Από την πρώιμη διάγνωση στη θετική έκβαση: περίπτωση συνδρόμου Turner με ισοχρωμόσωμα X και προοπτικές συμβουλευτικής καθοδήγησης

Σύνδρομο Turner: πρώιμη διάγνωση και έκβαση

Βασιλική Ψαρομηλίγκου MD, Ευφροσύνη Τσεκούρα MD, MA, PhD

Ιατρείο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Παιδιατρικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Αθήνα

Αλληλογραφία: Ευφροσύνη Τσεκούρα
Λεωφόρος Βασιλέως Παύλου 1, 16673 Βούλα, Ελλάδα
Τηλ. 6945872817
E mail: efitsek@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Turner είναι μία γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται στην πλειοψηφία του από πλήρη (μονοσωμία, 45,X0) ή, λιγότερο συχνά, μερική απουσία του χρωμοσώματος X. Το ισοχρωμόσωμα X, αποτελεί σπάνια δομική ανωμαλία του φυλετικού χρωμοσώματος η οποία εκδηλώνεται με έναν ηπιότερο κλινικά φαινότυπο συγκριτικά με τη μονοσωμία, γι'αυτό, τέτοιου είδους δομικές ανωμαλίες, συχνά, παραμένουν αδιάγνωστες μέχρι την εφηβεία ή και την ενήλικο ζωή. Η φαινοτυπική αυτή ετερογένεια καθιστά δυσχερή την πρόγνωση και τη συμβουλευτική καθοδήγηση, τόσο προγεννητικά όσο και μεταγεννητικά.

Περιγραφή περιστατικού

Παρουσιάζεται η περίπτωση κοριτσιού ηλικίας 3,5 ετών, το οποίο προσήλθε το 2017 στο Ιατρείο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής λόγω ήπιας διαταραχής άρθρωσης. Κατά την κλινική εξέταση παρατηρήθηκαν εκσεσημασμένες οδοντικές αλλοιώσεις, μη αποδιδόμενες σε ανεπαρκή στοματική υγιεινή, γεγονός που οδήγησε στη σύσταση γενετικού ελέγχου. Ο καρυότυπος ανέδειξε

© ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

46,X,i(Xq), συμβατό με σύνδρομο Turner με ισοχρωμόσωμα Xq. Έκτοτε, η ασθενής παρακολουθείται συστηματικά από διεπιστημονική ομάδα (αναπτυξιολόγο, ενδοκρινολόγο και οδοντίατρο), με εξαιρετική κλινική και αναπτυξιακή έκβαση στην ηλικία των 11,5 ετών, αναδεικνύοντας ότι σημαντικός αριθμός παιδιών με σύνδρομο Turner μπορεί να παρουσιάζει πολύ καλή λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα απαιτητική την προγεννητική συμβουλευτική καθοδήγηση.

Συμπεράσματα

Η παρούσα περίπτωση αναδεικνύει τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης, της διεπιστημονικής φροντίδας και της τεκμηριωμένης, μη κατευθυντικής συμβουλευτικής καθοδήγησης, τόσο στη διαχείριση του συνδρόμου Turner όσο και στη λήψη αποφάσεων από την οικογένεια.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Turner, ισοχρωμόσωμα X, οδοντικές αλλοιώσεις, περιγεννητική συμβουλευτική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Turner αποτελεί γενετική νόσο με συχνότητα περίπου 1/2.500 γεννήσεις θήλεων ατόμων και ορίζεται από την πλήρη ή μερική απώλεια του ενός από τα δύο X χρωμοσώματα [1,2]. Η πλειονότητα των περιπτώσεων (περίπου 50%) αφορά την κλασική μονοσωμία (45,X0), ενώ ποσοστό περίπου 25% αποδίδεται σε μωσαϊκισμό και το υπόλοιπο σε δομικές ανωμαλίες του φυλετικού χρωμοσώματος. Το ισοχρωμόσωμα X, με συχνότητα 10–12%, αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα δομικής ανωμαλίας και προκύπτει από απώλεια είτε των μακρών (Xq) είτε των βραχέων (Xp) σκελών του X χρωμοσώματος, με ταυτόχρονο διπλασιασμό των εναπομεινάντων σκελών [3,4,5]. Οι μορφές αυτές συνδέονται κατά κανόνα με ηπιότερο κλινικό φαινότυπο σε σύγκριση με την πλήρη μονοσωμία [2,4]. Ειδικότερα, τα άτομα με ισοχρωμόσωμα X εμφανίζουν συχνά μειωμένη καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ωστόσο, χαρακτηρίζονται από κοντό ανάστημα, υπογονιμότητα και αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, ιδίως σε γυναίκες με καρυότυπο 46,Xi(Xq) (ισοχρωμόσωμα X με διπλασιασμό των μακρών και απώλεια των βραχέων σκελών), σε σύγκριση με άλλους τύπους ισοχρωμοσώματος X και ακόμη περισσότερο με τη μονοσωμία [1,2,4]. Ιδιαίτερη, ωστόσο, είναι η έντονη φαινοτυπική ετερογένεια, ακόμη και μεταξύ ατόμων με τον ίδιο καρυότυπο, γεγονός που συχνά οδηγεί σε καθυστερημένη διάγνωση, ιδίως κατά την εφηβεία ή ακόμη και στην ενήλικο ζωή [1,2]. Ήδη από την προγεννητική περίοδο, υπάρχουν ορισμένα ευρήματα τα οποία μπορούν να θέσουν την υποψία για σύνδρομο Turner, με κυριότερα υπερηχογραφικά σημεία όπως αυξημένη αυχενική διαφάνεια, λεμφαγγειώματα, καρδιακές ανωμαλίες —κυρίως στένωση του ισθμού της αορτής— και εμβρυϊκός ύδρωπας [6]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση επιβεβαιώνεται μέσω επεμβατικών μεθόδων, όπως η αμνιοπαρακέντηση ή η λήψη χοριακών λαχνών, με ανάλυση καρυοτύπου ή microarray, ενώ ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος απαιτεί προσεκτική ερμηνεία και κατάλληλη συμβουλευτική καθοδήγηση [6,7].

Παρουσίαση Περιστατικού

Κορίτσι ηλικίας 3,5 ετών προσήλθε το 2017 στο Ιατρείο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής λόγω ήπιας διαταραχής άρθρωσης. Η αρχική νευροαναπτυξιακή εκτίμηση δεν ανέδειξε σημαντικά ελλείμματα. Κατά την κλινική εξέταση, ωστόσο, παρατηρήθηκαν εκσεσημασμένες οδοντικές αλλοιώσεις, με πολυτερηδονισμό, ιδιαίτερα μικρού μεγέθους δόντια με αιχμηρή μορφολογία, ευρήματα που δεν μπορούσαν να αποδοθούν σε ανεπαρκή στοματική υγιεινή. Λόγω αυτών των ευρημάτων, συνεστήθη η διενέργεια γενετικού ελέγχου, ο οποίος ανέδειξε καρυότυπο 46,X,i(Xq), συμβατό με ισοχρωμόσωμα X και διάγνωση συνδρόμου Turner, με διπλασιασμό των μακρών και απουσία των βραχέων σκελών του φυλετικού χρωμοσώματος. Μετά τη διάγνωση, το παιδί ετέθη σε συστηματική παρακολούθηση και παρέμβαση από διεπιστημονική ομάδα. Σε επίπεδο αναπτυξιολογικής παρακολούθησης, παρακολουθεί πρόγραμμα ειδικής αγωγής και, στην ηλικία των 11,5 ετών, παρουσιάζει φυσιολογική νευροαναπτυξιακή έκβαση και νοημοσύνη, με μέσο νοητικό πηλίκο εντός φυσιολογικών ορίων (WISC-V: 91–103). Από ενδοκρινολογικής πλευράς, στην ηλικία των 9 ετών ξεκίνησε θεραπεία με αυξητική ορμόνη λόγω κοντού αναστήματος (<3η εκατοστιαία θέση), ενώ παράλληλα λαμβάνει θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη (T4) λόγω αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε έναρξη ορμονικής υποκατάστασης με διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων. Σε οδοντιατρικό επίπεδο, υποβλήθηκε σε εκτεταμένες παρεμβάσεις αποκατάστασης, οι οποίες συνεχίζονται έως σήμερα με εξαιρετικά λειτουργικά και αισθητικά αποτελέσματα. Το συγκεκριμένο περιστατικό αναδεικνύει τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης και της συντονισμένης διεπιστημονικής προσέγγισης στη βελτιστοποίηση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης ασθενών με σύνδρομο Turner.

Συζήτηση

Το παρόν περιστατικό υπογραμμίζει τη σχέση μεταξύ της απώλειας τμήματος του φυλετικού χρωμοσώματος X και της εμφάνισης αλλοιώσεων στη μορφολογία των κρανιοπροσωπικών δομών, καθώς και ανωμαλιών στη στοματική ανατομία [8,9]. Οι ασθενείς με σύνδρομο

© ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Turner εμφανίζουν χαρακτηριστικά στοματικά και οδοντικά ευρήματα, τα οποία φαίνεται να σχετίζονται τόσο με διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου όσο και με τη μειωμένη έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην οδοντογένεση και εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X [8,10]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο καρυότυπος 46,X,i(Xq), όπως στο παρόν περιστατικό, ο οποίος έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα οδοντικών ανωμαλιών λόγω της απώλειας γονιδίων που εντοπίζονται στο βραχύ σκέλος του X χρωμοσώματος, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου της αμελογενίνης [3,4,5]. Η γενετική αυτή απώλεια οδηγεί σε μειωμένη ή ποιοτικά αλλοιωμένη παραγωγή σμάλτου (λεπτό και εύθραυστο σμάλτο), μικρότερο μέγεθος στεφάνης των δοντιών —μείωση που μπορεί να φτάσει έως και 23% στους κάτω πρώτους γομφίους— και αυξημένο δείκτη τερηδόνας [8,9]. Τα μορφολογικά αυτά χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με στοματικές ανωμαλίες όπως στενή υπερώα, υψηλή υπερώια καμάρα και υποπλαστική κάτω γνάθο, συνιστούν ένα διακριτό στοματικό φαινότυπο που μπορεί να λειτουργήσει ως πρώιμος διαγνωστικός δείκτης του συνδρόμου Turner [8]. Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι τα οδοντικά ευρήματα δύνανται να προηγηθούν των συστηματικών ή ενδοκρινολογικών εκδηλώσεων της νόσου, όπως φάνηκε και στο παρόν περιστατικό, υποδεικνύοντας την ανάγκη για αυξημένη κλινική εγρήγορση και έγκαιρη παραπομπή για γενετικό έλεγχο. Η πρώιμη αναγνώριση επιτρέπει την εφαρμογή προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως έγκαιρη φθορίωση, συστηματική παιδοδοντιατρική παρακολούθηση και εκπαίδευση της οικογένειας, με τελικό στόχο τη βελτίωση της στοματικής υγείας και της συνολικής ποιότητας ζωής.

Συμβουλευτική καθοδήγηση

Το παρόν περιστατικό αναδεικνύει την έντονη φαινοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου Turner και λειτουργεί ως αφορμή για περαιτέρω προβληματισμό σχετικά με την προγεννητική (και μεταγεννητική) συμβουλευτική καθοδήγηση [1,2]. Η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει να βασίζεται στην τεκμηριωμένη ενημέρωση και όχι σε κατευθυντική καθοδήγηση (non-directive counselling), με σεβασμό στην αυτονομία της μητέρας και της οικογένειας και στόχο τη λήψη ενημερωμένης απόφασης (informed choice) [7]. Κρίσιμης σημασίας είναι η ανάδειξη της φαινοτυπικής ετερογένειας του συνδρόμου, καθώς η κλινική βαρύτητα και η πρόγνωση δεν μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια και αποκλειστικά βάσει του καρυοτύπου [1,2]. Η συμβουλευτική οφείλει να περιλαμβάνει πλήρη, ισορροπημένη και ρεαλιστική ενημέρωση για όλα τα πιθανά σενάρια-από τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου έως την ύπαρξη ατόμων με φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργικότητα- καθώς και σαφή επεξήγηση των διαφορών μεταξύ μονοσωμίας X, δομικών ανωμαλιών και μωσαϊκισμού. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στο γεγονός ότι η γνωστική ανάπτυξη είναι φυσιολογική στις περισσότερες περιπτώσεις, με πιθανές αλλά διαχειρίσιμες μαθησιακές δυσκολίες [1,9]. Παράλληλα, απαιτείται συζήτηση σχετικά με τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές και την ιατρική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της ορμονοθεραπείας, της καρδιολογικής και νεφρολογικής παρακολούθησης και των δυνατοτήτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [1,9]. Η πληροφόρηση θα πρέπει να βασίζεται στην ελπίδα και όχι στον φόβο, με σύσταση για γενετική συμβουλευτική τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση (pre-test και post-test counselling) [7]. Τέλος, η συζήτηση για την προγεννητική διάγνωση δεν θα πρέπει να οδηγεί σε προκατάληψη έναντι των ατόμων με αναπηρίες ή να ενισχύει ευγονιστικές αντιλήψεις, ενώ είναι ουσιώδης η στήριξη των οικογενειών που επιλέγουν τη συνέχιση της κύησης και η παραπομπή τους σε κατάλληλα δίκτυα υποστήριξης [7]. Η συμβουλευτική στο σύνδρομο Turner εστιάζει στην πρόγνωση και στις ανάγκες φροντίδας, όχι στην αξία της ζωής.

Συμπέρασμα

Η πρώιμη αναγνώριση του συνδρόμου Turner, ιδίως μέσω άτυπων ή πρώιμων κλινικών δεικτών όπως τα στοματικά και οδοντικά ευρήματα, σε συνδυασμό με την έγκαιρη γενετική διερεύνηση, επιτρέπει την άμεση έναρξη στοχευμένων παρεμβάσεων και τη συστηματική διεπιστημονική παρακολούθηση. Η ολοκληρωμένη φροντίδα από εξειδικευμένη ομάδα επαγγελματιών υγείας δύναται να βελτιστοποιήσει τη σωματική, αναπτυξιακή και ψυχοκοινωνική έκβαση των ασθενών, μετατρέποντας μια δυνητικά αγχώδη διάγνωση σε μια πορεία θετικής και λειτουργικής εξέλιξης. Παράλληλα, η τεκμηριωμένη, μη κατευθυντική συμβουλευτική καθοδήγηση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, καθώς επικεντρώνεται στην παροχή ισορροπημένης ενημέρωσης σχετικά με την πρόγνωση, τη φαινοτυπική ετερογένεια και τις δυνατότητες ιατρικής και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης του παιδιού και της οικογένειας. Η προσέγγιση αυτή ενισχύει την ενημερωμένη λήψη αποφάσεων, προάγει την ελπίδα έναντι του φόβου και υπογραμμίζει ότι, με έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη φροντίδα, πολλά άτομα με σύνδρομο Turner μπορούν να επιτύχουν φυσιολογική ανάπτυξη, λειτουργικότητα και καλή ποιότητα ζωής.

From Early Diagnosis to Favorable Outcome: A Case of Turner Syndrome with X Isochromosome and Implications for Genetic Counseling

Vasiliki Psaromiligkou MD, Effrosyni Tsekoura MD, MA, PhD
Developmental and Behavioral Pediatrics Department, Pediatric Division,
Asklepieio General Hospital, Athens Greece

Abstract

Introduction

Turner syndrome is a genetic disorder most commonly characterized by complete monosomy (45,X) or, less frequently, partial absence of one X chromosome. X isochromosome represents a rare structural abnormality of the sex chromosome and is typically associated with a

milder clinical phenotype compared to monosomy, consequently, such structural abnormalities often remain undiagnosed until adolescence or even adulthood. This phenotypic heterogeneity complicates both prognosis and genetic counseling, in the prenatal as well as the postnatal period.

Case Presentation

We present the case of a 3.5 year old girl who was referred in 2017 to the Developmental and Behavioral Pediatrics Clinic due to mild speech difficulties. Clinical examination revealed remarkable dental anomalies that could not be attributed to inadequate oral hygiene, prompting genetic evaluation. Karyotype analysis demonstrated 46,X,i(Xq), consistent with Turner syndrome with an Xq isochromosome. Since diagnosis, the patient has been under systematic follow-up by a multidisciplinary team, including a developmental pediatrician, endocrinologist, and dentist, with excellent clinical and developmental outcomes at the age of 11.5 years. This case highlights that a substantial proportion of children with Turner syndrome may achieve very good functional outcomes and quality of life, rendering prenatal counseling particularly challenging.

Conclusions

This case underscores the importance of early diagnosis, multidisciplinary care, and evidence-based, non-directive counseling in both the management of Turner syndrome and the family's decision-making process.

Key words: Turner syndrome, isochromosome X, dental abnormalities, perinatal counselling

Βιβλιογραφία

1. Gravholt CH, Andersen NH et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190(6):G53-G151. doi:10.1093/ejendo/lvae050
2. Gürsoy S, ErçalD . Turner Syndrome and Its Variants. J PediatrRes. 2017 Dec;4(4):171-175. doi:10.4274/jpr.35744
3. Ferdousi T, Banu H et al. Turner Syndrome With Isochromosome Structural Abnormalities: A Case Report.Cureus. 2023;15(6):e40516. doi:10.7759/cureus.40516-
4. Güzel Erdal G, Balkan M. Turner Syndrome with Isochromosome Xq.J PediatrGenet. 2020;9(4):243-245. doi:10.1055/s-0039-3399496
5. Llanes MRV, Uyking-Naranjo M. Isochromosome Mosaic Turner Syndrome: A Case Report.J ASEAN Fed EndocrSoc. 2019;34(2):220-225. doi:10.15605/jafes.034.02.15
6. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(2):256-268. doi:10.1002/uog.15945
7. Vanstone M, King C et al. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(6):515-526. doi:10.1016/S1701-2163(15)30568-5
8. FaggellaA, Guadagni MG et al. Dental features in patients with Turner syndrome.EurJ PaediatrDent. 2006;7(4):165-168.
9. Frías JL, Davenport ML; Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health supervision for children with Turner syndrome.Pediatrics. 2003;111(3):692-702. doi:10.1542/peds.111.3.692
10. Preda SA, Predescu AM et al. Histopathological and immunohistochemical changes of the marginal periodontium in patients with Turner syndrome.Rom J MorpholEmbryol. 2021;62(1):239-247. doi:10.47162/RJME.62.1.24

© ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ