ΝΑΙ ³ | Κάθε 3 έτη | Ετησίως |
| Οφθαλμολογική εξέταση | ΝΑΙ ⁴ | Ετησίως | |
| Οδοντιατρική εξέταση | ΝΑΙ, αν δεν έχει γίνει προηγούμενη εκτίμηση | Ετησίως ή πιο συχνός έλεγχος ⁵ αν υπάρχουν δυσπλασίες ή άλλες οδοντιατρικές ή σκελετικές διαταραχές | Ετησίως ή πιο συχνά, εάν υπάρχουν επιπτώσεις λόγω ανεπαρκούς θεραπείας των δυσπλασιών |
| Έλεγχος για συγγενή δυσπλασία ισχίου | ΝΑΙ, στα νεογνά | - | - |
| Δερματολογική εξέταση | Στη διάγνωση | Ετησίως | Ετησίως |
| Εκτίμηση σκελετού - DEXA scan | - | Κάθε 5-6 έτη Κάθε 12-14 έτη | Σε ανεπαρκή θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ή στην εμμηνόπαυση |

¹ Δεν περιλαμβάνει το καρδιαγγειακό και νευροφυσιολογικό screening

² Συστάσεις για screening μόνο. Επί ενδείξεων ενεργού νόσου, άμεση διερεύνηση

³ Σε ηλικία 9-12 μηνών

⁴ Σε ηλικία 12-18 μηνών

⁵ Πολλά άτομα με σύνδρομο Turner μπορεί να χρειαστούν ορθοδοντικό με ανάλογη θεραπεία

Παρακολούθηση- Μετάβαση σε δομές ενηλίκων

Τα άτομα με σύνδρομο Turner θα πρέπει να ελέγχονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τι πρέπει να ελέγχουμε καθώς και πόσο συχνά στους ενήλικες με σύνδρομο Turner.

| Συστάσεις για την επιτήρηση υγείας των ενηλίκων: | | |
|--|----------------------------------|---|
| Αντικείμενο εξέτασης | Ενέργεια | Συνιστώμενη συχνότητα |
| Παχυσαρκία | Βάρος | Ετησίως |
| Καρδιαγγειακό | Ηλεκτροκαρδιογράφημα | 3-5 έτη ή ετησίως αν η ρίζα αορτής >3cm |
| | MRI αορτής | Ανάλογα με ευρήματα |
| | Αρτηριακή πίεση | Ετησίως |
| Οστικός μεταβολισμός, οστεοπόρωση, σκολίωση | DEXA | 3-5 έτη και ετησίως σε έναρξη ειδικής θεραπείας |
| Ήπαρ | Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας | Ετησίως |
| | Υπερηχογράφημα ήπατος | Ανάλογα με τα ευρήματα |
| Διαβήτης | HbA1c% ± γλυκόζη νηστείας | Ετησίως |
| Γονιμότητα | Υιοθεσία ή δότης ωαρίων | Ανάλογα με τα ευρήματα |
| | Υπερηχογράφημα μήτρας | Ανάλογα με τα ευρήματα |
| Ψυχολογία | Ανασκόπηση ψυχολογικών θεμάτων | Ανάλογα με τα ευρήματα |
| Ακοή | Ακουόγραμμα, ΩΡΛ ιστορικό | 3-5 έτη |
| Δερματολογία | Επισκόπηση δέρματος | Ετησίως |
| Ορθοδοντική | Επισκόπηση οδόντων | Ετησίως |
| Εξετάσεις αίματος | Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας | Ετησίως |
| | Έλεγχος κοιλιοκάκης | 5 έτη |

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ TURNER

1. Οφθαλμοί

- Αντιμογγολοειδής φορά
- Επίκανθος
- Βλεφαρόπτωση
- Διαταραχές όρασης

2. Ωτα

- Χαμηλή πρόσφυση
- Παραμορφώσεις πτερυγίου
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μέσου ωτός
- Βαρηκοΐα

3. Στόμα- Γνάθος

- Θολωτή υπερώα
- Μικρογναθία
- Κακή οδοντοφυΐα

4. Δέρμα

- Λεμφοίδημα άνω και κάτω άκρων
- Έκζεμα-ξηροδερμία
- Μελαγχρωματικοί σπίλοι
- Λεύκη
- Τάση ανάπτυξης χηλοειδών

5. Τρίχωση

- Χαμηλή πρόσφυση μαλλιών
- Ανάστροφη έκφυση τριχών
- Υπερτρίχωση

6. Όνυχες

- Κοιλονυχία

7. Αυχένιας - Τράχηλος

- Περίσσεια αυχενικής πτυχής
- Κοντός λαιμός
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto - Υποθυρεοειδισμός

8. Θώρακας

- Ευρύς θώρακας (ασπιδοειδής)
- Μεγάλη απόσταση θηλών
- Εισέχουσες θηλές

9. Σκελετός

- Κοντό ανάστημα
- Βλαιοσί αγκώνες
- Βραχύ τέταρτο μετακάρπιο
- Βραχεία δάκτυλα άνω και κάτω άκρων
- Βλαιογονία
- Μερική συνδακτυλία / κλινοδακτυλία
- Χονδροδυσπλασία άπω επίφυσης κερκίδας (δυσπλασία Madelung) – σε έλλειψη γονιδίου SHOX
- Σκολίωση
- Οστεοπόρωση

10. Καρδιά - Αγγεία

- Φύσημα (Στένωση αορτικής βαλβίδας / Στένωση ισθμού αορτής / Δίπτυχη αορτική βαλβίδα)
- Υπέρταση
- Ανεύρυσμα αορτής

11. Ουρογεννητικό σύστημα

- Αμηνόρροια
- Ταινιοειδείς ωσθήκες
- Πεταλοειδής νεφρός
- Διπλοί ουρητήρες
- Μονόνεφρος

12. Βάρος

- Υπερβαρότητα / Παχυσαρκία
- Δυσανεξία στη γλουτένη-κοιλιοκάκη
- Υπερλιπιδαιμία

13. Αναπτυξιακές διαταραχές

- Μειωμένες σχολικές επιδόσεις
- Δυσαριθμησία
- Διαταραχές προσανατολισμού στον χώρο

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gravholt, C., Andersen, N., Conway, G., Dekkers, O., Geffner, M., Klein, K., Lin, A., Mauras, N., Quigley, C., Rubin, K., Sandberg, D., Sas, T., Silberbach, M., Söderström-Anttila, V., Stochholm, K., van Alfen-van der Velden, J., Woelfle, J., Backeljauw, P. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 177(3), pp.G1-G70.
2. Zhong, Q. and Layman, L. (2012). Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45,X with or without mosaicism. *Fertility and Sterility*, 98(4), pp.775-779.
3. Redel, J. and Backeljauw, P. (2018). Turner Syndrome. *Clinics in Perinatology*, 45(1), pp.119-128.
4. bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1106