

Bir Olgu Nedeniyle Turner Sendromu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dr. Ayşe Balat¹, Dr. Ayşehan Akıncı¹, Dr. Mehmet Turgut¹, Dr. Osman Demirhan²

Turner sendromu (TS) sıklıkla görülen kromozom anormalliklerinden biri olup, canlı doğan kız çocuklarının 4000-8000'de birinde görülebilmektedir. Bu makalede büyüme geriliği nedeniyle getirilen ve 45, X0 karyotipi gösteren 4 aylık bir kız çocuğu sunuldu, konuyla ilgili literatür bilgileri gözden geçirildi. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(4):449-452]

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu, büyüme geriliği

Turner's syndrome : a case report and review of the literature

Turner's syndrome (TS) is one of the most common chromosomal abnormalities with an estimated frequency among female live birth of 1/4000-8000. In this article, we presented a 4 month-old girl with 45, X0 karyotype. The literature about Turner's syndrome was reviewed. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(4):449-452]

Key Words: Turner syndrome, growth retardation

Turner sendromu, sık görülen kromozom anormalliklerinden biridir. Canlı doğan kız çocuklarının 4000-8000'de birinde görülebilmektedir. Etkilenen fetusların % 90'ından fazlasında monozomi X (45,X) şeklindedir. Kalan olgular ise mozaizm 45X/46XX gösterirler. Ancak canlı doğan bebekler içinde mozaik tipler çoğunluktadır (1).

Biz de 45, X0 karyotipi gösteren bir olgumuzu sunmak ve bu sendromla ilgili literatür bilgilerine değinmek istedik.

OLGU SUNUMU

Dört aylık kız hasta, polikliniğimize büyüme geriliği nedeniyle getirildi. Öyküsünden; yenidoğan

döneminde “sepsis+anemi+akut gastroenterit” tanılarıyla 10 gün süreli tedavi edildiği, o dönemden beri iyi gelişmediği öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde önemli bir özellik yoktu.

Fizik muayenede; Boy: 50 cm, ağırlık: 3950 gr, baş çevresi: 38 cm, AFN: +/+, saç çizgisi düşük, yele boyun mevcut. Burun kökü basık, mandibulası küçük, kulaklar belirgin, damak yüksek, göğüs kafesi genişti. Ayrıca parmaklar kısa, künt, tırnaklar hiperkonveks, ayak sırtı ödemli idi (Resim 1).

Laboratuvar tetkiklerinden; Hemogloblin 8.6 gr/dl, beyaz küre 6200/mm³, trombosit sayısı 448000/mm³, idrar pH 6, dansite 1015, protein (-), glukoz (-), bilirubin (-), mikroskobide: 1-2 lökosit, 5-6 epitel hücresi mevcuttu. Batın ve pelvik ultrasonografi

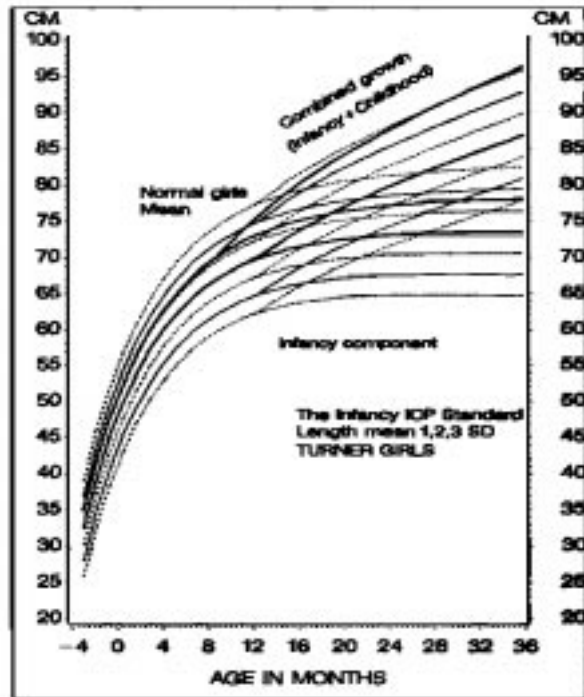
¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana

normal, ekokardiyografi normal, kan şekeri 65 mg/dl, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, growth hormon (GH), T₃, T₄ ve TSH normal sınırlarda, el-bilek grafisinde kemik yaşı 3 ayla uyumluydu. Takiplerinde 5.5 aylık iken boy 57 cm, ağırlık 5600 gramdı. Olgunun ICP büyüme modeline göre boy persentili Grafik 1'de görülmektedir. Kromozom preparatlarının G-bandlama yöntemiyle incelenmesinde 45, X0 kromozom yapısına sahip olduğu saptandı (Resim 2).

TARTIŞMA

Turner sendromu, X kromozomunun p kolundaki fonksiyonel monozomi ile karakterize bir hastalıktır. İki X kromozomunun bulunduğu kızlarda bir X'in p kolu yoktur. Ağır, jeneralize ödem ve kistik higroma ile birlikte olan olgularda in utero ölümler sıktır. Çoğu olguda fetal ödem ve pulmoner effüzyon akciğer gelişimini bozar. Ancak canlı doğan bebeklerde kardiyovasküler anormallik veya hipertansiyon yoksa prognoz oldukça iyidir. Yenidoğan döneminde karpal ve/veya pedal lenfödem olup kendiliğinden düzelir. Adolesan dönemde östrojen tedavisi başlandığında tekrarlayabilir. Resim 1A'da görüldüğü gibi olgumuzda ayak sırtındaki lenfödem dikkat



Grafik 1. Turner sendromlu olgunun *ICP büyüme modeline göre takiplerinde 4 ve 5.5 aylıkta boyu görülmektedir. (* Büyüme modeli ref.5'den alınanmıştır)

çekmektedir. Saç çizgisi düşük olup yele boyun vardır (Resim 1B ve D). Mandibula küçük, kulaklar belirgin, damak yüksek, göğüs kafesi geniş olabilir. Tırnaklar hipoplastik ve kıvrık tarzdadır. Olgumuzun da damağı yüksek, mandibulası küçük (Resim 1C), kulakları belirgin, göğüs kafesi geniş olup (Resim 1D), tırnakları kıvrıktı (Resim 1A). Atnalı böbrek, pelvik yerleşim gösteren veya çift toplama sistemli böbrek, tek taraflı böbreğin yokluğu, üretero-pelvik darlık gibi üriner sistem anomalileri, kübitüs valgus olabilir. Biküspid aort valvi ve koarktasyon sıklığı fazladır. Olguların üçte birinde idiopatik hipertansiyon olabilmektedir. Hastamızda ekokardiyografi ve ultrasonografi bulguları normaldi. Gonadlar doğumda ve infansi döneminde mevcut olup yaş arttıkça gerileyebilir ve pubertede yok olabilir. Fonksiyonel X kromozomunun tek olması nedeniyle X'e bağlı geçen hastalıklar açısından erkeklerle aynı sıklığı gösterirler (1). Zeka genellikle normaldir. Büyük çocuklarda boy kısalığı ve seksüel gelişim geriliği en önemli bulgulardır. Erişkinlerde ortalama boy 143 cm (132-155 cm)'dir. Büyüme hormonu ile tedavinin erken başlandığı olgularda boy 150 cm ve üzerine çıkabilir. Seksüel gelişim genellikle geridir ama % 10-20 olguda spontan göğüs gelişimi olabilir. Kendiliğinden menstrüasyonu başlamış olguların % 50'sinde gebeliğin olduğu bildirilmektedir (1.ref.s: 1635).

Boy kısalığı Turner sendromlu kızlarda en sık gözlenen bulgu olup, çoğu kez hastayı hekime getiren nedendir. Boy kısalığından growth hormonun anormal regülasyonu veya end-organın hormona duyarlılığının değişmesi sorumlu olabilir. Üç-onaltı yaş arası 74 Turner sendromlu kız çocuğunda yapılan bir çalışmada 24 saatlik sürede GH'nun pik değeri



Resim 1. Turner sendromlu olguda; A. Ayak sırtında lenfödem ve tırnaklarda hiperkonveksite, B. Saç çizgisi düşüklüğü, C. Burun kökü basıklığı, mandibulada küçüklük, D. Yele boyun görünümü, kulakların belirginliği, göğüs kafesinde genişlik



Resim 2. Olgunun G-bandlama yöntemiyle yapılan kromozom analizinde 45,XO karyotipi görülmektedir.

ölçülmüş, aynı yaş normal kontrollerle ve kısa boylu olup normal gelişim gösteren kız çocuklarıyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Normal çocuklarda GH salınımında gözlenen senkroni bu hastalarda görülmemekte ve GH pik değeri hepsinde, özellikle yaş büyüdükçe azalmaktadır (2).

Bir başka çalışmada ise 6-18 yaş arası TS'lu çocuklardaki ortalama GH sekresyonu normal sağlıklı çocuklardan farklı bulunmamıştır. Ancak normal çocuklarda GH düzeyi adolesan devrede artarken bu çocuklarda aynı artış gözlenmemiştir (3).

Bu olgularda GH tedavisine verilen cevap, izole GH eksikliği olan çocuklara nazaran daha düşüktür. Bu gözlem, büyüme geriliğinin bir nedeninin de hormona periferik cevabın düşük olması olabileceğini düşündürmüştür (2).

Bu çocuklarda spontan büyüme oranı araştırıldığında azalmış erişkin boyunun; intrauterin büyüme geriliği, puberte öncesi büyüme ve pubertal gelişimin yetersiz olmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hausler ve ark'nın (4) çalışmasında olguların çoğunun prematür olduğu, termde doğanların boy ve kilosunun belirgin olarak düşük saptandığı, muhtemelen plasental veya maternal faktörlerin gebeliğin son haftalarındaki intrauterin büyüme geriliğinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada 1-7 yaş arası çocukların normal gelişim gösterdiği, ancak 7.5 yaşından sonra istenilen gelişimin olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun muhtemelen östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik matürasyonundaki gecikmeden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (4).

Karlberg ve ark (5) bu hastaların büyümelerini değerlendirirken, (özellikle infansi ve çocukluk dönemi için) tedavi edilmemiş TS'lu çocukların ölçüleriyle karşılaştırılmalarının daha uygun olacağını bildirmiş ve ICP (Infancy-Childhood-Puberty) büyüme modeli geliştirilmiştir. Hastamızın bu modele göre boyu Grafik 1'de görülmektedir.

Bu hastaların tedavisinde başlıca kullanılan ajanlar GH ve östrojendir. Pavia ve ark (6)'nın çalışmasında GH ile birlikte düşük dozda EE₂ (ethinyl estradiol) verildiğinde büyüme hızının arttığı belirtilmiştir. Doğal östrojenlerin (17-beta östradiol) tek başına veya GH ile kombine verildiğinde etkilerinin daha biyolojik olduğu bildirilmektedir. Yine bir anabolik steroid olan oxandrolon'un büyümeyi hızlandırıp, hastanın ulaşacağı final boyu artıracığı rapor edilmiştir (7). Bu çalışmada 8.2-16.3 yaş arası 35 TS'lu çocuğa ortalama 33 ay tedavi verildiğinde; büyüme hızının tedavi öncesinde 3.3±0.1 cm/yıl iken, tedavinin 6. ayında 5.8±0.3 cm/yıl olduğu görülmüştür.

TS'lu çocuklarda karbohidrat intoleransı da sık görülebilmektedir. Glukoz tolerans testi bozukluğunun prevalansı % 15-43 arasında değişmektedir. Bu intoleransın mekanizması tam aydınlatılamamıştır. İnsülin resistansının yanısıra beta hücrelerinin uyarılmasından sonra yetersiz veya gecikmiş insülin salınımı gözlenmiştir. Mozaik varyantların XO ve yapısal X anormalliği gösteren karyotiplerden daha iyi glukoz toleransı gösterdiği bildirilmektedir. TS'lu hastalarda glukoz intoleransının diabete dönüşme riski, normal populasyonda olduğu gibi yaşla birlikte artmakta, GH ve anabolik steroidlerle yapılan hormonal tedavilerin beta hücreleri üzerine gelecekteki etkisi önceden belirlenmemektedir (8). Yapılan araştırmalarda GH kullanımının 1 yıllık sürede açlık glukoz ve insülin düzeyi üzerine önemli bir yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir. İkinci yıla doğru açlık insülin konsantrasyonu artmaya meyil göstermiştir. Oxandrolon'un karbohidrat metabolizması üzerine etkisi ise GH'dan daha fazladır. Birinci yılın sonunda hastaların % 44'ünde glukoz toleransının bozulduğu gösterilmiştir. Ancak buna rağmen açlık glukozu ve HbA_{1C} konsantrasyonu normal sınırlarda kalmıştır. Oxandrolon + GH tedavisi alan hastalarda ise açlık insülin konsantrasyonunda artmaya meyil gözlenmiştir. Ancak bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir. Glukoz toleransındaki bu değişikliğin uzun süreli riskleri ise tam bir netlik kazanmamıştır (9).

TS'lu hastalarda immün fonksiyonda da hafif anormalliklere rastlanmış olup bir çalışmada CD_4^+/CD_8^+ oranı düşük, CD_{16}^+ (natural killer cells) düzeyi yüksek, otoantikör insidansı yüksek saptanmıştır. GH tedavisi esnasında CD_4^+ ve CD_4^+/CD_8^+ oranında hafif artış gözlenmiştir (10).

Sonuç olarak uygun ve etkin yaklaşımla bu hastalarda yeterli matürasyona ulaşılabilenkte, hatta bu kızlar gebe kalabilmekte, bir kısmı ise in vitro fertilizasyonla terme kadar çocuğunu taşıyabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th Ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, 1996:137.
- Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Pattern of spontaneous growth hormone secretion in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:3-8.
- Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in children: Relation to growth. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:493-500.
- Hausler G, Schemper M, Frisch H, et al. Spontaneous growth in Turner syndrome: Evidence for a minor pubertal growth spurt. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:67-73.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naerae RW. The infancy-childhood-puberty (ICP) model of growth for Turner girls. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:89-94.
- Pavia C, Vilaplana RM, Valls C. Effect of growth hormone alone or in combination with EE_2 on the growth of Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:169-74..
- Crock P, Werther GA, Wettenhall NB. Oxandrolone increases adult stature in Turner syndrome. A study to final height. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:189-94.
- Chiumello G, Bognetti E, Bonfanti R, et al. Glucose metabolism in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:47-9.
- Wilson DM, Rosenfeld RG and the Genentech Turner Collaborative Group : Effect of GH and oxandrolone on carbohydrate and lipid metabolism. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:269-74.
- Rongen-Westerlaken C, Rijkers GT, Scholtens EJ et al. The effect of growth hormone administration on the immune function in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds). Turner syndrome: Growth promoting therapies. Elsevier Science Publishers BV, NY, 1991:139-43.

Yazışma adresi: Dr. Ayşe BALAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
44069 MALATYA
Tel:(0422)3410660
Fax:(0422)3410259