

# Zespół Turnera

Melissa L. Loscalzo, MD\*

**Cele pracy:** Po przeczytaniu artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać cechy fenotypowe zespołu Turnera (ZT) u noworodka.
2. Przedstawić powikłania ze strony serca i nerek związane z ZT.
3. Znać wymagania definitywnego rozpoznania ZT.
4. Wiedzieć, że opóźnienie wzrostu może być jedynym objawem klinicznym ZT.
5. Pamiętać, że pierwszym objawem ZT może być opóźnienie pokwitania.

## Wstęp

Blisko 1 na 2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej obciążonych jest zespołem Turnera (ZT), co sprawia, że jest on jednym z najpowszechniej występujących zespołów genetycznych w pediatrii. Zespół Turnera jest wynikiem delecji całego (monosomia) lub części (częściowa monosomia) drugiego chromosomu płci. Wiele układów może być dotkniętych w różnym stopniu, co dla pediatry stanowi wyzwanie zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. W ostatnich latach dokonano znaczącego postępu w wiedzy na temat ZT i zrozumieniu tego zespołu. Niedawno American Academy of Pediatrics oraz Turner Syndrom Study Group opublikowały zalecenia dotyczące opieki medycznej nad dziewczynkami i kobietami z ZT.<sup>1,2</sup> Te zalecenia oparto na wynikach badań oraz opiniach ekspertów w dziedzinie opieki nad osobami z tym zespołem. W niniejszej pracy dokonano przeglądu wieloukładowych objawów ZT oraz aktualnych zaleceń dotyczących opieki nad dziewczynkami i kobietami dotkniętymi tym powszechnym zaburzeniem chromosomowym.

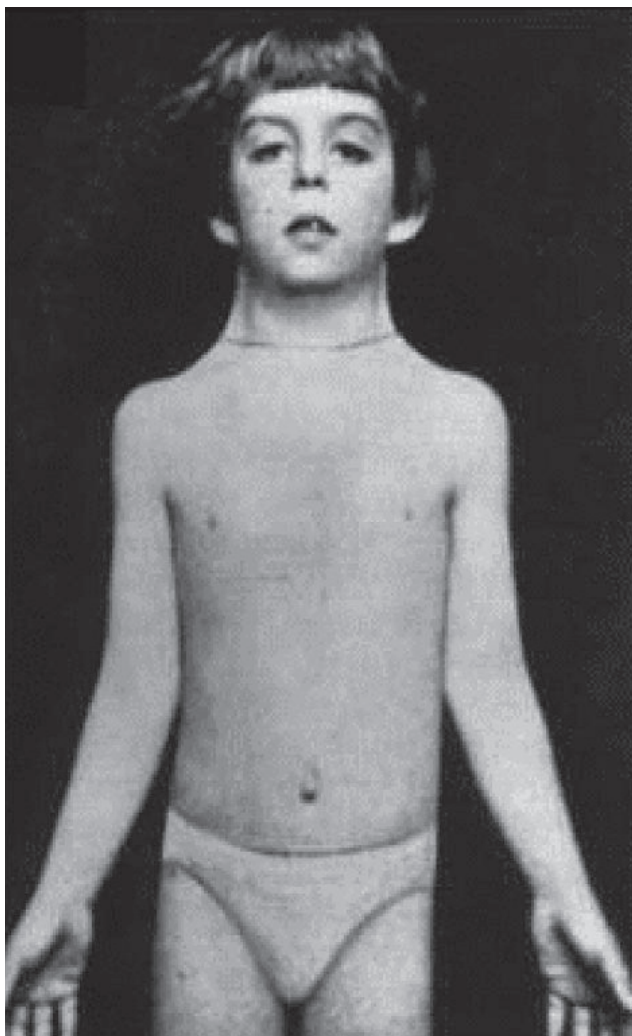
## Rozpoznanie

Zespół Turnera jest rozpoznaniem zarówno klinicznym, jak i cytogenetycznym. Aby u dziewczynki lub kobiety rozpoznać ZT trzeba u niej stwierdzić brak całego bądź części drugiego chromosomu płci za pomocą analizy chromosomowej. Co więcej, musi ona prezentować cechy fenotypowe zgodne z rozpoznaniem, takie jak niskorosłość czy dysgenезa lub niedoczynność gonad. Wszystkie pacjentki z ZT mają fenotyp żeński. Zespołu Turnera nigdy nie rozpoznaje się u mężczyzn. U niektórych chorych występują strukturalne zaburzenia chromosomu X, takie jak delecja części długiego lub krótkiego ramienia chromosomu, pierścieniowy chromosom X lub izochromosom X. Większość pacjentek z chromosomami pierścieniowy lub izochromosomami wykazuje cechy kliniczne podobne lub identyczne do cech osób z kariotypem klasycznym. Wśród pacjentek z delecjami dystalnymi krótkiego ramienia chromosomu rozpoznanie na ogół zarezerwowane jest dla osób z delecjami obejmującymi prążek Xp22.3. U kobiet z małymi delecjami w ramieniu długim, dystalnymi względem prążka Xq24, może wystąpić pierwotny bądź wtórny brak miesiączki, bez dodatkowych cech ZT. Zatem u tych kobiet na ogół należy rozpoznać przedwczesną niewydolność jajników.

Niektóre pacjentki z ZT mogą mieć kariotypy zawierający materiał pochodzący z chromosomu Y. Taka sytuacja może doprowadzić do mozaikowości w postaci linii komórek 46,XY, czego wynikiem jest kariotyp 45,X/46,XY. U innych pacjentek materiał pochodzący z chromosomu Y może występować w formie fragmentu chromosomu określonego jako markerowy. Każda dziewczynka z ZT i niezidentyfikowanym fragmentem chromosomowym powinna zostać poddana badaniom za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub analizie DNA w celu określenia, czy ten marker zawiera materiał pochodzący z chromosomu Y. W przypadku obecności materiału pochodzącego z chromosomu Y występuje 12% ryzyko rozwinięcia rozrodczaka zarodkowego (gonadoblastoma). W przypadku wykrycia materiału pochodzącego z chromosomu Y zaleca się laparoskopowe usunięcie gonad.

Dziewczynki z ZT wykazują cechy dysmorficzne (ryc. 1), które mogą obejmować obrzęk limfatyczny dłoni i stóp, płetwiastą szyję, krótkie czwarte kości śródreżca (ryc. 2), dysplazję paznokci oraz zaburzenia twarzoczaszki obejmujące wysoko sklepione podnie-

\*Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Genetics, University of South Florida, St. Petersburg, Fla.



RYCINA 1. Pacjentka z zespołem Turnera, po raz pierwszy opisana przez Ullricha w 1930 r. Za: Ullrich O. *Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen*. *Z Kinderheilkd.* 1930;49:271-276, za zgodą Springer Science and Business Media. Ryc. 1 © 1930.

bień, małą żuchwę i nisko osadzone uszy. Często występują wrodzone wady serca, niski wzrost lub opóźnienie wzrostu i pokwitania. Kluczowe cechy fizyczne ZT przedstawiono w tabeli 1.

Pierwszą cechą obserwowaną u wielu dziewczynek z ZT są stwierdzane u noworodków charakterystyczne wady serca. U innych dziewcząt w dzieciństwie może występować niewyjaśniona niskorosłość (szybkość wzrostu poniżej 10 centyla), z ewentualnie towarzyszącym przewlekłym zapaleniem ucha środkowego. Wreszcie, u niektórych dziewcząt w okresie dojrzewania może występować pierwotny brak miesiączki. Chore dziewczynki mogą także wykazywać inne cechy, takie jak koślawość łokci lub wzrost stężenia hormonu stymulującego pęcherzyki tarczycy. Występowanie każdej z tych cech jest wskazaniem do analizy kariotypu. Wymaz z wewnętrznej strony policzka nie jest wystarczający dla rozpoznania ZT.

W analizie kariotypu należy ocenić co najmniej 30 komórek (w metafazie). U niektórych dziewczynek może występować mozaicyzm, w którym niektóre komórki zawierają prawidłowe chromosomy, a inne mają kariotyp ZT. Zatem jeśli wynik początkowej analizy chromosomowej jest prawidłowy, a nadal występują wątpliwości odnośnie do rozpoznania, należy zlecić wykonanie poszerzonej analizy FISH pod kątem mozaicyzmu niskiego stopnia.

### Rozpoznanie prenatalne i diagnostyka noworodków

Coraz częściej u dziewczynek z ZT rozpoznanie ustala się w trakcie diagnostycznych badań prenatalnych, takich jak amniopunkcja lub biopsja kosmówki. Czasami zleca się te badania, ponieważ cechy wskazujące na rozpoznanie zostały ujawnione w badaniu ultrasonograficznym. Inne dziewczynki zostają zdiagnozowane przypadkowo, dzięki badaniom wykonanym ze względu na wiek matki lub nieprawidłowe wyniki badania surowicy matki. Rodziny mogą szukać porady u pediatrów w celu omówienia (implikacji) wyników badań prenatalnych i uzyskania pomocy w podejmowaniu decyzji dotyczących kontynuowania ciąży. Rola genetyka z doświadczeniem w dziedzinie ZT oraz interpretacja prenatalnych badań diagnostycznych są kluczowe. Taka konsultacja jest szczególnie ważna wtedy, gdy u płodu występuje mozaikowość lub do rozpoznania doszło przypadkowo, bez nieprawidłowych wyników badania ultrasonograficznego, co czyni rokowanie mniej jasnym. Jeśli wykonano prenatalne badanie kariotypu na podstawie amniopunkcji lub analizy próbek kosmków kosmówki, badanie należy powtórzyć u noworodka, wykorzystując próbkę jego krwi.

Staje się jasne, że badanie pod kątem zaburzeń związanych z chromosomem płci, w tym ZT, ostatecznie może stać się częścią badań przesiewowych noworodków. Podobnie jak w przypadku innych schorzeń, pod kątem których wykonuje się badania przesiewowe, pediatra będzie otrzymywał wyniki i przekazywał je rodzicom chorych dziewczynek. Ważne jest, aby rodzice byli dobrze poinformowani o rozpoznaniu, szybko uzyskali wstępną ocenę specjalisty oraz aby wykonano badania obrazowe (tab. 2).

### Układ sercowo-naczyniowy

U dziewczynek z ZT może występować wiele anomalii sercowo-naczyniowych. U tych pacjentek wrodzone wady serca często wykrywane są na początku, wraz z torbielowatym wodniakiem szyi płodu. Takie wodniaki często ustępują, pozostawiając pletwiastą szyję. Zatem obecność pletwiastej szyi u dziewczynki z ZT powinna wywołać podejrzenie występowania wrodzonej wady serca.

Wrodzone wady serca u dziewczynek z ZT najczęściej dotyczą drogi odpływu lewej komory serca. Najczęst-

szym zaburzeniem jest dwupłatkowa zastawka aorty, występująca u około 16% dziewczynek z ZT, w tym u około 37% z płetwiastością szyi. U około 11% występuje koarktacja aorty. Początkowo uważano, że w ZT zaburzenia te są ograniczone głównie do drogi odpływu lewej komory serca, ale niedawne badania wykorzystujące obrazowanie rezonansu magnetycznego (MR) wskazują, że zakres anomalii sercowo-naczyniowych jest szerszy. U 13% pacjentek występuje częściowy nieprawidłowy płucny spływ żylny. Może też wystąpić przetrwała lewa żyła główna górna. Wykazano także uogólnione poszerzenie aorty i innych dużych naczyń, takich jak tętnica ramienna i szyjna, co podnosi problem uogólnionych zaburzeń naczyniowych u pacjentek z ZT. Wiele dziewczynek z takimi zaburzeniami serca jest leczonych hormonem wzrostu (growth hormone, GH). Niedawno uzyskane dane wskazują, że GH jest bezpieczny dla serca.

Wady zastawki aorty, takie jak zastawka dwupłatkowa, koarktacja aorty czy nadciśnienie tętnicze mogą być czynnikami ryzyka rozwarstwienia aorty. Poszerzenie, rozwarstwienie bądź pęknięcie aorty są rzadkimi powikłaniami ZT, ale często mogą prowadzić do zgonu i występować przy jednoczesnym braku udokumentowanych czynników ryzyka. Rozwarstwienie aorty na ogół występuje w wieku średnio 30 lat, choć może do tego dojść już we wczesnym dzieciństwie.<sup>3</sup> Aby zminimalizować prawdopodobieństwo powikłań dotyczących aorty, ważne jest prowadzenie intensywnego leczenia pod kątem takich czynników ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze. Dziewczynki z takimi czynnikami ryzyka oraz ich rodzice powinni zostać poinformowani o objawach rozwarstwienia aorty oraz roli, jaką odgrywają okresowe badania obrazowe oceniające wielkość aorty. Prawdopodobieństwo rozwarstwienia aorty należy także brać pod uwagę przy planowaniu ciąży, która może stanowić czynnik ryzyka. Predysponujące czynniki ryzyka, takie jak dwupłatkowa zastawka aorty, koarktacja i nadciśnienie tętnicze powinny być brane pod uwagę jako względne przeciwwskazania przy podejmowaniu decyzji o zająciu w ciąży.

Oprócz strukturalnych wad serca u dziewczynek i kobiet z ZT występuje także wiele nieprawidłowości elektrokardiograficznych, które mogą obejmować wydłużenie QTc. Niedawne badania wykazały spoczynkowy często-



RYCINA 2. Zdjęcie rentgenowskie dłoni prezentujące krótkie czwarte kości śródreżca. Dzięki uprzejmości Carolyn Bondy, National Institutes of Health.

skurcz, który może wystąpić już u płodu i dotyczy około 50% płodów z ZT.<sup>4</sup> U dziewcząt i kobiet z ZT występuje także tachykardia. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest jednak jasne. Choć konieczne są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia roli tych obserwacji, wskazane jest dalsze okresowe monitorowanie pacjentek z ZT za pomocą elektrokardiografii. U chorych z potwierdzonym wydłużeniem QTc pediatra powinien unikać leków prowadzących do wydłużenia odstępu QTc.

TABELA 1. Kluczowe cechy fizyczne w zespole Turnera

Obszar	Cechy
Oczy	Wewnętrzne fałdy w kąciakach oczu, ptoza, niebieskie twardówki
Uszy, nos, usta	Wydatne małżowiny uszne, nisko osadzone, wysokie, wąskie podniebienie, mikrognacja
Szyja	Niska tylna linia włosów, płetwiastość
Klatka piersiowa	Szeroka, szeroko rozstawione brodawki sutkowe, klatka piersiowa lejkowata (pectus excavatum)
Szkielet	Łokieć koślawy, krótka czwarta kość śródreżca i śródstopia, deformacja Madelunga, skolioza

TABELA 2. **Badania przesiewowe i monitorowanie dziewczynek z zespołem Turnera\***

Wiek	Badania przesiewowe przy rozpoznaniu	Monitorowanie
Wszystkie pacjentki	Konsultacja kardiologiczna Ultrasonografia nerek Ocena słuchu Badanie pod kątem skoliozy/kifozy Omówienie aspektów ZT Skierowanie do grupy wsparcia Ocena postępu wzrostu i dojrzewania płciowego	Opieka kardiologiczna/ocena w ramach wskazań Coroczna kontrola ciśnienia krwi Ponowna ocena UNG/audiologiczna między 1 a 5 r.ż. Ocena wzrostu
Wiek od 0 do 4 r.ż	Ocena stawu biodrowego pod kątem wrodzonej dyslokacji stawu biodrowego Badanie wzroku przez okulistę dziecięcego (≥1 r.ż.)	Ocena okulistyczna między 4 a 5 r.ż.
Wiek od 4 do 10 r.ż./ wiek szkolny	Ocena czynności tarczycy (T4, THS) Ocena pod kątem choroby trzewnej (tTG Ab) Ocena postępów w nauce/psychospołeczna Badanie ortodontyczne (≥7 r.ż.) W miarę potrzeby ocena dentystryczna/ ortodontyczna	Ocena zdolności społecznych między 4 a 5 r.ż. Coroczna ocena wątroby/tarczycy Badania pod kątem choroby trzewnej między 2 a 5 r.ż. Coroczna ocena postępów w nauce/zachowaniu społecznym
Wiek > 10 r.ż./ starsze dziewczynki	Ocena czynności tarczycy (T4, TSH) Badania pod kątem choroby trzewnej (tTG Ab) Ocena pod kątem postępów w nauce/ psychospołeczna Ocena czynności jajników W miarę potrzeby rozpocząć uzupełniającą terapię estrogenem Ocena czynności wątroby, stężenie glukozy na czczo, pełna morfologia krwi, ocena czynności nerek Gęstość mineralna kości (> 18 r.ż.)	Coroczny pomiar stężenia tłuszczu/glukozy we krwi na czczo Coroczne badania czynności wątroby/tarczycy Badania pod kątem choroby trzewnej, jeśli występują wskazania kliniczne Ocena dojrzewania płciowego i psychospołecznego odpowiednio do wieku

UNG – ucho, nos, gardło, ZT – zespół Turnera, tTG Ab – przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej, TSH – hormon tyreotropowy, T4 – tyroksyna.

\*Zmodyfikowane za Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.

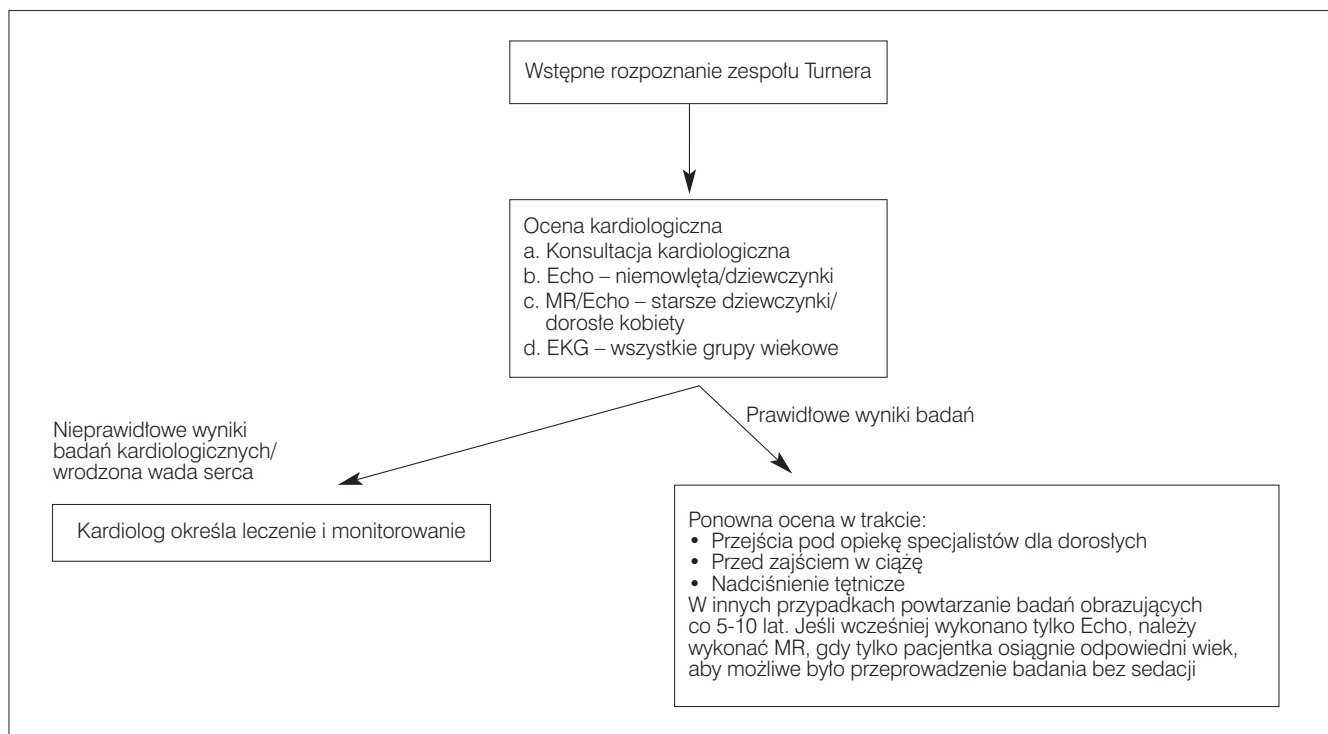
### Badania przesiewowe i monitorowanie pod kątem anomalii układu sercowo-naczyniowego

Na rycinie 3 przedstawiono proponowany algorytm wstępnej oceny i monitorowania układu sercowo-naczyniowego. W przypadku chorych na ZT kluczowe znaczenie ma konsultacja kardiologa, szczególnie doświadczonego w dziedzinie różnorodności zaburzeń sercowo-naczyniowych występujących w tym zespole. Oprócz zapoznania się z wywiadem rodzinnym i badania przedmiotowego ocena powinna objąć echokardiografię i podstawową elektrokardiografię. Taka ocena powinna być prowadzona nawet u niemowląt, u których w okresie płodowym wyniki echokardiografii były prawidłowe. Otyłość i nietypowy kształt klatki piersiowej mogą w niektórych przypadkach ograniczyć możliwość wyraźnego obrazowania anatomii serca i naczyń krwionośnych za pomocą echokardiografii. W takich przypadkach do dokładnego obrazowania zastawki aorty należy wykorzystać tomografię komputerową lub MR. Te badania dostarczają także więcej szczegółów dotyczących mniejszych tętnic i aorty wstępującej i zstępującej. Podstawowe MR należy wykonać

u wszystkich dziewczynek z ZT, zwłaszcza jeśli niekonieczna jest sedacja. Należy zwrócić uwagę, że wspomniane różne metody obrazowania nie zawsze są porównywalne. Zatem należy wybrać jedną technikę obrazowania, która będzie wykorzystywana w kolejnych badaniach danej pacjentki.

W przypadku chorych z udokumentowanymi anomalią sercowo-naczyniowymi stała opieka i monitorowanie odbywają się pod kierunkiem kardiologa dziecięcego. Rodzaj oraz częstość wizyt i badań zależą od potrzeb danej pacjentki i są ustalane przez kardiologa. U kobiet i dziewcząt z ZT podwyższone jest ryzyko nadciśnienia tętniczego, powikłania, które może być, przynajmniej częściowo, związane z zaburzeniem pracy współczulnego układu nerwowego. Pacjentki z prawidłowymi wynikami podstawowych badań kardiologicznych mogą być monitorowane przez pediatrę, przy czym należy zwrócić uwagę na coroczne badanie ciśnienia krwi.

U pacjentek, u których zostanie stwierdzone podwyższone ciśnienie tętnicze, należy wykonywać okresowe badania obrazujące wielkość aorty. Wymiary aorty



RYCINA 3. Ocena kardiologiczna i badania przesiewowe w zespole Turnera. Echo – echokardiografia, MR – rezonans magnetyczny, EKG – elektrokardiografia

wstępującej należy oceniać pod koniec skurczu serca. Pomiarów należy dokonać w trzech punktach aorty (zastawki na poziomie pierścienia, zatoki Valsalvy, aorty wstępującej, 1 cm powyżej połączenia zatokowo-aortalnego). Należy też dokonać pomiaru poprzecznego łuku aorty i średnicy aorty zstępującej. Jeśli wykazane zostanie powiększenie średnicy aorty, kluczowe znaczenie mają okresowe badania obrazujące. Kardiolog może zlecić leczenie środkami obniżającymi ciśnienie tętnicze. W przypadku dziewczynek z prawidłowym ciśnieniem krwi i bez udokumentowanych zaburzeń serca należy wykonać kolejną ocenę kardiologiczną w połączeniu z obrazowaniem MR w okresie dorastania, gdy pacjentki zbliżają się do wieku, w którym zostaną objęte opieką kardiologiczną dla dorosłych.

Otyłość jest powszechnym wyzwaniem u dziewczynek, a szczególnie u kobiet z ZT. Może ona nasilać inne częste powikłania, takie jak insulinooporność czy nadciśnienie. Ponieważ chore z ZT mają skłonność zarówno do insulinooporności, jak i wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, wskazane jest monitorowanie stężenia glukozy, aktywności enzymów wątroby i lipidów. Należy zachęcać do diety i aktywności fizycznej korzystnych z punktu widzenia dobrej kondycji układu sercowo-naczyniowego.

### Układ limfatyczny

Jedną z wyraźniejszych cech ZT u noworodka są obwodowy obrzęk limfatyczny i pletwiasta szyja, będące konse-

kwencją obecnych u płodu torbielowatego wodniaka szyi i obrzęku limfatycznego. Obrzęk często ustępuje samoczynnie do 2 r.ż., ale może dojść do nawrotu, szczególnie po podjęciu terapii hormonalnej. W niektórych przypadkach część dziewczynek może wymagać zastosowania pończoch uciskowych lub zmniejszającej przekrwienie fizjoterapii, jeśli obrzęk jest nasilony. Dodatkowe informacje i źródła można znaleźć na stronie National Lymphatic Network ([www.lymphnet.org](http://www.lymphnet.org)).

### Układ moczowy

Około 30-40% dziewczynek z ZT ma strukturalne wady nerek wykrywalne za pomocą ultrasonografii. Częstość ich występowania zależy od kariotypu. Zaburzenia mogą dotyczyć układu zbiorczego lub być strukturalnymi bądź ułożeniowymi wadami nerek (nerka podkowiasta, anomalie ułożenia nerek). U dziewczynek z klasycznym kariotypem 45, X z większym prawdopodobieństwem wystąpią strukturalne nieprawidłowości w budowie nerek. U pacjentek z kariotypami mozaikowymi lub strukturalnymi anomalią chromosomu X częściej występują wady dróg wyprowadzających mocz. U chorych z nieprawidłowo wykształconymi nerkami mogą wystąpić dodatkowe powikłania, takie jak nadciśnienie czy zakażenia dróg moczowych. Niezależnie od kariotypu pacjentki przy wstępnym rozpoznaniu ZT należy zlecić wykonanie ultrasonografii nerek.

## Wzrok i słuch

Dziewczynki z ZT mogą mieć różne zewnętrzne zaburzenia w budowie oczu i uszu oraz zaburzenia wzroku i niedosłuch. Niektóre powszechnie występujące zaburzenia dotyczące oczu to zmarszczki nakątne, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, opadanie powiek, hiperteloryzm. Występowanie tych cech u dziewczynki o niskim wzroście może pomóc w klinicznym rozpoznaniu ZT. Nadwzroczność i zez mogą wystąpić u 25-35% pacjentek. U wszystkich dziewczynek z ZT w wieku 12-18 miesięcy zaleca się ocenę okulistyczną. Utrata słuchu, zarówno typu odbiorczego, jak i przewodzeniowego mogą stanowić poważne problemy u dziewczynek z ZT. Utrata słuchu typu przewodzeniowego często jest wynikiem przewlekłego zapalenia ucha środkowego.

Pediatra powinien kontrolować pacjentkę pod kątem zapalenia ucha środkowego i niezwłocznie kierować do otolaryngologa dziecięcego dziewczynki z bólem ucha czy trudnościami w słyszeniu. Dokładny nadzór kliniczny powinien obejmować nie tylko wzniernikowanie ucha, ale również otoskopię pneumatyczną i tympanometrię przeprowadzane co roku do przynajmniej 7-8 r.ż. Aby uniknąć takich powikłań, jak perlak i zminimalizować ujemny wpływ na rozwój mowy związany z utratą słuchu, zapalenie ucha należy leczyć szybko i intensywnie. Ustąpienie wysięku powinno być dokładnie udokumentowane, a w przypadku utrzymującego się wysięku (>3 miesięcy) lub nawracających epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego dziecko należy skierować do otolaryngologa. Utrata słuchu typu odbiorczego, choć częściej jest problemem dotyczącym dorosłych, może wystąpić już w 6 r.ż. Charakteryzuje się utratą słuchu przy 1,5-2 kHz. Wykrycie utraty słuchu lub trwającego zapalenia ucha środkowego powinno prowadzić do corocznej oceny audiologicznej. U pacjentek bez utraty słuchu i bez zapalenia ucha środkowego takie badania należy wykonywać co 2-3 lata.

## Ortodoncja

U dziewczynek z ZT występują charakterystyczne zaburzenia rozwoju twarzoczaszki, obejmujące spłaszczenie kąta podstawy czaszki i skrócenie długości tylnej podstawy czaszki. Chociaż szczęka górna często jest zwężona, co prowadzi do wysoko wysklepionego podniebienia, żuchwa jest raczej szeroka, z mikrognatyczną brodą. Często występują z tego powodu różnego typu wady zgryzu. Ponadto mogą występować zaburzenia rozwoju i wczesne wyrzynanie się zębów. Zaleca się ocenę uzębienia w 2 r.ż. i ortodontyczną w 7 r.ż. Kontynuacja oceny ortodontycznej jest szczególnie ważna w przypadku dziewczynek otrzymujących terapię GH, która może mieć wpływ na szybkość wzrostu szczęk.

## Autoimmunizacja

U znacznego odsetka osób z ZT występują zarówno zaburzenia czynności tarczycy, jak i choroba trzewna. Naj-

częściej występuje niedoczynność tarczycy, znacznie rzadziej nadczynność. U około 4-6% dziewcząt z ZT dochodzi do rozwoju choroby trzewnej. Co ważne, wszystkie te zaburzenia mogą mieć wpływ na wzrost i rozwój. Coroczne badania czynności tarczycy, obejmujące pomiar stężeń hormonu stymulującego tarczycę oraz tyroksyny, należy rozpocząć w 4 r.ż. i kontynuować także w wieku dorosłym. Zaleca się badanie przesiewowe przy użyciu pomiaru stężenia przeciwciał A immunoglobulinowych przeciwko tkankowej transglutaminazie, poczynając od 4 r.ż., powtarzane co 2-5 lat. Choć rzadziej, w ZT zgłaszano także występowanie choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

## Skóra

Dziewczynki z ZT mają zwiększoną tendencję do występowania nabytych znamion melanocytowych. Niedawne badanie wykazało jednak, że nie prowadzi to do zwiększenia ryzyka wystąpienia u nich czerniaka. W przeszłości sądzono, że u dziewczynek z ZT występuje podwyższone ryzyko bliznowacenia, ale najnowsze opinie sugerują, że ta tendencja jest raczej wynikiem przeprowadzenia operacji plastycznych w określonych partiach ciała, takich jak głowa i szyja, niż rezultatem rzeczywistej różnicy w zdolności do prawidłowego gojenia.

## Układ kostny

Praktycznie wszystkie chore z ZT są niskiego wzrostu. Niskorosłość najczęściej stanowi podstawę rozpoznania tego zespołu we wczesnym dzieciństwie. Niedawne dowody wskazują, że za niewysoki wzrost w dużej części odpowiada niedobór produktu genu SHOX, zlokalizowanego w krótkim ramieniu chromosomu X (Xp), w regionie pseudoautosomalnym. Ten obszar w chromosomie X zawiera geny podobne do obecnych w chromosomie Y. Dziewczynki z ZT często prezentują charakterystyczny przebieg wzrostu, który może rozpocząć się od łagodnego wewnątrzmacicznego ograniczenia, przez spowolniony w wieku niemowlęcym, opóźnione wzrastanie w dzieciństwie oraz brak skoku pokwitaniowego. Możliwe anomalie kostne obejmują deformację Madelunga (zaburzenia wzrostu kości promieniowej prowadzące do nadwichnięcia nadgarstka) oraz koślawe łokcie. Skolioza występuje u 10-20% dziewczynek z tym zespołem.

Przeciętny wzrost osiągnięty w wieku dorosłym na ogół jest niższy od docelowego. Wykazano, że GH skutecznie zwiększa wzrost dorosłych z ZT, ale stopień działania tego hormonu różni się w zależności od badania. Ostateczny wynik częściowo zależy od projektu badania, dawki i czasu trwania leczenia. Czynnikiem rokowniczym są też wzrost rodziców i pacjentki w chwili rozpoczęcia leczenia. Przy rozpoznaniu należy wykonać podstawowe badania endokrynologiczne. Choć optymalny wiek do rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu nie został określony, decyzję należy pod-

jąc w porozumieniu z endokrynologiem, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka. Leczenie należy rozpocząć wtedy, gdy tylko spowolnienie wzrostu stanie się wyraźne. Dokładne schematy dawkowania wykraczają poza zakres tego przeglądu. Leczeniu powinna towarzyszyć ocena szybkości wzrostu oraz przedmiotowa ocena powikłań ortopedycznych. U każdej pacjentki, u której występuje ból w stawie biodrowym lub kolanowym, cierpiącej na niedobór GH, należy wziąć pod uwagę złuszczenie głowy kości udowej, któremu taki ból może towarzyszyć, szczególnie w trakcie leczenia GH.<sup>5,6</sup>

### Dojrzewanie

U około 30% dziewczyn z ZT występuje pewnego stopnia samoistna progresja pokwitania. U 2-5% dojść może do spontanicznej ciąży. U ponad 90% pacjentek dochodzi jednak do niewydolności gonad. Aby określić, czy występuje szczątkowa czynność jajników, która może doprowadzić do opóźnionego, ale samoistnego pokwitania, przed rozpoczęciem leczenia estrogenem należy dokonać pomiaru stężenia gonadotropin. Wcześniejsza praktyka polegała na opóźnieniu podjęcia farmakologicznej inicjacji dojrzewania do 15 r.ż. w celu uzyskania większych przyrostów wzrostu. Nowsze dane wskazują, że rozpoczęcie leczenia estrogenem w 12 r.ż., w połączeniu z bliższą prawidłowej szybkością procesu dojrzewania nie wpływa istotnie na działanie GH na ostateczny wzrost. Podobnie jak terapia GH, inicjacja dojrzewania powinna być kontrolowana przez endokrynologa dziecięcego.

### Nauka i aspekty psychospołeczne

U większości dziewcząt z ZT rozwój poznawczy i ruchowy postępują prawidłowo, a inteligencja jest w normie. Niektóre dziewczynki z kolistym chromosomem X mogą jednak być opóźnione w rozwoju. W standardowych testach na inteligencję dziewczynki z ZT często uzyskują mniej punktów w części oceniającej zdolności niewerbalne w porównaniu z werbalnymi. Może u nich występować ryzyko niedoboru umiejętności niewerbalnych, co prowadzi do problemów z matematyką i zdolnościami wzrokowo-przestrzennymi. Niektóre dziewczynki mogą mieć trudności z czynnościami wykonawczymi i szybkością przetwarzania informacji, mogą też wymagać specjalnego podejścia podczas testów przeprowadzonych w warunkach szkolnych. U dziewczyn z ZT częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się zespoły z deficytem równowagi. Mogą występować też niedobory ruchowe. Pewne wyzwanie może też stanowić nauka funkcjonowania w społeczeństwie. Istnieje wiele teorii dotyczących podstaw problemów z uczeniem się, wskazujących m.in. na niedobór estrogenu lub haploinsuficjencję jednego lub więcej genów położonych w chromosomie X. Niedobory mogą dotyczyć szczególnie zachowań w subtelnym sytuacjach społecznych.

Dziewczynki, szczególnie nastolatki z ZT, często są społecznie izolowane, przejawiają niedojrzałość i lęk w sytuacjach społecznych. Kolejne etapy rozwoju płciowego mogą być opóźnione. Niektóre z tych niedoborów można skorygować terapią hormonalną.

### Przejście do systemu opieki zdrowotnej dla dorosłych

W miarę dorastania dziewczynki z ZT ważnym etapem będzie przejście pod opiekę lekarzy pierwszego kontaktu i specjalistów dla dorosłych. Ze względu na liczne problemy zdrowotne występujące zarówno u dorastających dziewczyn, jak i u dorosłych kobiet z ZT ważne jest przygotowanie nastolatek do roli osoby podejmującej decyzje dotyczące jej zdrowia. Poczynając od 12 r.ż. uwagę należy przenieść z rodziców na dziewczynkę. Podejmowany dialog między pediatrą a nastoletnią dziewczynką z ZT powinien podkreślać wagę utrzymania odpowiednich nawyków żywieniowych, właściwej, proporcjonalnej do wzrostu masy ciała oraz włączenia do codziennych zajęć ćwiczeń poprawiających kondycję serca. Okres dorastania jest też właściwym momentem na omówienie opcji związanych z planowaniem rodziny, takich jak wykorzystanie komórki jajowej innej kobiety, inne metody wspomaganie reprodukcji czy adopcja.

Ważne, aby nastolatka rozumiała, że mimo niskiego prawdopodobieństwa zajścia w ciążę, sytuacja ta nie chroni jej przed chorobami przenoszonymi drogą płciową. Podobnie jak w przypadku każdej innej nastolatki, należy ją poinstruować na temat właściwych środków zabezpieczających. Przygotowanie do przejścia pod opiekę specjalistów dla dorosłych powinno się odbywać we współpracy z lekarzami dla dorosłych w celu zapewnienia właściwej kontynuacji opieki zdrowotnej w wieku dorosłym. Pediatrzy mogą pomóc we wskazaniu lekarzy dla dorosłych zainteresowanych opieką nad takimi pacjentkami i leczeniem ich licznych problemów zdrowotnych.

### Podsumowanie

Zespół Turnera może prezentować cały wachlarz cech klinicznych, od zagrażającej życiu choroby serca u noworodka po niskorosłość i opóźnienie pokwitania u zdrowej pod innymi względami dziewczynki czy nastolatki. Wczesne rozpoczęcie leczenia hormonem wzrostu może pozwolić na poprawę wzrastania. Istotna jest częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci i nastolatek z ZT. Pediatra powinien zlecać wykonanie badania kariotypu u każdej dziewczynki z wrodzoną wadą serca, niskim wzrostem czy opóźnieniem pokwitania. Pediatra odgrywa kluczową rolę w koordynacji opieki nad dziewczynką, u której zostanie rozpoznany ZT i u której może dojść do objawów ze strony wielu układów. Pediatra powinien też asystować przy przejściu pacjentki pod opiekę lekarzy dla dorosłych.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 7, July 2008, p. 219: Turner Syndrome, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

1. Frias JL, Davenport ML. Committee on Genetics and Section on Endocrinology, Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2003;111:692–702
2. Bondy CA, and The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:10–25
3. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:745–749
4. Liao AW, Snidjers R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:610–613

5. Bolar K, Hoffman AR, Moneatis T, Lippo B. Long-term safety of recombinant growth hormone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:344–351
6. Blethen SL, Rundle AC. Slipped capital femoral epiphysis in children treated with growth hormone. A summary of the National Cooperative Growth Study experience. *Hormone Res*. 1996;96:113–116

## Zalecane piśmiennictwo

- Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2007;91:513–520
- Jones KL. 45X syndrome. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2006:76–81
- Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics*. 1998;102:e12
- Loscalzo ML, Van PL, Ho VB. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics*. 2005;115:732–735
- Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics*. 1998;101:e11

## Komentarz

Doc. dr hab. n med. Krystyna H. Chrzanowska,  
Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
w Warszawie



Zespół Turnera (ZT) jest jedną z najczęściej występujących chorób genetycznych uwarunkowaną całkowitą lub częściową monosomią chromosomu X, która już od momentu poczęcia determinuje rozwój, a od chwili urodzenia także jakość życia kilku tysięcy dziewczynki i kobiet w Polsce oraz około 1,5 miliona na świecie. Ze względu na skalę problemów związanych z tym schorzeniem nie dziwi szerokie zainteresowanie nim naukowców, jak również lekarzy praktyków.

Wskazówki dla lekarzy różnych specjalności dotyczące opieki nad osobami z ZT zostały przygotowane przez autorkę na podstawie opublikowanych w ostatnich latach wytycznych American Academy of Pediatrics (Frias & Davenport, 2003) oraz Bondy and The Turner Syndrome Consensus Study Group, 2007.<sup>1</sup> Szczególnym walorem tej publikacji jest przejrzyste przedstawienie zasad diagnostyki i postępowania pediatryczno-specjalistycznego od momentu rozpoznania choroby, co w coraz liczniejszych przypadkach następuje już w życiu płodowym, aż do przekazania pacjentki pod opiekę specjalistów dla dorosłych.

Jak zwykle w medycynie podstawą wszelkich działań jest prawidłowe rozpoznanie choroby, które powinno być ustalone jak najwcześniej. W tym miejscu chcia-

bym zwrócić uwagę na ważny aspekt precyzyjnej definicji tego zagadnienia podkreślony w publikacji. Do rozpoznania konieczne jest jednoczesne występowanie u fenotypowej kobiety cech fizycznych charakterystycznych dla ZT oraz aberracji chromosomowej w postaci całkowitego lub częściowego braku drugiego chromosomu X, w linii ciągłej lub mozaikowej. Dwie najczęstsze cechy, które występują u ponad 90% pacjentek z ZT to niski wzrost i niewydolność jajników. Zastrzega się, że rozpoznanie ZT nigdy nie dotyczy fenotypowych mężczyzn, niezależnie od wyniku kariotypu, jak również niskorosłych kobiet bez niedomogi jajników, u których stwierdza się jedynie delecję dystalnego fragmentu krótkich ramion chromosomu X zawierającego gen *SHOX*, z zachowaniem prążka Xp22.3, albo kobiet z pierwotnym lub wtórnym brakiem miesiączki, ale z prawidłowym wzrostem, u których delecja dotyczy fragmentu długich ramion chromosomu X dystalnego w stosunku do prążka Xq24.

Autorka zwraca uwagę na coraz częstsze rozpoznawanie ZT podczas nieinwazyjnych badań prenatalnych (testy przesiewowe z krwi ciężarnych oraz badanie ultrasonograficzne). Wiąza się z tym nie tylko dylematy diagnostyczne (problem interpretacji wyników, zwłaszcza



w przypadku wykrycia mozaikowości), ale także moralne. Decyzję o ewentualnym wcześniejszym zakończeniu ciąży rodzice podejmują suwerennie, ale na podstawie badań ankietowych wykazano, że jej ostateczny wynik w dużym stopniu zależy od sposobu udzielenia porady (Brun i wsp., 2004). Zadaniem lekarza przekazującego informację o nieprawidłowym wyniku kariotypu płodu jest rzetelne i możliwie najbardziej wyczerpujące przedstawienie pełnego zakresu objawów klinicznych z jednoczesnym zastrzeżeniem, że ich ekspresja w pojedynczym przypadku jest trudna do przewidzenia. Odrębnym zagadnieniem jest objaśnienie ewolucji choroby wraz z wiekiem oraz poinformowanie o dostępnych, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, możliwościach korekty wielu wad oraz sposobach leczenia zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych. Ważne jest także podkreślenie, że większość chorych na ZT jest intelektualnie sprawna, może zdobyć wykształcenie i osiągnąć samodzielność.<sup>2</sup>

W diagnostyce postnatalnej ważna jest umiejętność oceny nawet dyskretnych objawów klinicznych naprowadzających na podejrzenie ZT, takich jak charakterystyczne cechy fenotypowe (przedstawione w tabeli 1 artykułu), tempo wzrastania poniżej 10 centyla dla wieku (po wykluczeniu innych przyczyn), swoiste wady układu krążenia (m. in. dwupłatkowa zastawka aortalna, koarktacja aorty), przewlekłe/nawracające zapalenia ucha środkowego, zakażenia dróg moczowych czy wysokie stężenia FSH w surowicy.<sup>1</sup> W każdym przypadku rozpoznanie kliniczne bezwzględnie musi być zweryfikowane za pomocą analizy kariotypu (standardowo przy podejrzeniu ZT ocenia się minimum 30 komórek). Nadal problemem jest niedostateczne lub zbyt późne rozpoznawanie choroby, często mimo obecności klasycznych cech fenotypowych zespołu.<sup>3,4</sup> Przekłada się to nie tylko na opóźnienie rozpoczęcia terapii rekombinowanym hormonem wzrostu oraz terapii estrogenowej, ale także wiąże z rozwojem powikłań (m. in. dotyczących układu krążenia, nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego), których można by uniknąć lub złagodzić ich objawy.

Obecność chromosomu markerowego pochodzącego z chromosomów płciowych (kariotyp) czy cechy wirylizacji determinują konieczność poszukiwania fragmentu chromosomu Y bądź genu SRY ze względu na wysokie ryzyko rozwoju rozrodczaka zarodkowego (gonadoblastoma) i związane z tym wskazania do profilaktycznego usunięcia gonad. Chromosom Y (lub jego fragment) występujący w postaci mozaikowej wykrywa się konwencjonalnymi metodami cytogenetycznymi w około 5% przypadków ZT, ale wiadomo, że wynik może być fał-

szywie ujemny, jeśli odsetek nieprawidłowych komórek jest bardzo mały. Wykazano przydatność techniki reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (real-time PCR, RT-PCR) do wykrywania obecności sekwencji DNA pochodzących z chromosomu Y.<sup>5</sup>

Autorzy opracowanych wytycznych szczególnie nacisk kładą obecnie na kluczowe znaczenie wczesnego rozpoznawania wrodzonych wad serca oraz anomalii naczyniowych, które są częstym objawem ZT prowadzącym do powikłań dodatkowo zaburzających rozwój fizyczny, będących też przyczyną przedwczesnych zgonów w młodym i średnim wieku. Zakłada się, że każda dziewczynka po rozpoznaniu ZT powinna być niezwłocznie zbadana przez kardiologa znającego specyfikę nieprawidłowości układu krążenia występujących w tym zespole. Na podstawie wieloletnich obserwacji ustalono, że ZT jest jedną z najczęstszych przyczyn występowania tętniaka rozwarstwiającego aorty u młodych kobiet. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia tej stanowiącej zagrożenie życia anomalii jest 100-krotnie wyższe u kobiet z ZT niż w populacji ogólnej, szczególnie wśród młodych dorosłych i w związku z ciążą.<sup>6</sup> Wiąże się to z częstym występowaniem u tych pacjentek dwupłatkowej zastawki aortalnej i zwężenia aorty oraz rozwijającego się z wiekiem nadciśnienia tętniczego. Obecnie zaleca się włączenie do rutynowego postępowania diagnostycznego kardiologicznego rezonansu magnetycznego umożliwiającego bardziej precyzyjne niż w badaniu echokardiograficznym obrazowanie układu sercowo-naczyniowego. Ta technika jest szczególnie przydatna do wczesnego wykrywania poszerzenia aorty, także w odcinku wstępującym, a następnie odpowiedniego monitorowania jego ewolucji. Zwraca się uwagę, że ryzyko rozwarstwienia aorty u chorych na ZT ściśle koreluje z wystąpieniem obrzęku limfatycznego w życiu płodowym, którego następstwem jest pletwiastość szyi oraz puklerzowa klatka piersiowa po urodzeniu.<sup>6</sup> Matura i wsp.<sup>7</sup> na podstawie badania 166 chorych na ZT oraz 26 zdrowych kobiet wykazali, że normy wymiarów średnicy aorty opracowane dla ogólnej populacji kobiet (graniczna wartość średnicy aorty wstępującej 5 cm) nie są odpowiednie dla chorych na ZT, ze względu na niskorosłość i inne proporcje budowy ciała. Zaproponowany przez nich wskaźnik (aortic size index), oprócz przekroju tętnicy, uwzględnia także powierzchnię ciała badanej osoby. U kobiet z ZT wartość tego wskaźnika powyżej 2 cm/m<sup>2</sup> oznacza poszerzenie aorty i konieczność ścisłej obserwacji kardiologicznej, a po osiągnięciu wartości równej lub wyższej niż 2,5 cm/m<sup>2</sup> konieczne jest rozważenie pilnej interwencji chirurgicznej, ze względu na istotny wzrost ryzyka roz-