



Turner's Syndrome – correlation between karyotype and phenotype

Katarzyna Łacka

Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Science, Poznan, Poland

Abstract

Turner's syndrome is defined as a congenital disease determining by quantitative and/or structural aberrations of one from two X chromosomes with frequent presence of mosaicism. Clinically it is characterized by growth and body proportion abnormalities, gonadal dysgenesis resulting in sexual infantilism, primary amenorrhoea, infertility, characteristic stigmata, anomalies of heart, renal and bones and the presence of some diseases like Hashimoto thyroiditis with hypothyroidism, diabetes mellitus type 2, osteoporosis, hypertension. Turners' syndrome occurs in 1:2000 to 1:2500 female lifebirth. The most frequent X chromosome aberrations in patients with phenotype of Turner syndrome are as follows: X monosomy – 45,X; mosaicism (50-75%), including 45,X/46,XX (10-15%), 45,X/46,XY (2-6%), 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,del(Xp), 45,X/46,XX/47,XXX; aberration of X structure: total or partial deletion of short arm of X chromosome (46,X,del(Xp)) isochromosom of long arm of X chromosome (46,X,i(Xq)), ring chromosome (46,

X,r(X)), marker chromosome (46,X+m). Searching of X chromosome and mapping and sequencing of genes located at this chromosome (such as *SHOX*, *ODG2*, *VSPA*, *SOX 3*) have made possible to look for linkage between phenotypes and adequate genes or regions of X chromosome. In this paper current data concerning correlation between phenotype and karyotype in patients with TS have been presented.

(Pol J Endocrinol 2005; 6(56): 986-993)

Key words: Turner syndrome- karyotypes-phenotypes-X chromosome-genes-correlations



Ass Prof. Katarzyna Lacka, MD
Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine
Poznan University of Medical Science
Przybyszewski Str. 49, 60355 Poznan, Poland
e-mail: K_Lacka@wp.pl

Zespół Turnera – korelacja pomiędzy karyotypem a fenotypem

Katarzyna Łacka

Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zespół Turnera (ZT) definiuje się jako chorobę wrodzoną uwarunkowaną aberracjami strukturalnymi i/lub ilościowymi jednego z dwóch chromosomów X, z częstą obecnością mozaicyzmu w liniach komórkowych, klinicznie charakteryzującą się zaburzeniami wzrastania i proporcji ciała, wrodzoną dysgenezją gonad prowadzącą do infantyliizmu płciowego, pierwotnego braku miesiączki i bezpłodności, anomaliami powłok, wadami narządów wewnętrznych i obecnością różnych chorób współistniejących. Częstość występowania ZT szacuje się na 1:2000 do 1:2500 żywych noworodków płci żeńskiej. Najczęściej występujące aberracje chromosomu X u osób z fenotypem ZT to: monosomia chromosomu X – 45,X; mozaicyzm (50-75%), w tym: 45,X/46,XX (10-15%), 45,X/46,XY (2-6%), 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,del(Xp), 45,X/46,XX/47,XXX; aberracje struktury chromosomu X, np.: całkowita lub częściowa delecja ramienia krótkiego chromosomu X (del(Xp)), izochromosom ramienia długiego chromosomu X (i(Xq)), chromosom kolisty X (r(X)), chromosom markerowy (46,X+m). Poznanie

chromosomu X i genów (np. geny: *SHOX*, *ODG2*, *VSPA*, *SOX 3*) zlokalizowanych w jego obrębie pozwoliło na próby powiązania cech klinicznych (fenotypu) z określonymi genami oraz na próby ustalenia zależności pomiędzy fenotypem a obrazem cytogenetycznym. W pracy przedstawiono aktualne dane dotyczące korelacji pomiędzy fenotypem a karyotypem u chorych z ZT.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 986-993)

Słowa kluczowe: zespół Turnera-karyotypy-fenotypy-chromosom X-geny-korelacje



Dr hab. med. Katarzyna Łacka
Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
AM im K. Marcinkowskiego
ul. Przebyszewskiego 49
60355 Poznań
e-mail: K_Lacka@wp.pl

Klasyczny opis zespołu Turnera (ZT) obejmujący niskorosłość, infantyilizm płciowy (brak cech dojrzewania płciowego, pierwotny brak miesiączki, bezpłodność), pletwistość szyi oraz koślawość łokci wykryty u 7 kobiet został podany w roku 1938 przez amerykańskiego endokrynologa z Oklahomy, Henry Turnera, a osiem lat wcześniej tj. w 1930r. przez niemieckiego lekarza O. Ullricha (stąd niekiedy chorobę tę określa się jako zespół Ullricha-Turnera) [1, 2]. W miarę upływu lat obraz kliniczny zespołu został uzupełniany o szereg charakterystycznych wrodzonych anomalii budowy i narządów wewnętrznych oraz chorób współistniejących. Z kolei Ford i wsp. (1959 r.) ustalili zależność obrazu klinicznego zespołu Turnera (dysgenezy gonad) z występowaniem aberracji chromosomu X [3].

Częstość występowania tej choroby określa się na 1 na 2000 do 2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej [4-6]. Przyjmuje się, że w Polsce rodzi się rocznie około 100 dziewcząt z tym zespołem, a ogólna liczba chorych wynosi około 10 000 [7].

W świetle wiedzy współczesnej zespół Turnera definiuje się jako chorobę wrodzoną uwarunkowaną aberracjami ilościowymi i/lub strukturalnymi jednego z dwóch chromosomów X, z częstą obecnością mozaicyzmu w liniach komórkowych, klinicznie charakteryzującą się zaburzeniami wzrastania i proporcji ciała, wrodzoną dysgenezą gonad prowadzącą do infantyilizmu płciowego, pierwotnego braku miesiączki i bezpłodności, anomaliami powłok, wadami narządów wewnętrznych i obecnością różnych chorób współistniejących [8, 9].

Klinicznie istnieją w zależności od wieku charakterystyczne cechy mogące sugerować ZT. Są to: obrzęk uogólniony, obecność wodniaka szyi u płodu; obrzęki limfatyczne dłoni i/lub stóp, niedobór wzrostu i wagi, obecność stygmatów ZT np. pletwistej szyi – u noworodka; w dzieciństwie: stygmaty ZT, obecność wad wrodzonych narządów wewnętrznych, niedobór wzrostu; w okresie dojrzewania: brak cech dojrzewania płciowego, pierwotny brak miesiączki; oraz kobiet dorosłych: infantyilizm płciowy, niedobór wzrostu, bezpłodność [5, 7, 8, 9].

Jednak podstawą rozpoznania ZT jest wynik badania cytogenetycznego. I tak w zespole Turnera mogą występować następujące rodzaje aberracje chromosomu X [4, 6, 8, 9, 10, 11]:

A. Monosomia chromosomu X (45,X).

B. Mozaicyzm charakteryzujący się obecnością dwóch lub więcej odmiennych linii komórkowych u tej samej osoby; występuje u około 50-75% chorych z fenotypem zespołu Turnera. Najczęściej stwierdza się następujące kariotypy: 45,X/46,XX (10-15%), 45,X/46,XY (2-6%), 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,del(Xp), 45,X/46,XX/47,XXX.

C. Aberracje struktury chromosomu X:

1. częściowa lub całkowita delecja ramienia krótkiego chromosomu X (**delXp**);
2. całkowita delecja ramienia długiego chromosomu X (**del Xq**) (bardzo rzadko);
3. izochromosom ramienia długiego chromosomu X (**i(Xq)**);
4. kolisty (pierścieniowy-ring) chromosom X (**r(X)**);
5. chromosom markerowy (**46,X+m**).

Monosomia chromosomu X powstaje w następstwie nieprawidłowego rozdziału chromosomów homologicznych (jednej pary) lub też chromatyd siostrzanych chromosomu X w czasie podziału komórkowego. Najczęściej jest to nierozdzielenie się chromosomów nazywane nondysfunkcją, która zachodzi podczas mejozy lub w trakcie trwania podziałów mitotycznych zygoty. Przyjmuje się, że w około 75% przypadków monosomii X, chromosom ten jest pochodzenia matczynego [10].

W wyniku nondysfunkcji mejozycznej chromosomu X wszystkie komórki rozwijające się z takiej zygoty mają tę samą nieprawidłową liczbę chromosomów. Natomiast nondysfunkcja mitotyczna prowadzi do powstania mozaikowości chromosomowej (dwie lub więcej linie komórkowe różniące się liczbą chromosomów).

Aberracje struktury chromosomu X w zespole Turnera powstają w wyniku złamania jednego lub kilku chromosomów i nieprawidłowego połączenia się tzw. lepkich końców chromosomów. Najczęściej występujące to: izochromosom ramion długich, całkowita lub częściowa delecja ramion krótkich lub długich, chromosom pierścieniowaty (kolisty). Rzadko stwierdza się izochromosom ramion krótkich X, wyjątkowo: translokacje, inwersje i duplikacje fragmentów chromosomów X [10].

Chromosom X jest chromosomem metacentrycznym i zawiera około 5% informacji genetycznej ludzkiego genomu (164Mpz). Do chwili obecnej zlokalizowano około 190 genów w obrębie tego chromosomu (National Center of Biotechnology, Bethesda).

Spśród nich następujące mogą być odpowiedzialne za ujawnienie się objawów klinicznych ZT: gen odpowiedzialny za wzrost i zmiany w budowie ciała: *SHOX/PHOG* [12, 13, 14], geny wpływające na rozwój gonad: *ODG 2* i *SOX 3* [15, 16], gen odpowiedzialny za wystąpienie obrzęków limfatycznych (putative lymphogenic gene), czy gen *VSPA* (visuospatial/perseptual abilities) [17].

Fizjologicznie w żeńskich komórkach somatycznych zawierających więcej niż jeden chromosom X zachodzi inaktywacja jednego z pary chromosomów X (pochodzenia matczynego lub ojcowskiego). A więc u kobiet większość genów zlokalizowanych na chromosomie X ulega ekspresji tylko w jednym, aktywnym chromosomie. Jednak część

genów zwłaszcza te posiadające swoje funkcjonalne równoważne geny homologiczne na chromosomie Y (np. gen *SOX3* lub *SHOX*), zachowują zdolność do aktywacji transkrypcyjnej.

Dalsze poznanie chromosomu X i genów zlokalizowanych w jego obrębie pozwoliło na próby powiązania cech klinicznych (fenotypu) z określonymi genami oraz próby ustalenia zależności pomiędzy fenotypem a obrazem cytogenetycznym [9, 18-22].

W niniejszym opracowaniu zostaną przedstawione aktualne dane na temat korelacji pomiędzy fenotypem a genotypem u chorych z zespołem Turnera.

Budowa ciała

Wzrost. Średni ostateczny wzrost nieleczonych chorych z zespołem Turnera wynosi dla rasy kaukaskiej około 143cm, wykazuje korelację ze średnim wzrostem rodziców i jest około 20 cm niższy od średniego wzrostu zdrowych kobiet danej populacji. Przy urodzeniu można stwierdzić mniejszą masę urodzeniową (o ok. 500 g) oraz mniejszą długość ciała (o ok. 3 cm). Stwierdza się wolniejsze tempo wzrastania w dzieciństwie, brak skoku pokwitaniowego oraz opóźnione zakończenie wzrastania (ok. 20-21 r. życia). Uważa się, zmiany w genie *SHOX* (*locus:Xpter-p22.32*), a także haploidalność odcinka Xp11.2-p22.1 może odpowiadać za niedobór wzrostu [23-29].

Proporcje ciała są nieprawidłowe. Stwierdza się krępa budowę ciała, brak talii, zaokrąglenie bioder, skrócenie długości kończyn dolnych w stosunku do długości tułowia, krótką szyję.

Stygmaty zespołu

W zespole Turnera stwierdza się charakterystyczne nieprawidłowości (tzw. stygmaty ZT), które występują z różną częstością. Są to: obrzęki limfatyczne, antymongoidalne ustawienie szpary powiekowej, zmarszczki nakątne (w ok. 25%), uboga mimika, opadanie powiek, bogata oprawa oczu, hiperteloryzm, duże, odstające, dysplastyczne, nisko osadzone uszy, linia włosów nisko schodząca na kark (u około 40% chorych), „gotyckie” podniebienie (ok. 40%), wady zgryzu, mała, wąska żuchwa, szerokie ustawienie brodawek sutkowych, szeroka, puklerzowata klatka piersiowa, koślawość łokci i kolan, wąskie, nadmiernie wypukłe paznokcie palców rąk i stóp, paznokcie dysmorficzne (ok. 15%), znamiona barwnikowe (ok. 25%), „wełniaste” włosy, niekiedy nadmierne owłosienie. Hipoplazję lub wady paznokci stwierdza się nawet u około 60% [9, 19-21].

Za pojawienie się pewnych cech fenotypowych charakterystycznych dla ZT jak: „gotyckie podniebienie”, koślawość łokci, mikrognatia może odpowiadać haploidalność odcinka Xp11.2-p22.1 [29, 30].

Obrzęki limfatyczne mogą być centralne (tzw. pletwista szyja występująca u ok. 15% chorych), obwodowe (dłoni, stóp, podudzi) oraz uogólniony obrzęk noworodka. Uważa się, że ich powstawanie jest związane z utratą regionu: p11.4-21.1 jednego z dwóch chromosomów X, w którym zlokalizowany jest gen *putative lymphogenic gene*. Zwrócono uwagę na znamienne korelacje pomiędzy występowaniem obrzęków limfatycznych i pletwistej szyi a wad serca, a także nerek [31].

Gonady

U większości chorych (80-90%) występuje dysgenезja gonad. U dorosłych chorych w miejscu jajników stwierdza się pasma łącznotkankowe o długości 2-3 cm i szerokości ok. 0,5 cm. W dysgenetycznej gonadzie brak jest komórek jajowych, macica jest mała, szyjka drobna, pochwa wąska. Narządy płciowe są nierozwinięte. W badaniu USG obecne są małe, homogenne jajniki mała macica. Sutki są nierozwinięte lub słabo rozwinięte, brodawki drobne. Klinicznie dysgenезja gonad objawia się infantyлизmem płciowym, pierwotnym brakiem miesiączki, bezpłodnością. Jest to hipogonadyzm hipergonadotropowy, a więc u kobiet w wieku popokwitaniowym stężenie estrogenów w surowicy jest niskie, podczas gdy stężenie gonadotropin (LH i FSH) wysokie [9, 19-22].

W obrębie chromosomu X do chwili obecnej określono trzy regiony odpowiedzialne za prawidłowy rozwój gonad. Są to: odcinek Xp11.2-22.1 (lokalizacja genu *ODG2 ovarian dysgenesis, hypergonadotropic, X linked*), Xq26-28 (lokalizacja genu *SOX3 sex determining box 3 gene*) oraz Xq13-25. Haploidalność tych odcinków jest współodpowiedzialna za wystąpienie dysgenезji gonad [15, 16, 32-34].

U około 10-20% może pojawić samoistne miesiączkowanie, a nawet płodność (2-5%). Prawidłowy lub zbliżony do prawidłowego rozwój cech płciowych obserwuje się w około 1 przypadków delecji ramienia krótkiego chromosomu p (46,X,delXp lub 45,X/46,X,delXp) lub mozaikowości (45,X/46,XX) przy małej liczbie linii komórkowej 45,X) [35-39].

U chorych z ZT z obecnością chromosomu Y mogą pojawiać się objawy wirylizacji, obojnactwo prawdziwe lub rzekome, spodziectwo. W tym przypadkach zwiększa się ryzyko rozwoju gonadoblastoma, nawet do 10-30% [40].

Układ kostny

U ponad połowy chorych z ZT występuje anomalie układu kostnego. Spośród nich najczęściej wykrywa się: zwężenie bocznych kolców obojczyków, koślawość łokci (do 50%) i kolan, skrócenie IV i V kości śródreżca (objaw śródreżczy Archibalda), skrócenie IV i V kości śródstopia. Przesunięcie kości półksiężycowatej nadgarstka prowadzi z kolei do powstania kąta nadgarstkowego mniejszego niż

125⁰ (norma 131⁰) (objaw nadgarstkowy Kosowicza). Charakterystycznymi objawami kostnymi są ponadto zniekształcenia kłykci przyśrodkowych piszczeli: pionowe wydłużenie wewnętrznego wyrostka kości udowej, tzw. objaw Kosowicza oraz wyrostka na brzegu wewnętrznym kości piszczelowej (objaw Madelunga) [19-22, 41-44].

Ujawnienie się wad kończyn w postaci skrócenia kości śródreżca, koślawości łokci, objawu Madelunga związane jest ze zmianami w genie *SHOX* [29-30].

U znakomitej większości chorych z zespołem Turnera stwierdza się obniżoną masę kostną (osteopenia, osteoporoza). Zmiany osteoporotyczne, zwłaszcza u chorych nieleczonych, lub niesystematycznie leczonych preparatami hormonu wzrostu i estrogenami, mogą dawać powikłania w postaci złamań kości, których częstość występowania określa się nawet do 42%. Nie stwierdza się zależności pomiędzy występowaniem obniżonej masy kostnej a rodzajem aberracji chromosomu X. Jako przyczynę redukcji masy kostnej podaje się: słabą mineralizację kości, niskie stężenie estrogenów, HGH i IGF1 w surowicy krwi [45-48]. W badaniach własnych przeprowadzonych wśród 37 chorych z ZT, nigdy nieleczonych hormonem wzrostu (średnia wieku: 37 lat, mediana: 39 lat) wykazano osteopenię u 27%, a osteoporozę u 55%. U żadnej chorej nie odnotowano złamań kości [49].

Układ krążenia

Wrodzone wady serca występują u około 23-40% chorych z ZT. Większość wad dotyczy lewego serca: dwupłatkowa zastawka aorty (13-34%) i koarkcja aorty (4-14%). Poszerzenie pnia aorty jest stosunkowo rzadkie (około 5%). U 90% chorych z poszerzeniem i rozwarstwieniem aorty stwierdzano dwupłatkową zastawkę aorty, koarkcję aorty i nadciśnienie tętnicze. Ponadto może występować ubytek przegrody międzyprzedsionkowej [18, 19-22, 50].

Wykazano częstsze występowanie wad serca u chorych z kariotypem 45,X (u ok. 39%) aniżeli w przypadku kariotypu zawierającego izochromosom Xq (u około 11-12%) [51, 52]. Utrata regionu p11.4-21.1 z lokalizacją genu *putative lymphogenic gene* sprzyja ujawnieniu się wad narządów wewnętrznych: krążenia, nerek i układu limfatycznego (np. częstsze występowanie płetwistej szyi) [31].

Z kolei ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest 3-krotnie większe w ZT w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych; u dziewcząt z ZT stwierdza się je w 7-17%, a u dorosłych kobiet od 24-40% [53, 54]. Chore z ZT mają tendencję do powstawania zespołu metabolicznego. Niewydolność wieńcowa jest 2-krotnie częstsza aniżeli w populacji kobiet zdrowych i ma tendencję do występowania w młodszym wieku. Spośród czynników ryzyka choroby wieńcowej w tej grupie

chorych należy wymienić: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, insulinooporność [55-58].

Śmiertelność wśród chorych z ZT zwiększa się czterokrotnie w porównaniu do populacji ogólnej kobiet, co związane jest z częstszą obecnością wad serca, nadciśnienia tętniczego, niewydolności wieńcowej serca oraz zespołu metabolicznego [59].

Układ moczowy

Wrodzone anomalie nerek występują 9-krotnie częściej w ZT (u ok. 25-43%) w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet zdrowych. Najczęstsze to: nerka podkowiasta, zdwojenie układu moczowego (ok. 48% wszystkich wad nerek), torbielowatość nerek, jednostronna aplazja nerki [60].

Choroby współistniejące

Choroby tarczycy

W ZT stwierdza się częstsze występowanie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, zwłaszcza limfocytarnego przewlekłego zapalenia tarczycy typu Hashimoto, które prowadzi do hipotyreozy: subklinicznej lub pełnoobjawowej. Ujawnia się u około 25-30% chorych w porównaniu do 1,5% dorosłych kobiet populacji ogólnej. Natomiast podwyższone stężenie przeciwciał przeciw tarczycy: anty-TPO i anty-TG wykazano u 35-60%, a nawet 75% chorych z ZT. Uważa się, że autoimmunizacyjne choroby tarczycy, podobnie jak inne choroby z autoimmunizacji związane są z obecnością kariotypu z izochromosomem X. Około 83% kobiet z i(Xq) z lub bez mozaicyzmu wykazuje zaburzenia autoimmunologiczne tarczycy [61-64].

Cukrzyca

W tej grupie chorych obserwuje się 2-4 krotną częstszą zapadalność na cukrzycę typu 2. Nietolerancję glukozy rozpoznaje się u 10-34% chorych, natomiast insulinooporność i/lub hiperinsulinemię nawet u 50% [19,20, 65, 66]. Nie wykazano zależności od rodzaju kariotypu.

Otyłość

W ZT istnieje tendencja do otyłości. Jej przyczyna nie jest dokładnie poznana, chociaż wiąże się ją z niedoborem estrogenów. Leczenie estrogenami poprawia wskaźnik: talia/biodro i zmniejsza masę beztłuszczową, nie wykazuje jednak wpływu na BMI. Otyłość pogłębia insulinooporność. Wykazano zwiększone występowanie zespołu metabolicznego [19-22].

Choroby przewodu pokarmowego i wątroby

U kobiet z zespołem Turnera stwierdza się dwukrotnie częstsze występowanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. W kobiet z izochromosomem ramienia długiego X (iXq) prawdopodobieństwo ujawnienia się tych chorób wzrasta do 52% [19, 20, 67].

Ponadto zwiększa się ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego w następstwie teleangiektazji jelita oraz ryzyko rozwoju choroby trzewnej [19-22]. Z kolei występowanie marskości wątroby szacuje się na pięciokrotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej [19-20, 68].

Choroby skóry

W ZT mogą występować zmiany barwnikowe skóry (do 27%), łuszczyca, vitiligo, alopecia [19-20]. U nieleczonych lub niesystematycznie leczonych estrogenami kobiet z ZT wcześniej pojawiają się zmarszczki na twarzy [19, 20].

Choroby nowotworowe

Nie wykazano częstszej zapadalności na raka piersi, jajnika lub endometrium. Stwierdzono natomiast większe prawdopodobieństwo ujawnienia się takich nowotworów złośliwych jak gonadoblastoma lub dysgerminoma w przypadku kariotypu z obecnością chromosomu Y. Niektórzy autorzy natomiast zwracają uwagę na nawet pięciokrotnie większe prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego [69].

Inne

U ponad 60% kobiet z ZT stwierdza się problemy okulistyczne; może pojawić się zez, niedowidzenie kolorów, opadanie powiek, krótkowzroczność [19-22].

Bardzo częstą dolegliwością jest zapalenie ucha środkowego, bowiem stwierdza się je u około 60% chorych. Jest ono wynikiem anomalii budowy twarzoczaszki, zniekształceń trąbki Eustachiusza i nieprawidłowej wentylacji ucha środkowego. Występuje niedosłuch lub głuchota, której częstość zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga nawet do 60% [19, 20].

Rozwój umysłowi i sprawność intelektualna

Upośledzenie umysłowe stwierdza się u około 5% chorych z ZT. Występuje ono zwłaszcza u chorych z chorych z małym chromosomem kolistym X (46,X,r(X) lub 45,X/46,X,r(X)).

Znacznie częstsza jest niedojrzała osobowość, zaburzenia instynktu poznawczego, wyższy słowny wskaźnik inteligencji od wskaźnika bezsłownego. Rozwój emocjonalny chorych jest zaburzony; chore bardzo niekorzystnie odczuwają zwłaszcza niskorosłość, stąd wprowadzenie leczenia hormonem wzrostu, a dzięki temu osiąganie wyższego ostatecznego wzrostu znaczenie poprawiło komfort życia chorych (poprawa wyników w nauce, zdobycie pracy, grona przyjaciół, założenie rodziny) [70, 71].

Fenotyp a kariotyp chorych z ZT

Monosomia chromosomu X (45,X)

Częstość występowania monosomii X zależy od rodzaju zastosowanej metody badania. Przy użyciu klasycznych technik prążkowych monosomię

stwierdza się w 50-60% przypadków, natomiast przy zastosowaniu nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej z użyciem metod hybrydizacji *in situ* FISH jej odsetek maleje do 15-20%. W badaniach poznańskich monosomię 45,X u chorych z fenotypem „turnerowskim” wykazano u 57 (30%) chorych spośród 190 przebadanych [11]. Uważa się, że około 1% poczęć prezentuje kariotyp 45,X; 10% ogólnej liczby poronień samoistnych to płody z monosomią chromosomu X; a ponad 90% płodów z tym kariotypem ulega poronieniu pod koniec pierwszego trymestru ciąży [5, 6, 72].

Klinicznie u chorych z monosomią X stygmaty ZT są najbardziej nasilone. Występuje niskorosłość, zaburzone proporcje ciała, deformacje układu kostnego, niedosłuch, dysgenезja gonad. Obserwuje się częstą obecność wad serca, nerek i układu limfatycznego (płetwistość szyi, obrzęki limfatyczne stóp i rąk). Inteligencja chorych nie różni od średniego ilorazu inteligencji [19, 20, 73].

Mozaicyzm

Częstość występowania kariotypów mozaikowych (dwie lub więcej odmiennych linii komórkowych) u chorych z ZT wynosi 60-75%. Ostateczny wzrost oraz obecność charakterystycznych stygmatów choroby zależą od rodzaju drugiej i kolejnej linii komórkowej; najczęściej ich nasilenie jest małe. W tej grupie chorych może wystąpić samoistne dojrzewanie płciowe, samoistne miesiączkowanie (do 40%), a nawet płodność [19, 20, 74].

Mozaicyzm z linią komórkową zawierającą chromosomu Y

Chromosom Y występuje u około 3 do 13% chorych z ZT. W przypadku jego obecności występuje zwiększone ryzyko pojawienia się gonadoblastoma (10-30%), rzadziej dysgerminoma [40]. W obrębie chromosomu Y zlokalizowany jest gen *GBY* (*gonadoblastoma locus on the Y chromosom*) [75]. W związku z tym przy obecności chromosomu Y w badaniu cytogenetycznym zawsze należy usunąć operacyjnie dysgenetyczne jajniki. Objawy kliniczne są zróżnicowane; może pojawić się nadmierne owłosienie i inne objawy wirylizacji, obojnactwo prawdziwe lub rzekome, spodziewanie [19-22, 74]. W przypadku obecności nadmiernego owłosienia czy hirsutyzmu u chorej z ZT wskazane jest poszukiwanie chromosomu Y lub chromosomu markerowego zawierającego fragment chromosomu Y z zastosowaniem technik cytogenetyki molekularnej FISH [9-11].

Delecja krótkiego ramienia chromosomu X (46,X,delXp)

W przypadku całkowitej delecji ramienia krótkiego p chromosomu X fenotyp chorych z ZT jest zbliżony do monosomii X. Jest to związane z lokalizacją w obrębie ramienia p kluczowych genów odpowie-

działnych za stygmaty tej choroby, a mianowicie genów *SHOX/PHOG* (wzrost i anomalie kostne: mikrognathia, gotyckie podniebienie, koślawość łokci, deformacja Madelunga) [12, 13, 14], gen wpływające na rozwój gonad: *ODG2* [15], gen odpowiedzialny za wystąpienie obrzęków limfatycznych (putative lymphogenic gene), czy gen *VSPA* (visuospatial/perseptual abilities) [17].

Fenotypowo stwierdza się niskorosłość, anomalie szkieletu i inne stygmaty „turnerowskie”, anomalie tkanek miękkich: pletwistość szyi i obrzęki limfatyczne dłoni i stóp, wady narządów wewnętrznych np. koarktacja aorty, nerka podkowiasta, znamiona barwnikowe [9, 18-22, 76]. Może wystąpić samoistny rozwój płciowy (do 10%), samoistne miesiączkowanie; niekiedy kobiety te są płodne [35, 36, 37, 76]. Przy zachowanym ramieniu p (odcinek Xp11-22.1) na obu chromosomach X ostateczny wzrost chorych może nie odbiegać od prawidłowego.

Delecja długiego ramienia chromosomu X (46,X,del(Xq))

U większości chorych występuje pierwotny brak miesiączki, ostateczny wzrost chorych w około połowy przypadków nie odbiega od średniego dla ogólnej populacji kobiet. Obraz kliniczny jest zmienny, w wielu wypadkach nie stwierdza się charakterystycznych stygmatów zespołu Turnera [77].

Izochromosom długich ramion chromosomu X (46,X,iXq)

Powstaje wskutek podziału poprzecznego centromeru i duplikacji długiego ramienia (q) chromosomu X z równoczesną całkowitą delecją ramienia krótkiego (p) tego chromosomu. Występuje u około 12-20% chorych z ZT. Stygmaty „turnerowskie” są rzadkie. Obserwuje się natomiast większe prawdopodobieństwo pojawienia się chorób z autoimmunizacji, np. przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto (do 52%), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna jak również wad słuchu [9, 19-22, 78]. Aktualnie przyjmuje się, że geny odpowiedzialne za wystąpienie procesów autoimmunizacyjnych mogą być zlokalizowane w obrębie długiego ramienia chromosomu X.

Chromosom kolisty X (46,X,rX)

Powstaje w wyniku pęknięcia chromosomu X w obu ramionach: końce terminalne zostają utracone, podczas gdy proksymalne końce lepkie łączą się i tworzą koło. Jego obecność szacuje się na około 2-3% chorych z ZT.

W przypadku powstania małych chromosomów kolistych (utrata znaczącej ilości materiału genetycznego), dochodzi do poważnego zaburzenia równowagi genów zlokalizowanych na tym

chromosomie. Klinicznie obraz podobny jest wówczas do występującego w monosomii X z bardzo częstą obecnością wad wrodzonych oraz opóźnionym rozwojem umysłowym. Może pojawić samoistne dojrzewanie płciowe i miesiączkowanie [9, 19-22, 79, 80].

Chromosom markerowy (46,X,m)

W klasycznym badaniu cytogenetycznym nie jest wykrywalny, natomiast można go stwierdzić przy użyciu hybrydyzacji *in situ* FISH z zastosowaniem sond molekularnym znakowanym biotyną specyficznych dla chromosomu Y, sond cetromerowych oraz biblioteki sond znakowanych digoksygeniną specyficznych dla chromosomu X, Y lub autosomu. Chromosom markerowy może być fragmentem chromosomu X, Y lub autosomu [11].

Zakończenie

Duże zróżnicowanie fenotypów w zespole Turnera zależy od olbrzymiej różnorodności kariotypów oraz niekompletnej penetracji odpowiednich genów zlokalizowanych w obrębie chromosomu X. Aktualne badania zmierzają do dalszego poznania chromosomu X i poznania zależności pomiędzy fenotypem a genami zlokalizowanymi w jego obrębie.

Piśmiennictwo

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574.
2. Ullrich O. Uber Typische kombinationsbilder multipler abartungen. *Zeitschrift fur Kinderheilkunde* 1930; 49: 271-276.
3. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis (Turner syndrome). *Lancet* 1959; 1: 711-713.
4. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 32,910 newborns children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87: 81-83.
5. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *Br Med J* 1996; 312: 16-21.
6. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence and evidence for dismissed fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64: 24-27.
7. Wiśniewski A, Romer TE. Zespół Turnera. *IMED Standardy Medyczne*.
8. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358: 314.
9. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95: 607-629.
10. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. *An Hum Genet* 1974; 37: 359-374.
11. Wojda A, Kołowska J, Łącka K, Fichna P, Krawczyński M, et al. Aberracje chromosomów płci i mozaikowość komórkowa w zespole Turnera – badania z zastosowaniem FISH. *Gin Pol* 1997; 68 (2): 56-65.
12. Ogata T, Petit C, Rappold G, Matsuo N, Matsumoto T,

- Goodtellow P. Chromosomal localization of a pseudo autosomal growth gene(s). *J Med Genet* 1992; 29: 624-628.
13. Rao E, Weiss B, Eukami M, Rump A, Niesler B, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Gen* 1997; 16: 54-63.
 14. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Robey PG, Laig-Webster M, Chiong W. *PHOG*, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1341-1347.
 15. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1757-1766.
 16. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89: 186-200.
 17. Ross JL, Roeltgen D, Kushner H, Wei F, Zinn AR. The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 672-681.
 18. Suzigan LZC, Paiva e Silva RB, Marini SHV, Baptista MTM, Guerra G Jr et al: Turner syndrome: the patient's view. *J Pediatr (RioJ)* 2004; 80(4): 309-314.
 19. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocr* 2004; 151: 657-687.
 20. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-140.
 21. Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2: 142-155.
 22. Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 1976; 35: 35-49.
 23. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal height. *Pediatrics* 1991; 88:1158-1152.
 24. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 246-250.
 25. Low LC, Sham C, Kwan E, Karlberg J, Tang G, et al. Spontaneous growth in Chinese patients with Turner's syndrome and influence of karyotype. *Acta Ped* 1997; 86: 18-21.
 26. Karlberg J, Albertsson WK, Nilsson KO, Ritzen EM, Westphal O. Growth in infancy and childhood in girls with Turner's syndrome. *Acta Ped Scand* 1991; 80: 1158-1165.
 27. Ogata T, Goodfellow P, Petit C, Aya M, Matsuo N. Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localization of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. *J Med Genet* 1992; 29: 455-459.
 28. Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5674-5680.
 29. Clement-Jones M, Schiller S, Rao L, Blashke RJ, Zuniga A, et al. The short stature homeobox gene: SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 695-702.
 30. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of *SHOX*: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4613-4621.
 31. Berdahl LD, Wenstrom KD, Hansen JW. Web neck anomaly and its association with congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1995; 56: 304-307.
 32. Zuffardi O, Maraschio P, Lo Curto F, Muller U, Giarola A, Peroti L. The role of Xp in sex determination: new evidence from x/y translocations. *Am J Med Genet* 1982; 12: 175-184.
 33. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. *SHOX* haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet* 2001; 38: 1-6.
 34. Wolf U. The molecular genetics of human sex determination. *J Mol Med* 1995; 73: 325-331.
 35. Pasquano AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian study group for Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1810-1813.
 36. Leśniewicz R, Panasiuk B, Midro AT. Samoistne miesiączkowanie u pacjentek z zespołem Turnera – własne obserwacje. *Gin Pol* 1998.
 37. Fryns JP, Kleczkowska A, Petit P, van der Berghe H. Fertility in patients with X chromosome deletions. *Clin Genet* 1982; 22: 76-79.
 38. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31: 106-110.
 39. Foudila T, Soderstrom AV, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14: 532-535.
 40. Page DCY. Chromosome sequences in Turner's syndrome and risk of gonadoblastoma or virilisation. *Lancet* 1994; 334: 240-248.
 41. Preger L, Steinbach HL, Moskowitz P, Scully AL, Goldberg MB. Roentgenographic abnormalities in phenotypic females with gonadal dysgenesis. A comparison of chromatin positive patients and chromatin negative patients. *Am J Roentg Rad Ther Nucl Med* 1968; 104: 899-910.
 42. Kosowicz J. The roentgen appearance of the hand and wrist in gonadal dysgenesis. *Am J Roentgenol* 1965; 354: 1965-1969.
 43. Kosowicz J. The deformity of medial tibial condyle in 19 cases of gonadal dysgenesis. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A: 600-608.
 44. Rzymiski K, Kosowicz J. The skull in gonadal dysgenesis. *Clin Radiol* 1975; 26: 669-671.
 45. Sylven L, Hagenefeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocr* 1995; 132: 47-52.
 46. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocr* 1995; 43: 741-746.
 47. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome – importance of growth promoting and estrogen therapy. *Clin Endocr* 1999; 51: 497-502.
 48. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocr* 2003; 59: 89-96.
 49. Łącka K, Korczowska I, Milewska A, Łącki JK. Gęstość mineralna kości oraz biochemiczne markery osteoporozy u dorosłych chorych z zespołem Turnera. *Ped Pol* 2005; 80(3): 280-282.
 50. Gravholt CH. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 401-413.
 51. Goetsche CO, Krag Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-436.
 52. Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, et al. Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-up of 136 nonpreselected patients. *Ped Cardiol* 1999; 20: 108-112.
 53. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocr* 2000; 52: 371-377.
 54. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocr* 2000; 52: 363-370.
 55. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm R, Gerdes U, Christiansen E, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement. *Diab Care* 1998; 21: 1062-1070.
 56. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4166-4170.

57. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 832-836.
58. Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GBJ. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Ped* 1995; 126: 242-245.
59. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-158.
60. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988; 82: 852-856.
61. Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilson KO, Gustafsson J, Hagenas L, et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Ped* 1995; 84: 63-65.
62. Łącka K, Wawrzyniak M, Andrzejewska J, Krysińska I, Ruchala M, Bauman-Antczak A. Ocena struktury i czynności tarczycy u chorych z zespołem Turnera. *Pol Arch Med. Wewn* 2000; CIV, 3(9): 583-589.
63. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo S, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's syndrome. *Acta Ped* 1995; 84: 909-912.
64. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocr* 1996; 134: 568-575.
65. Circognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Ped* 1988; 148: 64-68.
66. Polychronakos C, Letarte J, Collu R, Ducharme JR. Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome. *J Ped* 1980; 96: 1009-1014.
67. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5495-5498.
68. Invernizzi P, Miozzo M, Battezzaty PM, Bianchi I, Grati FR, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004; 363: 533-535.
69. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996; 73: 1156-1159.
70. Garron DC. Intelligence among persons with Turner's syndrome. *Behav Genet* 1977; 7: 105-127.
71. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 11-16.
72. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet* 2004; 129A: 16-20.
73. Loda-Sanchez I, Binkert F, Macchler M, Schinzel A. Molecular study of 45,X conceptuses: correlation with clinical findings. *Am J Med Genet* 1992; 42: 487-490.
74. Fernandez R, Mendez J, Pasaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum Genet* 1996; 98: 29-35.
75. Lau C. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers and the TSPY gene. *Am J Hum Genet* 1990; 64: 921-927.
76. Thomas NS, Jacobs P. A study of female with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet* 1998; 102: 507-516.
77. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, Dainotti E, Larizza D, et al. An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996; 97: 375-381.
78. Priest JH, Blackston RD, Au K-S, Ray SL. Differences in human X isochromosomes. *J Med Genet* 1975; 12: 378-389.
79. Collins AL, Cockwell AE, Jacobs PA, Dennis NR. A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring (X) cell line and 16 45,X patients. *J Med Genet* 1994; 31: 528-533.
80. Berkowitz G, Stamberg J, Plotnick LP, Lanes R. Turner syndrome patients with a ring X chromosome. *Clin Genet* 1983; 23: 447-453.