

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
ΝΕΑΡΩΝ ΚΟΡΙΤΣΙΩΝ ΜΕ
ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΠΡΩΙΜΗ ΕΚΠΤΩΣΗ
ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ
ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΓΟΝΑΔΕΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ Δ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ
Μαιευτήρος – Γυναικολόγου

**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ.ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ – ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

ΑΘΗΝΑ 2012

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Η Βασιλική Παπαγιάννη γεννήθηκε το 1968 στην Αθήνα. Μετά την αποφοίτησή της από το Αρσάκειο Αθηνών, εισήχθη το 1987 στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ρώμης “La Sapienza”, από όπου αποφοίτησε το 1993 με βαθμό αποφοίτησης 110/110 και έπαινο.

Μετά την εκπλήρωση της ιατρικής υπηρεσίας υπαίθρου, εργάστηκε επί 3½ έτη στα Γυναικολογικά και Μαιευτικά τμήματα των Νοσοκομείων Royal Berkshire Hospital και Wexham Park Hospital της Μεγάλης Βρετανίας. Ολοκλήρωσε την ειδικότητα της Μαιευτικής και Γυναικολογίας στην Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Ακολούθως εξειδικεύθηκε στην Εμβρυομητρική Ιατρική και εργάστηκε ως επιστημονικός συνεργάτης στο Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής της Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Είναι πιστοποιημένη από το Fetal Medicine Foundation για την εκτέλεση υπερηχογραφημάτων εμβρυομητρικής ιατρικής. Το επιστημονικό της έργο περιλαμβάνει πολλές δημοσιεύσεις σε διεθνή και ελληνικά ιατρικά και περιοδικά, και ομιλίες - ανακοινώσεις σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα ερευνητική μελέτη δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση του **Καθηγητή κ. Γ. Κρεατσά**, που από την θέση του Διευθυντή της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κατεύθυνε και υποστήριξε την υλοποίησή της. Στον Καθηγητή κ. Κρεατσά εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω

- τον **Καθηγητή κ. Δ. Μπότση** που προσέφερε στον σχεδιασμό και την οργάνωση της μελέτης.
- τον **Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ε. Δεληγεώρογλου** που σαν επιβλέπων μέλος ΔΕΠ προσέφερε τα μέγιστα σε όλα τα στάδια (οργάνωσης, συλλογής υλικού, συγγραφής) της μελέτης και με εμπύχωνε στην προσπάθεια περάτωσής της.

Περίληψη

Οι νεαρές γυναίκες με πρωτογενή ή πολύ πρώιμη οριστική έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας αποτελούν μια εξαιρετικά ιδιάζουσα υποκατηγορία γυναικών που βρίσκονται κάτω από συνθήκες 'έλλειψης' οιστρογόνων. Στις γυναίκες αυτές, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της χορήγησης ορμονικής θεραπείας αποκτά σημαντικό κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της ορμονικής θεραπείας επί πληθώρας παραμέτρων, ορμονολογικών, μεταβολικών και οστικών σε νεαρά κορίτσια με απουσία ή εξαιρετικά πρώιμη έκπτωση της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

Η συλλογή του υλικού πραγματοποιήθηκε εξ' ολοκλήρου στην Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Τμήμα Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας και Επανορθωτικής Χειρουργικής και περιέλαβε 40 φαινοτυπικώς θήλεα άτομα, ηλικίας από 14-20 ετών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος τύπου, που διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες: Η ομάδα Α περιέλαβε 12 στις οποίες τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου Turner, η ομάδα Β περιέλαβε 19 ασθενείς στις οποίες τέθηκε η διάγνωση της αμιγούς γοναδικής δυσγενεσίας, δηλαδή συνδρόμου Swyer, και η ομάδα Γ περιέλαβε 9 ασθενείς στις οποίες τέθηκε η διάγνωση της πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας.

Οι ασθενείς των ομάδων Α (σύνδρομο Turner) και Β (σύνδρομο Swyer) έλαβαν συνεξευγμένα οιστρογόνα από το στόμα σε δόση 0.625 mg ημερησίως σε καθημερινή βάση για 6 μήνες και ακολούθως προστέθηκε οξική μεδροξυπρογεστερόνη από το στόμα σε δόση 5 mg ημερησίως κατά τις ημέρες 17-28 κάθε 28ημέρου κύκλου θεραπείας για τους υπολοίπους 18 μήνες. Οι ασθενείς της ομάδας Γ (πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας) έλαβαν εξ'αρχής και για 24 μήνες συνεξευγμένα οιστρογόνα από το στόμα σε δόση 0.625 mg ημερησίως σε καθημερινή βάση και οξική μεδροξυπρογεστερόνη από το στόμα σε δόση 5 mg ημερησίως κατά τις ημέρες 17-28 κάθε 28ημέρου κύκλου θεραπείας. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε κατά τις χρονικές στιγμές προ έναρξης της θεραπείας, 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας και περιέλαβε την εκτίμηση της ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών φύλου, τους προσδιορισμούς των επιπέδων οιστραδιόλης ορού, προγεστερόνης ορού, ελεύθερης τεστοστερόνης ορού, ανδροστενεδιόνης ορού, θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) ορού, 17-υδροξύ προγεστερόνης ορού, προλακτίνης ορού, σακχάρου ορού, χοληστερόλης ορού, χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (HDL), τριγλυκεριδίων ορού, αριθμού αιμοπεταλίων, χρόνου προθρομβίνης αίματος, χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης αίματος, ινωδογόνου αίματος και τέλος την μέτρηση οστικής πυκνότητας ολικού ισχίου.

Στις γυναίκες και των τριών ομάδων της μελέτης, η χορηγηθείσα ορμονική θεραπεία εξασφάλισε ένα ευεργετικό ορμονικό προφίλ, με

ικανοποιητικά, επαρκή και ασφαλή επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα. Στις **ασθενείς με σύνδρομο Turner**, η ορμονική θεραπεία οδήγησε στην επαγωγή της ήβης, με την προοδευτική ανάπτυξη των μαστών και της τρίχωσης του εφηβαίου, που σχεδόν ολοκληρώθηκε μετά την πάροδο των 24 μηνών χορήγησης της θεραπείας. Ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας παρατηρήθηκε επί των παραγόντων πηκτικότητας του αίματος ή επί ‘μεταβολικών’ παραμέτρων, όπως επί των επιπέδων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL στον αντίποδα, παρατηρήθηκε μια ευνοική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στα επίπεδα της HDL. Τέλος, η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην οστική πυκνότητα των νεαρών ασθενών με σύνδρομο Turner ήταν εντυπωσιακή: η χορήγηση της θεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα την σταδιακή, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αύξηση της οστικής πυκνότητας, αύξηση η οποία διατηρήθηκε μέχρι και την μέτρηση των 24 μηνών. Παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα με τα ανωτέρω σημειώθηκαν και για τις **ασθενείς με σύνδρομο Swyer**, με μόνη διαφορά την πτωχότερη ανάπτυξη των μαστών παρά την χορήγηση της ορμονικής θεραπείας. Τέλος, όσον αφορά τις **ασθενείς με πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας**, ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας παρατηρήθηκε στους παράγοντες πηκτικότητας ή σε ‘μεταβολικές’ παραμέτρους, ενώ σε αντίθεση με τα ευρήματα στις ασθενείς με σύνδρομο Turner και Swyer, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας δεν συνδυάστηκε με αύξηση της HDL. Τέλος, παρατηρήθηκε μια σταδιακή αύξηση της οστικής πυκνότητας που αφορούσε όλες τις ασθενείς, και που ήταν στατιστικά σημαντική μέχρι και την μέτρηση των 12 μηνών.

Συμπερασματικά, ασθενείς των τριών ανωτέρω κατηγοριών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και υπεύθυνα από εξειδικευμένους παιδίατρους, γυναικολόγους, και ενδοκρινολόγους και να τίθενται χωρίς δισταγμό σε ορμονική θεραπεία την οποία και θα πρέπει να ακολουθούν συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, ώστε να αποφευχθούν οι σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις της χρόνιας έλλειψης οιστρογόνων.

Abstract

Young women with primary or very premature ovarian failure represent a unique category of females who are under estrogen deprivation. In these women, the evaluation of hormone therapy administration is of essential clinical and research interest. The aim of the present study was to evaluate the impact of hormone therapy on several endocrinologic, metabolic and bone parameters in young women with absent or prematurely failed function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

The study included 40 phenotypically females 14-20 years old with primary or secondary amenorrhea and female external genitalia who presented/referred at the Division of Pediatric-Adolescence Gynecology and Reconstructive Surgery of the 2nd Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Athens. The study subjects were divided in three groups: Group A consisted of 12 women with the diagnosis of Turner syndrome, group B consisted of 19 women with the diagnosis of gonadal dysgenesis (Swyer syndrome), and group C consisted of 9 women with the diagnosis of premature ovarian failure.

Subjects of groups A and B were given conjugate estrogens in a daily dose of 0.625 mg p.o. for 6 months followed by the cyclic addition of medroxyprogesterone acetate in a daily dose of 5 mg p.o. for the days 17-28 of each cycle for the following 18 months. Subjects of group C were given conjugate estrogens in a daily dose of 0.625 mg p.o. and medroxyprogesterone acetate in a daily dose of 5 mg p.o. for the days 17-28 of each cycle for 24 months. The scheduled clinical and laboratory investigation which was performed before the initiation of hormone therapy, as well as 3, 6, 12 and 24 months afterwards included: development of secondary sexual characteristics, evaluation of serum estradiol, progesterone, free testosterone, androstenedione, DHEA-S, 17-hydroprogesterone, and prolactin levels, evaluation of serum glucose, cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides levels, evaluation of platelets, PT, PTT and fibrinogen, and finally evaluation of total femur bone mineral density.

In all groups, hormone therapy provided a beneficial hormonal profile and allowed for safe and adequate serum estrogens levels. In group A (Turner syndrome) the hormone therapy resulted in the establishment of puberty, and in the progressive development of breasts and pubic hair which was almost complete at the 24 months of treatment. Hormone therapy had no adverse effects on metabolic and coagulation parameters; on the contrary a positive effect on HDL was noted. Finally, hormone therapy resulted in a progressive, significant increase of BMD which was observed for the whole study period (24 months). Similar positive effects of hormone therapy were noted for group B (Swyer syndrome) subjects, with the exception of a poorer breast development. Finally, in group C (premature ovarian failure) patients, no adverse effects of hormone therapy were noted as well as no favourable effect on HDL; BMD kept significantly increasing until the 12-month evaluation.

In conclusion, the administration of hormone therapy is remarkably beneficial for young women with absent or prematurely failed function of the

hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and should be initiated as soon as possible after the establishment of diagnosis.

Γενικό Μέρος

A. ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER

Το σύνδρομο Turner (TS) παριστά την συχνότερη φυλετική χρωμοσωμιακή ανωμαλία στις γυναίκες, αφού εμφανίζεται με συχνότητα 1 περίπτωση ανά 2000 γεννήσεις θηλέων.

Τα συχνότερα εκδηλούμενα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι το κοντό ανάστημα και η αποτυχία έναρξης της ήβης. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη ατρησία των ωοθυλακίων στις ωοθήκες που οδηγεί σε ωοθηκική ανεπάρκεια, αμηνόρροια και στειρότητα. Το σύνδρομο συνδέεται επίσης και με πολλά άλλα προβλήματα, καθώς πολλά όργανα και ιστοί μπορεί να επηρεαστούν σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Γι' αυτό το λόγο, οι διακυμάνσεις στο μέγεθος και το βαθμό των ιατρικών και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων μεταξύ των ατόμων είναι μεγάλες και οι επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής είναι από μικρής σημασίας ως πολύ σοβαρές.

A1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το σύνδρομο Turner είναι συνδυασμός κλινικών χαρακτηριστικών που προκαλούνται από την ολική ή μερική έλλειψη του δεύτερου φυλετικού χρωμοσώματος, σε όλες τις κυτταρικές σειρές ή ως μωσαϊκισμός. Πιστεύεται ότι πάνω από το 50% των γυναικών με το σύνδρομο έχουν ολική έλλειψη του ενός X χρωμοσώματος (π.χ. μονοσωμία 45,X), ενώ το 20% έχουν ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα X και ένα τροποποιημένο ως προς τη δομή του χρωμόσωμα X. Τέτοιες τροποποιήσεις μπορεί, για παράδειγμα, να είναι εξάλειψη μέρους του χρωμοσώματος, απώλεια συνήθως του μικρού βραχίονα, ή το αποκαλούμενο ισοχρωμόσωμα (π.χ. έλλειψη του μικρού βραχίονα και διπλασιασμός του μεγάλου (46, X, i (Xq)) (1, 2). Περίπου το 30% των ατόμων με το σύνδρομο Turner έχουν μωσαϊκισμό δηλαδή ένα μίγμα φυσιολογικών και παθολογικών κυττάρων· στην παθολογική κυτταρική σειρά μπορεί να υπάρχει μόνο ένα χρωμόσωμα X (45,X/46XX), ή διαφορετικά, τα κύτταρα μπορεί να έχουν 45X στη μία κυτταρική σειρά και ένα τροποποιημένο ως προς τη δομή του χρωμόσωμα X μαζί με ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα X στην άλλη σειρά (45,X/46,Xder (X)). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο αριθμός των κοριτσιών και των γυναικών με μικρής συχνότητας μωσαϊκισμό ίσως είναι μεγαλύτερος από ότι θεωρούνταν παλιότερα (3-5). Αξίζει να σημειωθεί ότι παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι όλα τα άτομα με το σύνδρομο είχαν μωσαϊκισμό, και ότι τα έμβρυα με αληθή μονοσωμία 45, X δε γεννιόντουσαν (2), καθώς παραπάνω του 99% των κυήσεων με μονοσωμία X κατέληγαν σε αποβολές (6). Ο κίνδυνος για μονοσωμία X δε συνδέεται άμεσα με την ηλικία της μητέρας όπως συμβαίνει με πολλές άλλες χρωμοσωμικές διαταραχές των εμβρύων. Στο μωσαϊκισμό ατόμων με το σύνδρομο μπορεί να υπάρχουν κυτταρικές σειρές με γονότυπο XY όπως επίσης και κύτταρα με τροποποιήσεις στη δομή του Y χρωμοσώματος. Αυτά τα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους όγκου στις ωοθήκες (γοναδοβλάστωμα) και γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να υπόκεινται σε γοναδεκτομή για προφύλαξη (1, 7, 8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιπολασμός και σχετικοί κίνδυνοι των ποικίλων κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου Turner

Διαταραχή/ πάθηση	Επιπολασμός (%)	Σχετικός κίνδυνος
Χαμηλό ανάστημα	95 - 100	≥1000
Αμηνόρροια, στειρότητα	95 - 98	≥1000
Καρδιά, ουροποιητικό, οστά		
Συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς	16 - 50	10 - 99
Στένωση της αορτής (coarctation)	5	100 - 99
Διάταση της αορτικής ρίζας	5	
Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος	37 -60	5 - 9
Σκελετικές ανωμαλίες	35 - 37	10 - 99
Οστεοπόρωση	80	10 - 99
Κατάγματα	16 - 45	1 - 4
Λαιμός και θώρακας		
Κοντός λαιμός	80	5 - 9
Πτερύγιο του αυχένα	25	≥1000
Χαμηλή οπίσθια πρόσφυση του τριχωτού της κεφαλής	40	
Ευρύ στήθος με 'αποκλίνουσες' θηλές	30	1 - 4
Δέρμα, στόμα και δόντια		
Λεμφοοίδημα χεριών / ποδιών στη γέννηση ή αργότερα	25	
Μικρογναθία (μικρή κάτω γνάθος)	60	10 - 99
Υπερυψωμένη υπερώα	25 - 70	10 - 99
Πολλαπλά μελαγχρωστικά σημάδια	25	
Πρόωρη εμφάνιση δοντιών και δυσμορφία των δοντιών	Δεν υπάρχουν αναφορές	
Προβλήματα στα αυτιά, την όραση, τα μάτια, την ακοή, τη φωνή		
Στραβισμός, αμβλυωπία και πτώση άνω βλεφάρων	20	
Απαιτούμενη χρήση γυαλιών	73	
Ελαφρά δυσμορφία ή χαμηλή θέση των έξω ώτων	23 - 70	1 - 4
Υποτροπιάζουσα ωτίτιδα (στα κορίτσια)	48 - 85	10 - 99
Ελαφριάς ή μεσαίας βαρύτητας νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής	48 - 84	10 - 99
Προβλήματα ομιλίας και φωνής	Δεν υπάρχουν αναφορές	
Ενδοκρινολογικές διαταραχές		
Θυρεοειδίτιδα	15	10 - 99
Υποθυρεοειδισμός	10 - 30	5 - 9
Σακχαρώδης διαβήτης	5	1 - 4
Άλλες παθήσεις		
Υπέρταση που απαιτεί θεραπευτική αγωγή	22	5 - 9
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	33	10 - 99
Κοιλιακές παθήσεις	5 - 15	10 - 99
Καρκίνος στο κόλον και στο ορθό	5 - 15	5 - 9
Πνευματική καθυστέρηση	9	

Πηγή: Συνταγμένος από τους Gravholt (1998)(9), Landin - Wilhelmsen (2001)(10), Sylven (1991)(11).

Συνήθως, οι διαφορετικοί καρυότυποι (μονοσωμία, μωσαϊκισμός και δομική εξάλειψη) καθορίζονται με την ανάλυση των συχνοτήτων των διαφορετικών κυτταρικών σειρών, με τη χρήση κλασσικών μεθόδων ελέγχου του καρυότυπου στα λεμφοκύτταρα. Για να αποκλείσουμε την πιθανότητα μωσαϊκισμού πρέπει να εκτιμηθεί η μετάφραση τουλάχιστον 30 κυττάρων. Αν ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός αλλά συνεχίζει να υπάρχει υποψία για σύνδρομο Turner, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα κύτταρα εκτός των λεμφοκυττάρων, για παράδειγμα οι ινοβλάστες. Αν παρατηρηθούν χρωμοσωμικοί δείκτες, η προέλευσή τους μπορεί να καθοριστεί χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Ενδιάμεσης φάσης ανοσοφθορίζουσα *is situ* υβριδοποίηση (FISH) του X / Y μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με τη συνηθισμένη μέθοδο ελέγχου του καρυότυπου για την ταυτοποίηση του υλικού του χρωμοσώματος Y και για τον υπολογισμό του επιπέδου του μωσαϊκισμού (ανάλυση 100 πυρήνων) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση(3).

A2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ TURNER

Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου έχει μεγάλη σημασία για να έχει η ορμονοθεραπεία τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Όποια ασθενής παρουσιάζει προβλήματα στην ανάπτυξη και καθυστέρηση στην ήβη, θα πρέπει να εξετάζεται για το σύνδρομο Turner. Για να επιβεβαιωθεί το σύνδρομο, πρέπει να υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά φυσικά ευρήματα, σε συνδυασμό με απόλυτη ή μερική απουσία του χρωμοσώματος X, με ή χωρίς μωσαϊκισμό της κυτταρικής σειράς. Στο ένα, περίπου, τρίτον των κοριτσιών με το σύνδρομο, η διάγνωση γίνεται κατά τη γέννησή τους εξαιτίας των τυπικών φυσικών χαρακτηριστικών όπως καθυστέρηση στην ανάπτυξη, οίδημα στα χέρια και / ή στα πέλματα, αυχενικό δερματικές πτυχές, χαμηλή οπίσθια γραμμή του τριχωτού της κεφαλής, χαμηλή θέση αυτιών, χαμηλή κάτω γνάθος, πτώση των άνω βλεφάρων, μικρογναθία, προβλήματα στην αριστερή πλευρά της καρδιάς, στένωση αορτής, ευρύς θώρακας. Στο ένα, επίσης, τρίτον των κοριτσιών με σύνδρομο Turner, η διάγνωση γίνεται στην παιδική ηλικία, και η εξέταση του καρυότυπου συστήνεται για κορίτσια με ανεξήγητα χαμηλό ύψος, χρόνια ωτίτιδα, βλαισό αντιβράχιο, κοντό τέταρτο μετακάρπιο, υπερυψωμένη υπερώα, χαρακτηριστικό προσώπιο, πτώση των άνω βλεφάρων και επίκανθο. Στο υπόλοιπο ένα τρίτο, η διάγνωση γίνεται στην εφηβεία ή και αργότερα. Το σύνδρομο Turner είναι πιθανό σε έφηβες που έχουν αδικαιολόγητα χαμηλό ύψος, απουσία σημείων ήβης, πρωτογενή ή δευτερογενή αμηνόρροια μαζί με αυξημένα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) σε συνδυασμό με άλλα σημεία του συνδρόμου. Τέλος, Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται και σε ενήλικες γυναίκες. Τα χαρακτηριστικά που δυνητικά υποδεικνύουν το σύνδρομο είναι το χαμηλό ύψος, η олиγομηνόρροια, η στειρότητα, οι καθ'έξιν αποβολές, οι καρδιακές ανωμαλίες, η υπέρταση, ο υποθυρεοειδισμός, η οστεοπόρωση και η πρόωμη απώλεια της ακοής. Η υποψία για σύνδρομο Turner μπορεί να τεθεί και προγεννητικά, από υπερηχογραφικά ευρήματα, όπως καθυστέρηση στην

ανάπτυξη, αυξημένη αυχενική διαφάνεια, κυστικό ύγρωμα, στένωση της αορτής, ελαττώματα στην αριστερή πλευρά της καρδιάς, βραχυκεφαλία, νεφρικές ανωμαλίες, πολυδράμνιο ή ολιγάμνιο. Θα πρέπει επίσης να υποψιαζόμαστε την παρουσία του συνδρόμου αν στον ορό αίματος της μητέρας, οι συγκεντρώσεις της α - φετοπρωτεΐνης, της χοριακής γοναδοτροπίνης και της μη συζευγμένης οιστρίολης (τριπλή δοκιμασία, στις 16-20 εβδομάδες κύησης) δεν είναι φυσιολογικές. Τέλος, σε κυήσεις εμβρύων με καρυότυπο 45,X υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες αποβολής.

A3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER

ΤΟ ΧΑΜΗΛΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

Η πλειοψηφία των κοριτσιών με το σύνδρομο Turner έχει χαμηλό ύψος, που είναι αποτέλεσμα ελαφριάς καθυστέρησης της ενδομητρίου ανάπτυξης και / ή πρόβλημα ανάπτυξης κατά τη βρεφική, την παιδική και την εφηβική ηλικία. Στην εφηβεία, οι γυναίκες αυτές συχνά δεν καταφέρνουν να έχουν φυσιολογική μετάβαση στην ήβη(12). Χωρίς θεραπεία για την ενίσχυση της ανάπτυξης, το μέσο ύψος των ενήλικων ευρωπαίων γυναικών με το σύνδρομο είναι 20cm μικρότερο από εκείνο των συνομηλίκων τους, ανεξάρτητα από την εθνικότητά τους. Τα περισσότερα κορίτσια με το σύνδρομο Turner δεν παρουσιάζουν έλλειψη της αυξητικής ορμόνης (GH). Ωστόσο, το ποσό της πιο ενεργούς βιολογικά GH ισομορφής φαίνεται ότι μειώνεται.

Στην περίοδο μετά τη γέννηση, το οίδημα στα πόδια, τα πέλματα και τον αυχένα και / ή η στένωση της αορτής αυξάνουν την υποψία για σύνδρομο Turner. Παρόλα αυτά, τα κλινικά σημεία είναι λίγα. Συνεπώς, καλό είναι όλα τα κορίτσια με ανεξήγητο πρόβλημα ανάπτυξης ή χαμηλό ύψος, ανεξαρτήτου ηλικίας, να κάνουν έλεγχο του καρυότυπου. Όταν επιβεβαιωθεί το σύνδρομο Turner, υπάρχουν συγκεκριμένες καμπύλες του συνδρόμου, από διαφορετικές χώρες για να παρακολουθείται η ανάπτυξη.

Με τη σύγχρονη θεραπεία για την αντιμετώπιση προβλημάτων ανάπτυξης, ο συνδυασμός της GH με οξανδρολόνη, σε παιδιά με κατάλληλο ύψος και ηλικία, με μία πολύ χαμηλή δόση οιστρογόνων αρχικά για να προκληθεί ήβη, είναι δυνατόν να εξασφαλίσει μία ενήλικη με το χαμηλότερο φυσιολογικό ύψος (13-15) (βλ ειδικό μέρος - συζήτηση).

Η ΜΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΗΒΗΣ

Τα περισσότερα κορίτσια με το σύνδρομο Turner δεν θα βιώσουν την φυσιολογική αυτόματη μετάβαση στην ήβη, αφού παραπάνω από το 90% πάσχουν από ανεπάρκεια των ωοθηκών. Η αδυναμία μετάβασης στην ήβη είναι ο κύριος λόγος που οδηγεί στη διάγνωση του συνδρόμου. Μόνο το 10 - 15% έχει φυσιολογική ήβη και μόλις το 2 - 5% έχει φυσιολογική έναρξη της έμμηνου ρύσης, αλλά παρουσιάζουν συχνά πρόωρη εμμηνόπαυση. Συνήθως, αυτές οι ασθενείς έχουν μωσαϊκισμό. Αν η ήβη έρθει φυσιολογικά, η θεραπεία

με οξανδρολόνη πρέπει να διακοπεί. Η ορμονική πρόκληση της θηλεοποίησης πρέπει να μιμηθεί τη φυσιολογική ηβική ωρίμανση όσο γίνεται καλύτερα. Για να υπολογιστεί η γοναδική λειτουργία, τα επίπεδα γοναδατροπίνης στον ορό του αίματος καθορίζονται στις ηλικίες 9 - 11. Τα υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν βλάβη στις ωοθήκες και ελάχιστες πιθανότητες για φυσιολογική ηβική ωρίμανση

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ, ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Στα άτομα με το σύνδρομο Turner υπάρχει επιταχυνόμενη απώλεια οοκυττάρων από τις ωοθήκες μετά την 18^η εβδομάδα της εμβρυϊκής τους ζωής και μετά τους πρώτους μήνες ή χρόνια της ζωής τους(16). Οι μηχανισμοί που προκαλούν το φαινόμενο αυτό είναι άγνωστοι. Φαίνεται ότι τα γονίδια στο δεύτερο χρωμόσωμα X είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση των ωοθηκών κι όχι για την διαφοροποίησή τους(17). Μία άλλη εξήγηση που πρότεινε ο Speed, είναι ότι ένα μη ισορροπημένο χρωμοσωμικό υλικό στα βλαστοκύτταρα θα έχει ως αποτέλεσμα τη μειωτική παύση στη μετάφαση I που ακολουθείται από ατρησία(18).

Άτομα με το σύνδρομο Turner έχουν φυσιολογικό κόλπο, μήτρα και σάλπιγγες και στις περισσότερες ανήλικες με γοναδική δυσγενεσία οι γονάδες αντικαθίσταται από μία λευκή ινώδη ταινία μήκους 2 - 3cm και πάχους 0,5cm, η οποία βρίσκεται στη θέση που φυσιολογικά υπάρχει η ωοθήκη. Στην ιστολογική εξέταση εμφανίζεται ένα πυκνό ινώδες στρώμα που δεν ξεχωρίζει από το φυσιολογικό στρώμα της ωοθήκης. Ωστόσο, το 5 - 10% των κοριτσιών με το σύνδρομο έχουν ωοθυλάκια στις ωοθήκες τους την εποχή της ήβης και έχουν φυσιολογική ηβική ωρίμανση και έναρξη της εμμήνου ρύσης. Αυτά τα κορίτσια μπορούν να συλλάβουν, αν και κάτι τέτοιο είναι σπάνιο και συμβαίνει μόλις στο 2% (19). Έχουν σημειωθεί γεννήσεις υγιών παιδιών από μητέρες με μονοσωμία X ή με μωσαϊκισμό(20). Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι στις γυναίκες με το σύνδρομο υπάρχουν αποβολές, θνησιγένεση και παιδιά με χρωμοσωμικές ανωμαλίες(21-23) ενώ το σύνδρομο μεταφέρεται από τη μητέρα στην κόρη(19). Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουμε, από τα λίγα στοιχεία που υπάρχουν, είναι ότι οι σεξουαλικά ενεργές νέες γυναίκες με το σύνδρομο χρειάζονται αντισύλληψη(24) και ότι οι συλλήψεις παιδιών από τις γυναίκες αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε αποβολές ή εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου. Άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών με το σύνδρομο που έχουν φυσιολογική έναρξη εμμήνου ρύσεως, είναι η πρόωρη ανεπάρκεια των ωοθηκών νωρίς στην ενήλικη ζωή τους(25).

Οι θεραπευτικές επιλογές που έχει η πλειοψηφία των γυναικών με το σύνδρομο Turner και πρόβλημα στειρότητας είναι η υιοθεσία ή η δωρεά ωαρίων. Γενικά, δεν υπάρχουν νομικά κωλύματα για τα ζευγάρια που επιθυμούν να υιοθετήσουν ένα παιδί, καθώς οι γυναίκες με το σύνδρομο είναι πνευματικά υγιείς και τώρα πια παραμένουν και σωματικά υγιείς με την κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Η δωρεά ωαρίων, που έγινε για πρώτη φορά από μία ομάδα στη Μελβούρνη(26), σε μερικές χώρες απαγορεύεται ακόμα

δια νόμου. Σε άλλες χώρες, γυναίκες με το σύνδρομο πήραν μέρος σε προγράμματα δωρεάς ωαρίων και τα αποτελέσματα έμοιαζαν με αυτά άλλων ληπτριών(27). Διάφοροι συγγραφείς αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά κυήσεων σε γυναίκες με το σύνδρομο Turner από ότι σε γυναίκες με άλλο πρόβλημα στις ωοθήκες, αποδίδοντας το φαινόμενο αυτό σε μειωμένη δεκτικότητα της μήτρας(28, 29) ή σε πιθανή ανεπάρκεια της 21 - υδροξυλάσης(30). Ο Foudila ανέφερε 20 κυήσεις σε 19 γυναίκες στις οποίες είχαν δοθεί ωάρια από εθελόντριες(31). Η αναλογία κλινικών κυήσεων ανά μεταφορά φρέσκων εμβρύων ήταν 46% και η αναλογία των εμφυτεύσεων ήταν 30%. Οι αναλογίες για κατεψυγμένα έμβρυα ήταν 28% και 19% αντίστοιχα. Το συνολικό ποσοστό των αποβολών ήταν 40%. Τα μωρά που γεννήθηκαν επέζησαν όλα και η εμβρυϊκή ηλικία τους ήταν από 36 ως 39 εβδομάδες και ο μέσος όρος του βάρους τους ήταν 2852 g. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με το σύνδρομο δεν είναι ακίνδυνη και προτείνουν ιδιαίτερη προσοχή στις καρδιοαγγειακές παθήσεις (καρδιακό υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης). Πράγματι, έχουν αναφερθεί μητρικοί θάνατοι από καρδιακές επιπλοκές. Το κοντό ανάστημα των γυναικών με το σύνδρομο αυξάνει και τον κίνδυνο το έμβρυο να είναι δυσανάλογα μεγάλο για την πύελο της μητέρας, πράγμα που ίσως σημαίνει ότι η καισαρική τομή είναι ο ασφαλέστερος τρόπος τοκετού. Οι πολύδυμες κυήσεις πρέπει να αποφεύγονται, και μάλιστα η ομάδα από την Φινλανδία(31) προτείνει να γίνεται μεταφορά ενός μόνο εμβρύου. Επίσης, καλό θα είναι οι γυναίκες αυτές να γεννούν σε νεαρή ηλικία.

Η στάση των γυναικών με το σύνδρομο Turner απέναντι στη δωρεά ωαρίων είναι μάλλον πολύ θετική, όπως έδειξε μία μελέτη από τον Westlander που προηγήθηκε της αναμενόμενης αλλαγής του περιοριστικού νόμου στη Σουηδία(32), αλλά απαιτούνται κι άλλες έρευνες σε παγκόσμια κλίμακα.

Μία μελλοντική δυνατότητα για διατήρηση της γονιμότητας στα άτομα με το σύνδρομο θα είναι ίσως η κατάψυξη και η απόψυξη των υποφλοιώδων ωοθυλακικών βιοψιών που θα περιέχουν ανώριμα ωοκύτταρα(33, 34). Οι διατηρημένες σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες βιοψίες θα μπορούν, αφού αποψυχθούν, να αυτομεταμοσχεύονται πίσω στη γυναίκα αργότερα στην αναπαραγωγική εποχή της ζωής της ή να υπόκεινται σε προσπάθειες ωρίμανσης των ωοκυττάρων στο εργαστήριο, με ακόλουθη γονιμοποίησή τους στο εργαστήριο και εμβρυομεταφορά. Αν και υπάρχουν στοιχεία από πειράματα σε ζώα με επιτυχείς επαναμεταμοσχεύσεις διατηρημένων σε χαμηλές θερμοκρασίες ωοθηκικών ιστών(35), μέχρι τώρα δεν έχει χρησιμοποιηθεί η μέθοδος κλινικά σε ασθενείς με το σύνδρομο Turner. Οι περιορισμοί στην εφαρμογή της αυτομεταμόσχευσης ωοκυττάρων σε αυτές τις ασθενείς είναι η δυσκολία στην επανάκτηση ωοθηκικού ιστού με επαρκή αριθμό ωοκυττάρων, ο εγγενής κίνδυνος απόρριψης και ίσως, επίσης, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών.

Προς το παρόν, η στο εργαστήριο ωρίμανση ανώριμων ωοκυττάρων διατηρημένων σε χαμηλές θερμοκρασίες έχει πτωχά αποτελέσματα , αν και

αυτού του είδους η θεραπεία μπορεί, στο μέλλον, να αποτελέσει λύση, αρχικά όχι τόσο για τις ασθενείς με το σύνδρομο Turner για τους ίδιους λόγους που αναφέρθηκαν πριν (αυξημένο κίνδυνο αποβολής και μετάδοση γενετικών ανωμαλιών), αλλά για τα παιδιά και τις νεαρές ενήλικες που υπόκεινται σε γοναδοτοξική θεραπεία για κακοήθεια.

Προτείνεται στις νέες γυναίκες με το σύνδρομο να ενημερώνονται σωστά για την θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT), την αντισύλληψη, τη σεξουαλικότητα και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως και όλες οι γυναίκες.

Επιδημιολογικώς, οι γυναίκες με το σύνδρομο Turner αρχίζουν τις σεξουαλικές επαφές πιο αργά, και λιγότερο συχνά από τις άλλες γυναίκες (36). Ένας λόγος είναι ότι αισθάνονται διαφορετικές. Ωστόσο, έχει επίσης αναφερθεί ότι οι γυναίκες με το σύνδρομο παντρεύονται το ίδιο συχνά με τις υπόλοιπες και εργάζονται ή σπουδάζουν κανονικά, συχνότερα από τις άλλες γυναίκες(37).

Σήμερα, οι περισσότερες γυναίκες με το σύνδρομο Turner είναι σε θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων, γεγονός που τις προφυλάσσει από οστεοπόρωση και πιθανότατα και από καρδιαγγειακά νοσήματα(10, 37). Προτείνεται ο συνδυασμός κυκλικής θεραπείας με οιστρογόνα και προγεστερόνη. Συνήθως, οι ενήλικες γυναίκες με το σύνδρομο χρειάζονται, ημερησίως, τουλάχιστον 2 mg της 17 β- οιστραδιόλης. Μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα αύξησης βάρους και ευαισθησίας στο μαστό, και η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να υπάρχουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Αν η θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών (HRT) παρουσιάσει επιπλοκές λόγω μη φυσιολογικής αιμορραγίας, τότε πρέπει να γίνει υπερηχογράφημα και ενδομήτρια βιοψία. Οι συστάσεις για αξιολόγηση του μαστού, αυτοεξέταση και μαστογραφία είναι οι ίδιες που ισχύουν για όλες τις γυναίκες.

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΠΟΛΥΠΛΕΥΡΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το σύνδρομο Turner έχει συνδεθεί με πολλές ασθένειες και συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες έχουν ελαφριές ή βαριές συνέπειες στην ποιότητα ζωής. Οι διαφορές από άτομο σε άτομο με το σύνδρομο είναι μεγάλες, αλλά ορισμένες καταστάσεις έχουν συνδεθεί με τον καρυότυπο. Συνήθως, οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και η απώλεια της ακοής είναι συχνότερες στις γυναίκες με μονοσωμία 45,X, ενώ οι ενδοκρινολογικές παθήσεις, η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρυνση παρουσιάζονται με την ίδια συχνότητα στις ασθενείς με 45,X και σε αυτές με μονοσωμία. Περίπου το 50% των θανάτων προκαλούνται από καρδιαγγειακά νοσήματα που παρουσιάζονται 6 – 13 χρόνια νωρίτερα από το αναμενόμενο και οι γυναίκες με 45,X ζουν λιγότερο από εκείνες που δεν φέρουν 45,X γονότυπο(38).

Οι **καρδιακές ανωμαλίες** υπάρχουν στο περίπου 75% των εμβρύων με το σύνδρομο και στο 30% των ασθενών με το σύνδρομο(39), και είναι συχνότερες στη μονοσωμία 45,X από ότι σε άλλους καρυότυπους. Κυριαρχούν οι αποφρακτικές βλάβες στο αριστερό τμήμα της καρδιάς, με πιο

συνηθισμένες τις διγλώχινες αορτικές βαλβίδες και τη στένωση της αορτής. Τα κοιλικά και κοιλιακά διαφραγματικά ελείμματα είναι πιο σπάνια. Η διάταση της βάσης της αορτής παρατηρείται στο περίπου 5% των περιπτώσεων. Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις ρήξης της αορτής, και παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η κύηση, ο τοκετός, η υπέρταση και η ηλικία. Η υπέρταση παρατηρείται συχνότερα στα άτομα με το σύνδρομο Turner από ότι στα υπόλοιπα άτομα, ακόμα κι όταν δεν υπάρχουν καρδιακές ή νεφρικές ανωμαλίες.

Η **παχυσαρκία** (υψηλότερη αναλογία μέσης - γοφών, περισσότερο λίπος στην κοιλιά και μικρότερη μάζα σώματος) είναι επίσης αυξημένη στο σύνδρομο Turner σε σχέση με τις υπόλοιπες γυναίκες με την ίδια σωματική μάζα(40). Το αποτέλεσμα είναι, οι γυναίκες με το σύνδρομο να έχουν διαφορετικό σωματότυπο που θυμίζει τον αντίστοιχο αντρικού τύπου. Η φυσική δραστηριότητα είναι μειωμένη. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να εξηγούν κάπως την αυξημένη συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη, την αντοχή στην ινσουλίνη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη που παρατηρούνται στο σύνδρομο Turner. Στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών, τα λιπίδια του αίματος (η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια) δεν διαφέρουν από εκείνα των άλλων γυναικών(10).

Οι **ενδοκρινολογικές παθήσεις**, ειδικά του θυρεοειδούς, είναι πολύ συχνές στις γυναίκες με το σύνδρομο και το 10-30% αυτών των γυναικών παρουσιάζει υποθυρεοειδισμό(11).

Οι **παθήσεις του πεπτικού συστήματος**, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στον ορό του αίματος (τρανσαμινάσες, γ - γλουταμυλτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση) και η κίρρωση του ήπατος συναντώνται συχνότερα στο σύνδρομο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό(9, 11, 41). Επιπλέον, οι γυναίκες με το σύνδρομο έχουν πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν καρκίνο στο κόλον και στο ορθό από ότι οι γυναίκες που δεν έχουν το σύνδρομο, πιθανότατα γιατί το σύνδρομο Turner έχει συνδεθεί με την ελκώδη κολίτιδα. Δεν υπάρχουν αναφορές για συχνή εμφάνιση άλλων μορφών καρκίνου.

Η εμφάνιση **ανωμαλιών του σκελετού, οστεοπόρωσης** και καταγμάτων (και λόγω οστεοπόρωσης στις ενήλικες και απλών καταγμάτων στα παιδιά) είναι αυξημένα στο σύνδρομο Turner(42). Τα μεταλλικά στοιχεία των οστών είναι μειωμένα στις ενήλικες, αλλά φυσιολογικά στα κορίτσια. Όπως αναμένετο, οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών έχουν καλύτερη οστική πυκνότητα από ότι εκείνες που δεν λαμβάνουν θεραπεία(11). Η οστική πυκνότητα και η εμφάνιση της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων δε διέφεραν ανάμεσα σε τυχαία δείγματα γυναικών και σε μία ομάδα γυναικών με το σύνδρομο, οι οποίες ήταν μικρότερες από 45 ετών και ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών συμπεριλαμβανομένης και της θεραπείας για τη σωματική ανάπτυξη και της συνεχούς θεραπείας με οιστρογόνα. Ο καρυότυπος ήταν ο ίδιος τόσο στις γυναίκες με οστεοπόρωση όσο και σε αυτές χωρίς(37). Οι πιο συνηθισμένες σκελετικές δυσμορφίες περιλαμβάνουν το κοντό τέταρτο μετακάρπιο οστό, το βλαισό αντιβράχιο, τη μικρογναθία, το βλαισό γόναυ,

μικρό μέσο προσώπιο και υπερυψωμένη υπερώα. Επίσης, παρατηρούνται συγγενές εξάρθρωμα ισχίων, εκφυλιστική αρθρίτιδα των ισχίων και σκολίωση.

Στο σύνδρομο Turner συχνά παρατηρούνται **προβλήματα στα ότα** και στην ακοή. Το έξω ους, το μέσο ους και το έσω ους μπορεί να επηρεαστούν και τα προβλήματα είναι συχνότερα σε εκείνες με μονοσωμία 45,X παρά σε εκείνες με μωσαϊσμό(43). Στο ένα τρίτο των γυναικών με το σύνδρομο, παρατηρείται ελαφριά δυσμορφία του έξω ωτός ή χαμηλή θέση των αυτιών. Περίπου το δύο τρίτα των κοριτσιών με το σύνδρομο αντιμετωπίζουν συχνές επαναλαμβανόμενες ωτίτιδες, συμπεριλαμβανομένης της προσωρινής βαρηκοίας τύπου αγωγής. Συνήθως, η λειτουργία του έσω ωτός είναι φυσιολογική στα κορίτσια και στις νέες γυναίκες. Στις μεγαλύτερες γυναίκες, συχνά εμφανίζεται σταδιακή, ανάλογα της ηλικίας, ελαφριά ή μέσης βαρύτητας νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής. Μία γυναίκα 27 ετών με μονοσωμία 45,X ή ισοχρωμόσωμα 46X i(Xq) αναμένεται να έχει την ίδια ακοή με μία γυναίκα 43 ετών με μωσαϊσμό, η οποία, με τη σειρά της, έχει απώλεια ακοής ίδια με αυτή μίας Σουηδέζας 60 ετών (46,XX).

Ο στραβισμός, η αμβλυωπία και η πτώση των άνω βλεφάρων είναι συχνές στο σύνδρομο Turner, και τα δύο τρίτα των ασθενών χρησιμοποιούν γυαλιά. Η πρόωρη εμφάνιση των δοντιών και η δυσμορφία στα δόντια είναι επίσης συχνές στο σύνδρομο. Μπορεί να εμφανιστούν κι άλλες ανωμαλίες στα δόντια λόγω της μικρής και οπισθογεναθικής κάτω γνάθου και της κακής σύγκλεισης. Ίσως υπάρξουν και προβλήματα φωνής και ομιλίας. Τέλος, συχνά εμφανίζονται πολλαπλά μελαγχρωστικά σημάδια και χηλοειδείς σχηματισμοί.

B. ΠΡΩΙΜΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η πρόωμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας (Premature Ovarian Failure, POF) συναντάται στο 1% των γυναικών και ορίζεται ως αμηνόρροια διάρκειας περισσότερο των έξι μηνών με αυξημένες γοναδοτροπίνες (θυλακιοτρόπος ορμόνη [FSH] υψηλότερη από 40 IU/1, σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις) η οποία παρατηρείται πριν την ηλικία των 40 ετών(44). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης που είναι τα 51 χρόνια(45).

B1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια της POF στις περισσότερες περιπτώσεις είναι άγνωστα. Ωστόσο, δύο είναι οι επικρατέστερες κατηγορίες μηχανισμών που θεωρητικά πρέπει να εμπλέκονται στην παθογένεια της κατάστασης: οι επίκτητοι και οι

γενετικοί μηχανισμοί. Οι **επίκτητοι μηχανισμοί** περιλαμβάνουν την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε κλινική εικόνα έκπτωσης των ωοθηκών μέσω ιογενούς ή αυτοάνοσης ωοθηκίτιδας, διαφόρων περιβαλλοντικών τοξινών και τέλος ιατρογενών παραγόντων, όπως η χειρουργική επέμβαση στην πύελο, και οι επιδράσεις ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας. Οι **γενετικοί μηχανισμοί** περιλαμβάνουν μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη των ωοθηκών και μπορεί να οδηγήσουν σε ένα φάσμα φαινοτύπου που κυμαίνεται από δυσγενεσία των ωοθηκών μέχρι την πρώιμη έκπτωση της λειτουργίας τους.

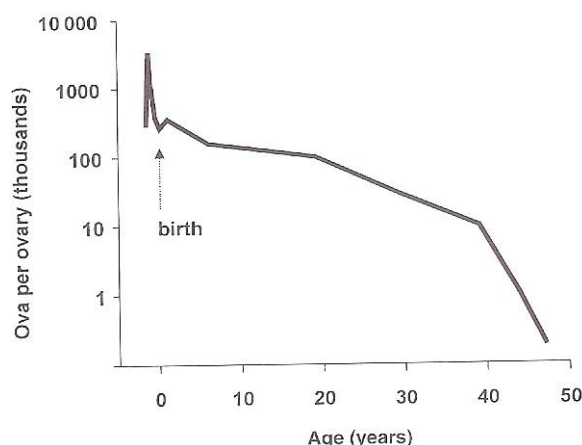
Ανάπτυξη και λειτουργία των ωοθηκών

Υπάρχουν πολυάριθμα γεγονότα που θεωρούνται απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη των γονάδων, με τρία από αυτά να είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας. Πρώτον, η μετανάστευση των αρχέγονων φυλετικών κυττάρων με αμοιβαδική κίνηση από το λέκιθο μέσω του οπίσθιου μεσεντέριου του τελικού εντέρου του εμβρύου στις γοναδιακές ακρολοφίες, η οποία συμβαίνει κατά την έκτη εβδομάδα της κύησης. Δεύτερον, η διαφοροποίηση των γοναδικών ακρολοφιών που αρχίζει όταν τα αρχέγονα φυλετικά κύτταρα αλληλεπιδράσουν με το εγκατεστημένο σωματικό βλάστημα στη γονάδα. Τρίτον, η ωρίμανση των γαμετών που συμβαίνει αφού έχει ξαναρχίσει η διαδικασία της μείωσης. Το ωοκύτταρο διατηρείται στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης μέχρι την ωοθυλακιορρηξία, η οποία μπορεί να γίνει μέχρι και 40 χρόνια μετά. Αυτή η παρατεταμένη κατάσταση αναστολής της ανάπτυξης μπορεί να καταστήσει το ωοκύτταρο ευαίσθητο σε βλάβες από διάφορες διαδικασίες και επιδράσεις.

Η μείωση μετατρέπει τα ωογόνια σε μη διαιρούμενα πρωτογενή ωοκύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι η κορύφωση του αριθμού των βλαστικών κυττάρων στην εικοστή εβδομάδα της κύησης, που φτάνουν τα 6 εκατομμύρια(46). Συνεπώς, υπάρχει ατρησία των βλαστικών κυττάρων και τα εναπομείναντα βλαστικά κύτταρα περιβάλλονται από προκοκκιώδη κύτταρα για να σχηματίσουν αρχέγονα ωοθυλάκια. Τα προκοκκιώδη κύτταρα, στην αρχή, έχουν σχήμα ατράκτου, αλλά μετά παίρνουν μορφή κυβοειδών κυττάρων και εκκρίνουν βλενοπολυσακχαρίτες για να δημιουργήσουν μία διάφανη επένδυση γύρω από το ωοκύτταρο που είναι γνωστή ως διαφανής ζώνη(47). Αυτά τα ωοθυλάκια είναι γνωστά ως πρωτογενή και η επακόλουθη ανάπτυξή τους εξαρτάται από τη διέγερση από τις γοναδοτροπίνες. Καθώς αυξάνονται σε μέγεθος και δημιουργούνται τα δευτερογενή ωοθυλάκια, τα προκοκκιώδη κύτταρα γίνονται κοκκιώδη και αναπτύσσουν υποδοχείς FSH, ανδρογόνων και οιστρογόνων(48). Ταυτόχρονα, τα κύτταρα της εσωτερικής κάψας αναπτύσσουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH)(49). Τα δευτερογενή ωοθυλάκια συνεχίζουν να μεγαλώνουν, για να γίνουν ώριμα ωοθυλάκια, μετά τη γέννηση και πριν την έναρξη της ήβης. Δημιουργούν έναν κεντρικό θάλαμο γεμάτο με φυλετικά στεροειδή και πρωτεΐνες προερχόμενες από τα κοκκιώδη κύτταρα. Η διαδικασία εξέλιξης

των αρχέγονων ωοθυλακίων σε ώριμα ωοθυλάκια θαλάμου διαρκεί περίπου 70 ημέρες.

Στη γέννηση, κάθε ωοθήκη περιέχει 2 εκατομμύρια βλαστικά κύτταρα αλλά στη συνέχεια αυτός ο αριθμός μειώνεται και φτάνει τα 400.000 στην ήβη και λιγότερο από 10.000 στην αρχή της περιόδου πριν την εμμηνόπαυση(50) (ΕΙΚΟΝΑ 1). Η εμμηνόπαυση είναι άμεσο αποτέλεσμα της εξάντλησης των αποθεμάτων των βλαστικών κυττάρων των ωοθηκών(51). Αυτές οι δύο μορφές ατρησίας ανήκουν στην κατηγορία της απόπτωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αριθμός ωοκυττάρων σε μια ωοθήκη κατά την διάρκεια της ζωής. Ο κορυφαίος αριθμός (3.5 εκατομμύρια) παρατηρείται κατά την εμβρυϊκή ζωή, πέφτει σε 2 εκατομμύρια στην γέννηση και καταλήγει σε 10000 κατά την περιεμμηνόπαυση.

Ο όρος απόπτωση χρησιμοποιείται για την περιγραφή μίας σειράς γεγονότων που καταλήγουν στον θάνατο των αναπτυξιακών και ομοιοστατικών κυττάρων τα οποία (γεγονότα) ελέγχονται από το σώμα και είναι διαφορετικά από τον τυχαίο θάνατο που προκαλείται από βλαπτικούς παράγοντες(52). Από κυτταρικής άποψης, η απόπτωση χαρακτηρίζεται από διαχωρισμό του κυττάρου από τα γειτονικά κύτταρα, απώλεια του κυτταρικού όγκου, συμπύκνωση της χρωματίνης και πυρηνική πύκνωση καθώς και κατάτμηση του κυττάρου σε κυστίδια που περιβάλλονται από μεμβράνη πλάσματος και ονομάζονται αποπτωτικά σωμάτια(53). Το τελικό αποτέλεσμα του αποπτωτικού σωμάτιου είναι η φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα κύτταρα της περιοχής ή γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα(54). Έτσι σταματά η δευτερογενής νέκρωση και η φλεγμονή, τα βασικά στοιχεία του τραυματισμού των ιστών (55). Η διαδικασία της απόπτωσης ρυθμίζεται από κάποια γονίδια και πρόσφατες μελέτες έχουν προσδιορίσει την ακολουθία των σχετικών σταδίων(56-59).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παθογενετική ταξινόμηση της έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας

Παθογενετική ταξινόμηση	
Γοναδική Δυσγενεσία	Σύνδρομο Turner: 45X και παραλλαγές
	Μετατόπιση ή απώλεια του X χρωμοσώματος
Ωοθηκική Εκπτώση	Σύνδρομο Perrault
	Δυσγενεσία των γονάδων 46,XX
Γενετική	Ανωμαλίες στο χρωμόσωμα X: σύνδρομο Turner και παραλλαγές
	Γαλακτοζαιμία
	Προμεταλλάξεις συνδρόμου εύθραυστου χρωμοσώματος
	Σύνδρομο ανεστραμμένης βλεφαροφίμωσης - πτώσης - επίκανθου (BPES)
	Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της θυλακιοτρόπου ορμόνης
	Διαταραχές του γονιδίου την ινχιμπίνης άλφα
Αυτοάνοση	Σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας 1
	Σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας 2
	Συσχέτιση με διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις
	Μεμονωμένη αυτοάνοση ανεπάρκεια των ωοθηκών
Λοιμώδης	Ιογενής ωοθηκίτιδα
ΙΑτρογενής	Χημειοθεραπεία
	Ακτινοθεραπεία
	Επεμβάσεις στην πύελο
Ιδιοπαθής	Περιβαλλοντικές τοξίνες, κάπνισμα

Μηχανισμοί πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας

Τα κυριότερα λάθη που μπορεί να συμβούν στην ανάπτυξη και λειτουργία των γονάδων είναι τα εξής:

- παρουσία γενετικά ενεργού υλικού χρωμοσώματος Y και απουσία δύο πλήρων και γενετικά ενεργών χρωμοσωμάτων X στη βλαστική γραμμή
- απόλυτη αποτυχία μετακίνησης των φυλετικών κυττάρων προς την ουρογεννητική ταινία
- μετακίνηση λιγότερων του μέσου όρου φυλετικών κυττάρων
- ατελής μίτωση των βλαστικών κυττάρων
- ενδομήτρια καταστροφή των βλαστικών κυττάρων
- αποτυχία ανάπτυξης φυσιολογικού στρώματος από κοκκιώδη κύτταρα
- αποτυχία στη μετατροπή των ωογονίων σε πρωτογενή ωοθυλάκια, με διακοπή της μειωτικής πρόφασης
- απουσία πρωτογενούς θυλακιακής ανταπόκρισης στην εμβρυϊκή FSH.

Ο Πίνακας 2, περιλαμβάνει τα κυριότερα αίτια της πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας ταξινομημένα με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό

πρόκλησης της διαταραχής. Απο πλευράς συχνότητας, το συχνότερο αίτιο πρόκλησης POF φαίνεται να είναι η επίδραση 'περιβαλλοντικών' παραγόντων οι οποίοι ενοχοποιούνται για το 55% των περιπτώσεων' πιο συγκεκριμένα οι ιδιοπαθείς/σποραδικές περιπτώσεις είναι οι συχνότερες (42.9% του συνόλου των POF ασθενών), ακολουθούμενες από τις περιπτώσεις αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας (7.8% του συνόλου) και τέλος από τις ιατρογενείς περιπτώσεις (4% του συνόλου).

Επίκτητες αιτίες της πρωτογενούς ανεπάρκειας των ωοθηκών

-Περιβαλλοντικές τοξίνες

Η δυσλειτουργία των ωοθηκών μπορεί να προκληθεί από περιβαλλοντικές τοξίνες μέσω διακοπής της παλμικής έκκρισης από τον υποθάλαμο της ορμόνης που εκκρίνει γοναδοτροπίνη όπως επίσης κι από περιορισμό του αριθμού των ωοκυττάρων. Έχουν αναγνωριστεί πολλές και διάφορες 'τοξίνες' όπως το αλκοόλ, η τροφή, το άγχος και ιογενείς λοιμώξεις. Ανεμοβλογιά, έχει παρατηρηθεί στο 3,5% των ασθενών με POF(60). Η παρωτίτιδα είναι η πιο αποδεδειγμένη αιτία της POF(61). Ο κυτταρομεγαλοϊός, ωστόσο, προκαλεί ωοθηκίτιδα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όπως στην περίπτωση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)(62). Η βασική περιβαλλοντική επίδραση που καθορίζει την ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι το κάπνισμα(63). Το κάπνισμα συντομεύει την ηλικία της εμμηνόπαυσης κατά 1,5 χρόνια(64).

-Ακτινοθεραπεία

Η ανεπάρκεια των ωοθηκών που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς καθώς και από τη ληφθείσα δόση. Η σημαντικότερη συνέπεια αφορά στην αρχική φάση της ανάπτυξης των θυλακίων, όπου καταστρέφονται τα ωοκύτταρα και διαλύονται τα ώριμα θυλάκια(65). Μία δόση ακτινοβολίας 600 rads ή περισσότερων προκαλεί ανεπάρκεια των ωοθηκών σε περισσότερο από το 90% των γυναικών άνω των 40 ετών. Οι ωοθήκες των κοριτσιών πριν την ήβη είναι εξαιρετικά ανθεκτικές στην ακτινοβολία(66).

-Χημειοθεραπεία

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες καταστρέφουν γρήγορα τα διαιρούμενα κύτταρα και στην ωοθήκη επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της κάψας των ώριμων θυλακίων (67). Η ανεπάρκεια των ωοθηκών εξαρτάται από τη δόση και τη μορφή της θεραπείας και την ηλικία της ασθενούς. Γυναίκες μικρότερες από 40 ετών έχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ανεπάρκεια των ωοθηκών από ότι άλλες γυναίκες(68). Η ωοθήκη στην προεφηβική ηλικία είναι σχετικά ανθεκτική στις συνέπειες των παραγόντων αλκυλίωσης(69). Ωστόσο, η καταστολή των ορμονών που ρυθμίζουν τη λειτουργία των ωοθηκών δεν οδήγησε σε βελτίωση στη διατήρηση των ωοθηκών κατά τη χημειοθεραπεία(70).

Οι παράγοντες αλκυλίωσης έχουν τις σοβαρότερες συνέπειες, αφού προκαλούν μόνιμες βλάβες μεταβάλλοντας το κυτταρικό DNA των

εναπομεινάντων ωοκυττάρων και των διαιρούμενων κυττάρων (71). Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη ανεπάρκεια των ωοθηκών σε κάποιες περιπτώσεις ατόμων που ακολουθούσαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και άλλους παράγοντες αλκυλίωσης για την αντιμετώπιση κάποιων μορφών παιδικών λευχαιμιών(72). Σε ό,τι αφορά την ακτινοθεραπεία, οι ωοθήκες των μεγαλύτερων γυναικών είναι πιο ευαίσθητες στη βλάβη από τα κυτταροτοξικά φάρμακα(73) και οι ιστοπαθολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν ίνωση του φλοιού με απώλεια ή παύση των θυλακίων(74).

Το γονίδιο Bax έχει ενοχοποιηθεί ότι ενισχύει τις καταστρεπτικές συνέπειες της χημειοθεραπείας μέσω της διαδικασίας απόπτωσης. Διαγονιδιακά ποντίκια με ανεπάρκεια του γονιδίου Bax αποδείχτηκαν ανθεκτικά στις συνέπειες της χημειοθεραπείας και διατήρησαν τα αρχέγονα ωοθυλάκια κατά τη χημειοθεραπεία(75). Σήμερα, εξετάζεται η δυνατότητα χρήσης αυτού του γονιδίου στους ανθρώπους, σε σχέση με τη θεραπεία του επιθηλιακού καρκινώματος των ωοθηκών(76). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ευρέως γνωστή και μπορεί να προσφέρει μελλοντικά οφέλη στις ανθρώπινες ωοθήκες(77).

-Σφιγγομυελίνη

Το κεραμίδιο εμπλέκεται άμεσα στη μεταβίβαση του σήματος για το θάνατο των σωματικών κυττάρων ως μέρος της διαδικασίας της απόπτωσης. Πρόκειται για ένα σφιγγολιπίδιο που προέρχεται από υδρόλυση που έχει γίνει με κατάλυση της σφιγγομυελίνης και μεταβολίζεται από κεραμιδάση σε σφιγγοσίνη, η οποία στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται σε φωσφορική σφιγγοσίνη (SIP). Σε μία καθοριστική εργασία, ο Morita (78) δοκίμασε τη λειτουργική σχέση της οδού της σφιγγομυελίνης στη δυναμική των κυττάρων των ωοθηκών με το στόχο να δημιουργηθούν, εντός του ζωντανού οργανισμού, προσβάσεις ελέγχου των μεταβιβαστικών οδών που ευθύνονται για τον θάνατο των ωοκυττάρων και σε φυσιολογικές και σε παθολογικές καταστάσεις. Ποντίκια με ανεπάρκεια στη σφυγγομυελίνη φωσφοδιεστεράση 1 (SMPD1) είχαν αυξημένη εφεδρεία των ωοθηκών, όπως αποδείκνυε η υπερπλασία των προθαλαμικών, πρωτογενών και αρχέγονων θυλακίων, σε σύγκριση με ποντίκια της υπαίθρου. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχει κάποια διαταραχή στο μηχανισμό θανάτου των εσωτερικών κυττάρων των ωοθηκών στα ποντίκια με ανεπάρκεια στην SMPD1, και ότι η αυξημένη επιβίωση της αναπτυσσόμενης σειράς βλαστικών κυττάρων κατά την οργανογένεση είναι ο μηχανισμός που βρίσκεται πίσω από το σημαντικά αυξημένο αριθμό ωοκυττάρων στη γέννηση. Η ανεπάρκεια στην SMPD1 μπορεί να αναπαραχθεί στα ωοκύτταρα με την προσθήκη ενός ανταγωνιστή του κεραμιδίου, την SIP. Η χορήγηση της SIP δύο ώρες πριν την ακτινοβολία με ιόντα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική και εξαρτώμενη από τη δόση διατήρηση των ωοθηκών, με απόλυτη προστασία των αρχέγονων και των αναπτυσσόμενων (πρωτογενών, προθαλαμικών) θυλακίων. Η προθεραπεία με μικρολιπίδια (SIP), υπόσχεται κλινικές προόδους για τη διαφύλαξη της φυσιολογικής λειτουργίας και γονιμότητας των ωοθηκών σε νεαρά κορίτσια

και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και κάνουν θεραπεία για καρκίνο.

-Χειρουργικές επεμβάσεις

Είναι προφανές ότι η αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία θα έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια των ωοθηκών. Η υστερεκτομία με διατήρηση των ωοθηκών έχει συσχετισθεί από μερικούς ερευνητές πρωϊμότερη της γενετικά καθορισμένης εμμηνόπαυση, μάλλον λόγω της διαταραχής αιμάτωσης των ωοθηκών. Τέλος, δεν υπάρχουν αποδείξεις, για το αν οι διάφορες επεμβάσεις επί των ωοθηκών επισπεύδουν την ανεπάρκειά τους.

-Αυτοανοσία

Οι πρώτες περιπτώσεις αυτοάνοσης νόσου και POF περιγράφηκαν το 1954 (79). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η POF παρουσιάστηκε σε συνδυασμό με υποθυρεοειδισμό και προηγήθηκε της νόσου του Addison κατά αρκετά χρόνια. Η αυτοάνοση νόσος του Addison συνδέεται με την POF στις πολυενδοκρινιοπάθειες τύπου I και II (APS τύπου I και II). Σε μία σειρά ασθενών με APS τύπου I, το 58% των γυναικών είχαν POF (80). Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με την APS τύπου II, όπου η POF παρουσιάζεται σε ποσοστό 5 - 10 % (81). Σε μία μελέτη που εξέταζε τις αιτίες της POF και της αυτοανοσίας, οι APS τύπου I και II βρέθηκαν στο 3% των ασθενών με POF (82). Στη συνέχεια, φάνηκε ότι ο υποθυρεοειδισμός είναι η πιο κοινή αυτοάνοση νόσος που συνδέεται με την POF (83). Άλλες ενδοκρινικές διαταραχές που συνδέονται είναι η βαριά μυασθένεια, η νόσος του Crohn, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, η λεύκη και η κακοήθης αναιμία (84-87). Τα αποτελέσματα μιας μελέτης με αναφορά σε 215 βιοψίες ωοθηκών σε γυναίκες με POF έδειξαν ότι οι ασθενείς με νόσους των αδένων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπάρκεια των ωοθηκών ως αποτέλεσμα της λεμφοκυτταρικής ωοθηκίτιδας (88).

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στις ασθενείς με POF μελετήθηκε σε πολλές περιπτώσεις (89, 90). Ο ακριβής ρόλος τους στην παθογένεια της POF δεν έχει ξεκαθαριστεί, αλλά υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι αντισώματα κατά των ωοθηκών μπορούν να προκύψουν δευτεροπαθώς σε κάθε είδος ωοθηκικής προσβολής (91). Υποθυρεοειδισμός και σακχαρώδης διαβήτης έχουν ανευρεθεί στο βιοχημικό έλεγχο ασθενών με καρυοτυπικά φυσιολογική, αυτόματη POF (92). Μία μελέτη σε 135 ασθενείς με POF βρήκε ενδείξεις θετικής αυτοανοσίας στο 31%, με την πλειοψηφία των ατόμων με αυτοανοσία (90%) να έχουν αντισώματα εναντίον του θυρεοειδούς αδένος και αυτό θεωρήθηκε ως ο καλύτερος αντισωματικός δείκτης (93). Μη ελεγχόμενες μελέτες και μη δημοσιευμένες περιπτώσεις αποκατάστασης της λειτουργίας των ωοθηκών μετά από χορήγηση μεγάλων δόσεων ανοσοκατασταλτικών στεροειδών έχουν αναφερθεί (94), αλλά, προς το παρόν, δεν έχει αποδειχτεί ότι ωφελούν και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος επιπλοκών από τη χρήση τους, όπως η οστεοπόρωση.

Μία πρόσφατη ανακάλυψη ήταν αυτή του γονιδίου για τη ρύθμιση της αυτοανοσίας (AIRE), το οποίο απομονώθηκε στο μακρύ βραχίονα του 21q22

χρωμοσώματος (95). Συνδέεται με την ASP τύπου I. Ωστόσο, ο ρόλος της πρωτεΐνης AIRE δεν είναι γνωστός.

B2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Όλες οι θεωρητικές και μοριακές πλευρές της πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας που παρουσιάστηκαν παραπάνω, θα πρέπει να διερευνώνται στις ασθενείς που παρουσιάζουν την διαταραχή. Η σχετική συχνότητα των διάφορων περιπτώσεων υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού διαφέρει, ανάλογα με τις τοπικές αναφορές δειγμάτων και την ένταση της έρευνας.

Ιστορικό και εξέταση

Η πρωτογενής πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας θα παρουσιαστεί με πρωτοπαθή αμηνόρροια και απουσία ήβης. Το υπερηχογράφημα σε κορίτσια με δυσγενεσία των ωοθηκών θα δείξει τις ωοθήκες σαν ταινιοειδείς γραμμές ενώ σε κάποια άλλα πιθανώς να βρεθεί κάποιος ωοθηκικός ιστός. Η δευτεροπαθής αμηνόρροια, που παρουσιάζεται πριν τα 40 έτη, μπορεί να εμφανιστεί ξαφνικά ή να υπάρχει το πρόδρομο σύμπτωμα της αστάθειας στην έμμηνο ρύση. Τα συμπτώματα της ανεπάρκειας οιστρογόνων, η αμηνόρροια, η ερυθρότητα και/ή ξηρότητα του κόλπου και η δυσπαρευνία, ποικίλουν και συνήθως δεν είναι και τόσο εμφανή στην πρωτοπαθή αμηνόρροια. Η κατάθλιψη και η χαμηλή αυτοεκτίμηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα και της ανεπάρκειας οιστρογόνων και της πρώιμης εμμηνόπαυσης(96). Η πρωτοπαθής αμηνόρροια μπορεί να οριστεί ως απουσία εμμηναρχής μετά την ηλικία των 14.5 ετών, ηλικία που γενικά θεωρείται ως το αργότερο όριο για την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Η δευτεροπαθής αμηνόρροια ορίζεται ως αμηνόρροια με διάρκεια τουλάχιστον έξι μηνών. Ωστόσο, μερικές γυναίκες φαίνεται ότι παρουσιάζουν κάποια σταθεροποίηση με χαμηλότερο βαθμό ανεπάρκειας των ωοθηκών, είτε με διακοπτόμενη περίοδο και αυξημένες συγκεντρώσεις της FSH στο αίμα, είτε με αυξημένη FSH με κανονική περίοδο (97). Το φάσμα της ανεπάρκειας των ωοθηκών καλύπτει τους διαγνωστικούς χαρακτηρισμούς της δυσγενεσίας των ωοθηκών, την POF και το σύνδρομο ανθεκτικών ωοθηκών, τα οποία μάλλον είναι στάδια της ίδιας διαδικασίας.

Τα μοναδικά χαρακτηριστικά εκ του αναμνηστικού ιστορικού που βοηθούν στον καθορισμό των αιτιών της ανεπάρκειας των ωοθηκών είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, μία ταυτόχρονη αυτοάνοση πάθηση ή σημεία μίας κληρονομούμενης διαταραχής.

Σε πολλές περιπτώσεις, απαιτείται εξέταση του γενεαλογικού δένδρου για να καθοριστούν άλλα θήλεα μέλη της οικογένειας που μπορεί να έχουν προσβληθεί. Δεδομένων των απογοητευτικών θεραπευτικών επιλογών για την ήδη εγκατεστημένη ανεπάρκεια των ωοθηκών, είναι σημαντικό να εντοπίζονται οι γυναίκες που κινδυνεύουν από στειρότητα, ώστε να μπορούν να επανεξετάζουν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό. Από τις

οικογένειες που μεταφέρουν την POF, το 13% κινδυνεύει να μεταφέρει το σύνδρομο του εύθραυστου χρωμοσώματος X. Ο εντοπισμός αυτών των ομάδων επιτρέπει την αποφυγή αυτής της αποδιοργανωτικής μορφής πνευματικής καθυστέρησης των αρσενικών ατόμων, με γενετική συμβουλευτική ή προγεννητική διάγνωση (98, 99).

Το 10%-30% των γυναικών με POF ήδη πάσχουν ταυτόχρονα από αυτοάνοση νόσο, με πιο συνηθισμένη τον υποθυρεοειδισμό. Στη συνέχεια ακολουθεί η APS τύπου II, όπου η ανεπάρκεια των ωοθηκών μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο. Επομένως, ένα ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει τυχόν συμπτώματα της νόσου του Addison, του υποθυρεοειδισμού και του διαβήτη, μαζί με τους λιγότερο συνηθισμένους συνδυασμούς της αυτοάνοσης αρθρίτιδας και της φλεγμονώδους νόσου των εντέρων που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Ακόμα, οι γυναίκες με POF πρέπει να παρακολουθούνται προοπτικά για τυχόν εμφάνιση της τελευταίας από αυτές τις καταστάσεις.

Η εξέταση μπορεί να αποκαλύψει κάποιο στοιχείο αυτοάνοσου ιστορικού, ίσως μέσω λεύκης ή πρόωρου γκριζαρίσματος του τριχωτού της κεφαλής. Εναλλακτικά, μπορεί να εμφανιστούν σημεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή συστηματικού ερυθηματώδη λύκου. Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι συσχετίσεις της βλεφαροφίμωσης και της πτώσης με το BPES ή της κώφωσης και του χαμηλού αναστήματος με το σύνδρομο Perrault. Περιστασιακά, ακόμα και το σύνδρομο Turner μπορεί να μη διαγνωσθεί σε άτομο με μωσαϊκισμό που έχει δευτεροπαθή αμηνόρροια και σχετικά λίγα σημεία από αυτά της κλασικής διάγνωσης.

Εργαστηριακός Έλεγχος

Ορισμένες γυναίκες φαίνεται ότι περνούν σύντομες περιόδους ανεπάρκειας των ωοθηκών που έχουν τα δικά τους όρια, και γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να γίνουν δύο μετρήσεις των επιπέδων της FSH με κάποιες εβδομάδες διαφορά προτού βγει η διάγνωση για POF. Το επίπεδο της FSH που είναι πάνω από 50mU/l χρησιμοποιείται ως το όριο για την POF. Ωστόσο, αυτό το όριο θα μπορούσε να μειωθεί στο 20mU/l καθώς η εγκυμοσύνη είναι σπάνια στις γυναίκες με αυτά τα επίπεδα FSH. Ιδιαίτερα σημαντική για τις γυναίκες που παρουσιάζουν πρωτοπαθή αμηνόρροια είναι η κυτταρογενετική ανάλυση, καθώς ανευρίσκονται περίπου στο 40% χρωμοσωμικά ελαττώματα, συνήθως κάποιο από αυτά του συνδρόμου Turner ή υπάρχει παρουσία χρωμοσώματος Y (100). Αν και είναι σπάνιο οι γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια να έχουν χρωμοσωμικό ελάττωμα που να μπορεί να ανευρεθεί στην κυτταρογενετική ανάλυση, όταν αυτό συμβεί, η προοπτική πρόβλεψης της ανεπάρκειας των ωοθηκών σε μέλη της οικογένειας που ακόμα δεν την έχουν παρουσιάσει είναι ζωτικής σημασίας. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες, συνήθως μικρές απώλειες του χρωμοσώματος X, έχουν βρεθεί σε γυναίκες που παρουσιάζουν αμηνόρροια στην ηλικία των 35 ετών (101).

Η αξία του ελέγχου των αντισωμάτων είναι αμφιλεγόμενη, καθώς η ευαισθησία των σημερινών δοκιμασιών για τα αυτοαντισώματα που δρουν ενάντια στις ωοθήκες είναι μικρή.

Μόνο ένα μικρό ποσοστό γυναικών δείχνει θετικό ανοσοφθορισμό ενάντια στις ωοθήκες σύμφωνα με τις κλασικές μεθόδους, ενώ το 20 - 30% είναι θετικές για αυτοανοσία του θυρεοειδούς(98). Αν και ο καθορισμός του αιτίου της αυτοανοσίας μπορεί να μην αλλάζει τον τρόπο αντιμετώπισης, ωστόσο είναι πολύ χρήσιμο για την ασθενή να μπορεί να καθορίσει το υπόβαθρο της καταστροφής των ωοθηκών. Ακόμα σημαντικότερη είναι όμως η ανάγκη μακροχρόνιας παρακολούθησης των γυναικών με θετική αυτοανοσία για την περίπτωση που παρουσιάσουν και κάποιο άλλο στοιχείο πολυενδοκρινιοπάθειας. Σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι αναγκαία η ετήσια ανάλυση ούρων, μετρήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, και επιπλέον έλεγχος για διαβήτη, νόσο του Addison και για υποθυρεοειδισμό.

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων είναι σοβαρός παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση και οι γυναίκες με POF επιλέγουν συνήθως μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ χρήσιμη για τον υπολογισμό της εξισορρόπησης κινδύνων και ωφελειών από τη θεραπευτική αγωγή με οιστρογόνα που ακολουθεί κάποιο άτομο. Σε ορισμένες γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα, απαιτείται παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας με μετρήσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Η θέση της βιοψίας των ωοθηκών και του υπερηχογραφήματος της πυέλου περιορίζεται στην έρευνα. Καμία εξέταση μέχρι τώρα δεν αποδεικνύεται ότι επηρεάζει την αντιμετώπιση. Ενώ κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ιστολογική εικόνα των ωοθηκών μπορεί να προβλέψει τη γονιμότητα(102), παραμένει ανεξήγητο το γεγονός ότι γυναίκες, των οποίων τα ωάρια δεν φαίνονταν στη βιοψία, συνέλαβαν κανονικά, καθιστώντας αυτή τη διαδικασία σε μεγάλο βαθμό μη προγνωστική (103). Παρομοίως, ενώ η κύηση, μετά τη διάγνωση της POF, είναι πιο πιθανή αν οι ωοθήκες είναι ορατές στο υπερηχογράφημα, το γεγονός είναι τόσο σπάνιο ώστε η προγνωστική αξία του τελευταίου θεωρείται περιορισμένη. Η θεραπευτική προσέγγιση της πρωτογενούς ανεπάρκειας των ωοθηκών θα συζητηθεί στο ειδικό μέρος.

Γ. ΘΗΛΕΑ ΜΕ ΓΟΝΟΤΥΠΟ ΧΥ

Γ1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις περισσότερες κυήσεις, η εξέλιξη του φύλου του εμβρύου γίνεται ομαλά προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση και οδηγεί σε άρρεν νεογνό με καρυότυπο ΧΥ, όσχεο και κανονικά γεννητικά όργανα άρρενος τύπου ή σε θήλυ νεογνό με καρυότυπο ΧΧ, ωοθήκες, μήτρα και κανονικά εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος τύπου. Ωστόσο, ο καθορισμός και η διαφοροποίηση του φύλου του ανθρώπινου εμβρύου είναι πολύπλοκος και μπορεί να ξεφύγει από αυτές τις δύο κανονικές κατευθύνσεις προς πολλά διαφορετικά σημεία.

Όταν συμβεί τέτοιου είδους παρεκτροπή, το αναπτυσσόμενο έμβρυο μπορεί είτε να πάρει την άλλη κατεύθυνση ή να μπλέξει και τις δύο, με αποτέλεσμα τη γέννηση ενός μεσόφυλου (intersex) παιδιού. Τα παιδιά αυτά οι αρχαίοι Έλληνες τα αποκαλούσαν ανδρογυναίκες, αργότερα οι Ρωμαίοι

ερμαφρόδιτα, αλλά δεν υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός του όρου ‘μεσόφυλος’, και τα ανάλογα περιστατικά ποικίλουν σύμφωνα με τις συνθήκες(104-106). Γενικά, ο όρος μεσόφυλος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα άτομα με μεικτά ή υπερδεμένα φυλετικά χαρακτηριστικά (π.χ. τον καρυότυπο, τη δομή των γονιδίων, τα έσω γεννητικά όργανα και τα έξω γεννητικά όργανα) τα οποία συνδέονται συνήθως με τα αρσενικά ή θηλυκά πρότυπα. Ο όρος μεσόφυλος, λοιπόν, καλύπτει ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων που περιλαμβάνουν άτομα με κανονικά αρσενικά ή θηλυκά εξωτερικά όργανα, τα οποία μπορεί να έχουν διάφορα εσωτερικά γεννητικά όργανα και καρυότυπους, και επίσης εκείνα με διφορούμενα εξωτερικά όργανα. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν πάνω από 15 αναγνωρισμένες μεσοφυλικές καταστάσεις, και σε πολλές από αυτές υπάρχει ΧΥ καρυότυπος ή κάποια μόνο από τα κύτταρα είναι ΧΥ (ΠΙΝΑΚΑΣ 3). Ενώ σήμερα, γίνεται λόγος για το σύμφωνα με ποιο φύλο είναι καλύτερα να ανατραφούν τα παιδιά που ανήκουν σε κάποιες από αυτές τις καταστάσεις, στο παρελθόν πολλά από αυτά ανατρέφονταν ως κορίτσια. Από τις περιπτώσεις μεσοφύλων με ΧΧ καρυότυπο (η περιγραφή των οποίων εκφεύγει των στόχων της παρούσας μελέτης) η συχνότερη είναι η συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία που προκαλείται από την ανεπάρκεια της υδροξυλάσης - 21.

Έχουν γίνει πολλές προτάσεις για την κατάταξη των μεσοφυλικών, όπως για παράδειγμα οι ορολογίες αληθής ερμαφρόδιτος, θήλυς ψευδοερμαφρόδιτος και άρρην ψευδοερμαφρόδιτος. Καθώς έχουμε μάθει περισσότερα για τους μηχανισμούς εξέλιξης του φύλου των εμβρύων και για τα αίτια πολλών μεσοφυλικών καταστάσεων, αυτές οι παλιότερες κατηγορίες γίνονται όλο και λιγότερο χρήσιμες μετά τη συνειδητοποίηση ότι κάθε μεσοφυλική κατάσταση απαιτεί ξεχωριστή μελέτη.

Γ2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Μία σύντομη ματιά στον Πίνακα 3 μας δείχνει τα ποικίλα αίτια που οδηγούν σε θήλυ με ΧΥ χρωμοσώματα. Η ανάπτυξη των γοναδικών δομών, που ακολουθείται από την παραγωγή των φυλετικών στεροειδών ορμονών

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μεσοφυλικές καταστάσεις με καρύοτυπο ΧΥ

Μεσοφυλικές καταστάσεις	Εσωτερικά γεννητικά όργανα	Εξωτερικά γεννητικά όργανα	Καρύοτυπος
Ανεπάρκεια της 5α - αναγωγάσης - 2	Όρχεις	Ποικίλουν από μεγέθυνση της κλειτορίδας ως ασαφή, μέχρι αρσενικά όργανα με υποσπαδία και μικροπέος	46,ΧΥ
Ανεπάρκεια της 17β - υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάση	Όρχεις	Ποικίλουν από μεγέθυνση της κλειτορίδας ως ασαφή, μέχρι αρσενικά όργανα με υποσπαδία και μικροπέος	46,ΧΥ
Ανεπάρκεια της 17- δεϋδροξυλάσης	Όρχεις	Θηλυκά	46,ΧΥ
Σύνδρομο πλήρους έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)	Όρχεις	Θηλυκά	46,ΧΥ
Συγγενής λιποειδής επινεφριδιακή υποπλασία	Όρχεις	Θηλυκά	46,ΧΥ
Σύνδρομο Denys - Drash	Ταινιοειδείς γονάδες ή όρχεις με δυσγενεσία	Θηλυκά ή ασαφή	46,ΧΥ
Σύνδρομο Frasier	Ταινιοειδείς γονάδες	Θηλυκά ή ασαφή	46,ΧΥ
Απλασία των γονάδων	Απουσιάζουν	Θηλυκά	46,ΧΥ
Δυσγενεσία των κυττάρων του Leydig	Όρχεις χωρίς ή με μειωμένα κύτταρα του Leydig	Ποικίλουν από φυσιολογικά θηλυκά, κλειτοριδομεγαλία, ασαφή, ως αρσενικά γεννητικά όργανα με μικροπέος	46,ΧΥ
Μεικτή δυσγενεσία των γονάδων	Αμφίπλευρη δυσγενεσία όρχεων, μονόπλευρος όρχις με αντίπλευρο ταινιοειδή γονάδα, ή δυσγενεσία των όρχεων	Ποικίλουν από κλειτοριδομεγαλία, ασαφή ως και φυσιολογικά αρσενικά γεννητικά όργανα	45,Χ/46,ΧΥ
Σύνδρομο μωσαϊκισμού Turner	Αμφίπλευρες ταινιοειδείς γονάδες	Θηλυκά	45,Χ/46,ΧΥ
Σύνδρομο μερικής έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα Partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)	Όρχεις	Ποικίλουν από φυσιολογικά θηλυκά, κλειτοριδομεγαλία, ασαφή ως φυσιολογικά αρσενικά γεννητικά όργανα	46,ΧΥ
Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz		Θηλυκά ως ασαφή	46,ΧΥ
Σύνδρομο Swyer	Αμφίπλευρες ταινιοειδείς γονάδες	Θηλυκά	46,ΧΥ
Αληθής ερμαφροδιτισμός	Ποικίλουν: αποτελούνται από ιστό ωοθηκών και όρχεων, είτε διαχωρισμένων είτε συνδυασμένων σε ωοθηκόρχεις	Ποικίλουν από φυσιολογικά θηλυκά, κλειτοριδομεγαλία, ασαφή ως φυσιολογικά αρσενικά γεννητικά όργανα	71% XX 20% XX/ΧΥ 7% ΧΥ

και του παράγοντα που εμποδίζει την ανάπτυξη των πόρων του Muller (AMH) σε συνδυασμό με την κυτταρική ανταπόκριση που υπάρχει σε αυτές τις ορμόνες, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τα χαρακτηριστικά της κάθε μεσοφυλικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, των εσωτερικών δομών των γεννητικών οργάνων και της γονιμότητας. Η λύση για την κατανόηση των αιτιών που οδηγούν σε θήλυ με ΧΥ χρωμοσώματα είναι να συνειδητοποιήσουμε ότι η διαδικασία ανάπτυξης των όρχεων και η συνακόλουθη παραγωγή τεστοστερόνης και AMH, αρχίζει νωρίς, σε αντίθεση με τον πιο παθητικό ρόλο της πιο αργής ανάπτυξης των ωοθηκών και την έλλειψη οποιασδήποτε διαδικασίας από τις ωοθήκες, η οποία απαιτείται για την ανάπτυξη των εξωτερικών θηλυκών γεννητικών οργάνων.

Δομικές ανωμαλίες στις γονάδες

Ο καθορισμός του φύλου γίνεται τη στιγμή της γονιμοποίησης. Στις 4 εβδομάδες περίπου, η αδιαφοροποίητη γονάδα ή γεννητική ταινία αναπτύσσεται μέσα στον εξελισσόμενο μεσόνεφρο. Ήδη, βλαστικά κύτταρα, που προέρχονται από το τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, έχουν αρχίσει να μεταφέρονται προς τη γεννητική ταινία, και μέχρι την τέταρτη εβδομάδα έχουν φτάσει στην αδιαφοροποίητη γονάδα. Στον ζυγωτή ΧΥ, η εκδήλωση του γονιδίου SRY στο Υ χρωμόσωμα και άλλα αυτοσωμικά γονίδια (π.χ. WT1, SOX9, SF1), οδηγούν την αδιαφοροποίητη γονάδα να γίνει όρχις(107). Εάν το SRY ή κάποιο από τα άλλα αυτοσωμικά γονίδια που καθορίζουν τους όρχεις δεν ενεργοποιηθούν, η εξέλιξη σε θηλυκό θα συνεχίσει και θα ολοκληρωθεί ή θα αναπτυχθεί δυσγενεσία των γονάδων. Η υπόλοιπη διαδικασία εξέλιξης σε θηλυκό συνεχίζεται ομαλά, συμπεριλαμβανομένης της ολοκληρωμένης ανάπτυξης της μήτρας και των σαλπινγών, καθώς δεν παράγεται AMH. Αν το ανώμαλο γονίδιο επηρεάζει μόνο τη γοναδική εξέλιξη, όπως στις μεταλλάξεις του SRY, τότε η κατάσταση που δημιουργείται είναι το σύνδρομο Swyer, που ονομάζεται επίσης αμιγής δυσγενεσία των γονάδων ΧΥ(108). Σε αυτή την κατάσταση, υπάρχει η περίπτωση να ξεκινάει η διαφοροποίηση των ωοθηκών αλλά να μην προχωρά καθώς δεν υπάρχει δεύτερο χρωμόσωμα Χ ή επειδή δεν ικανοποιείται η ανάγκη για ορισμένα γονίδια που καθορίζουν τις ωοθήκες (109). Όταν επηρεαστούν τα γονίδια που καθορίζουν τους όρχεις και ελέγχουν την εξέλιξη κι άλλων δομών, τότε έχουμε την απόλυτη αναστροφή στο φύλο, όπως συναντάται στο σύνδρομο Swyer καθώς κι άλλες ανωμαλίες. Στο σύνδρομο Denys – Dash και στο σύνδρομο Frasier, η αναστροφή στο φύλο συνδέεται με νεφρικές ανωμαλίες και μεταλλαγή του γονιδίου WT1. Στην καμπιτομελική δυσπλασία, οι μεταλλαγές στο SOX9 οδηγούν σε ανωμαλίες στον σκελετό και σε αναστροφή του φύλου.

Σε αυτό το σημείο, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής εξέλιξης, μπορούν να παρουσιαστούν άλλες μεσοφυλικές καταστάσεις. Είναι πιθανό ότι, σε αυτό το πρώιμο στάδιο, εμφανίζεται η απλασία των γονάδων, η οποία οδηγεί στα ίδια χαρακτηριστικά με του συνδρόμου Swyer αν και απουσιάζει

οποιοσδήποτε γοναδικός ιστός(110). Σε αυτό το σημείο επίσης, άτυπες κυτταρικές σειρές στη γονάδα, για παράδειγμα οι κυτταρικές σειρές 45,X, μπορούν να οδηγήσουν σε ανώμαλη εξέλιξη των όρχεων στη μία ή και στις δύο γονάδες. Στο μωσαϊκισμό του συνδρόμου Turner, κάποια κύτταρα XY στη ταινιοειδή γονάδα, που αποτελούνται κυρίως από κύτταρα 45,X, μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γοναδικής κακοήθειας (111). Η μεικτή γοναδική δυσγενεσία έχει καρυότυπο με μωσαϊκισμό 45,X/46,XY, αλλά δεν παρουσιάζει τα σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner. Σε αυτή την κατάσταση, οι γονάδες μπορούν να είναι μία μονόπλευρη ταινία ή να υπάρχει δυσγενεσία στους όρχεις με δομικά φυσιολογικούς όρχεις στην άλλη πλευρά, ή να υπάρχει αμφίπλευρα δυσγενεσία στους όρχεις. Ο όρος «δυσγενεσία όρχεων» σημαίνει ότι ο όρχις παρουσιάζει ανωμαλίες στη δομή του και πρόβλημα στις λειτουργίες του, π.χ. δεν καταφέρνει να παράγει επαρκή επίπεδα τεστοστερόνης για φυσιολογική φυλετική εξέλιξη. Η μετέπειτα εξέλιξη εξαρτάται από τη λειτουργία των όρχεων, με αποτέλεσμα, τα άτομα με ελλιπή παραγωγή τεστοστερόνης να παρουσιάζουν συχνά ασαφή γεννητικά όργανα με πλήρη ή μερική εξέλιξη της μήτρας, γεγονός που έχει να κάνει με τις τοπικές συγκεντρώσεις της ορμόνης AMH στον παραμεσονεφρικό πόρο(112). Από τα έμβρυα που στον προγεννητικό έλεγχο φαίνεται να έχουν μωσαϊκισμό 45,X/46,XY, η πλειοψηφία (95%) γεννιούνται με φυσιολογικά γεννητικά όργανα άρρενος τύπου, αν και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για γοναδιακή δυσπλασία (27%)(113). Ο γνήσιος ερμαφροδιτισμός, μία ετερογενής, δηλαδή, ομάδα αιτιών που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση και ωοθηκών και όρχεων στο ίδιο άτομο, προέρχεται και αυτός από αυτό το στάδιο της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο καρυότυπος είναι 46 XX/46,XY και πιθανότατα πρόκειται για χίμαιρα, ένα άτομο στο οποίο δύο ζυγώτες συνενώθηκαν και σχημάτισαν ένα έμβρυο με δύο ξεχωριστές κυτταρικές σειρές(114). Ο μωσαϊκισμός και η διαταραχές των γονιδίων που ελέγχουν τον καθορισμό των όρχεων και των ωοθηκών αποτελούν επίσης αίτια εμφάνισης του αληθούς ερμαφροδιτισμού.

Λάθη στη λειτουργία των γονάδων

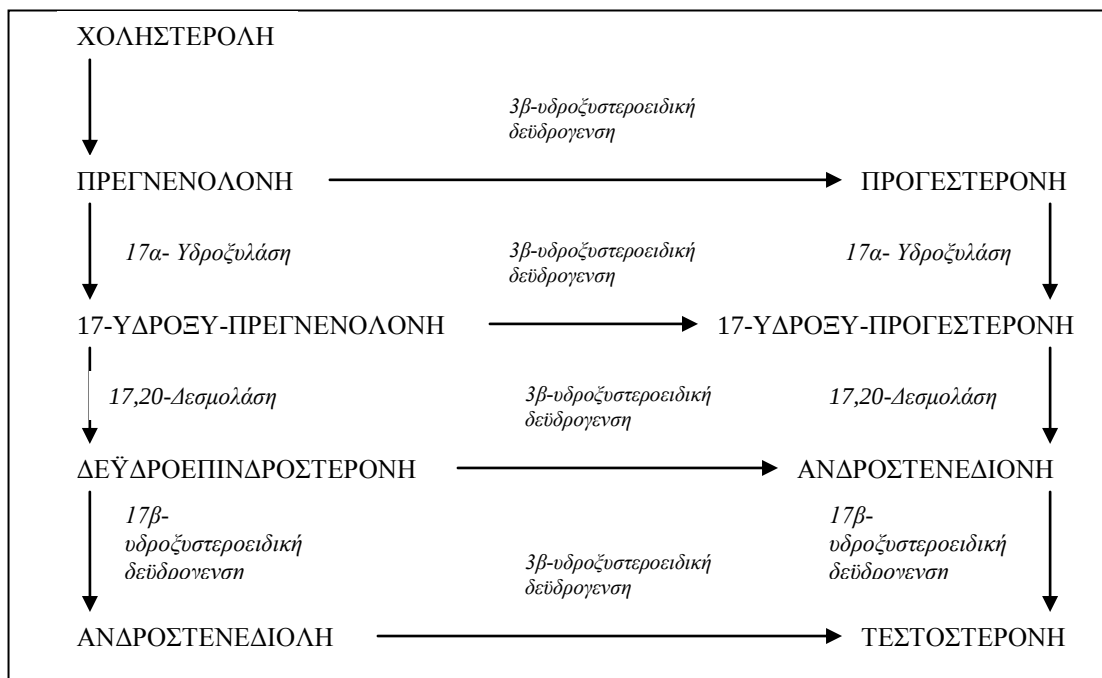
Αν έχει τεθεί σε λειτουργία η διαδικασία φυσιολογικού καθορισμού των όρχεων, τα κύτταρα του Sertoli είναι τα πρώτα που αρχίζουν να αναπτύσσονται και παράγουν την ορμόνη AMH, η οποία προωθεί την τοπική οπισθοχώρηση των πόρων του Muller (μήτρα, σάλπιγγες και το άνω τμήμα του κόλπου). Στις καταστάσεις μικτής γοναδικής δομής που περιγράφηκε παραπάνω, ο βαθμός της οπισθοχώρησης των δομών του Muller εξαρτάται από την ποσότητα AMH που παράγεται σε κάθε γονάδα. Στη μεικτή δυσγενεσία των γονάδων με μονόπλευρο όρχι, συχνά έχει αναπτυχθεί μονόκερως μήτρα στην πλευρά της γονάδας με τη δυσγενεσία. Παρομοίως, στο γνήσιο ερμαφροδιτισμό, ο βαθμός και η διάπλαση της ανάπτυξης της μήτρας και του κόλπου εξαρτάται από την παραγωγή AMH και από τις δύο γονάδες.

Σύντομα μετά την ανάπτυξη των κυττάρων του Sertoli, τα κύτταρα του Leydig διαφοροποιούνται και αρχίζουν να εκκρίνουν τεστοστερόνη στις 8 εβδομάδες, πιθανότατα ως αποτέλεσμα διέγερσης από την χοριακή γοναδοτροπίνη του πλακούντα (hCG) (115). Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, συνεχίζεται η διέγερση των κυττάρων του Leydig για την παραγωγή τεστοστερόνης υπό την επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) που παράγει το έμβρυο. Η τεστοστερόνη που κυκλοφορεί διαχέεται σε κύτταρα του μεσονεφρικού πόρου και συνδεδεμένη με τους υποδοχείς των ανδρογόνων προκαλεί την ανάπτυξη των δομών του Wolff (τους εκφορητικούς πόρους, τις σπερματοδόχους κύστες και την επιδιδυμίδα). Ωστόσο, σε άλλους ιστούς, η τεστοστερόνη πρέπει να υποστεί μετατροπή προεκτιμένου να ασκήσει τις δράσεις της. Στον εγκέφαλο, η τεστοστερόνη μέσω της αρωματάσης, μετατρέπεται σε 17β-οιστραδιόλη και συνδέεται με τους υποδοχείς οιστραδιόλης ώστε να οδηγήσει στην ανάπτυξη Κεντρικού Νευρικού Συστήματος τύπου άρρενος, που πιστεύεται ότι οδηγεί στην τυπική συμπεριφορά άρρενος μετά τη γέννηση. Στα εξωτερικά γεννητικά όργανα και τον προστάτη, η ενδοκυττάρια μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη (DHT) από το ένζυμο 5 α-αναγωγάση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του άρρενος ατόμου (116). Η μεσοφυλική κατάσταση ανεπάρκειας της 5 α-αναγωγάσης είναι αποτέλεσμα της μειωμένης ή απύουσας λειτουργίας αυτού του ενζύμου, που οδηγεί σε ασαφή γεννητικά όργανα στη γέννηση(117).

Η απόλυτη αποτυχία των όρχεων να παράγουν τεστοστερόνη θα έχει ως αποτέλεσμα την μετάβαση στο μονοπάτι ανάπτυξης θήλεος ατόμου, παρόλο που η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων του Sertoli με την παραγωγή της AMH θα εξαφανίσουν οποιοδήποτε δομές από τους πόρους του Muller. Η μερική παραγωγή τεστοστερόνης θα έχει ως αποτέλεσμα τα μειωμένα επίπεδα της διαθέσιμης τεστοστερόνης στους ιστούς – στόχους για τη μετατροπή σε διϋδροτεστοστερόνη, κι έτσι η ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων θα είναι ασαφής. Στην υποπλασία των κυττάρων του Leydig (αποκαλείται και απλασία των κυττάρων του Leydig), η αποτυχία ανταπόκρισης των κυττάρων του Leydig στην hCG οδηγεί σε μερική ή ολική απουσία της διαφοροποίησης των κυττάρων του Leydig και κατά συνέπεια σε χαμηλά ή ανύπαρκτα επίπεδα παραγωγής τεστοστερόνης. Το φαινοτυπικό φάσμα της κατάστασης είναι από φυσιολογικά θηλυκά γεννητικά όργανα μέχρι αρσενικά γεννητικά όργανα με μικροπέος και πρωτοπαθή υπογοναδισμό. Αυτή η κατάσταση έχει φανεί σε ορισμένες οικογένειες που έχουν πληγεί, να είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων του γονιδίου του υποδοχέα της LH (118), παρόλο που σε άλλες το μοριακό αίτιο παραμένει απροσδιόριστο.

Η πορεία την βιοσύνθεσης της στεροειδούς ορμόνης στα κύτταρα του Leydig, από χοληστερόλη σε τεστοστερόνη, απαιτεί τη σωστή λειτουργία ποικίλων ενζύμων και πρωτεϊνών (ΕΙΚΟΝΑ 2)(119). Το πρώτο βήμα αυτής της διαδικασίας, η κίνηση της χοληστερόλης στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, απαιτεί την πρωτεΐνη StAR (steroid acute regulatory). Οι γενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη StAR

προκαλούν συγγενή λιποειδή επινεφριδιακή υποπλασία, μία κατάσταση με σοβαρή διαταραχή στη βιοσύνθεση και της επινεφριδιακής και της γοναδικής στεροειδούς ορμόνης, και με συνέπεια θηλυκά εξωτερικά γεννητικά όργανα στα έμβρυα με ΧΥ που συνδέεται με ανεπάρκεια των αλατοκορτικοειδών και των γλυκοκορτικοειδών (120). Παλαιότερα οι μεταλλάξεις στην πλευρική αλυσίδα του ενζύμου διάσπασης (κατάτμησης) της χοληστερόλης (καλείται επίσης P450sc) θεωρούνταν θανατηφόρες στην αρχή της κύησης, ωστόσο, πρόσφατα βρέθηκε μετάλλαξη σε θηλυκό άτομο με ΧΥ το οποίο είχε ανεπάρκεια των επινεφριδίων (121). Τα επόμενα δύο ενζυματικά βήματα στην πορεία, η 17 α-υδροξυλάση και 17,20-δεσμολάση διεκπεραιώνονται και τα δύο από το ίδιο ένζυμο (που καλείται επίσης P450c17 ή CYP17). Αυτά τα δύο βήματα απαιτούνται επίσης για τη σύνθεση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, κι έτσι η ανεπάρκεια της 17 α-υδροξυλάσης και η ανεπάρκεια της 17, 20-δεσμολάση (που συνήθως συμβαίνουν μαζί (122)) έχουν ως αποτέλεσμα τη μεσοφυλική κατάσταση που συνδέεται με υπερπλασία των επινεφριδίων και αργότερα με υπέρταση (123). Το άλλο ένζυμο σε αυτή την πορεία, που απαιτείται για τη βιοσύνθεση και της επινεφριδιακής και της γοναδικής στεροειδούς ορμόνης είναι η 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου II. Η ανεπάρκεια αυτού του ενζύμου οδηγεί σε σοβαρή μορφή συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων με απώλεια αλάτων και διάφορες ασάφειες στα εξωτερικά γεννητικά όργανα των ατόμων με ΧΥ(124). Το τελευταίο ένζυμο που απαιτείται για την παραγωγή τεστοστερόνης στους όρχεις είναι η 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση (17β-HSD).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Βιοσυνθετική οδός τεστοστερόνης

Αυτό το ένζυμο δεν απαιτείται για τη βιοσύνθεση της επινεφριδιακής ορμόνης, κι επομένως η ανεπάρκεια έχει ως αποτέλεσμα διάφορες ασάφειες στα γεννητικά όργανα κατά τη γέννηση με απουσία των δομών του Muller(117, 125).

Σε αυτό το σημείο της ανάπτυξης του φύλου, αν οποιοσδήποτε γενετικός ή περιβαλλοντικός παράγοντας ενεργήσει και καταστρέψει τη δομή ή τη λειτουργία των όρχεων εντελώς, με αποτέλεσμα την απώλεια και των δύο όρχεων, τότε μπορεί να δημιουργηθεί κάποια μεσοφυλική κατάσταση. Καθώς οι όρχεις έχουν ήδη λειτουργήσει, η κατάσταση καλείται σύνδρομο εμβρυϊκής ορχικής παλινδρόμησης, και ανάλογα με τη χρονική στιγμή της απώλειας της λειτουργίας, αναμένεται κάποια αρρενοποίηση των γεννητικών οργάνων και / ή παλινδρόμηση του παραμεσονεφρικού πόρου(126, 127).

Απώλεια ευαισθησίας οργάνων-στόχων στα ανδρογόνα

Η τελευταία απαίτηση για επιτυχημένη ολοκλήρωση της διαφοροποίησης του άρρενα είναι τα κύτταρα στόχοι να μπορούν να ανταποκριθούν πλήρως στα ανδρογόνα, επιτρέποντας την ανάπτυξη του φύματος των γεννητικών οργάνων, της προεξοχής τους και επιτρέποντας στην πτυχή της ουρήθρας να σχηματίσει τη βάλανο του πέους, το όσχεο, την ουρήθρα και το στέλεχος του πέους, αντίστοιχα. Η τέλεια απώλεια της λειτουργίας του υποδοχέα των ανδρογόνων, είτε λόγω διαταραχής της δομής του υποδοχέα ανδρογόνων(128) είτε των ορμονοανταποκρινόμενων στοιχείων του υποδοχέα(129), οδηγεί στο σύνδρομο πλήρους έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα (CAIS). Αν κάποια λειτουργία του υποδοχέα συνεχίζει να υφίσταται, η εμφάνιση των γεννητικών οργάνων θα ποικίλει από ασαφής ως σχεδόν αρσενική, και τότε η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο μερικής έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα (PAIS)(106).

Διάφορες λοιπές καταστάσεις

Σε αυτά τα τελευταία στάδια της φυλετικής διαφοροποίησης του εμβρύου, μπορεί να υπάρξουν κι άλλες καταστάσεις, για παράδειγμα μικροπέος (130) και πείκη αγενεσία (131), των οποίων τα αίτια δεν είναι ακόμα γνωστά. Ανωμαλίες στην ανάπτυξη της κλόακας, όπως εκστροφή της κλόακας και εκστροφή της ουροδόχου κύστεως, μπορεί επίσης να προκαλέσουν διαταραχή στην ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Υπάρχουν επίσης σπάνιες περιπτώσεις απώλειας του πέους από τραυματισμούς σε νεογέννητα ή νήπια(132). Στο παρελθόν, τα παιδιά με αυτά τα προβλήματα συχνά θηλεοποιούνταν καθώς η διορθωτική χειρουργική επέμβαση πέους θεωρείτο λιγότερο επιτυχημένη από ότι η επέμβαση θηλεοποίησης των γεννητικών οργάνων (105). Ωστόσο, αυτή η πρακτική τώρα πια αξιολογείται εκ νέου και υπάρχουν σοβαρές ανησυχίες για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της αλλαγής φύλου στη βρεφική ηλικία σε αυτές τις καταστάσεις.

Γ3. ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΟΦΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Οι μεσοφυλικές καταστάσεις, στο πέρασμα των αιώνων, έχουν συναρπάσει αλλά και αναταράξει την ανθρωπότητα. Ενώ ορισμένοι πολιτισμοί τιμούσαν τα μεσοφυλικά μέλη τους, πολύ περισσότεροι στιγματίζουν ή ακόμα, όπως οι Ρωμαίοι, εξολόθρευαν όσους παρουσίαζαν μεσοφυλικά χαρακτηριστικά. Στο τελευταίο μισό του εικοστού αιώνα, η ιατρική επέλεξε ορμονικά φάρμακα και χειρουργικές επεμβάσεις για να μετριάσει τα μεσοφυλικά χαρακτηριστικά, σε μια προσπάθεια να επαναφέρει αυτές τις καταστάσεις στα φυσιολογικά πρότυπα του αρσενικού και θηλυκού που γίνονται αποδεχτά από την κοινωνία(105, 133, 134). Τα αποτελέσματα αυτού του τρόπου αντιμετώπισης σε μεγάλο βαθμό παραμένουν απροσδιόριστα(135) και σήμερα τίθενται σε αμφισβήτηση (136) και επανεξετάζονται σε πολλά επίπεδα(137, 138). Καθώς οι οδοί της διαφοροποίησης και του καθορισμού του φύλου οδηγούν στην κατανόηση των βασικών αιτιών για πολλές μεσοφυλικές καταστάσεις, αυτό που παραμένει ελάχιστα κατανοητό είναι οι παραλλαγές στη σωματική και ψυχολογική ανάπτυξη πολλών μεσοφυλικών καταστάσεων.

Ένα πρόβλημα που παραμένει είναι η ελάχιστη κατανόηση του τρόπου που αναπτύσσεται η σεξουαλική ταυτότητα και το φύλο του ενήλικα (139). Είναι, άραγε, η βιολογία παράγοντας που υπερισχύει, με τις περισσότερες πλευρές του μελλοντικού φύλου εντυπωμένες κατά τη γέννηση από το εμβρυακό ορμονικό περιβάλλον(140); Ή είναι το φύλο εύπλαστο και επηρεάζεται σοβαρά από γεγονότα μετά τη γέννηση, όπως για παράδειγμα την εμφάνιση των γεννητικών οργάνων ή το φύλο σύμφωνα με το οποίο μεγαλώνει από τη βρεφική ηλικία και το οποίο ενισχύεται από τη συμπεριφορά των γονέων και της κοινωνίας(141); Η αλήθεια βρίσκεται κάπου στο ενδιάμεσο. Ωστόσο, αυτά τα θεμελιώδη ερωτήματα σχετικά με την ανάπτυξη του ανθρώπου παραμένουν προς συζήτηση(142, 143), και συνεπώς η αντιμετώπιση των μεσοφυλικών καταστάσεων παραμένει ατελής.

Σήμερα, για πολλά μεσοφυλικά βρέφη που παρουσιάζουν ασαφή γεννητικά όργανα, παρά τις υπερσύγχρονες γενετικές δοκιμασίες και τις νεωτεριστικές χειρουργικές τεχνικές, οι γιατροί δεν μπορούν να απαντήσουν με ακρίβεια ζωτικά ερωτήματα όπως το ποιο φύλο θα διαλέξει το παιδί στο μέλλον ή ποια θα είναι η πιθανή ανάπτυξη του συγκεκριμένου φαλλού;

Οι ακαδημαϊκές συζητήσεις αμφισβητούν επίσης αν οι μεσοφυλικές καταστάσεις είναι πράγματι γεννητικά ελαττώματα που χρήζουν διόρθωσης και θέτουν σε αμφισβήτηση την πρακτική της χειρουργικής επέμβασης στην παιδική ηλικία για την αποκατάσταση των γεννητικών οργάνων, σε επίπεδο ηθικής αλλά και λογικής, στηριζόμενης σε αποδείξεις(142). Άλλες αντιγνώμεις έχουν επικεντρωθεί στο μέγεθος των πληροφοριών που δίνονται στα άτομα σχετικά με τη μεσοφυλική τους κατάσταση. Μέχρι σχετικά πρόσφατα, η κοινή πρακτική των ιατρών ήταν να παραπλανούν και τους γονείς και τους ασθενείς σχετικά με τις καταστάσεις αυτές, βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι αν γνώριζαν την αλήθεια για αυτές τις καταστάσεις θα καταστρέφονταν ψυχολογικά(144). Αυτές οι τακτικές μυστικοπάθειας και παραπλάνησης

σχετικά με τις μεσοφυλικές καταστάσεις, που ενισχύονταν από την άγνοια των κοινωνιών για αυτές τις καταστάσεις και τα γενικότερα ταμπού για τα σεξουαλικά ζητήματα, έχουν οδηγήσει πολλούς ενήλικες ασθενείς να μην γνωρίζουν την πραγματική τους κατάσταση. Οι περισσότεροι, πάντως, ιατροί συμφωνούν πια ότι η απόκρυψη της διάγνωσης είναι και ηθικά εσφαλμένη και καταστροφική για τους ασθενείς, και πλέον αποκαλύπτουν τα πάντα σε περιβάλλον με υποστήριξη. Ωστόσο, αυτή η πρωτότερη απόκρυψη πληροφοριών σχετικά με τις μεσοφυλικές καταστάσεις έχει αναπόφευκτα εμποδίσει τη συγκέντρωση δεδομένων για τα ποικίλα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των κλινικών επεμβάσεων, και έχουμε απομείνει με μεροληπτικές αξιολογήσεις, αναφορές περιπτώσεων και την κλινική εμπειρία για να οργανώσουμε την σύγχρονη αντιμετώπιση. Όσο αναμένουμε πιο ισχυρές ενδείξεις, οι ιατροί πρέπει να είναι ανοιχτόμυαλοι και αμερόληπτοι, και να παρουσιάζουν όλους τους δυνατούς τρόπους αντιμετώπισης στους ασθενείς τους με μη πατερναλιστικό τρόπο.

Κάθε μεσοφυλικό άτομο, ή οικογένεια θα πρέπει να απευθύνεται σε κλινικές ομάδες επιστημόνων διάφορων ειδικοτήτων. Η σωστή έρευνα και η ακριβής διάγνωση είναι σημαντικές και μπορεί να είναι πολύπλοκες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα αίτια της μεσοφυλικής κατάστασης δεν ορίζονται επακριβώς λόγω των περιορισμένων γνώσεων μας. Ωστόσο, η λανθασμένη διάγνωση θα περιοριστεί, αν τα άτομα αυτά απευθυνθούν σε κάποιο εξειδικευμένο κέντρο. Υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη μεσοφυλική κατάσταση, και οι πληροφορίες δίνονται παρουσία κλινικού ψυχολόγου, ο οποίος αποτελεί αναπόσπαστο μέλος της ομάδας των ειδικών για τη μεσοφυλία. Η κλινική ψυχολογική υποστήριξη θα συνεχιστεί, καθώς οι ψυχολογικές πλευρές της ζωής με μεσοφυλική κατάσταση επηρεάζουν πολλούς τομείς της ζωής, συμπεριλαμβανομένων των προσωπικών σχέσεων, της σεξουαλικής λειτουργίας και του αυτοσεβασμού. Πρέπει να δίνονται στοιχεία για εθνικά κέντρα υποστήριξης (The Androgen Insensitivity Support Group, <http://www.medhelp.org/www/ais>) και να προσφέρεται επικοινωνία με άλλα άτομα ή οικογένειες με το ίδιο πρόβλημα. Οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση προτείνεται, συμπεριλαμβανομένης της κολποπλαστικής, επέμβασης στην κλειτορίδα και της γοναδεκτομής, θα πρέπει να παρουσιάζεται πλήρως και να δίνονται πληροφορίες για τα πιθανά οφέλη αλλά και για τους κινδύνους της όλης διαδικασίας.

Γοναδεκτομή

Για την πλειοψηφία των καταστάσεων που αναφέρονται σε αυτήν την παράγραφο, προτείνεται η γοναδεκτομή, συχνά σε μικρή ηλικία. Αν και η γοναδεκτομή συστήνεται σε καταστάσεις με δυσγενεσία των γονάδων εξαιτίας του υψηλού κινδύνου γοναδιακής κακοήθειας, και σε καταστάσεις όπως στο PAIS που ο ασθενής θα μεγαλώσει ως κορίτσι (όπου ο σκοπός είναι να αποφευχθεί η μη αναστρέψιμη αρρενοποίηση γύρω στην εφηβεία), οι ενδείξεις για γοναδεκτομή σε μικρή ηλικία σε άλλες καταστάσεις όπως στο CAIS δεν είναι ξεκάθαρες. Μόλις γίνει η γοναδεκτομή, συστήνεται η θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών εξαιτίας των κινδύνων να υπάρξει ανεπάρκεια

των στεροειδών του φύλου σε νεαρή ηλικία. Καθώς η θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών θα γίνεται για αρκετές δεκαετίες και θα έχει οφέλη αλλά και κινδύνους, αυτές οι πληροφορίες πρέπει να συζητηθούν. Στο παρελθόν, ορισμένοι ασθενείς δεν ενημερώθηκαν πλήρως για το λόγο της γοναδεκτομής τους, ή για την πραγματική φύση του γοναδικού τους ιστού. Χωρίς αυτού του είδους την πληροφόρηση, η συναίνεση μετά από πραγματική ενημέρωση είναι αδύνατη. Όπως και σε οποιαδήποτε άλλη ιατρική περίπτωση, οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να επιλέγουν οι ίδιοι τον τρόπο αντιμετώπισης της κατάστασής τους και είναι σημαντικό να δίνονται ακριβείς εκτιμήσεις σε ό,τι αφορά τους κινδύνους κακοήθειας, μαζί με πληροφορίες και για την κατάστασή του και για τον γοναδικό του τύπο, ώστε ο ασθενής να μπορεί να πάρει αποφάσεις μετά από πλήρη ενημέρωση. Στη γοναδεκτομή στο CAIS, στην ανεπάρκεια της 5 α-αναγωγάσης και στην ανεπάρκεια της 17β-υδροξυστεροειδούς δεϋδρογενάσης, αφαιρείται ουσιαστικά φυσιολογικός ορχικός ιστός που μπορεί να περιλαμβάνει σπερματικά κύτταρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι μελλοντικές δυνατότητες γονιμότητας αυτών των ασθενών, και ίσως πρέπει οι γοναδικοί ιστοί να καταψυχθούν για να διατηρηθούν.

Το φάσμα των καταστάσεων και η ακριβής διάγνωση

Με την αυξανόμενη κατανόηση του ελέγχου της γοναδικής διαφοροποίησης και της παραγωγής της στεροειδούς ορμόνης, είναι πλέον δυνατός ο πιο ακριβής καθορισμός στη διάγνωση των μεσοφυλικών καταστάσεων. Παλιότερα, η πλειοψηφία των θηλυκών ατόμων με ΧΥ χρωμοσώματα που παρουσίαζαν πρωτογενή αμηνόρροια θεωρούνταν ότι πάσχουν από το CAIS. Ωστόσο, αν και αυτό παραμένει η πιο κοινή κατάσταση θήλεος με ΧΥ χρωμοσώματα, η ανεπαρκής διερεύνηση αυτών των πολύπλοκων καταστάσεων οδηγεί συχνά σε λάθος διάγνωση και ακατάλληλη αντιμετώπιση. Ο συνεχής επανέλεγχος της διάγνωσης είναι σημαντικός, ειδικά στους εφήβους ή τους ενήλικες στους οποίους η διάγνωση έγινε στην παιδική ηλικία. Σε μία πρόσφατη εθνική μελέτη στην Ολλανδία κατά την οποία επανεξετάστηκαν 49 ασθενείς στους οποίους είχε διαγνωσθεί AIS, η διάγνωση άλλαξε στο 35% (145).

Γ4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΛΗΡΟΥΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ (COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME-CAIS)

Ο Morris αρχικά αποκάλεσε το CAIS ορχική θηλεοποίηση το 1953. Χαρακτήρισε την κατάσταση και θεώρησε λανθασμένα ότι οι όρχεις σε αυτές τις γυναίκες παρήγαγαν ένα θυλεοιογό παράγοντα(146). Η κατάσταση εμφανίζεται συνήθως, επειδή το σώμα αδυνατεί να ανταποκριθεί στα ανδρογόνα. Συνεπώς, εδώ και πολλά χρόνια ο όρος “androgen insensitivity syndrome” έχει αντικαταστήσει τον όρο ‘ορχική θηλεοποίηση’ ως πιο ακριβής όρος. Στην πλήρη του μορφή, ο υποδοχέας ανδρογόνων δε λειτουργεί, έτσι,

παρά την υψηλή παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις, δεν υπάρχουν ενδείξεις αρρενοποίησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατάσταση προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τον υποδοχέα ανδρογόνων, το οποίο βρίσκεται στο Xq11-12, και οδηγεί σε ανικανότητα του ανδρογόνου να ενωθεί με τον υποδοχέα. Διαφορετικά, μπορεί να προκληθεί από ελλιπή δράση του υποδοχέα μετά την ένωση με το ανδρογόνο(147). Στα δύο - τρίτα των ασθενών, η μετάλλαξη κληρονομείται από την μητέρα, και η κατάσταση ακολουθεί ένα εκφυλιστικό μοντέλο που συνδέεται με το χρωμόσωμα X. Οι θηλυκοί φορείς δεν αναμένεται να παρουσιάσουν κλινικά συμπτώματα, γιατί το φυσιολογικό γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνων στο δεύτερο X χρωμόσωμά τους λειτουργεί. Ωστόσο, ορισμένες φορείς περιστασιακά παρουσιάζουν μειωμένη τριχοφυΐα στο εφηβαίο, μάλλον λόγω της αδράνειας του φυσιολογικού X χρωμοσώματός τους σε αυτά τα κύτταρα(147).

Η συχνότητα εμφάνισης του CAIS ποικίλει σύμφωνα με τον πληθυσμό με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 1 στις 40.800(148) μέχρι 1 στις 120.000(106). Παρουσιάζεται συνήθως με πρωτοπαθή αμηνόρροια (περίπου το 45%) ή με βουβωνοκήλη στην παιδική ηλικία (περίπου το 35%)(149). Σε ένα μικρό ποσοστό, η διάγνωση γίνεται από τον οικογενειακό έλεγχο ή προγεννητικά λόγω της έλλειψης ταύτισης μεταξύ του καθορισμού του φύλου από το υπερηχογράφημα και του καρυότυπου, ή τέλος πολύ αργότερα όταν οι ασθενείς παρουσιάσουν σεξουαλικά προβλήματα, κολπικές εκκρίσεις μετά τη συνουσία, πυελική μάζα ή στειρότητα. Εξαιτίας της πλήρους απώλειας της ευαισθησίας του σώματος στα ανδρογόνα, οι γυναίκες με CAIS έχουν φυσιολογική εμφάνιση θήλεος και φυσιολογική θηλυκή ανάπτυξη φύλου. Άλλα χαρακτηριστικά είναι τα εξής:

- θηλυκά εξωτερικά γεννητικά όργανα
- καρυότυπος XY
- ελάχιστη ή καθόλου τριχοφυΐα στο εφηβαίο και στις μασχάλες
- απουσία μήτρας και σαλπίνγων
- αμφοτερόπλευροι ενδοκοιλιακοί ή βουβωνικοί όρχεις
- φυσιολογική ανάπτυξη μαστού
- υψηλά επίπεδα ενδογενούς παραγωγής τεστοστερόνης
- υποπλαστικές ή ανύπαρκτες μεσонеφρικές δομές.

Πολλές από τις ασθενείς λέγεται ότι είναι ψηλότερες από το μέσο όρο για τις γυναίκες. Τα κλινικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται στην εφηβεία όπως ο δασυτριχισμός, η κλειτοριδομεγαλία και η πλήρης ανάπτυξη της τριχοφυΐας του εφηβαίου και της μασχάλης, αποκλείουν τη διάγνωση του CAIS. Σε σπάνιες περιπτώσεις οικογενειών, και το PAIS και το CAIS μπορεί να προέλθουν από τη μετάλλαξη του ίδιου γονιδίου του υποδοχέα ανδρογόνων. Η ενδοκρινολογική έρευνα θα δείξει υψηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στο αίμα, και συγκεντρώσεις οιστραδιόλης χαμηλότερες από αυτές του γυναικείου πληθυσμού αλλά συνήθως υψηλότερες από του αντρικού(150). Αυτά τα επίπεδα οιστραδιόλης παράγονται και απευθείας από τους όρχεις και από περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης μέσω της

αρωματάσης, και διασφαλίζουν την επαρκή ανάπτυξη του μαστού στην εφηβεία. Σε πολλές περιπτώσεις, η ανάπτυξη του μαστού στο CAIS πιστεύεται ότι είναι μεγαλύτερη από το μέσο όρο, πιθανότατα λόγω του ότι η τεστοστερόνη δεν παρεμποδίζει την ανάπτυξη του μαστού. Τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) είναι συνήθως φυσιολογικά ή ελαφρώς ανεβασμένα. Τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) είναι ανεβασμένα, αντικατοπτρίζοντας την έλλειψη αναγνώρισης του συστήματος παλίνδρομης ρύθμισης της τεστοστερόνης στον υποθάλαμο και την υπόφυση, και τη συνεχόμενη παρότρυνση της LH για την παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις. Στα παιδιά που πάσχουν από CAIS και δεν έχουν μπει στην εφηβεία, τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της γοναδοτροπίνης κυμαίνονται συχνά στα φυσιολογικά πλαίσια

Τόσο οι μεσонеφρικές δομές όσο και οι παραμεσонеφρικές δομές συνήθως δεν υπάρχουν στο CAIS, αλλά μερικές φορές παραμένουν ως υπολλειματικές δομές. Αυτό μπορεί να προκαλέσει, καμιά φορά, κυστικές παραγοναδικές μάζες. Σε μία μελέτη 40 ασθενών με CAIS, το 35% είχε τουλάχιστον μία σάλπιγγα και το 18% είχε υπολλειματική μήτρα μέσης γραμμής(149). Κανένα άτομο με CAIS δεν έχει αναφερθεί να έχει λειτουργική μήτρα. Η ανάπτυξη του κόλπου ποικίλει, με πολλά άτομα με CAIS να παρουσιάζουν κολπική υποπλασία. Πιστεύεται ότι ο κόλπος συντίθεται από ένα ουρογεννητικό μέρος και ένα μέρος παραμεσονέφριου. Καθώς πιστεύεται ότι οι όρχεις ενός εμβρύου με CAIS παράγουν φυσιολογικές ποσότητες τη AMH, το παραμεσονέφριο μέρος της μήτρας θα πρέπει να αποσύρεται, αφήνοντας τη μήτρα μικρή χωρίς τράχηλο. Τα φυσιολογικά πλαίσια του μήκους του κόλπου στο γενικό πληθυσμό έχουν αναφερθεί ότι είναι 11.1+/- 1.0 cm(151) ενώ το μήκος στις περιπτώσεις του CAIS έχουν αναφερθεί να είναι 2 με 11cm. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα έχουν φυσιολογική μορφή, αν και μερικές φορές έχει αναφερθεί ότι η κλειτορίδα και τα χείλη είναι μικρά. Η τριχοφυΐα στο εφηβαίο ποικίλει αλλά είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, και συνήθως από 1 ως 2 στην κλίμακα Tanner σε ό,τι αφορά την ποσότητα και την κατανομή. Η πλειοψηφία των τριχών είναι λεπτές τρίχες χνουδιού κι όχι χοντρές τρίχες των γεννητικών οργάνων.

Οι όρχεις στο CAIS συχνά είναι ενδοκοιλιακοί. Ωστόσο, πάνω από το 20% μπορεί να είναι στη βουβωνική χώρα ή καμιά φορά μπορεί να βρίσκονται και στα χείλη(149). Τα σπερματικά κύτταρα προοδευτικά, με την πάροδο της ηλικίας, χάνονται, και από τα φυσιολογικά επίπεδα στα οποία βρίσκονται στην ηλικία των 5, πέφτουν σε ποσοστό μικρότερο του 30% των όρχεων έχοντας τελικά διασκορπισμένα σπερματογόνια στην ενήλικη ζωή (149). Η παθολογία των όρχεων δείχνει, στην πλειοψηφία, υπερπλασία των κυττάρων του Leydig, με αιματοματώδεις αδένες και αδενώματα στα κύτταρα του Sertoli σε μερικές περιπτώσεις(149). Ο ισόβιος κίνδυνος εμφάνισης κακοήθων όγκων των όρχεων στο CAIS υπάρχει σε ποσοστό 2 - 9 % (7, 149). Οι κακοήθεις όγκοι είναι κυρίως σεμινώματα (όγκοι των σπερματικών κυττάρων) και σπανιότερα έχουν αναφερθεί όγκοι των κυττάρων του Sertoli ή του Leydig. Οι περισσότερες κακοήθειες των γονάδων σημειώνονται σε άτομα άνω των 50 ετών. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κακοήθης όγκος και σε παιδί 14

ετών(152). Ο κίνδυνος κακοήθειας των γονάδων είναι μικρός πριν την εφηβεία, με τον αθροιστικό κίνδυνο να υπολογίζεται στο <1% στα 12 χρόνια, 2 – 5% από τα 20 – 30 χρόνια, και να φτάνει το 30% στην ηλικία των 50(7, 8, 149).

Κλινική αντιμετώπιση συνδρόμου CAIS

Οι ψυχολογικές πτυχές της ζωής με το CAIS έχουν τεράστια σημασία για την κλινική αντιμετώπιση. Οι ψυχολογικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται μετά τη διάγνωση του CAIS δεν έχουν μελετηθεί σε έκταση. Ωστόσο, πρόσφατες εργασίες έδειξαν ότι οι αρχικές αντιδράσεις του θυμού, του σοκ, της λύπης και της ντροπής είναι ισχυρές και επιμένουν για πολλά χρόνια, και στους γονείς και στους ασθενείς. Σε μία μελέτη 10 ενήλικων γυναικών με CAIS, το 90% συνέχιζε να αισθάνεται ντροπή 26,5 χρόνια κατά μέσο όρο αφού είχαν μάθει τη διάγνωση(153). Είναι δύσκολο να αποδεχθεί κανείς τον καρυότυπο XY και μπορεί να οδηγηθεί σε αρνητική εικόνα για τον εαυτό του. Άλλες δυσκολίες εμφανίζονται στην εφηβεία, όταν κάποια κορίτσια αισθάνονται απομονωμένα από τις συνομήλικές τους λόγω της πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, και δυστοχισμένα λόγω της απουσίας τριχοφυΐας στο εφηβαίο. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν την κοινωνική συμπεριφορά, τη δημιουργία στενότερων σχέσεων και τη σεξουαλική λειτουργία. Γι' αυτούς τους λόγους, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μακροχρόνια ψυχολογική υποστήριξη για τα παιδιά με CAIS και τους γονείς τους, για τους εφήβους και για τους ενήλικες.

Στις περιπτώσεις CAIS, παρουσιάζονται συχνά οστεοπενία (χαμηλή οστική μάζα) και οστεοπόρωση. Είναι γνωστό ότι για την απόκτηση και τη διατήρηση της οστικής μάζας, είναι απαραίτητα τα οιστρογόνα. Ωστόσο, ακόμα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο ρόλος των ανδρογόνων. Ο ανατρεπτικός παράγοντας της ανεπάρκειας οιστρογόνων σε άτομα με CAIS, η οποία οφείλεται στην προεφηβική γοναδεκτομή που συνδέεται με τη περιορισμένου χρόνου θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών, προκαλεί πρόβλημα στη διεκκρίνιση του ρόλου των ανδρογόνων στην απόκτηση οστικής μάζας (154). Μία πρόσφατη μελέτη σε 22 γυναίκες με το CAIS έδειξε ότι ακόμα και με τέλεια ανταπόκριση στη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων, η οστική μάζα στην οσφυϊκή χώρα έχει σταθερή απόκλιση 1 μονάδας κατά μέσο όρο από τα πλαίσια του γενικού πληθυσμού(155). Συνεπώς, ο κατάλληλος έλεγχος της οστικής μάζας πρέπει να περιλαμβάνεται στην κλινική αντιμετώπιση του CAIS.

Η κατάλληλη ηλικία για γοναδεκτομή στο CAIS έχει προκαλέσει πλήθος συζητήσεων και αντιγνώμων για πολλά χρόνια. Οι ενδείξεις της γοναδεκτομής είναι ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής των όρχεων και η πιθανή ενόχληση από τους όρχεις όταν βρίσκονται στη βουβωνική χώρα ή στα χείλη. Η ακριβής θέση των όρχεων πρέπει να εντοπίζεται πριν τη χειρουργική επέμβαση με απεικονιστικές μεθόδους, και στις περισσότερες περιπτώσεις οι ενδοκοιλιακοί όρχεις πρέπει να αφαιρούνται λαπαροσκοπικά. Ορισμένοι ιατροί πιστεύουν ότι σε ασθενείς που διαγνώθηκε το CAIS σε προεφηβική ηλικία, η γοναδεκτομή πρέπει να γίνεται αμέσως (156), συχνά

ταυτόχρονα με την επέμβαση για τη βουβωνοκήλη. Ωστόσο, ο κίνδυνος για κακοήθεια στην παιδική και εφηβική ηλικία είναι μικρός, και οι όρχεις στο CAIS προκαλούν τη φυσιολογική λειτουργία ενδοκρινών οργάνων, παράγοντας επαρκή επίπεδα οιστρογόνων για την ανάπτυξη του μαστού και άλλων χαρακτηριστικών της εφηβείας που προκαλούνται από τα οιστρογόνα. Η γοναδεκτομή, αυτή τη χρονική στιγμή, δε μπορεί να γίνει με την πλήρη συναίνεση του ασθενή, μετά από πληροφόρησή του. Επίσης, είναι απαραίτητη η θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών κατά τη διάρκεια της εφηβείας, μια χρονική περίοδο που πιθανώς δεν υπάρχει μεγάλη ανταπόκριση στη θεραπεία, και απαιτείται παρακολούθηση της ανάπτυξης στο νοσοκομείο. Επί προσθέτως, η απόκτηση οστικής μάζας από ασθενείς με CAIS, στην εφηβεία, ίσως είναι ανεπαρκής σε σχέση με άλλες γυναίκες, ενώ έχει προταθεί ότι τα συμβατικά φαρμακευτικά σχήματα υποκατάστασης των οιστρογόνων μετά από προεφηβική γοναδεκτομή ίσως είναι ανεπαρκή για την εξοικονόμηση οστικής μάζας κατά την ενηλικίωση (155). Άλλοι ιατροί πιστεύουν ότι οι όρχεις πρέπει να διατηρούνται κατά τη διάρκεια της εφηβείας για να είναι δυνατή η φυσιολογική θηλεοποίηση, και η γοναδεκτομή να γίνεται μετά την εφηβεία (157). Όσοι κριτικάρουν αυτή την αντιμετώπιση, υποστηρίζουν ότι, από ψυχολογικής άποψης, είναι καλύτερα η γοναδεκτομή να γίνεται στην παιδική ηλικία παρά στην εφηβεία, οπότε το κορίτσι δυσκολεύεται να συμβιβαστεί με την ιδέα ότι έχει εσωτερικούς όρχεις(156). Επίσης, υποστηρίζουν αφενός ότι με την καθυστερημένη γοναδεκτομή υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας στις γονάδες, αναφερόμενοι στην περίπτωση ασθενούς με CAIS που παρουσίασε κακοήθεια στην ηλικία των 14 ετών, και αφετέρου δεν είναι απαραίτητη αφού υπάρχει η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Αν έχει γίνει η γοναδεκτομή, είναι απαραίτητη η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για τη γενική υγεία, την ευεξία και για τη διατήρηση της οστικής μάζας. Θεωρείται ότι αυτή η θεραπεία δεν απαιτεί την προσθήκη προγεστερονοειδούς λόγω της απουσίας μήτρας, και, σε γενικές γραμμές, δίνεται σε συνεχή βάση. Οι περισσότεροι ιατροί συνταγογραφούν οιστρογόνα λόγω κάποιων σποραδικών αναφορών στα οφέλη των οιστρογόνων σε μερικά άτομα με CAIS. Ένας μικρός αριθμός γυναικών επιλέγει την παρεντερική λήψη υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων τεστοστερόνης ώστε να «μιμούνται» την ορμονική τους κατάσταση πριν τη γοναδεκτομή η οποία ήταν απότοκος των ενδογενών ορμονών.

Η κολπική υποπλασία και οι πιθανές επιπτώσεις της στη σεξουαλική λειτουργία θα πρέπει να ληφθούν πολύ σοβαρά υπόψη στην αντιμετώπιση του CAIS. Πρόσφατη μελέτη έδειξε μεγάλα ποσοστά σεξουαλικής δυσλειτουργίας στο CAIS (158). Τόσο οι ψυχολογικοί (π.χ. αρνητική αυτοαντίληψη της φυσιολογικής κατάστασης των γεννητικών οργάνων) όσο και οι σωματικοί παράγοντες (π.χ. κολπική υποπλασία) θεωρούνται προδιαθεσιακοί παράγοντες. Στην ίδια μελέτη, η εξέταση μιας ομάδας 20 γυναικών με CAIS αναφέρει ως μέσο όρο του κολπικού μήκους τα 8,4cm (κυμάνθηκαν από 6 ως 11cm), αλλά, όλες είτε είχαν κάνει θεραπεία για την κολπική υποπλασία είτε ήταν σεξουαλικά ενεργές(158). Τα πλαίσια που

κυμαίνεται το μήκος του κόλπου στο CAIS, πριν την επέμβαση ή τη σεξουαλική δραστηριότητα, δεν είναι γνωστά. Οι ενδείξεις για θεραπεία της κολπικής υποπλασίας είναι η αποφυγή της ρήξης του κολπικού υμένα και της αιμορραγίας που τη συνοδεύει και η βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν πιθανές μελέτες για την επίδραση των επεμβάσεων στην κολπική υποπλασία στη σεξουαλική ζωή των ατόμων με CAIS. Αναδρομικές μελέτες με μη αντικειμενικές εκτιμήσεις σε μικρά δείγματα έδειξαν οφέλη(159). Οι επιλογές για τη θεραπεία της κολπικής υποπλασίας περιλαμβάνουν την συντηρητική θεραπεία διαστολών ή τη χειρουργική επέμβαση κολποπλαστικής. Η ταυτόχρονη ψυχολογική υποστήριξη πιθανόν να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Πριν την έναρξη της σεξουαλικής επαφής, ένας ενδεδειγμένος έλεγχος από έμπειρο γυναικολόγο, μερικές φορές μετά από αναισθησία, θα προσφέρει μία εκτίμηση του μεγέθους και του σχήματος του κόλπου. Έτσι, ελέγχεται η πιθανότητα επεμβάσεων για την κολπική υποπλασία και δίνεται η ευκαιρία να επιβεβαιωθούν κι άλλες πτυχές της εμφάνισης των γεννητικών οργάνων. Η πρώτη θεραπεία που πρέπει να επιλέγουν οι περισσότεροι είναι ο κολποδιαστολέας, με τον οποίο το άτομο σχηματίζει ή επιμηκώνει τον κόλπο του με την άσκηση πίεσης. Υπάρχουσες μελέτες ισχυρίζονται ότι η επιτυχία της θεραπείας με κολποδιαστολέα στην ανατομία φτάνει το 80%, αν και δε λαμβάνουν υπόψη τους την ανταπόκριση ή τη σεξουαλική λειτουργία (160). Έχουν χρησιμοποιηθεί διαστολές διάφορων τύπων, και αυτοί που χρησιμοποιούνται περισσότερο σήμερα είναι οι πλαστικοί διαστολές σε ποικιλία πλάτους και μήκους. Τα θεραπευτικά σχήματα ποικίλουν, αλλά, συνήθως το πρόγραμμα περιλαμβάνει συνεδρίες καθημερινές ή τρεις φορές την εβδομάδα, διάρκειας 15 – 30 λεπτών, όπου ο διαστολέας χρησιμοποιείται για να ασκήσει πίεση στον κόλπο. Ο κολπικός υμένας συνήθως τεντώνεται, και το μήκος του κόλπου αυξάνεται καθώς αναπτύσσονται νέα κύτταρα του υμένα. Τα προτερήματα της μεθόδου είναι η απουσία των κινδύνων από τις χειρουργικές επεμβάσεις και των ουλών, και τα ψυχολογικά προτερήματα που προέρχονται από το γεγονός ότι το άτομο ελέγχει το ίδιο την επιμήκυνση του κόλπου της. Τα μειονεκτήματα είναι ο χρόνος που πρέπει να αφιερωθεί να την επίτευξη του αποτελέσματος και η απέχθεια που νιώθουν ορισμένες γυναίκες για τη διαδικασία της διαστολής.

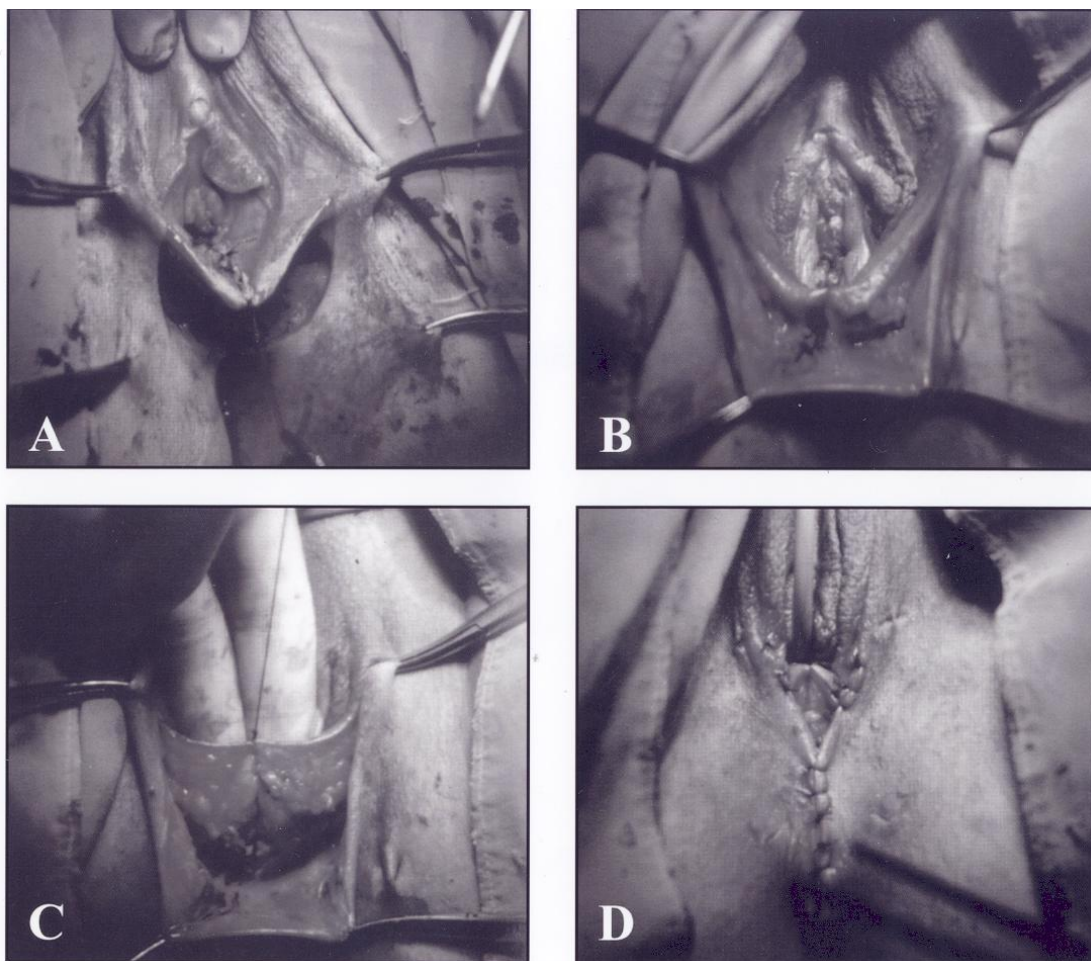
Η χειρουργική πλαστική κόλπου συνήθως γίνεται σε όσες επιλέγουν να μην χρησιμοποιήσουν διαστολές ή σε όσες δεν απέκτησαν επαρκές κολπικό μήκος με το διαστολέα. Έχουν περιγραφεί διάφορες χειρουργικές τεχνικές, μεταξύ των οποίων οι πιο δημοφιλείς είναι η πλαστική κόλπου κατά Williams και η κατά Κρεατσά τροποποίησή της, η τεχνική κατά Frank, καθώς και η τεχνική McIndoe (161-164)

Η κατά Κρεατσά τροποποιημένη πλαστική κόλπου Williams πρόκειται για μια χειρουργική τεχνική σχηματισμού νεόκολπου με άριστα αποτελέσματα, όπως αυτά κρίνονται από την εφαρμογή της σε μεγάλο αριθμό ασθενών(165, 166).

Μετά τον επιμελή καθαρισμό του χειρουργικού πεδίου, τοποθετούνται 4 λαβίδες τύπου Allis, έτσι ώστε οι ιστοί του αιδοίου να τεθούν υπό τάση. Στις

περιπτώσεις κατά τις οποίες διαπιστώνεται η ύπαρξη παρθενικού υμένα, το πρώτο βήμα αποτελεί η διάνοιξη του, με την χρήση διαθερμίας, αντίστοιχα προς τις νοητές ώρες 3, 6 και 9 (Εικόνα 3Α). Ακολουθεί η πραγματοποίηση τομής σχήματος U στην περιοχή του αιδοίου, τα όρια της οποίας είναι προς τα κάτω το περίνεο (λίγο κάτω από τον σκαφοειδή βόθρο), προς τα πλάγια η έξω επιφάνεια των μεγάλων χειλέων και προς τα άνω το έξω στόμιο της ουρήθρας. Τα δύο σκέλη της τομής U απέχουν 4 εκατοστά εκατέρωθεν του στομίου της ουρήθρας (Εικόνα 3Β). Μετά την κινητοποίηση των ιστών, ώστε να επιτευχθεί εκατέρωθεν η πλήρης απελευθέρωση των δύο δερματικών κρημνών και η αποκάλυψη των βολβοσηραγγωδών μυών του περινέου, τοποθετείται το πρώτο στρώμα διακεκομμένων ραφών μεταξύ των χειλέων των έξω δερματικών κρημνών της τομής, με κατεύθυνση από όπισθεν προς τα εμπρός και έτσι ώστε οι κόμβοι να παραμένουν μέσα στον νεοσχηματιζόμενο αυλό (Εικόνα 3C). Ακολούθως τοποθετούνται ραφές κατά τρόπον ώστε να επιτευχθεί η συμπλησίαση των βολβοσηραγγωδών μυών και των υπερκειμένων ιστών. Τέλος, πραγματοποιείται η σύγκλειση των έξω δερματικών κρημνών της τομής με διακεκομμένες ραφές (Εικόνα 3D). Κατά την επέμβαση χρησιμοποιούνται αποκλειστικά ράμματα Dexon ή Vicryl 2-0. Σκόπιμη κρίνεται η χορήγηση συντόμου σχήματος αντιβίωσης ευρέος φάσματος, που δεν ξεπερνά τις 3 δόσεις, ενώ η μέση διάρκεια παραμονής της ασθενούς στο Νοσοκομείο είναι 4 ημέρες. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση περιλαμβάνει την κλινική εξέταση σε χρονικά διαστήματα 4 εβδομάδων και 6 μηνών μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο, και ακολούθως σε ετήσια βάση.

Η εφαρμογή της κατά Κρεατσά τροποποιημένης πλαστικής κόλπου Williams σε 116 έφηβες μέσης ηλικίας 17,7 έτη (εύρος 15-20 έτη) συνοδεύτηκε από άριστα αποτελέσματα. Λίαν ικανοποιητικός νεόκολπος, μήκους 10-12 εκατοστών και πλάτους 5 εκατοστών, δημιουργήθηκε επιτυχώς σε 113 από τις ασθενείς (97,41%). Ικανοποιητικός νεόκολπος, μήκους 7-9 εκατοστών και πλάτους 2-3 εκατοστών δημιουργήθηκε στις υπόλοιπες 3 ασθενείς (2,84%) και στις περιπτώσεις αυτές ακολούθησαν διαστολές του νεόκολπου με την χρήση κολπικών διαστολέων. Μετεγχειρητικές επιπλοκές του τύπου της διάσπασης του χειρουργικού τραύματος ή δημιουργίας αιματώματος δεν παρατηρήθηκαν σε καμία από τις ασθενείς. Ο μέσος χρόνος της πρώτης σεξουαλικής επαφής μετά την επέμβαση ήταν 7 μήνες (εύρος 2-25 μήνες), κατά την οποίαν τονίζεται πως δεν παρατηρήθηκε κολπική αιμορραγία, δεδομένης της διάνοιξης του παρθενικού υμένα κατά την επέμβαση. Το 94,93% των ασθενών δήλωσαν ικανοποιητική ποιότητα σεξουαλικής δραστηριότητας, ενώ το 3,79% την χαρακτήρισαν ως επαρκή και μόνο μία την χαρακτήρισε ως μη ικανοποιητική αν και κατά το διάστημα αυτό είχε πάνω από 2 σεξουαλικές σχέσεις. Τέλος καμία από τις ασθενείς δεν ανέφερε δυσπαρεύνεια ή ξηρότητα του κόλπου(167).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Πλαστική κόλπου κατά Κρεατσά

Μία άλλη χειρουργική τεχνική δημιουργίας νεόκολπου είναι η κατά McIndoe (164), η οποία όμως τείνει να εγκαταλειφθεί λόγω της πολυπλοκότητάς της και των συχνά παρατηρούμενων μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η επέμβαση ξεκινά με την δημιουργία χώρου μεταξύ ορθού και ουρήθρας, έτσι ώστε να σχηματισθεί ένας υποτυπώδης αυλός. Ακολούθως λαμβάνεται δερματικό μόσχευμα από τον γλουτό, το οποίο ράβεται γύρω από μια ειδική πρόθεση κυλινδρικού σχήματος. Η τελευταία τοποθετείται στον νεοσχηματισθέντα αυλό, ενώ για την στήριξη και συγκράτηση της στην σωστή θέση απαιτείται η εφαρμογή ειδικών ζωνών ή επιδέσμων. Εναλλακτικά, ο αυλός μπορεί να κλεισθεί με ράμματα ώστε να καθηλωθεί η πρόθεση. Καλό μάλιστα θα ήταν, η πρόθεση να φέρει εσωτερικό αυλό για την παροχέτευση των εκκρίσεων του νεόκολπου και την αποφυγή μόλυνσης. Μετά την πάροδο 2-3 εβδομάδων, η αρχική πρόθεση αφαιρείται και αντικαθίσταται από πλαστικό διαστολέα αναλόγου μεγέθους. Το χρονικό διάστημα που ο διαστολέας αυτός θα παραμένει καθημερινά εντός του νεόκολπου, καθορίζεται αναλόγα με την περίπτωση, δεδομένου ότι ο με την τεχνική αυτή σχηματιζόμενος νεόκολπος, παρουσιάζει μεγάλη τάση επαναστένωσης. Τέλος, έχει περιγραφεί και η χρησιμοποίηση εντέρου ως υποκατάστατο κόλπου(168). Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοσθεί σε πολύ

περιορισμένο αριθμό ασθενών και συνοδεύεται από πολλά διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά προβλήματα.

Εκτός από την οστεοπόρωση, δεν υπάρχει, αυτή τη στιγμή, άλλη μακροπρόθεσμη ανησυχία για την υγεία στις περιπτώσεις του CAIS. Υπήρξε η υπόνοια του θεωρητικά αυξημένου κινδύνου για καρκίνο του μαστού, καθώς πιστεύεται ότι ο σχηματισμός όγκων αυξάνεται με την αυξημένη διέγερση των οιστρογόνων και τη μειωμένη διέγερση των ανδρογόνων(128). Προς το παρόν, δεν έχουν υπάρξει αναφορές για καρκίνο του μαστού στο CAIS, και έτσι ο κίνδυνος παραμένει απροσδιόριστος. Η αναζήτηση φορέων και ο προγεννητικός έλεγχος είναι διαθέσιμοι σε ορισμένες οικογένειες, ειδικά σε περιπτώσεις που έχει ανευρεθεί μετάλλαξη του υποδοχέα ανδρογόνων.

Γ5. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΡΙΚΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ (PARTIAL ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME-PAIS)

Το PAIS δεν είναι τόσο ξεκάθαρο όσο το CAIS, και αντιπροσωπεύει μία πιο ετερογενή ομάδα, που περιλαμβάνει άτομα με κυρίαρχα θηλυκά γεννητικά όργανα μέχρι και άτομα με φυσιολογικά ανδρικά γεννητικά όργανα αλλά με αδυναμία σπερματογένεσης (ΠΙΝΑΚΑΣ 4) (106). Η διάγνωση μπορεί να είναι πολύπλοκη και απαιτεί να αποκλειστεί η ελαττωματική βιοσύνθεση της τεστοστερόνης και η ανεπάρκεια της 5 α-αναγωγάσης. Το βασικό ελάττωμα πιστεύεται ότι υπάρχει στα επίπεδα του υποδοχέα ανδρογόνων, με διαθέσιμη μερική λειτουργία. Ωστόσο, σε αντίθεση με το CAIS, λιγότερο από το ένα τρίτο των ατόμων που έχουν διαγνωσθεί με PAIS έχουν βρεθεί να έχουν μετάλλαξη του υποδοχέα ανδρογόνων (128). Ανάμεσα σε οικογένειες που έχουν αναγνωρισμένη μετάλλαξη του υποδοχέα ανδρογόνων, ο φαινότυπος παρουσιάζει μεγάλες διαφορές, καταδεικνύοντας την αδυναμία πρόβλεψης του φαινοτύπου με γενετικές μελέτες.

Διάφορα συστήματα ταξινόμησης έχουν επινοηθεί για το PAIS (ΠΙΝΑΚΑΣ 4), και η παρουσίαση συνήθως ποικίλει σύμφωνα με το βαθμό απώλειας της ευαισθησίας στα ανδρογόνα. Όσα άτομα παρουσιάζουν ασαφή γεννητικά όργανα θα πρέπει να αναγνωρίζονται κατά τη γέννησή τους ως μεσοφυλικά και να υποβάλλονται στον κατάλληλο έλεγχο. Άλλα με ελαφρά κλειτοριδομεγαλία ή συνένωση των χειλέων, ίσως, να μη γίνουν αντιληπτά κατά τη γέννηση συνήθως θα παρουσιάσουν πρωτοπαθή αμηνόρροια και σημάδια αρρενοποίησης στην εφηβεία. Τα ευρήματα του ενδοκρινολογικού ελέγχου θα είναι παρόμοια με του CAIS, με φυσιολογικά ή αυξημένα άρρενα επίπεδα τεστοστερόνης και συνήθως αυξημένα επίπεδα της LH(106). Εμφανίζονται διάφοροι βαθμοί ανάπτυξης του μεσονεφρικού πόρου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Ταξινομήσεις των συνδρόμων έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα

Types described								
Type 1		Type 2		Type 3	Type 4		Type 5	
Normal male genitalia		Male-type genitalia		Ambiguous genitalia:	Female-type genitalia		Normal female genitalia	
Type 1a	Type 1b	Type 2a	Type 2b	phallus, genital folds, urogenital sinus or perineal hypospadias	Type 4a	Type 4b	Type 5a	Type 5b
Defect in spermatogenesis	1a and/or defect in pubertal virilization	Isolated hypospadias	Micropenis, severe hypospadias and bifid scrotum		Clitoromegaly, partial labial fusion, urogenital sinus	Mild clitoromegaly, partial labial fusion, vaginal and urethral perineal openings	Development of some sexual-type pubic hair at puberty	No sexual-type pubic or axillary hair at puberty
Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6	Type 7		
Normal male genitalia	Mild abnormality in male genitalia (e.g. isolated hypospadias)	More severe abnormality in male genital appearance: micropenis, perineal hypospadias, bifid scrotum, undescended testes	phallus, genital folds, urogenital sinus	Severe abnormality in female genitalia: posterior labial fusion, urethral and vaginal perineal openings and clitoromegaly	Normal female genitalia, with variable amount of sexual-type pubic hair at puberty	Normal female genitalia with absence of sexual-type pubic hair at puberty		
MAIS				PAIS		CAIS		
Male external genitalia; may have gynaecomastia, high-pitched voice, reduced pubic hair and/or impaired spermatogenesis				Variable degree of ambiguity of external genitalia		Completely female external genitalia		

Το φύλο ανατροφής και οι χειρουργικές επεμβάσεις στην αντιμετώπιση του PAIS

Το φύλο σύμφωνα με το οποίο θα ανατραφεί ένα βρέφος με PAIS είναι αμφιλεγόμενο, με ελάχιστα δημοσιευμένα αποτελέσματα σχετικά με την φυλετική ταυτότητα στην ενήλικη ζωή. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε πρόβλημα με την ανάπτυξη ως θήλυ σε ποσοστό 43% (τρεις περιπτώσεις στις 7) βρεφών με PAIS που είχαν ανατραφεί ως θήλεα(169). Προηγούμενες μελέτες, που προωθούσαν τη σπουδαιότητα της χειρουργικής επέμβασης στα γεννητικά όργανα για σταθεροποίηση της ανάπτυξης του φύλου σε μικρή ηλικία, έδειξε ότι από τα 32 μεσοφυλικά βρέφη με XY χρωμόσωμα που ανατράφηκαν ως θηλυκά, τα 9 στα 23 (39%) ζήτησαν αλλαγή φύλου για να γίνουν άντρες στην ενήλικη ζωή τους(170). Η δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι η πληθώρα παραγόντων που πιθανόν επηρεάζουν την ανάπτυξη του φύλου, τάσεις επιβεβαίωσης (έξι άτομα από την τελευταία μελέτη αναφέρθηκε ότι αντιμετώπιζαν πρόβλημα φυλετικής ταυτότητας) και η απουσία οριστικής διάγνωσης στις περισσότερες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί ως "PAIS". Ενώ αναμένονται με αγωνία περισσότερα δεδομένα, η απόφαση για το φύλο σύμφωνα με το οποίο θα ανατραφούν τα νεογννήτα με PAIS είναι εξαιρετικά δύσκολη για τους γονείς και τους γιατρούς. Επειδή είναι αδύνατο να προβλέψει κανείς πώς θα ανταποκριθεί ένας φαλλός στη θεραπεία με τεστοστερόνη στην εφηβεία, πολλοί γιατροί συμβουλεύουν να ανατρέφονται ως θηλυκά τα βρέφη με τύπο Quigley 3 με 6 (ΠΙΝΑΚΑΣ 4).

Όταν ληφθεί η απόφαση της ανατροφής ως θήλυ, το επόμενο δίλημμα έχει να κάνει με τη χειρουργική επέμβαση. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και η γοναδεκτομή και η πλαστική γεννητικών οργάνων για θηλεοποίηση. Ωστόσο, οι ενδείξεις για καθεμία εξ αυτών διαφέρουν. Η γοναδεκτομή συστήνεται συνήθως ώστε να αποφευχθεί η απρόσφορη παραγωγή γοναδικών

ανδρογόνων σε ένα παιδί που έχει ανατραφεί ως κορίτσι. Οι επιδράσεις των ανδρογόνων στο σώμα, για παράδειγμα η βραχνάδα στη φωνή και η αντρική τριχοφυΐα, μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες. Άλλες ενδείξεις για γοναδεκτομή στο PAIS είναι η πιθανή ενόχληση από τους όρχεις που βρίσκονται στη βουβωνική χώρα ή στα χείλη, η αφύσικη εμφάνιση των χειλέων των γεννητικών οργάνων σε ένα θήλυ άτομο και ο κίνδυνος για κακοήθεια των όρχεων. Η θέση των όρχεων ποικίλει, αλλά αναλογικά οι περισσότεροι όρχεις αναμένονται να έχουν κατέβει στη βουβωνική χώρα ή στα χείλη, με την αυξημένη διέγερση των ανδρογόνων, σε σύγκριση με τις περιπτώσεις του CAIS. Όπως και στο CAIS, ο καθορισμός της ακριβούς θέσης των γονάδων μέσω εξέτασης και κατάλληλων απεικονιστικών μεθόδων είναι μέγιστης σημασίας για το σχεδιασμό της χειρουργικής προσέγγισης, αν επιλεγεί η γοναδεκτομή. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής των όρχεων στο PAIS δεν είναι γνωστός γενικά, και όπως και στο CAIS, μπορεί να συνδέεται με την ανώμαλη θέση των γονάδων ή με άλλες διαφορές στους όρχεις. Μελέτες σε μικρά δείγματα ατόμων με PAIS έδειξαν παρόμοιο κίνδυνο κακοήθειας με αυτόν του CAIS, με τα ποσοστά ανάπτυξης όγκων να θεωρούνται χαμηλά πριν τα 20 χρόνια (περίπου 3%) και αυξημένα μετά τα 40 χρόνια (46%) (7). Μία πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε υψηλά ποσοστά νεοπλασίας των ενδοσωληναριακών σπερματικών κυττάρων (είδος *in situ* καρκινώματος) στο 73% (8 στους 11) των περιπτώσεων PAIS που μελετήθηκαν, 62% από τις οποίες ήταν πριν την εφηβεία (171). Η ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών του κινδύνου κακοήθειας στις καταστάσεις μεσοφυλίας έδειξε ότι συνήθως υπάρχει μεγάλο ποσοστό συστηματικού λάθους καθώς και μικρός αριθμός των υπο μελέτη ατόμων. Συνεπώς, τα ακριβή στοιχεία για τους κινδύνους κακοήθειας παραμένουν άγνωστα.

Η αισθητική χειρουργική επέμβαση των γεννητικών οργάνων ώστε να ομοιάζουν αυτών του θήλεος γινόταν παλιά για να σταθεροποιηθεί η φυλετική και ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη (172). Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η ενήλικη φυλετική ταυτότητα ή η ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη έχουν σχέση με την εμφάνιση των γεννητικών οργάνων κατά την παιδική ηλικία. Μελέτες σε μεσοφυλικά ενήλικα άτομα που μεγάλωσαν χωρίς επέμβαση θηλεοποίησης, δηλαδή με γεννητικά όργανα που ήταν είτε ασαφή είτε αντίθετα του φύλου σύμφωνα με το οποίο ανατράφηκαν, δείχνουν ότι η φυλετική ταυτότητα στην ενήλικη ζωή είναι ανεξάρτητη από τα γεννητικά όργανα και ότι περισσότερο επηρεάζει το φύλο σύμφωνα με το οποίο ανατρέφονται αυτά τα άτομα (173). Σήμερα, οι περισσότεροι γιατροί πιστεύουν ότι η χειρουργική επέμβαση στα γεννητικά όργανα στην παιδική ηλικία είναι ενδεδειγμένη σε άτομα με υψηλότερο βαθμό ασάφειας στα γεννητικά όργανα ώστε να αποφευχθεί η πιθανή ψυχολογική επιβάρυνση που θα προέκυπτε από το γεγονός να περάσει κανείς την εφηβεία με μη φυσιολογικά γεννητικά όργανα. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η επέμβαση θηλεοποίησης βελτιώνει τα ψυχολογικά αποτελέσματα, αφού τα διαθέσιμα αποτελέσματα μελετών για τους μεσοφυλικούς ενήλικες είναι απειλοπτικά λίγα (135).

Υπάρχουν, επίσης, κίνδυνοι και πιθανά αρνητικά αποτελέσματα από τη χειρουργική επέμβαση, και είναι απαραίτητο να συζητηθούν ανοιχτά και με τους γονείς και με τους ασθενείς, μαζί με τα πιθανά οφέλη από την επέμβαση. Ο κυριότερος κίνδυνος από την επέμβαση είναι ότι και η γοναδεκτομή και η πλαστική των γεννητικών οργάνων για θηλεοποίηση είναι μη αναστρέψιμες, και ότι και στις δύο περιπτώσεις αφαιρούνται ιστοί που πιθανόν να είναι απαραίτητοι για τον ασθενή στο μέλλον, ειδικά αν αναπτυχθεί αρσενική φυλετική ταυτότητα. Άλλοι κίνδυνοι των αισθητικών επεμβάσεων είναι η στένωση και η δημιουργία ουλών καθώς και η πιθανότητα καταστροφής της σεξουαλικής λειτουργίας κατά ενήλικη ζωή. Προς το παρόν, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με αυτούς τους κινδύνους, αν και πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ενήλικες που είχαν υποστεί επέμβαση στην κλειτορίδα είχαν σε μεγαλύτερη συχνότητα οργασμική δυσλειτουργία από αυτούς που δεν είχαν κάνει επέμβαση(174). Σήμερα, για τους έφηβους και τους ενήλικες με κλειτοριδομεγαλία που σκέφτονται την χειρουργική επέμβαση για μείωση της κλειτορίδας είτε λόγω απογοήτευσης από αισθητικής πλευράς είτε τη σεξουαλική δυσλειτουργία ή τις κοινωνικά θλιβερές στύσεις, ο χειρουργικός κίνδυνος καταστροφής της αίσθησης από την κλειτορίδα και της μελλοντικής ικανότητας για οργασμό, υπολογίζεται στο 25%(174).

Πολλά από τα άτομα με PAIS δεν έχουν κολπική είσοδο, ή ο κόλπος τους έχει βάθος λίγων εκατοστών. Σε γενικές γραμμές, η κολποπλαστική αποφεύγεται πλέον στα παιδιά, εξαιτίας των κινδύνων από την επέμβαση και την μειωμένη σημασία κολπικής εισόδου για το φύλο και την ψυχοσεξουαλική και γενική κοινωνική ανάπτυξη στην παιδική ηλικία. Την κατάλληλη χρονική στιγμή, συνήθως μετά την έναρξη της ήβης, πραγματοποιείται εξέταση των γεννητικών οργάνων, συχνά με αναισθησία, για να ελεγχθεί ο κόλπος, η ουρήθρα και η δομή και η μορφολογία του περινέου. Οι επιλογές μεγέθυνσης ή δημιουργίας κόλπου είναι οι ίδιες με αυτές του CAIS, αν και η κολποδιαστολή δύσκολα επιτυγχάνεται όταν το περίνεο είναι επίπεδο και δεν υπάρχει κολπική κοιλότητα.

Η ψυχολογική αντιμετώπιση στο PAIS είναι ίδια με των άλλων μεσοφυλικών καταστάσεων. Οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι για την υγεία είναι γενικά άγνωστοι, αν και η οστεοπενία που παρατηρείται στο CAIS δεν υπάρχει στο PAIS, μάλλον λόγω της μερικής δράσης των ανδρογόνων στα οστά(155). Όπως και στο CAIS, θεωρητικά υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού στο PAIS που σχετίζεται με μετάλλαξη σε συγκεκριμένη αλληλουχία όπου το γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων συνδέεται με το DNA (128).

Γ6. ΣΥΝΔΡΟΜΟ SWYER (ΟΛΙΚΗ Ή ΑΜΙΓΗΣ 46,XY ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ)

Σε αυτή την κατάσταση, που πρώτος περιέγραψε ο Swyer το 1955, η γονάδα έχει υποστεί ανώμαλη διαφοροποίηση, καταλήγοντας σε αμφοτερόπλευρες δυσγενετικές ταινιοειδείς γονάδες. Οι εναλλακτικοί χαρακτηρισμοί «ολική» και «αμιγής» 46, XY γοναδική δυσγενεσία αναφέρονται, αντίστοιχα, στην έλλειψη οποιασδήποτε ασάφειας στα γεννητικά όργανα ή οποιωνδήποτε χαρακτηριστικών του συνδρόμου Turner. Ιστολογικά, οι λεπτές γοναδικές ταινίες είναι ίδιες με αυτές του συνδρόμου Turner και η σύστασή τους αποτελείται από στρώμα που προσομοιάζει αυτό των ωοθηκών χωρίς όμως θυλάκια. Δεν παράγουν την AMH ή στεροειδείς ορμόνες κατά την εμβρυική και τη μετέπειτα ζωή, και έτσι η μήτρα και οι ωοθήκες αναπτύσσονται φυσιολογικά και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι θήλεος τύπου. Οποιαδήποτε σημεία ενδομήτριας δράσης ανδρογόνου στα γεννητικά όργανα, όπως μερική συνένωση των χειλέων ή ουρογεννητικός κόλπος, αποκλείουν αυτή τη διάγνωση και υποδεικνύουν ότι το άτομο έχει μερική γοναδική δυσγενεσία ή κάποια άλλη μεσοφυλική κατάσταση. Στην εφηβεία, αυτές οι ταινίες πάλι αποτυγχάνουν να παράγουν οποιαδήποτε φυλετική στεροειδή ορμόνη, και τα συνήθη χαρακτηριστικά είναι η πρωτοπαθής αμηνόρροια και η απουσία ανάπτυξης των μαστών, τα οποία συνήθως συνοδεύονται από μεγάλο ύψος σώματος. Άλλα χαρακτηριστικά είναι:

- εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος τύπου
- φυσιολογικές σάλπιγγες και μήτρα (συχνά περιγράφονται ως μικρές ή νηπιακές πριν αρχίσει η θεραπεία αποκατάστασης οιστρογόνων)
- αμφοτερόπλευρες ενδοκοιλιακές ταινιοειδείς γονάδες
- καθυστερημένη έναρξη ανάπτυξης των μαστών, ή μικρή ανάπτυξη των μαστών
- ικανοποιητική τριχοφυΐα του εφηβαίου και της μασχάλης στην ήβη
- χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και υψηλά επίπεδα γοναδοτροπίνης
- απουσία των δομών του μεσονέφριου.

Η ανάπτυξη της τριχοφυΐας του εφηβαίου είναι σχεδόν φυσιολογική, και το μήκος του κόλπου βρίσκεται στα φυσιολογικά πλαίσια. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος δείχνει χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και τεστοστερόνης, με ανεβασμένα τα επίπεδα της γοναδοτροπίνης.

Περιστασιακά, έχει αναφερθεί το σύνδρομο Swyer να παρουσιάζεται σε οικογένειες, είτε μαζί με άλλες περιπτώσεις του συνδρόμου είτε με μορφή μερικής γοναδικής δυσγενεσίας, με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές. Η γενετική ανάλυση έδειξε ότι μόνο το 20 - 30% περίπου των ατόμων με το σύνδρομο Swyer έχουν μετάλλαξη ή απώλεια του SRY, και θεωρείται ότι η πλειοψηφία παρουσιάζει διαταραχή άλλων, σημαντικών για τον καθορισμό των όρχεων, γονιδίων(175). Οι ταινιοειδείς γονάδες παρουσιάζουν υψηλό

κίνδυνο δημιουργίας όγκων, με πιο συνηθισμένους το δυσγερμίνωμα και το γοναδοβλάστωμα. Ο κίνδυνος κακοήθειας έχει υπολογιστεί στο 30 - 37,5%, και η εμφάνιση γοναδοβλαστώματος έχει αναφερθεί ακόμα και στην ηλικία των 6 ετών (8, 176). Οι κακοήθεις όγκοι των γονάδων απαντώνται πιο συχνά και σε νεαρότερη ηλικία, σε περιπτώσεις δυσγενεσίας των γονάδων από ότι σε άλλες μεσοφυλικές καταστάσεις, και γι' αυτό το λόγο είναι επιβεβλημένη η γοναδεκτομή μόλις γίνει η διάγνωση. Μερικές φορές τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Swyer μπορεί να παραποιηθούν από την παρουσία όγκου που εκκρίνει οιστρογόνα (π.χ. γοναδοβλάστωμα) και προκαλεί ανάπτυξη του στήθους.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με σύνδρομο Swyer θα συζητηθεί στο ειδικό μέρος.

Γ7. ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΧΥ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑΣ

Ο όρος «δυσγενεσία» σημαίνει ότι η γονάδα είναι μη φυσιολογική στα δομικά της στοιχεία και έχει ελλιπή λειτουργία, και αυτή η ερμηνεία περιλαμβάνει και τις ταινιοειδείς γονάδες και τις γονάδες που έχουν περισσότερο εμφάνιση όρχεων αλλά αδυνατούν να λειτουργήσουν επαρκώς ώστε να ολοκληρώσουν την αρσενική φυλετική διαφοροποίηση. Όλες αυτές οι καταστάσεις παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο για κακοήθεια με αυτόν του συνδρόμου Swyer, και είναι ουσιαστικής σημασίας είτε η γοναδεκτομή είτε η στενή παρακολούθηση των γοναδικών ιστών που διατηρούνται. Η πλειοψηφία παρουσιάζει ασάφεια των γεννητικών οργάνων στη βρεφική ηλικία, και η απόφαση για το φύλο σύμφωνα με το οποίο θα ανατραφεί το κάθε άτομο είναι δύσκολη, και εξαρτάται από τα διάφορα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου. Τα θέματα σε ό,τι αφορά την αισθητική χειρουργική επέμβαση των γεννητικών οργάνων είναι τα ίδια με αυτά του PAIS που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η αλλαγή κατά την ήβη, χωρίς γοναδεκτομή, είναι συνήθως η αρρενοποίηση ενώ η ανάπτυξη μαστών προκαλεί υποψίες για την παρουσία όγκου που εκκρίνει οιστρογόνα.

Μερική δυσγενεσία των γονάδων

Στη μερική γοναδική δυσγενεσία, που καλείται επίσης δυσγενετικός άρρην ψευδοερμαφροδιτισμός, υπάρχει μερική έκκριση ανδρογόνων από δυσγενετικούς όρχεις ή ταινιοειδείς γονάδες. Ο καρυότυπος είναι 46, XY, και η εμφάνιση των γεννητικών οργάνων είναι συνήθως ασαφής. Ο βαθμός ανάπτυξης των εσωτερικών μεσονεφρικών και παραμεσονεφρικών δομών εξαρτάται από την ποιότητα της λειτουργίας των όρχεων κατά τη διάρκεια τη ενδομήτριας ζωής. Τα αίτια αυτής της κατάστασης παραμένουν άγνωστα. Έχει αναφερθεί γοναδοβλάστωμα σε νήπιο 15 μηνών με μερική γοναδική δυσγενεσία(112).

Μεικτή δυσγενεσία των γονάδων

Στη μεικτή δυσγενεσία των γονάδων, ο καρυότυπος είναι συνήθως μωσαϊκό 45,X/46,XY. Η δομή των γονάδων είναι συνήθως μία ταινία στη μία μεριά με αντίπλευρους όρχεις. Η ανάπτυξη των εσωτερικών και εξωτερικών

γεννητικών οργάνων εξαρτάται από τη γοναδική λειτουργία στη μήτρα και ποικίλουν από φυσιολογικά αρσενικά εξωτερικά γεννητικά όργανα μέχρι και ασαφή γεννητικά όργανα.

Η γοναδική λειτουργία εξαρτάται από τη δομή των γονάδων, και πιθανότατα από τον καρυότυπο των κυττάρων μέσα στις γονάδες. Μπορεί να αναπτυχθεί γραμμωτός, δυσγενετικός ή φυσιολογικός ορχικός ιστός. Μπορεί να υπάρχουν κάποια από τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner, όπως το χαμηλό ανάστημα. Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος, με πιο συνηθισμένο το γοναδοβλάστωμα.

Γ8. ΑΛΗΘΗΣ ΕΡΜΑΦΡΟΔΙΤΙΣΜΟΣ

Ως γνήσιος ερμαφροδιτισμός ορίζεται η παρουσία, σε ένα άτομο, ωθηκικού ιστού με γραφιανά ωοθυλάκια και ορχικού ιστού με ευδιάκριτα σωληνάρια. Η κατάσταση δεν αποτελεί ξεχωριστή κλινική οντότητα, αλλά περισσότερο μία ετερογενή ομάδα αιτίων που έχει ως αποτέλεσμα τον καθορισμό και όρχεων και ωοθηκών σε ένα άτομο. Οι γονάδες μπορεί να είναι αμφοτερόπλευροι ωοθηκόρχεις, ένας ωοθηκόρχεις με αντίπλευρη ωοθήκη ή όρχι, ή μία ωοθήκη με αντίπλευρο όρχι. Αν και σπανίζει στην Ευρώπη, σε μερικές αφρικανικές χώρες, αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό των μεσοφυλικών καταστάσεων (177). Ο καρυότυπος εμφανίζει μεγάλη ποικιλία. Ωστόσο, λιγότερο από το 30% των ατόμων με γνήσιο ερμαφροδιτισμό έχουν καρυότυπο XY ή XX/XY. Έχει ειπωθεί ότι μπορεί ο γνήσιος ερμαφροδιτισμός με 46,XY χρωμοσώματα και η μερική δυσγενεσία των γονάδων με 46,XY χρωμοσώματα να είναι διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας κατάστασης, και ότι στη δεύτερη περίπτωση οι γονάδες ίσως είναι ωοθηκόρχεις ενδομητρίως που δε μπορούν να συντηρηθούν και μεταπίπτουν σε δυσγενετικές γονάδες ή ταινίες. Ο κίνδυνος για κακοήθεια αν και είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος, εκτιμάται στο 5 – 10 % (8, 178).

Δεν υπάρχει κοινή συμφωνία για το ποιο είναι το καλύτερο φύλο ανατροφής στο γνήσιο ερμαφροδιτισμό, και κάθε περίπτωση χρήζει ξεχωριστής αντιμετώπισης. Έχει υπάρξει αναφορά ότι άρρην γνήσιος ερμαφρόδιτος έχει γίνει πατέρας και αρκετές περιπτώσεις γυναικών με γνήσιο ερμαφροδιτισμό που έχουν μείνει έγκυοι (179).

Γ9. ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ LEYDIG

Η υποπλασία ή αγενεσία των κυττάρων του Leydig είναι μία σπάνια κατάσταση με ευρύ κλινικό φαινότυπο, που κυμαίνεται από φυσιολογικά θηλυκά γεννητικά όργανα, αρσενικά γεννητικά όργανα με μικροπέος και πρωτοπαθή υπογοναδισμό. Τα κύρια χαρακτηριστικά της κατάστασης είναι θηλυκά ή ασαφή γεννητικά όργανα σε άτομο με XY χρωμοσώματα. Η έρευνα δείχνει υψηλά επίπεδα της LH που συνδέονται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης που δεν καταφέρνουν να αυξηθούν με διέγερση από την hCG. Η ιστολογική εξέταση των γονάδων δείχνει ανύπαρκτα ή μειωμένα τα κύτταρα του Leydig. Οι παραμεσονεφρικές δομές δε θα υπάρχουν, εξαιτίας της φυσιολογικής παραγωγής AMH από τους όρχεις στην εμβρυϊκή ηλικία,

και οι μεσονεφρικές δομές συνήθως υπάρχουν. Πιστεύεται ότι η κατάσταση προκαλείται από ένα ελάττωμα στη λειτουργία του υποδοχέα της LH που οδηγεί σε αποτυχία τη διαφοροποίηση των κυττάρων του Leydig και συνεπώς σε ανεπαρκή παραγωγή ανδρογόνων από το έμβρυο. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου του υποδοχέα της LH στο 2p21 έχουν βρεθεί σε μερικές, αλλά όχι σε όλες, τις περιπτώσεις, και ο φαινότυπος που προκύπτει πιστεύεται ότι συνδέεται με την πλήρη απώλεια της λειτουργίας του υποδοχέα.

Τα κλινικά συμπτώματα που συνδέονται με την ολική απώλεια της λειτουργίας του υποδοχέα LH είναι απουσία ανάπτυξης των μαστών και πρωτογενής αμηνόρροια. Όπως και στο CAIS, είναι αναμενόμενη κάποια βράχυνση του κόλπου λόγω της δράσης της AMH. Αντίθετα από το CAIS, η τριχοφυΐα στο εφηβείο και τη μασχαλιαία κοιλότητα είναι φυσιολογική. Ο κίνδυνος γοναδικής κακοήθειας παραμένει άγνωστος. Τα άτομα με ολικού τύπου απώλεια της λειτουργίας του υποδοχέα προβλέπεται να είναι θήλεα κατά την ενηλικίωσή τους, αλλά δεν υπάρχουν επίσημες μελέτες που να το επιβεβαιώνουν. Στα θηλυκά άτομα με XX χρωμόσωμα που έχουν ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της LH, η εμφάνιση των γεννητικών οργάνων είναι φυσιολογική, και η ανάπτυξη του μαστού γίνεται στην ήβη. Ωστόσο, υπάρχει αμηνόρροια ή ανώμαλη έμμηνος ρύση που συνδέονται με τη στειρότητα(180).

Γ10. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ 5 Α - ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ

Η ανεπάρκεια της 5 α - αναγωγάσης είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη κατάσταση που συναντάται εκτεταμένα σε πληθυσμούς της Δομινικανής Δημοκρατίας(181) και στην Παπούα Νέα Γουϊνέα(182), αλλά και σε άλλες εθνικές ομάδες όπως οι Αφροαμερικανοί, οι Μεξικάνοι, οι Ευρωπαίοι, οι Τούρκοι και άτομα από τη Μέση Ανατολή. Οι κλασσικές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ασαφή γεννητικά όργανα είτε κατά τη γέννηση είτε αργότερα στην εφηβεία, με προφανή αλλαγή στην εμφάνιση από θηλυκή σε αρσενική, με αρρενοποίηση, ανάπτυξη του φαλλού και πρωτογενή αμηνόρροια. Η κατάσταση προκαλείται από ένα ελάττωμα στον τύπο 2 του ισοενζύμου της 5 α - αναγωγάσης, ενώ έχουν βρεθεί πολλά ελαττώματα στο γονίδιο στο 2p23. Παλιότερα, στη Βρετανία, οι περιπτώσεις των οποίων η διάγνωση γινόταν στην εφηβεία αντιμετωπιζονταν, ως προς την ανατροφή, ως θήλεα, με ορχεκτομή, γοναδοπλαστική για θηλεοποίηση και θεραπεία με οιστρογόνα στην ήβη. Ωστόσο, η μέθοδος ποικίλει ανά τον κόσμο και, σε μερικές περιπτώσεις, ίσως είναι καλύτερη η ανατροφή ως αρσενικό.

Η μελέτη των ατόμων με αυτή την κατάσταση, όπως και με πολλές άλλες μεσοφυλικές καταστάσεις, έχει συμβάλλει πολύ στην κατανόηση της φυλετικής διαφοροποίησης στους ανθρώπους. Υπάρχουν τουλάχιστον δύο ισοένζυμα της 5 α- αναγωγάσης, και είναι το ισοένζυμο τύπου 2 που είναι απαραίτητο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT στα κύτταρα του προστάτη και της περιοχής των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Χωρίς το ισοένζυμο τύπου 2, τα κύτταρα των

γεννητικών οργάνων και του προστάτη δεν καταφέρνουν να υποβληθούν σε αρσενική διαφοροποίηση παρά το υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης του κυκλοφορούν, με αποτέλεσμα την κυρίαρχη θηλυκή εμφάνιση κατά τη γέννηση με υποτυπώδη ορχικό ιστό. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ανάπτυξη του μεσονεφρικού πόρου φαίνεται να απαιτεί μόνο τεστοστερόνη και έτσι οι εκφορητικοί πόροι, η επιδιδυμίδα και οι σπερματοδόχοι κύστες αναπτύσσονται φυσιολογικά σε αυτή την κατάσταση. Στο έμβρυο με ανεπάρκεια της 5 α - αναγωγάσης θα συμβούν και άλλες αντιδράσεις ανδρογόνων που δεν απαιτούν την DHT, όπως μετατροπή, μέσω της αρωματάσης, της τεστοστερόνης σε 17β - οιστραδιόλη στα εγκεφαλικά κύτταρα, που μπορεί να προκαλέσει προκαθορισμό της αρσενικής συμπεριφοράς.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία φαινοτυπικών παραλλαγών κατά τη γέννηση σε αυτή την κατάσταση, που πιθανόν να αντικατοπτρίζει τα διαφορετικά επίπεδα της λειτουργίας των ενζύμων με συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Στη γέννηση, η εμφάνιση των γεννητικών οργάνων είναι συνήθως κλειτοριδομεγαλία με χειλεοσχεϊκές πτυχές και είτε ουρογεννητικό κόλπο είτε ξεχωριστά ανοίγματα στο περίνεο για τον κόλπο και την ουρήθρα - εξ ου και η παλιά ονομασία «ψευδοκολπικός περινοσχεϊκός υποσπαδίας» (PPSH). Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς ίσως έχουν πιο αρρενωπή εμφάνιση κατά τη γέννηση με μικροπέος και υποσπαδία. Οι γονάδες είναι συνήθως στη βουβωνική χώρα ή χειλεοσχεϊκές, και η κάθοδός τους λαμβάνει χώρα κατά την ήβη. Οι παραμεσονεφρικές δομές απουσιάζουν και ο κόλπος είναι βραχύς λόγω της εμβρυϊκής ορχικής έκκρισης AMH. Η διάγνωση τίθεται με την ανεύρεση των στεροειδών μεταβολιτών (χαμηλό ποσοστό της 5α με 5β μειωμένα στεροειδή C19) στα ούρα και αυξημένη την τεστοστερόνη στο πλάσμα σε ποσοστό DHT. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της γοναδοτροπίνης στο πλάσμα είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα.

Στην εφηβεία, αν δεν έχει γίνει γοναδεκτομή, το σώμα γίνεται πιο αρρενωπό, η φωνή γίνεται πιο βραχνή, έχουμε σπερματογένεση και επίσης υπάρχει ανάπτυξη του φαλλού σε μήκος που κυμαίνεται από 4 ως 8cm(183). Δεν είναι εντελώς ξεκάθαρο σε αυτή την κατάσταση γιατί αποτυγχάνει η εμβρυϊκή αρρενοποίηση ενώ επιτυγχάνεται η ηβική αρρενοποίηση. Στην ήβη, υπάρχει αυξημένη έκφραση από τα γεννητικά όργανα του πιο ασθενέστερου ισοενζύμου τύπου 1, που δεν εκφράζεται στην εμβρυϊκή ζωή, και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή της DHT. Εναλλακτικά, τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στην εφηβεία μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την επαρκή δραστηριοποίηση του υποδοχέα ανδρογόνων στα κύτταρα των γεννητικών οργάνων. Άλλα κύτταρα φαίνεται ότι παραμένουν εξαρτημένα από τον μεταβολισμό της τεστοστερόνης σε DHT, και ο προστάτης παραμένει υποτυπώδης, αναπτύσσεται τριχοφυΐα του εφηβαίου θηλυκής μορφής, και υπάρχει μειωμένη τριχοφυΐα στο σώμα και στο πρόσωπο. Το φύλο ως ενήλικες και τα ψυχροσωματικά αποτελέσματα ποικίλουν στις περιπτώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως τώρα. Πολλά άτομα έχουν αναπτύξει χαρακτηριστικά άρρενος, και όσοι

ανατράφηκαν ως θήλεα, φαίνεται να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες αλλαγής φύλου από ότι σε άλλες μεσοφυλικές καταστάσεις(184, 185). Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις πατρότητας σε αυτή την κατάσταση (186). Σύμφωνα με τα παραπάνω και σε συνδυασμό με τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το φύλο του ατόμου, φαίνεται να συνηγορούν στη σκέψη να ανατρέφονται ως άρρενες τα άτομα που διεγνώσθησαν στη γέννηση, ανεξάρτητα από το μέγεθος του φαλλού.

Στις έφηβες και ενήλικες γυναίκες με αυτή την κατάσταση, η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με του PAIS και μπορεί να περιλαμβάνει αισθητικές επεμβάσεις των γεννητικών οργάνων, παρεμβάσεις για μεγέθυνση του κόλπου και θεραπεία υποκατάστασης ορμονών. Στην ανεπάρκεια της 5 α - αναγωγάσης, είναι πολύ σημαντική η παρακολούθηση από ειδικό κλινικό ψυχολόγο κατά την ενηλικίωση του ατόμου, σε ό,τι αφορά την ενήλικη φυλετική ταυτότητα, την ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργία. Ενώ ίσως είναι αναμενόμενο ένα υψηλό ποσοστό περιπτώσεων με προβλήματα που σχετίζονται με τη φυλετική ταυτότητα, υπάρχουν αναφορές μόνο για μικρό αριθμό ατόμων με αυτή την κατάσταση στη βιβλιογραφία, και είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη μας την πιθανή έλλειψη αντικειμενικότητας στα δημοσιευμένα περιστατικά που αναφέρουν περιπτώσεις αλλαγής φύλου. Επί προσθέτως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που αναφέρεται ότι αναπτύχθηκε φυλετική ταυτότητα άρρενος στην ενήλικη ζωή, τα άτομα δεν είχαν υποβληθεί σε γοναδεκτομή στην παιδική ηλικία και γι' αυτό το λόγο ήταν εκτεθειμένα σε υψηλά επίπεδα ανδρογόνων τόσο στην νεογνική όσο και στην εφηβική ηλικία. Αυτό το γεγονός μπορεί να μεταβάλλει την έκβαση του φύλου.

Γ11. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ 17Β-ΥΔΡΟΞΥΣΤΕΡΟΕΙΔΟΥΣ ΔΕΥΔΡΟΓΕΝΑΣΗΣ - 3

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί στον άνθρωπο εννέα 17β - HSD ένζυμα(187) τα οποία λέγονται επίσης 17 - κετοστεροειδείς αναγωγάσες. Ρυθμίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φυλετικών στεροειδών ορμονών στο σώμα καταλύοντας το τελευταίο στάδιο στην παραγωγή όλων των ανδρογόνων και οιστρογόνων, την αναγωγή της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη (πιν. 22.2). Αυτό το βήμα είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό του αρσενικού φύλου στο έμβρυο. Μία ομόζυγη διαταραχή του γονιδίου για τη 17β - HSD - 3, που βρίσκεται στο 9q22, οδηγεί σε μειωμένη ή ανύπαρκτη παραγωγή εμβρυϊκής ορχικής τεστοστερόνης. Αυτή η αυτοσωματική υπολειπόμενη κατάσταση έχει περιγραφεί με λεπτομέρεια σε κάποιες κοινότητες με αυξημένο ποσοστό αιμομειξίας, όπως σε μία αραβική κοινότητα στη Γάζα όπου τα ποσοστά των περιπτώσεων ανεπάρκειας της 17β - HSD - 3 πλησιάζουν το 1 σε 200 - 300 γεννήσεις (188).

Γενικά, η εμφάνιση των γεννητικών οργάνων στη γέννηση είναι θήλεος ατόμου ή με ελαφριά κλειτοριδομεγαλία (117, 125). Περιστασιακά, τα γεννητικά όργανα μπορεί να είναι τύπου άρρενος, με μικροπέος και χειλεοσχεϊκές πτυχές. Φαίνεται να υπάρχουν πολλές παραλλαγές στο

φαινότυπο ακόμα και σε οικογένειες με την ίδια μετάλλαξη, που ίσως σημαίνει ότι υπάρχουν πολλές παραλλαγές στην ικανότητα του κάθε ατόμου για εξωγοναδική παραγωγή τεστοστερόνης. Ο καρυότυπος είναι XY και οι όρχεις είναι φυσιολογικοί αλλά δεν έχουν κατέβει. Στο παρελθόν, συχνά αυτή η κατάσταση νόμιζαν ότι ήταν CAIS στην παιδική ηλικία. Η τριχοφυΐα στο εφηβείο είναι φυσιολογική και οι αλλαγές αρρενοποίησης συμβαίνουν στην εφηβεία. Όπως και στην ανεπάρκεια της 5α αναγωγής, δεν έχει ξεκαθαριστεί πώς επιτυγχάνεται αρρενοποίηση στην εφηβεία ενώ έχει αποτύχει στην εμβρυϊκή ζωή. Μία θεωρία είναι ότι άλλα ισοένζυμα όπως η 17β - HSD - 5 μπορεί να οδηγεί σε περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης κατά την εφηβεία. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος δείχνει χαμηλή τεστοστερόνη σε σχέση με το ποσοστό της ανδροστενεδιόνης (<0,8) που επιμένει μετά τη διέγερση με hCG(189). Τέτοιου είδους χαμηλά ποσοστά βρίσκονται και σε άλλα αίτια ανώμαλης λειτουργίας των όρχεων, αλλά όχι στο AIS. Οι παραμεσονεφρικές δομές δεν υπάρχουν, παρόλο που οι μεσονεφρικές δομές είναι φυσιολογικά αναπτυγμένες, πιθανότατα επειδή υπάρχει κάποια εναλλακτική οδός για τη σύνθεση της τεστοστερόνης στο μεσονεφρικό πόρο. Η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με αυτή στο PAIS και στην ανεπάρκεια της 5 α - αναγωγής.

Δ. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Το οστό είναι ένα πολύ ενεργό όργανο. Μία συνεχής διαδικασία, που αποκαλείται ανακατασκευή του οστού, περιλαμβάνει συνεχή επαναρρόφηση (δραστηριότητα οστεόλυσης) και σχηματισμό του οστού (οστεοβλαστική δραστηριότητα). Τόσο οι οστεοβλάστες όσο και οι οστεοκλάστες προέρχονται από τον πρόδρομο μυελό των οστών, οι οστεοβλάστες από τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα και οι οστεοκλάστες από την αιμοποιητική λευκοκυτταρική σειρά. Οι κυτοκίνες εμπλέκονται σε αυτή τη δημιουργική διαδικασία, η οποία καθορίζεται από τα φυλετικά στεροειδή.

Η ποσότητα του οστού, οποιαδήποτε στιγμή, αντανακλά την ισορροπία των οστεοβλαστικών και οστεοκλαστικών δυνάμεων, που επηρεάζεται από διεγερτικούς και ανασταλτικούς παράγοντες. Το γήρας και η απώλεια των οιστρογόνων οδηγούν σε εκτεταμένη δραστηριότητα οστεόλυσης. Η μειωμένη πρόσληψη ή / και απορρόφηση του ασβεστίου χαμηλώνει τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό. Αυτό προκαλεί την έκκριση της παραθορμόνης (PTH) που αντλεί ασβέστιο από τα οστά μέσω άμεσης διέγερσης της δραστηριότητας οστεόλυσης. Η αυξημένη PTH προκαλεί επίσης την παραγωγή της βιταμίνης D για να αυξηθεί η από του εντέρου απορρόφηση του ασβεστίου. Το ασβέστιο αυξάνεται και τα επίπεδα της PTH επανέρχονται στα φυσιολογικά. Η ανεπάρκεια σε οιστρογόνα συνδέεται με ακόμα μεγαλύτερη ανταπόκριση του οστού στην PTH. Έτσι, όσο αυξάνεται η PTH τόσο περισσότερο ασβέστιο απομακρύνεται από το οστό, αυξάνοντας το ασβέστιο του ορού το οποίο, με τη σειρά του, χαμηλώνει την PTH και μειώνει τη βιταμίνη D και την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο.

Η **οστεοπόρωση**, που αποτελεί το κυριότερο πρόβλημα των οστών στις μεγαλύτερες ηλικίες, είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία παρατηρείται μειωμένη οστική μάζα με φυσιολογική αναλογία ανόργανων συστατικών και μεσοκυττάριας ουσίας των οστών· η κατάσταση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και συνεπώς την αύξηση των καταγμάτων. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θεσπίσει κριτήρια για την διάγνωση της οστεοπόρωσης τα οποία στηρίζονται στην σύγκριση της οστικής πυκνότητας του ασθενούς με την αντίστοιχη μιας νέας γυναίκας 25 ετών: όταν η οστική πυκνότητα του ασθενούς είναι χαμηλότερη κατά πάνω από 2,5 σταθερές αποκλίσεις από την αντίστοιχη της γυναίκας 25 ετών ομιλούμε περί οστεοπόρωσης, ενώ όταν η οστική πυκνότητα του ασθενούς είναι μεν χαμηλότερη από την αντίστοιχη της γυναίκας 25 ετών αλλά μεταξύ 1 - 2,5 σταθερών αποκλίσεων ομιλούμε περί **οστεοπενίας**(190). Τέλος, ως **σοβαρή οστεοπόρωση** ορίσθηκε ο συνδυασμός οστικής πυκνότητας χαμηλότερης κατά άνω των 2,5 σταθερών αποκλίσεων και παρουσίας καταγμάτων. Η οστεοπόρωση αποτελεί τεράστιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, και έχει πάρει τη μορφή επιδημίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου σήμερα πάσχουν περισσότερο από 20 εκατομμύρια άτομα(191). Η αύξηση στα κατάγματα λόγω οστεοπόρωσης στον ανεπτυγμένο κόσμο οφείλεται κατά ένα μέρος στην αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων,

αλλά όχι μόνο σε αυτό. Η σύγκριση της οστικής πυκνότητας του μηριαίου οστού δειγμάτων ηλικίας 200 ετών δείχνει ότι οι γυναίκες χάνουν περισσότερη οστική μάζα σήμερα, ίσως εξαιτίας της ελλιπούς σωματικής δραστηριότητας και των λιγοτέρων τοκετών(192). Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν είναι η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου από τις τροφές και η πρόωρη και μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας λόγω των συνεπειών του καπνίσματος(193). Οι πρόγονοί μας της Λίθινης Εποχής κατανάλωναν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο, κυρίως λαχανικά. Ωστόσο, ο παράγοντας της τεράστιας αύξησης του πληθυσμού των ηλικιωμένων παγκοσμίως δεν πρέπει να υποτιμηθεί. Εξαιτίας αυτής της δημογραφικής αλλαγής, ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου που συμβαίνουν στον κόσμο ετησίως θα αυξηθεί κατά έξι φορές από το 1990 ως το 2050, και το ποσοστό που αφορά στην Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική θα πέσει από 50% στο 25% καθώς ο αριθμός των ηλικιωμένων στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνεται(194).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από φθορά της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, που οδηγεί στην αυξανόμενη ευθραυστότητα των οστών και συνεπώς σε αύξηση του κινδύνου για κατάγματα μετά από ελάχιστο ή και κανένα τραυματισμό. Ο σκελετός αποτελείται από δύο τύπους οστών. Τα οστά των άκρων (οστά του περιφερικού σκελετού) είναι υπεύθυνα για το 80% του συνολικού όγκου των οστών, ενώ τα οστά του κορμού (όπως οι σπόνδυλοι, η πύελος και το μηριαίο οστό) αποτελούν μία εξάγωνη κατασκευή γεμισμένη με μυελό των οστών και λίπος, που παρέχει μεγαλύτερη επιφάνεια ανά μονάδα όγκου.

Ο επακόλουθος κίνδυνος κατάγματος από οστεοπόρωση θα εξαρτηθεί από την οστική μάζα την εποχή της εμμηνόπαυσης και το ρυθμό απώλειας της οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση(195). Αν και η ανώτερη οστική μάζα επηρεάζεται από την κληρονομικότητα και ενδοκρινείς παράγοντες, είναι πλέον γνωστό ότι υπάρχει σχετικά μικρή ευκαιρία απόκτησης οστικής μάζας. Σχεδόν το σύνολο της οστικής μάζας στο ισχίο και στην σπονδυλική στήλη των νεαρών γυναικών συγκεντρώνεται ως το τέλος της εφηβείας (στα 18 τους χρόνια), και τα χρόνια που έπονται της αρχής της εμμήνου ρήσης (ηλικίες 11 - 14 ετών) είναι πολύ σημαντικά(196, 197). Μετά την εφηβεία, συνεχίζει να υπάρχει μία μικρή αύξηση της συνολικής μάζας του σκελετού που σταματά γύρω στην ηλικία των 30, αν και σε πολλά άτομα ξεκινά μείωση της οστικής μάζας του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης μετά τα 18(197, 198). Μετά την ηλικία των 30, στους περισσότερους ανθρώπους, παρατηρείται μείωση της πυκνότητας της οστικής μάζας, περίπου 0,7% ανά έτος. Η σημασία της ισορροπημένης διατροφής και του σωστού ορμονικού περιβάλλοντος δεν μπορεί να μη ληφθεί υπόψη.

Η έναρξη απώλειας οστικής μάζας στη σπονδυλική στήλη αρχίζει την τρίτη δεκαετία της ζωής, αλλά η συνολική αλλαγή της είναι μικρή μέχρι την εμμηνόπαυση. Η οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού φτάνει στη μέση, στην ηλικία των 27 με 29 ετών και αρχίζει να μειώνεται γύρω στα 30. Γενικά, η

επαναρρόφηση και ο σχηματισμός των οστών του κορμού γίνεται τέσσερις με οχτώ φορές γρηγορότερα από την επαναρρόφηση και το σχηματισμό των οστών των άκρων. Μετά τα 30, η επαναρρόφηση των οστών του κορμού αρχίζει να ξεπερνά το σχηματισμό κατά περίπου 0.7% ετησίως. Αυτή η αντίστροφη σχέση επιταχύνεται μετά την εμμηνόπαυση με αποτέλεσμα απώλεια μέχρι 5% των οστών του κορμού και 1 με 1,5% της συνολικής οστικής μάζας κάθε χρόνο μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η επιταχυνόμενη απώλεια θα συνεχιστεί για 10 με 15 χρόνια, μετά τα οποία η απώλεια μειώνεται σημαντικά, αλλά συνεχίζει ως απώλεια λόγω γήρατος. Για τα πρώτα 20 χρόνια που ακολουθούν τη διακοπή της εμμήνου ρύσης, η απώλεια οστικής μάζας που συνδέεται με την εμμηνόπαυση θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των οστών του κορμού και των οστών των άκρων κατά 50% και 30% αντίστοιχα(199, 200).

Όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων πέφτουν, αυξάνεται η ανακατασκευή των οστών. Κάθε μονάδα ανακατασκευής ξεκινά με την απορρόφηση από τους οστεοκλάστες που ακολουθείται από επαναγέμισμα από τους οστεοβλάστες. Τα οιστρογόνα ασκούν τονική καταστολή στην ανακατασκευή και διατηρούν την ισορροπία μεταξύ οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Όταν απουσιάζουν τα οιστρογόνα, η οστεοκλαστική δραστηριότητα υπερσχύει, με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση των οστών. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των φυλετικών στεροειδών στην προστασία των οστών παραμένει άγνωστος. Ωστόσο όλο και περισσότερο φαίνεται ότι υπάρχουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις σε μοριακό επίπεδο(201). Η αυξανόμενη επάρκεια απορρόφησης του ασβεστίου (πιθανότατα ως συμπλήρωμα στην επαγόμενη από τα οιστρογόνα αύξηση της διαθεσιμότητας της βιταμίνης D) και ο άμεσος ρόλος των υποδοχέων των οιστρογόνων στους οστεοβλάστες είναι μάλλον σημαντικοί παράγοντες. Πολλοί οιστρογόνο-εξαρτώμενοι αναπτυξιακοί παράγοντες και κυτοκίνες εμπλέκονται στην ανακατασκευή των οστών(202). Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την παραγωγή των κυτοκινών που μετέχουν στην οστική επαναρρόφηση όπως η ιντερλευκίνη - 1 και - 6 και παραγόντων οστικής διέγερσης όπως οι αυξητικοί παράγοντες I και II που μοιάζουν με την ινσουλίνη, και ο μεταγραφικός αυξητικός παράγοντας - β. Τα οιστρογόνα αυξάνουν τους υποδοχείς της βιταμίνης D στους οστεοβλάστες, και αυτό μπορεί να είναι η μέθοδος με την οποία τα οιστρογόνα ρυθμίζουν τη δράση της βιταμίνης D στα οστά(203). Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν τα οστά μεταβάλλοντας τις κυκλοφορούμενες ασβεστοιοτρόπες ορμόνες(204). Έτσι, η δράση των οιστρογόνων έχει πρωταρχικά άμεσο αποτέλεσμα στα οστά και σημαντικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό της βιταμίνης D, και στη χρησιμοποίηση του ασβεστίου από τα νεφρά και το έντερο.

Τα οιστρογόνα είναι σημαντικές ορμόνες και για τα δύο φύλα. Άρρενες με μετάλλαξη του υποδοχέα των οιστρογόνων άλφα ή με ανεπάρκεια της αρωματάσης έχουν αργή ανάπτυξη και σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα(205, 206). Αναλύσεις για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης και οιστρογόνων που κυκλοφορούν στο αίμα σε σχέση με το γήρας δείχνουν ότι το ποσό των βιοδιαθέσιμων οιστρογόνων που κυκλοφορούν στο αίμα

είναι ο πιο σταθερός προάγγελος για την οστική πυκνότητα σε άντρες και γυναίκες(207). Και το πιο εντυπωσιακό είναι ότι, από τη θεραπευτική αγωγή με οιστρογόνα που έλαβε ένας άντρας με ανεπάρκεια του ενζύμου αρωματάση, φάνηκε ότι και τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για να αποκτήσουν και οι άντρες την ανώτατη οστική μάζα(208).

Η διαδικασία είναι πιο αργή στα άτομα της μαύρης φυλής, και η οστική μάζα, σύμφωνα με το σώμα, είναι μεγαλύτερη στις μαύρες γυναίκες. Οι διαφορές που παρατηρούνται στην οστική πυκνότητα μεταξύ των φυλών κάνουν την εμφάνισή τους στα παιδικά και στα πρώτα εφηβικά χρόνια χωρίς όμως τα αίτια αυτής της διαφοράς να είναι ξεκάθαρα(209, 210). Δεν πρόκειται για μια απλή διαφορά στο μεταβολισμό των οιστρογόνων(211).

Γενικά, η οστική μάζα είναι αυξημένη στις μαύρες και τις παχύσαρκες γυναίκες και μειωμένη στις λευκές, τις ασιάτισσες, τις αδύνατες και σε όσες κάνουν καθιστική ζωή. Παρά τη μεγαλύτερη οστική μάζα (και τα μικρότερα ποσοστά καταγμάτων) στις μαύρες, η επίδραση των καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης στις μαύρες γυναίκες παραμένει σημαντική. Οι μαύρες γυναίκες αντιμετωπίζουν τους ίδιους κινδύνους για οστεοπόρωση (ισχνότητα, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ), και το σημαντικότερο, η μετά την εμμηνόπαυση θεραπεία με οιστρογόνα σχετίζεται με την προφύλαξη(212). Οι γαπωνέζες έδειξαν να έχουν το ίδιο ποσό και τύπο οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση με τις λευκές γυναίκες(213).

Παρόλο που τα οιστρογόνα παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας, σημαντική είναι και η γενετική ευαισθησία. Μία μελέτη σε κόρες πριν την εμμηνόπαυση γυναικών με οστεοπόρωση αποκάλυψε μείωση της οστικής τους μάζας, υποδεικνύοντας γενετική επίδραση όπως επίσης και έναν κοινό τρόπο ζωής που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή οστικής μάζας(214). Μελέτες σε δίδυμες και σε μητέρες - κόρες έδειξαν ότι πάνω από το 70% των παραλλαγών στην οστική πυκνότητα καθορίζεται από την κληρονομικότητα(215).

Οι παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D είναι κυρίαρχες σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα(216). Η απουσία πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D αναφέρθηκε σε ηλικιωμένες γυναίκες που ούτε είχαν σημαντικές απώλειες οστικής μάζας ούτε ανταποκρίνονταν στα συμπληρώματα ασβεστίου(217). Επιπροσθέτως, η χαμηλή οστική πυκνότητα συνδέεται με συγκεκριμένα αλληλόμορφα γονίδια του COL1A1, ενός από τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν τα δύο πολυπεπίδια του κολλαγόνου(218). Αυτό ανοίγει το δρόμο για την ανάπτυξη γενετικών δεικτών για τον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση, και τελικά για την ανάπτυξη γονιδιακής θεραπείας.

Η αλλαγή στο σκελετό του κορμού στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Το 75% ή και παραπάνω της απώλειας οστικής μάζας που συμβαίνει στις

γυναίκες τα πρώτα 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση οφείλεται στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων παρά στην γήρανση(219, 220). Τα σπονδυλικά οστά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα, και αρχίζουν να χάνουν μάζα από την ηλικία των 20 ετών. Η μάζα των σπονδυλικών οστών μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένη σε γυναίκες λίγο πριν και λίγο μετά την εμμηνόπαυση οι οποίες έχουν αυξημένη την θυλακιοτρόπο ορμόνη και μειωμένα τα επίπεδα οιστρογόνων, ενώ η απώλεια οστικής μάζας από την κερκίδα εμφανίζεται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηνόπαυση(221). Αυτή η πρόωμη απώλεια οστικής μάζας του αξονικού σκελετού υποδηλώνει ότι η έλλειψη οιστρογόνων που εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση δεν αποτελεί τη μοναδική αιτία της οστεοπόρωσης των σπονδύλων(222). Ένας ύποπτος παράγοντας είναι η μείωση της πρόσληψης ασβεστίου από τις τροφές στα χρόνια πριν την εμμηνόπαυση, ωστόσο η εμμηνόπαυση και η απώλεια οιστρογόνων παραμένουν οι βασικές αιτίες για την απώλεια οστικής μάζας. Ο κίνδυνος για κατάγματα, λοιπόν, εξαρτάται από δύο παράγοντες: την οστική μάζα που υπάρχει κατά την ωρίμανση και τον μεταγενέστερο ρυθμό απώλειάς της. Το μεγάλο ποσοστό απώλειας της οστικής μάζας είναι προάγγελος αυξημένου κινδύνου για κατάγματα. Ο συνδυασμός χαμηλής οστικής μάζας και γρήγορης απώλειάς της αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο και γι' αυτό αυτά τα άτομα είναι υψηλού κινδύνου για κατάγματα. Η γρήγορη απώλεια μάλλον αντικατοπτρίζει χαμηλότερα ενδογενή επίπεδα οιστρογόνων. Η οστική πυκνότητα, που είναι η αφετηρία των σπονδυλικών καταγμάτων, βρίσκεται ελάχιστα κάτω από το χαμηλότερο φυσιολογικό όριο στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση(223).

Ειδικό Μέρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ορμονική θεραπεία αποτελεί χωρίς αμφιβολία, ένα από τα πλέον συζητημένα θέματα των τελευταίων ετών στην σύγχρονη Γυναικολογία. Χιλιάδες σελίδες έχουν γραφτεί στην διεθνή βιβλιογραφία, χιλιάδες ανακοινώσεις έχουν γίνει σε συνέδρια, και εκατοντάδες μελέτες έχουν σχεδιασθεί με μοναδικό σκοπό την αξιολόγηση των πιθανών πλεονεκτημάτων αλλά και της ασφάλειας από την χορήγηση της εν λόγω θεραπείας σε γυναίκες που βιώνουν την αναμενόμενη, με βάση την ηλικία τους εμμηνόπαυση, μια και οι γυναίκες αυτές αποτελούν την συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων όπου τίθεται ο προβληματισμός 'υποκατάστασης' των ωοθηκικών ορμονών. Πέραν όμως των 'φυσιολογικά' εμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπάρχει και μια άλλη κατηγορία γυναικών που μπορεί αριθμητικά να υστερεί, δεν παύει όμως να παρουσιάζει τεράστιο ενδιαφέρον, όχι μόνο ερευνητικό, αλλά κυρίως κλινικό: πρόκειται για τις γυναίκες με πρωτογενή ή πολύ πρώιμη οριστική έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας. Μεταξύ των γυναικών αυτών, περιλαμβάνονται ασθενείς με χρωμοσωμιακές διαταραχές, ασθενείς με δυσαρμονία μεταξύ γονοτυπικού και φαινοτυπικού φύλου, ασθενείς με ποικίλη ορμονική 'δυσλειτουργία', γυναίκες στις οποίες οι γονάδες καταστράφηκαν ή αφαιρέθηκαν ιατρογενώς ή τέλος περιπτώσεις γυναικών με πολύ πρώιμη διακοπή της γοναδικής λειτουργίας. Για την εν λόγω κατηγορία γυναικών, οι υπάρχουσες μελέτες που αποσκοπούν στην αξιολόγηση της υποκατάστασης των ορμονών του φύλου είναι σαφώς λιγότερες ή και απύσες για ορισμένες υποκατηγορίες, κάτι που ασφαλώς οφείλεται στην σχετική σπανιότητα των περιπτώσεων αυτών. Σε αυτήν ακριβώς την ομάδα γυναικών στοχεύει η παρούσα ερευνητική μελέτη, μια και περιλαμβάνει τρεις από τις υποκατηγορίες γυναικών με πρωτογενή ή πρώιμη ωοθηκική έκπτωση, όπου αξιολογείται η επίδραση της ορμονικής θεραπείας επί πληθώρας παραμέτρων, ορμονολογικών, μεταβολικών και οστικών.

Το σύνδρομο Turner παριστά μια χρωμοσωμιακή διαταραχή κατά την οποία παρατηρείται μερική ή ολική απώλεια του ενός από τα δύο Χ χρωμοσώματα, και χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα και έλλειψη οιστρογόνων. Το σύνδρομο συσχετίζεται με την παρουσία διαφόρων συγγενών ανωμαλιών, κυρίως από το καρδιαγγειακό και το ουροποιητικό σύστημα, που είναι συχνότερες σε περιπτώσεις ολικής απώλειας του Χ χρωμοσώματος. Επίσης, υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που σχετίζουν το σύνδρομο με αυξημένο σχετικό κίνδυνο για ισχαιμική νόσο όχι μόνο των στεφανιαίων αλλά και των εγκεφαλικών αγγείων(9) καθώς και με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε νεαρά κορίτσια και ενήλικες(224, 225). Οι πλειοψηφία των ασθενών με σύνδρομο Turner δεν κατορθώνει να παράγει ωοθηκικές ορμόνες και βρίσκεται συνεπώς σε μια κατάσταση χρόνιας έλλειψης οιστρογόνων. Έτσι, οι ασθενείς αυτές απαιτείται να λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, τόσο για την επέλευση της ήβης, όσο και για την υποκατάσταση των γυναικείων ορμονών σε χρόνια βάση μέχρι την επιδημιολογική ηλικία της εμμηνόπαυσης. Τα δεδομένα για την ευνοϊκή επίδραση της ορμονικής θεραπείας ως προς την προστασία από

καρδιαγγειακή νόσο σε 'φυσιολογικά' εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενες απόψεις. Πέραν όμως της αμφισβητούμενης ευεργετικής επίδρασης της θεραπείας στην δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ευνοϊκή επίδρασή της στην πρωτογενή πρόληψη των νοσημάτων αυτών φαίνεται λογικό να υφίσταται στις ασθενείς με σύνδρομο Turner. Ένα μέρος της ευνοϊκής αυτής επίδρασης στο καρδιαγγειακό είναι βέβαιο ότι ασκείται μέσω της δράσης στον μεταβολισμό των λιπιδίων που συμμετέχουν στον μηχανισμό της αθηρωσκλήρωσης.

Πλην όμως της επίδρασης των στεροειδών ορμονών του φύλου στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι τελευταίες αποτελούν και σημαντικούς ρυθμιστές για τον μεταβολισμό των οστών και την διαμόρφωση της οστικής πυκνότητας. Οι ορμόνες αυτές διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη των οστών και στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας κατά την εφηβεία, όσο και στην διατήρηση της οστικής μάζας κατά την ενήλικη ζωή. Το τελευταίο αποδεικνύεται από την ανάπτυξη οστεοπόρωσης τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες έπειτα από την μείωση ή διακοπή παραγωγής των ορμονών φύλου για οποιονδήποτε λόγο. Η χορήγηση ορμονικής θεραπείας έχει αποδειχθεί ότι προφυλάσσει από την περαιτέρω απώλεια οστικής μάζας. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η οστεοπόρωση αποτελεί συνήθη επιπλοκή ασθενών με σύνδρομο Turner, που αποδεδειγμένα υφίσταται στις ασθενείς αυτές ακόμα και έπειτα από διόρθωση των παρακλινικών δεικτών ως προς την ηλικία, ύψος, και βάρος σώματος(226). Η παρουσία οστεοπόρωσης έχει περιγραφεί ακόμα και στην παιδική ηλικία ασθενών με Turner(42), ενώ έχει περιγραφεί και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων καρπού(227). Διάφορες μελέτες έχουν επίσης υποδείξει ότι ο βαθμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με Turner είναι παρόμοιος με εκείνον γυναικών με άλλο τύπο πρωτοπαθούς αμηνόρροιας(228, 229). Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακραία στέρωση των οιστρογόνων ήταν το αίτιο της οστεοπόρωσης ανεξαρτήτως του τύπου της χρωμοσωμικής διαταραχής των ασθενών. Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξε και μια άλλη μελέτη σε ασθενείς Turner μέσης ηλικίας(230). Η διάρκεια της ορμονικής θεραπείας ήταν θετικώς σχετιζόμενη με την οστική πυκνότητα, ενώ γυναίκες υπό αγωγή με ορμονική θεραπεία είχαν καλύτερη οστική πυκνότητα σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν αγωγή(230). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η οστεοπόρωση δεν ήταν τελικά πρόβλημα για τις ασθενείς με Turner. Σε αυτήν την μελέτη, η οστική πυκνότητα βρέθηκε υψηλότερη στις ασθενείς που είχαν ξεκινήσει νωρίς την ορμονική θεραπεία, καθώς και σε εκείνες που είχαν εκδηλώσει αυτόματη ήβη(231). Τα κατάγματα αποτελούν την πλέον επώδυνη συνέπεια της οστεοπόρωσης. Στην μελέτη των Davies et al(229) κατάγματα αναφέρθηκαν έως και στο 45% των νεαρών ενηλίκων με Turner σε σύγκριση με το 5% στην ομάδα ελέγχου. Τα μισά από αυτά τα κατάγματα παρατηρήθηκαν σε οστικά σημεία με οστεοπόρωση, ενώ οι ασθενείς που παρουσίασαν κάταγμα είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα.

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, ο σκοπός τμήματος της παρούσας μελέτης είναι να μελετήσει ολοκληρωμένα την προοδευτική, εντός 24 μηνών, επίδραση της ορμονικής θεραπείας σε νεαρές ασθενείς με σύνδρομο Turner

όσον αφορά πληθώρα παραμέτρων που σχετίζονται με το ορμονολογικό προφίλ, το λιπιδαιμικό προφίλ, την πηκτικότητα του αίματος και την οστική πυκνότητα, συμπεριλαμβάνοντας και παράγοντες που σπανίως έχουν μελετηθεί σε τέτοιες ασθενείς, όπως τα ανδρογόνα και οι χρόνοι πηκτικότητας.

Το σύνδρομο Swyer, αποτελεί μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξω γεννητικών οργάνων θήλεος τύπου, μήτρας, σαλπίνγων, και δυσγενετικών ταινιοειδών γονάδων σε άτομα με καρύοτυπο XY. Όπως είναι αναμενόμενο, τα άτομα αυτά βρίσκονται επίσης σε μια κατάσταση χρόνιας στέρησης ορμονών του φύλου, με αποτέλεσμα να στερούνται τις βέβαιες ευνοϊκές επιδράσεις των τελευταίων στα οστά, καθώς και τις εν δυνάμει ευνοϊκές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, όπως αυτές περιγράφηκαν παραπάνω. Με βάση τα ανωτέρω και με δεδομένη την απουσία αντιστοιχών μελετών στην διεθνή βιβλιογραφία, ο σκοπός ετέρου τμήματος της παρούσας μελέτης είναι να μελετήσει ολοκληρωμένα την προοδευτική, εντός 24 μηνών, επίδραση της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο Swyer όσον αφορά πληθώρα παραμέτρων που σχετίζονται με το ορμονολογικό προφίλ, το λιπιδαιμικό προφίλ, την πηκτικότητα του αίματος και την οστική πυκνότητα.

Τέλος, ο σκοπός του τρίτου τμήματος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της ορμονικής θεραπείας στις ανωτέρω παραμέτρους, σε νεαρές γυναίκες που εμφάνισαν πρωτογενή έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας, χωρίς να εμφανίζουν κάποια χρωμοσωμιακή διαταραχή ή δυσαρμονία μεταξύ γονοτυπικού και φαινοτυπικού φύλου. Η διαταραχή αυτή δημιουργεί όπως είναι ευνόητο συνθήκες έλλειψης οιστρογόνων και επιβάλλει την μακροχρόνια χορήγηση ορμονικής θεραπείας με χαρακτήρες υποκατάστασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ερευνητική μελέτη της ανταπόκρισης στην θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης νεαρών κοριτσιών με απουσία ή εξαιρετικά πρώιμη έκπτωση της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-γονάδων, πραγματοποιήθηκε στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, στο Τμήμα Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας και Επανορθωτικής Χειρουργικής. Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και έγινε αποδεκτό.

Η συλλογή του υλικού πραγματοποιήθηκε εξ' ολοκλήρου στην Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Τμήμα Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας και Επανορθωτικής Χειρουργικής και περιέλαβε 40 φαινοτυπικώς θήλεα άτομα, ηλικίας από 14-20 ετών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος τύπου, που παρουσιάσθηκαν στο Τμήμα Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας και Επανορθωτικής Χειρουργικής της Κλινικής κατά το χρονικό διάστημα Δεκεμβρίου 2002 - Ιουλίου 2005, όπως είχε ορισθεί στο Πρωτόκολλο της μελέτης. Όλες οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη (ή οι γονείς τους στις περιπτώσεις εκείνες που οι νεαρές ήταν κάτω των 18 ετών) ενημερώθηκαν και συμφώνησαν για την συμμετοχή τους, τον τύπο της ιατρικής παρέμβασης, και τον απαιτούμενο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή.

Αναλυτικά, η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος τύπου που επιλέχθηκαν και ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες τρεις ομάδες:

Ομάδα Α: 12 ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια, έξω γεννητικά όργανα θήλεος τύπου, υποπλαστικούς μαστούς, πτωχή ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου και μασχάλης, υποπλαστική μήτρα, ταινιοειδείς γονάδες και καρυότυπο ΧΟ στις οποίες τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου Turner. Η εν λόγω διάγνωση τέθηκε έπειτα από πλήρη και ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο (κλινική εξέταση, αιματολογικές και ορμονολογικές εξετάσεις, καρυότυπος περιφερικού αίματος, υπερηχογραφικός έλεγχος έσω γεννητικών οργάνων και νεφρών, ενδοφλέβια πυελογραφία, καρδιολογική κλινική/ΗΚΓ/υπερηχογραφική εκτίμηση, και κατά περίπτωση μαγνητική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, και λαπαροσκόπηση). Μέχρι της εισαγωγής τους στην μελέτη, ουδμία από τις ασθενείς της ομάδας Α είχε λάβει οποιονδήποτε τύπο θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα ή/και προγεστερόνη.

Ομάδα Β: 19 ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια, έξω γεννητικά όργανα θήλεος τύπου, υποπλαστικούς μαστούς, φυσιολογική ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου και μασχάλης, υποπλαστική μήτρα, ταινιοειδείς γονάδες και καρυότυπο ΧΥ στις οποίες τέθηκε η διάγνωση της αμιγούς γοναδικής

δυσγενεσίας, δηλαδή συνδρόμου Swyer. Η εν λόγω διάγνωση τέθηκε έπειτα από πλήρη και ενδεδειγμένη κλινικοεργαστηριακή έλεγχο (κλινική εξέταση, αιματολογικές και ορμονολογικές εξετάσεις, καρυότυπος περιφερικού αίματος, υπερηχογραφικός έλεγχος έσω γεννητικών οργάνων και νεφρών, ενδοφλέβια πυελογραφία, καρδιολογική κλινική/ΗΚΓ/υπερηχογραφική εκτίμηση, και κατά περίπτωση μαγνητική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας και λαπαροσκόπηση). Όλες οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση των ταινιοειδών γονάδων προς αποφυγήν της πιθανής εξαλλαγής σε δυσγερμίνωμα ή γοναδοβλάστωμα. Μέχρι της εισαγωγής τους στην μελέτη, ουδεμία από τις ασθενείς της ομάδας Β είχε λάβει οποιονδήποτε τύπο θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα ή/και προγεστερόνη.

Ομάδα Γ: 9 ασθενείς με δευτεροπαθή αμηνόρροια, έξω γεννητικά όργανα θήλεος τύπου, φυσιολογική ανάπτυξη μαστών, φυσιολογική ανάπτυξη τρίχωσης εφηβαίου και μασχάλης, παρουσία μήτρας και ωοθηκών με χαρακτηριστικές ατροφίας, καρυότυπο 46XX στις οποίες τέθηκε η διάγνωση της πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας. Η εν λόγω διάγνωση τέθηκε έπειτα από πλήρη και ενδεδειγμένη κλινικοεργαστηριακή έλεγχο (κλινική εξέταση, αιματολογικές, ανοσολογικές και ορμονολογικές εξετάσεις, καρυότυπος περιφερικού αίματος, υπερηχογραφικός έλεγχος έσω γεννητικών οργάνων και νεφρών, ενδοφλέβια πυελογραφία, καρδιολογική κλινική/ΗΚΓ/υπερηχογραφική εκτίμηση, και κατά περίπτωση λαπαροσκόπηση). Μέχρι της εισαγωγής τους στην μελέτη, ουδεμία από τις ασθενείς της ομάδας Γ είχε λάβει οποιονδήποτε τύπο θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα ή/και προγεστερόνη.

Μετά την οριστικοποίηση της διάγνωσης όλες οι ασθενείς της μελέτης τέθηκαν σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ως ακολούθως:

Οι ασθενείς των ομάδων Α (σύνδρομο Turner) και Β (σύνδρομο Swyer) έλαβαν συνεξυγμένα οιστρογόνα από το στόμα σε δόση 0.625 mg ημερησίως σε καθημερινή βάση για 6 μήνες και ακολούθως προστέθηκε οξική μεδροξυπρογεστερόνη από το στόμα σε δόση 5 mg ημερησίως κατά τις ημέρες 17-28 κάθε 28ημέρου κύκλου θεραπείας για τους υπόλοιπους 18 μήνες (συνολικός χρόνος ορμονικής θεραπείας: 24 μήνες).

Οι ασθενείς της ομάδας Γ (πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας) έλαβαν εξ'αρχής και για 24 μήνες συνεξυγμένα οιστρογόνα από το στόμα σε δόση 0.625 mg ημερησίως σε καθημερινή βάση και οξική μεδροξυπρογεστερόνη από το στόμα σε δόση 5 mg ημερησίως κατά τις ημέρες 17-28 κάθε 28ημέρου κύκλου θεραπείας.

Σε όλες τις ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη πραγματοποιήθηκε ο προβλεπόμενος με βάση το πρωτόκολλο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος κατά τις χρονικές στιγμές προ έναρξης της θεραπείας (μέτρηση-0), 3 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας (μέτρηση-3), 6 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας (μέτρηση-6), 12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας (μέτρηση-12) και 24 μήνες μετά την

έναρξη θεραπείας (μέτρηση-24). Ο κλινικός έλεγχος περιέλαβε την εκτίμηση της ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών φύλου, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος περιέλαβε τους προσδιορισμούς των επιπέδων οιστραδιόλης ορού, προγεστερόνης ορού, ελεύθερης τεστοστερόνης ορού, ανδροστενεδιόνης ορού, θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) ορού, 17-υδροξύ προγεστερόνης ορού, προλακτίνης ορού, σακχάρου ορού, χοληστερόλης ορού, χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL), τριγλυκεριδίων ορού, αριθμού αιμοπεταλίων, χρόνου προθρομβίνης αίματος, χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης αίματος, ινωδογόνου αίματος και τέλος μέτρηση οστικής πυκνότητας ολικού ισχίου. Συμπληρωματικά, κατά τις χρονικές στιγμές προ έναρξης θεραπείας, 12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας και 24 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας πραγματοποιήθηκε και προσδιορισμός των επιπέδων χολερυθρίνης, τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης, και γ-γλουταμυλτρανσφεράσης ορού προς αποκλεισμό τυχόν επιβάρυνσης της ηπατικής λειτουργίας που θα απέτρεπε την έναρξη ή την συνέχιση της ορμονικής θεραπείας.

Η κλινική αξιολόγηση της ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου πραγματοποιήθηκε με το σύστημα σταδιοποίησης Tanner. Πιο συγκεκριμένα, για την ανάπτυξη των μαστών, η σταδιοποίηση έχει ως εξής: στάδιο Tanner 1: προπέτεια μόνο της θηλής, στάδιο Tanner 2: προπέτεια του μαστού και της θηλής, μεγέθυνση της θηλαίας άλους, στάδιο Tanner 3: περαιτέρω ανάπτυξη χωρίς η θηλαία άλως να διαχωρίζεται από τον μαστό, στάδιο Tanner 4: προπέτεια της άλους και της θηλής, που πλέον διαχωρίζονται από τον υπόλοιπο μαστό και, στάδιο Tanner 5: υποστροφή της άλους στο σχήμα του μαστού. Για την ανάπτυξη της τρίχωσης του εφηβαίου, η σταδιοποίηση έχει ως εξής: στάδιο Tanner 1: καθόλου τρίχωση, στάδιο Tanner 2: αραιά τρίχωση στην περιοχή των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, στάδιο Tanner 3: αραιά, σκούρα τρίχωση στο εφήβαιο, στάδιο Tanner 4: τρίχωση τύπου ενήλικος που περιορίζεται μόνο στο εφήβαιο, στάδιο Tanner 5: περαιτέρω ανάπτυξη (σε επιφάνεια και ποσότητα) τρίχωση τύπου ενήλικος.

Οι εργαστηριακοί προσδιορισμοί έγιναν έπειτα από αιμοληψία 5-10 ml αίματος ακολουθούμενη από φυγοκέντρηση και κατά περίπτωση κρυοσυντήρηση του προκύπτοντος ορού. Οι προσδιορισμοί όλων των εργαστηριακών παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν μεταξύ της 2^{ης} και 6^{ης} ημέρας του δημιουργηθέντος με την ορμονική θεραπεία κύκλου, με εξαίρεση τον προσδιορισμούς της προγεστερόνης που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ της 20^{ης} και 24^{ης} ημέρας του τεχνητού κύκλου.

Τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού μετρήθηκαν με μέθοδο ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού (kit DSK-10-4300, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA). Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 4.3% έως 6.1%, ενώ η ευαισθησία της μεθόδου υπολογίζεται σε 8 pg/ml.

Τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού μετρήθηκαν με μέθοδο ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού (kit AxSYM, Abbott Laboratories, IL, USA). Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 3.78% έως 6.27%, ενώ η ευαισθησία της μεθόδου υπολογίζεται σε 0.2 ng/ml.

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης ορού και της DHEA-S ορού μετρήθηκαν DPC kits σε αναλυτή Immulite (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA). Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 8.0% έως 16.0%, και 8.1% έως 15.0%, αντίστοιχα.

Τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης ορού μετρήθηκαν με σύστημα ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), (IBL "Androstendione ELISA"; IBL, Hamburg, Germany). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 6.5% έως 8.1%.

Τα επίπεδα της 17-υδροξύ προγεστερόνης ορού μετρήθηκαν με σύστημα RIA (ImmunoChem Double Antibody [¹²⁵I]), (ICN Pharmaceuticals, Inc). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 4.1% έως 6.3%.

Τα επίπεδα της προλακτίνης ορού μετρήθηκαν με σύστημα ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού (EIA), (Nichols Institute Diagnostics, CA, USA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) της μεθόδου κυμαίνεται από 2.7% έως 3.4%.

Τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, χοληστερόλης συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), χοληστερόλης συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (HDL), και τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν ενζυμικά με χρήση αυτόματου αναλυτή (COBAS-MIRA, Roche Diagnostics Limited, Lewes, UK).

Ο χρόνος προθρομβίνης μετρήθηκε με το kit Thromborel® S (Dade Behring, USA). Η ακρίβεια στις μετρήσεις της ίδιας διαδικασίας κυμαινόταν από 0,7% έως 1,2%, ενώ η ακρίβεια μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών κυμαινόταν από 1,5% έως 2,2%.

Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης μετρήθηκε με το Pathromtin** SL της Dade Behring Marburg GmbH, Germany. Η ακρίβεια στις μετρήσεις της ίδιας διαδικασίας κυμαινόταν από 0.6% έως 2.0% ενώ η ακρίβεια μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών κυμαινόταν από 0.3% - 2.8%.

Το ινωδογόνο μετρήθηκε με το kit Multifibren* U (Dade Behring Marburg GmbH, USA). Το πεδίο τιμών μέτρησης βρίσκεται μεταξύ 0,8 και 12 g/l. Ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 2,9% και 7,2% για το πρότυπο πλάσμα ελέγχου N και το πρότυπο πλάσμα ελέγχου P, αντίστοιχα. Από ημέρα σε ημέρα ήταν 1,6% και 3,4%, αντίστοιχα.

Η οστική πυκνότητα υπολογίστηκε με την τεχνική της Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) και εκφράσθηκε σε mg/cm² καθώς και υπό μορφή z-score έναντι νεαρών ατόμων του ίδιου φύλου, φυλής και ηλικίας. Τιμές z-score από 0 έως -1 χαρακτηρίστηκαν ως φυσιολογικές, τιμές από -1 έως -2,5 ως ενδεικτικές οστεοπενίας και τιμές χαμηλότερες από -2,5 ως ενδεικτικές οστεοπόρωσης

Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων των διαδοχικών δειγμάτων από τις ασθενείς κάθε ομάδας της μελέτης, ακολούθησε η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων προς εξαγωγή συμπερασμάτων, με την εφαρμογή των καταλλήλων στατιστικών δοκιμασιών. Αρχικώς εξετάσθηκε η κανονικότητα ή μη της κατανομής των τιμών κάθε προσδιοριζομένης εργαστηριακής παραμέτρου με εφαρμογή της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov, και διαπιστώθηκε ότι όλες οι παράμετροι αυτοί ακολουθούν κανονική κατανομή των τιμών τους, οπότε και η έκφραση των αποτελεσμάτων έγινε με την μορφή της μέσης τιμής και της σταθεράς αποκλίσεως. Έτσι, για την σύγκριση των διαδοχικών μετρήσεων (0, 3, 6, 12, 24) των παραμέτρων εντός κάθε ομάδας εφαρμόσθηκε παραμετρική στατιστική δοκιμασία και πιο συγκεκριμένα η δοκιμασία του student για σχετιζόμενα δείγματα (student's t-test for dependent samples). Επίσης, για την αξιολόγηση της μεταβολής των μετρήσεων κάθε παραμέτρου ανάλογα με τον χρόνο λήψης της θεραπείας εφαρμόσθηκε και η στατιστική δοκιμασία διαδοχικών μετρήσεων (ANOVA, repeated measures design). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε στο 5% και ως εκ τούτου οι τιμές $p \leq 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικώς σημαντικές. Για την σύγκριση των αποτελεσμάτων της κλινικής αξιολόγησης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου (στάδια Tanner 1-5) εφαρμόσθηκε μη παραμετρική στατιστική ανάλυση με έκφραση των αποτελεσμάτων με την μορφή διάμεσης τιμής και εύρους τιμών. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Statistica, Statsoft Inc, Tulsa, USA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΟΜΑΔΑ Α - ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER

Ολες οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην ομάδα Α ξεκίνησαν και ολοκλήρωσαν την φαρμακευτική αγωγή με ορμονική θεραπεία για 24 μήνες σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης. Καμία από τις ασθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκή σχετιζόμενη με την χορηγούμενη θεραπεία κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Ολες οι ασθενείς υπεβλήθησαν με επιτυχία στις προγραμματισμένες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις κατά τις προβλεπόμενες από το πρωτόκολλο 'χρονικές στιγμές', ενώ η μεγίστη απόκλιση που σημειώθηκε από προγραμματισμένη ημερομηνία εξετάσεων ήταν 14 ημέρες (ασθενής 9, εξετάσεις μέτρησης-12).

Η μέση ηλικία $\pm$ σταθερά απόκλιση των ασθενών της ομάδας Α κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 15.41 ± 1.5 έτη με εύρος τιμών (14 – 18, έτη).

Η ανάπτυξη των μαστών εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 – 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 1 (1-3)

μέτρηση-3: 2 (1-3)

μέτρηση-6: 2.5 (2-4)

μέτρηση-12: 4 (4-5)

μέτρηση 24: 4.5 (4-5)

Η ανάπτυξη της τρίχωσης του εφηβαίου εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 – 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 2 (1-2)

μέτρηση-3: 2 (2-3)

μέτρηση-6: 3 (2-4)

μέτρηση-12: 4 (4-5)

μέτρηση 24: 5 (4-5)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **FSH** ορού σε mU/ml κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 61.17 ± 16.50

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οιστραδιόλης** ορού σε pg/ml κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 13.50 ± 2.81

μέτρηση-3: 72.91 ± 10.96

μέτρηση-6: 73.20 ± 11.18

μέτρηση-12: 73.66 ± 10.49

μέτρηση 24: 74.83 ± 10.31

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -3, -6,

-12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-3 έναντι μετρήσεων -6, -12 και -24, μέτρηση-6 έναντι μετρήσεων -12 και -24, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λανθάνουσα σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της οιστραδιόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=302.36, p<0.0001$)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προγεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 0.49 ± 0.16

μέτρηση-3: 0.51 ± 0.13

μέτρηση-6: 0.54 ± 0.18

μέτρηση-12: 23.33 ± 5.01

μέτρηση 24: 23.75 ± 5.13

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού κατά τις μετρήσεις-0, -3, και -6 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-0 έναντι μετρήσεων -3, και -6, μέτρηση-3 έναντι μέτρησης-6, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λανθάνουσα σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προγεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=232.64, p<0.0001$).

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **ελεύθερης τεστοστερόνης** ορού σε ng/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 0.05 ± 0.02

μέτρηση-3: 0.04 ± 0.01

μέτρηση-6: 0.05 ± 0.01

μέτρηση-12: 0.04 ± 0.02

μέτρηση 24: 0.05 ± 0.01

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **Δ4- ανδροστενεδιόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 1.02 ± 0.39

μέτρηση-3: 0.99 ± 0.36

μέτρηση-6: 0.99 ± 0.37

μέτρηση-12: 1.02 ± 0.37

μέτρηση 24: 1.02 ± 0.38

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της Δ4-ανδροστενεδιόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 1877.92 ± 804.33

μέτρηση-3: 1847.50 ± 783.49

μέτρηση-6: 1839.58 ± 786.04

μέτρηση-12: 1867.08 ± 795.70

μέτρηση 24: 1865.00 ± 797.69

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **17-υδροξυπρογεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.45 ± 0.32

μέτρηση-3: 0.49 ± 0.31

μέτρηση-6: 0.46 ± 0.33

μέτρηση-12: 0.47 ± 0.34

μέτρηση 24: 0.46 ± 0.33

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προλακτίνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 12.16 ± 3.37

μέτρηση-3: 11.80 ± 3.27

μέτρηση-6: 12.10 ± 3.49

μέτρηση-12: 11.97 ± 3.35

μέτρηση 24: 11.86 ± 3.35

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προλακτίνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της προλακτίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προλακτίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **γλυκόζης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 88.83 ± 5.11

μέτρηση-3: 88.08 ± 5.11

μέτρηση-6: 87.5 ± 5.99

μέτρηση-12: 87.5 ± 6.04

μέτρηση 24: 87.83 ± 5.25

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 172.42 ± 10.72

μέτρηση-3: 171.00 ± 11.95

μέτρηση-6: 172.00 ± 11.67

μέτρηση-12: 173.92 ± 11.06

μέτρηση 24: 172.33 ± 10.56

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)**, σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 143.67 ± 9.04

μέτρηση-3: 144.67 ± 10.06

μέτρηση-6: 144.91 ± 8.81

μέτρηση-12: 144.83 ± 10.27

μέτρηση 24: 146.08 ± 10.15

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της LDL δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της LDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (HDL)**, σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 53.58 ± 5.58

μέτρηση-3: 53.75 ± 5.15

μέτρηση-6: 53.91 ± 5.50

μέτρηση-12: 54.33 ± 5.66

μέτρηση 24: 54.67 ± 5.83

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της HDL ορού κατά την μέτρηση-24 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -0, -3, και -6 ($p = 0.0001$, 0.01 και 0.03 , αντίστοιχα). Επίσης, τα επίπεδα HDL κατά την μέτρηση-12 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα της μέτρησης-0 ($p = 0.0001$). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις

(μέτρηση-0 έναντι μετρήσεων -3, και -6, μέτρηση-3 έναντι μετρήσεων -6 και -12, μέτρηση-6 έναντι μέτρησης-12, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της HDL ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της HDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=6.58$, $p=0.0003$)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **τριγλυκεριδίων**, σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 100.59 ± 24.16

μέτρηση-3: 100.33 ± 24.35

μέτρηση-6: 100.67 ± 23.99

μέτρηση-12: 100.75 ± 24.57

μέτρηση-24: 100.92 ± 24.17

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **αιμοπεταλίων** αίματος, κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 283833.30 ± 73425.08

μέτρηση-3: 284416.70 ± 73159.18

μέτρηση-6: 286416.70 ± 71474.67

μέτρηση-12: 286083.30 ± 70780.66

μέτρηση 24: 285916.70 ± 71102.31

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χρόνου προθρομβίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 11.42 ± 1.01

μέτρηση-3: 11.46 ± 0.79

μέτρηση-6: 11.43 ± 0.85
μέτρηση-12: 11.42 ± 0.93
μέτρηση-24: 11.65 ± 1.02

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος προθρομβίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 36.52 ± 3.75
μέτρηση-3: 36.5 ± 3.37
μέτρηση-6: 36.57 ± 3.60
μέτρηση-12: 36.69 ± 3.72
μέτρηση-24: 36.68 ± 3.64

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **ινωδογόνου** αίματος σε mg/dl κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 291.83 ± 35.10
μέτρηση-3: 299.17 ± 38.46
μέτρηση-6: 289.67 ± 39.29
μέτρηση-12: 289.08 ± 38.80
μέτρηση-24: 287.50 ± 38.04

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αίματος δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα του ινωδογόνου. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων του ινωδογόνου κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οστικής πυκνότητας** ολικού ισχίου σε mg/cm² κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 849.42 $\pm$ 45.69

μέτρηση-3: 853.83 $\pm$ 45.91

μέτρηση-6: 862.17 $\pm$ 45.42

μέτρηση-12: 887.75 $\pm$ 34.79

μέτρηση-24: 889.67 $\pm$ 35.21

Οι πέντε εκ των 12 ασθενών της ομάδας Α παρουσίαζαν οστεοπενία κατά την αρχική μέτρηση της οστικής πυκνότητάς τους, ενώ καμία εκ των ασθενών δεν παρουσίαζε τιμές οστεοπόρωσης. Η κατάσταση οστεοπενίας βελτιώθηκε σταδιακά αλλά παρέμεινε μέχρι και την μέτρηση-6 για όλες τις οστεοπενικές ασθενείς, ενώ στην συνέχεια η οστική πυκνότητα εισήλθε σε φυσιολογικές τιμές z-score μέχρι το τέλος της μελέτης (μετρήσεις-12, και -24). Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **z-score** ολικού ισχίου κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: -0.92 $\pm$ 0.38

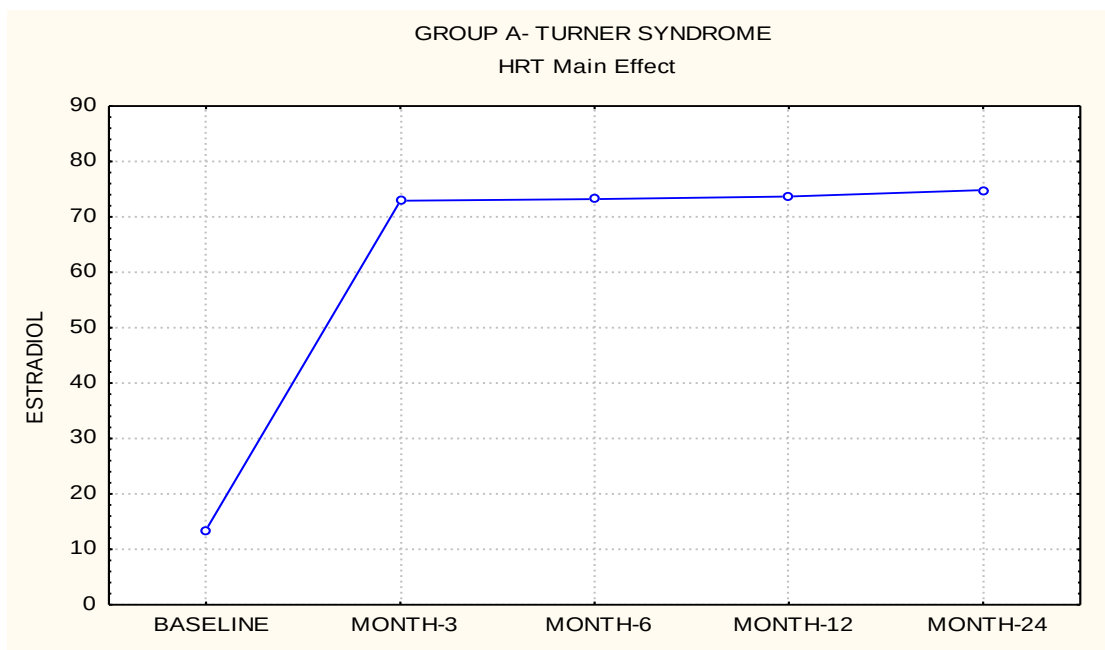
μέτρηση-3: -0.88 $\pm$ 0.38

μέτρηση-6: -0.81 $\pm$ 0.37

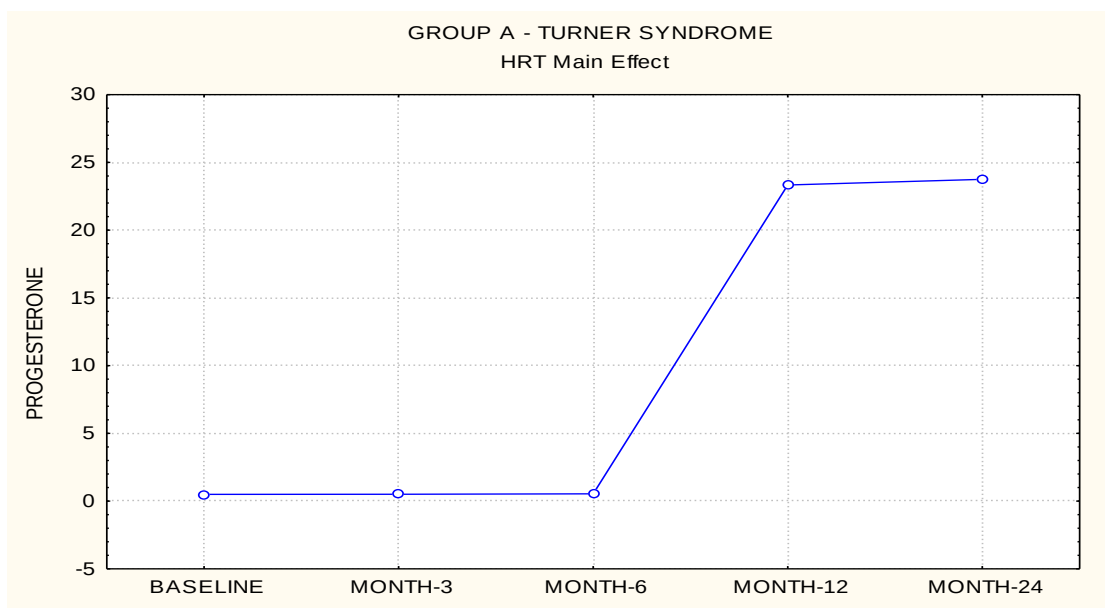
μέτρηση-12: -0.60 $\pm$ 0.29

μέτρηση-24: -0.58 $\pm$ 0.29

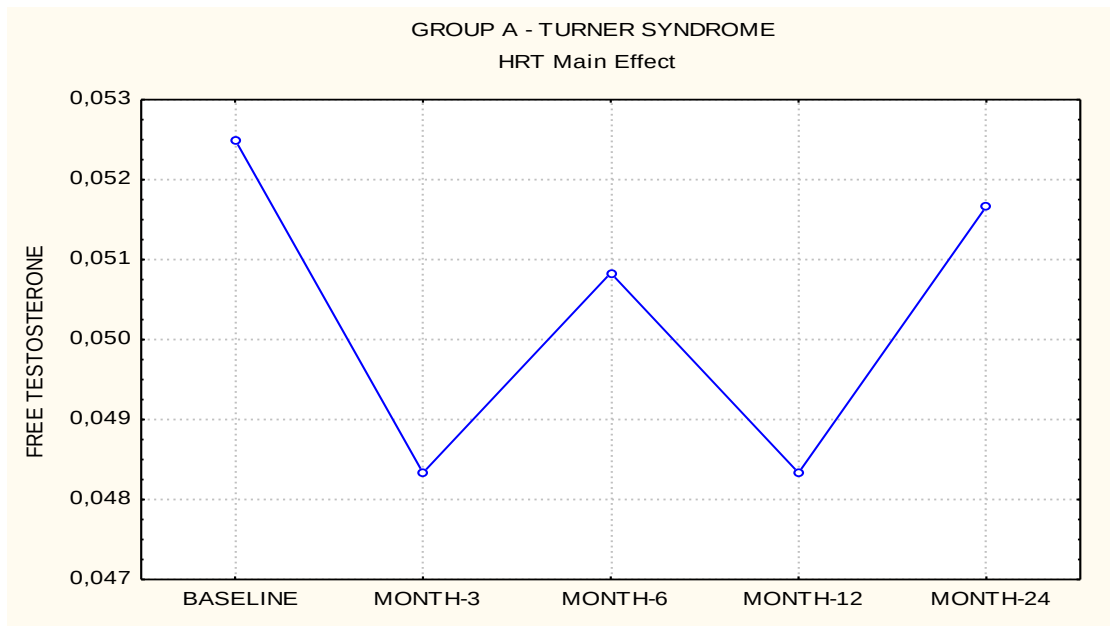
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι η οστική πυκνότητα ολικού ισχίου: κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p=0.002$ για τις μετρήσεις -0 έναντι -3, και $p < 0.001$ για όλες τις υπόλοιπες συγκρίσεις), κατά την μέτρηση-3 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), κατά την μέτρηση-6 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), ενώ τέλος κατά την μέτρηση-12 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά την μέτρηση-24 ($p=0.002$). Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή της οστικής πυκνότητας κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=37.91$, $p<0.0001$)



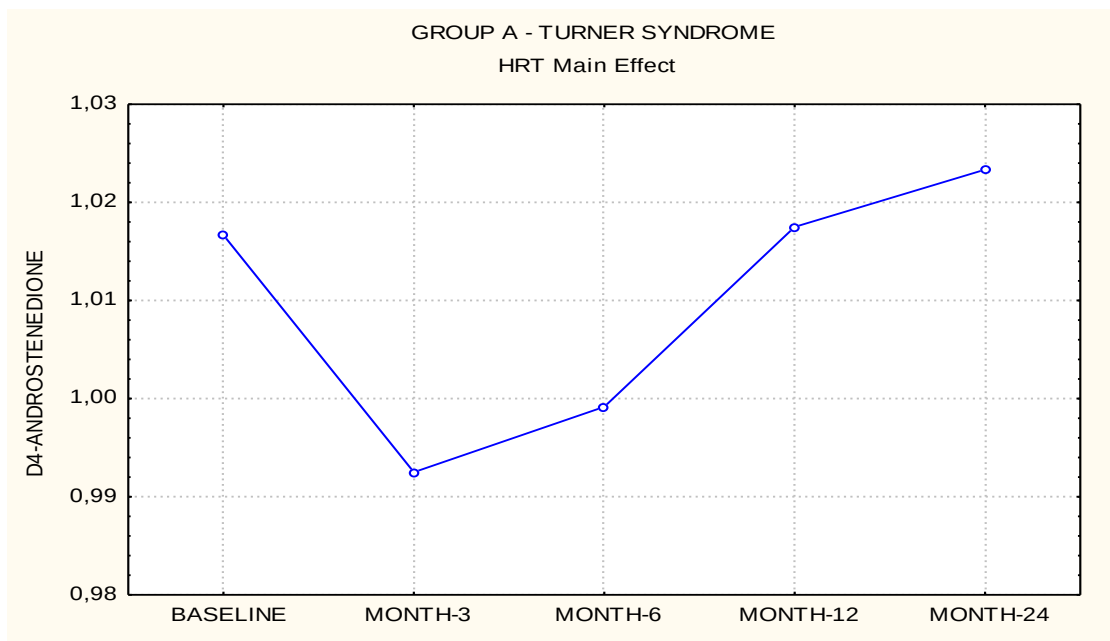
ΕΙΚΟΝΑ 4: Επίπεδα οιστραδιόλης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



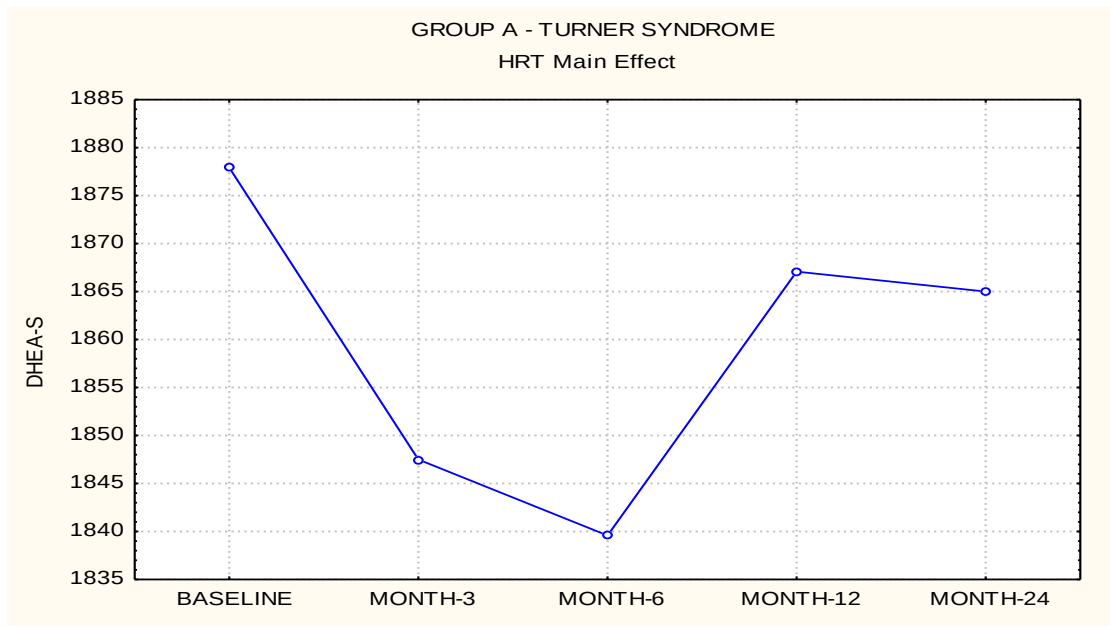
ΕΙΚΟΝΑ 5: Επίπεδα προγεστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



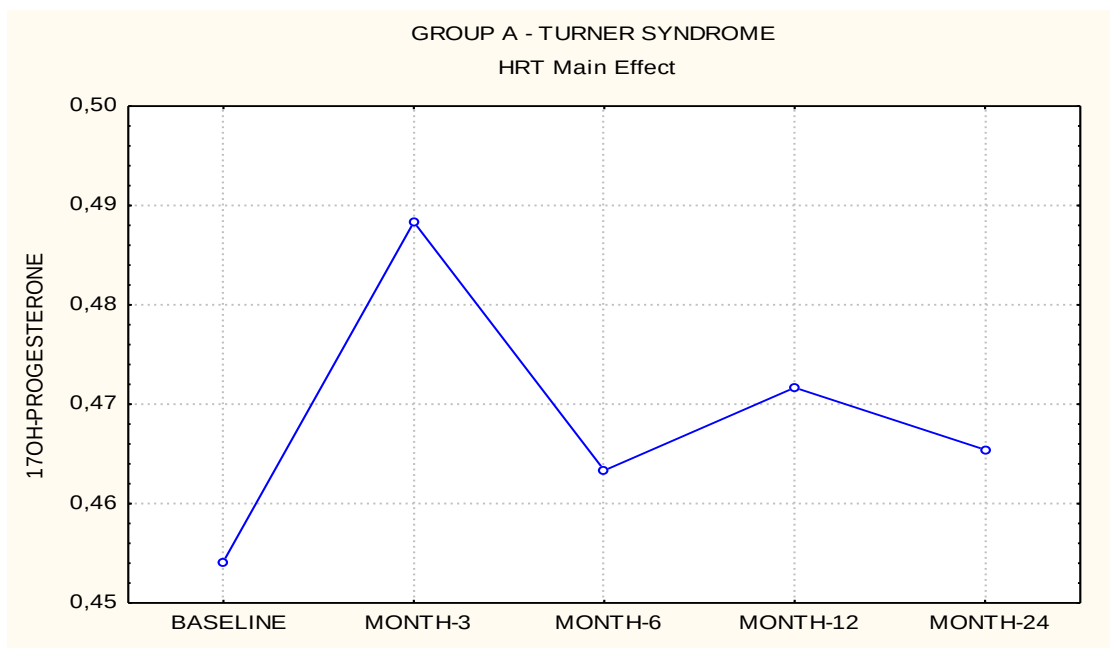
ΕΙΚΟΝΑ 6: Επίπεδα τεστοστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



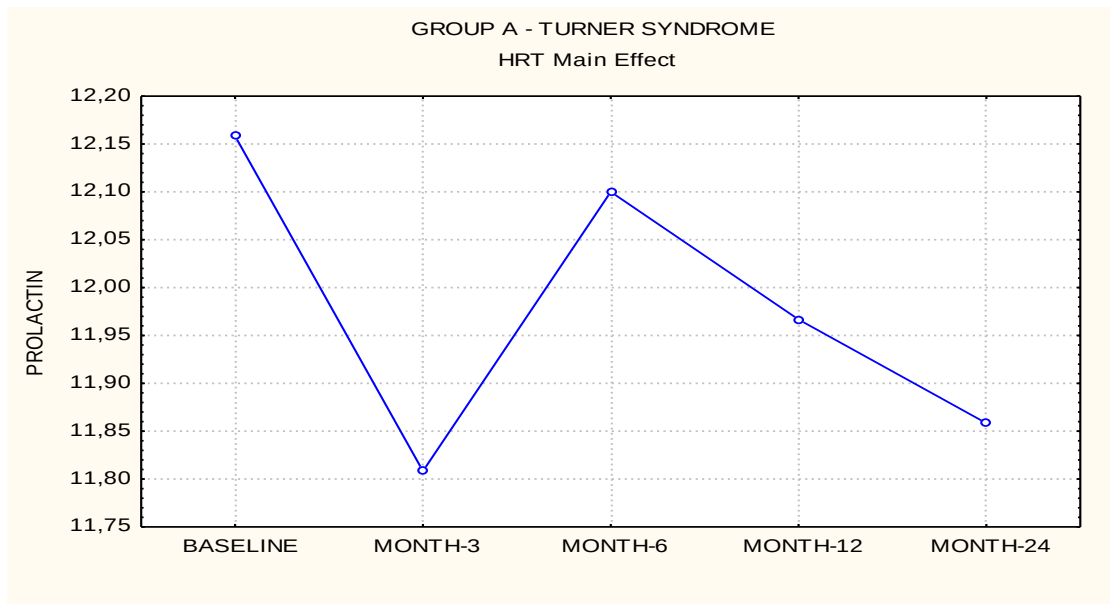
ΕΙΚΟΝΑ 7: Επίπεδα Δ4 ανδροστενεδιόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



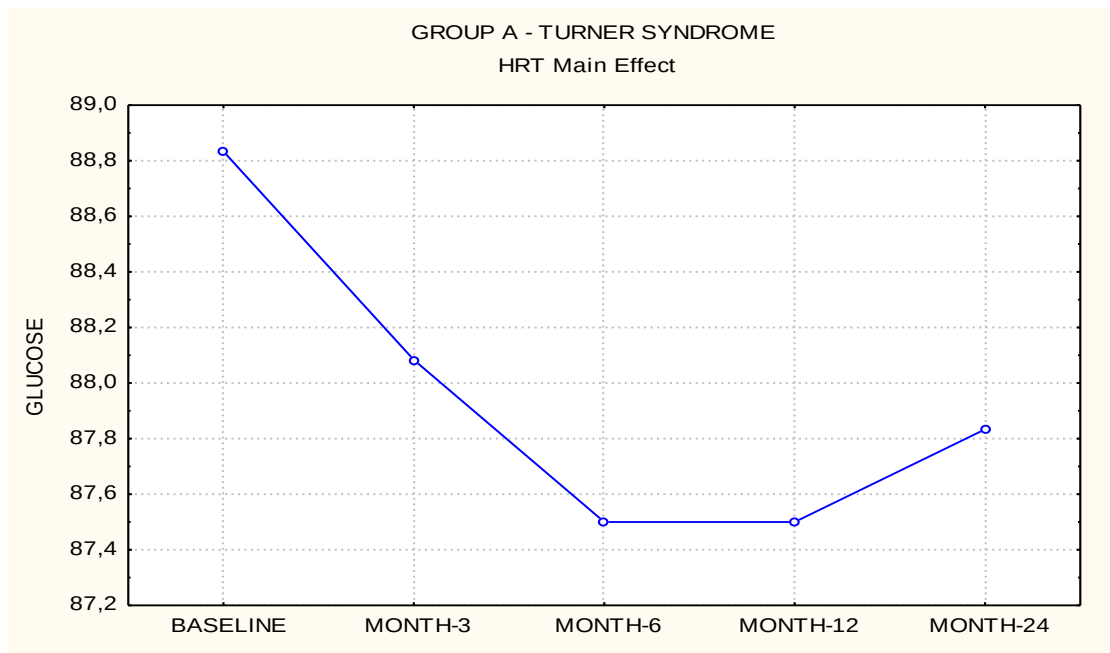
ΕΙΚΟΝΑ 8: Επίπεδα DHEA-S στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



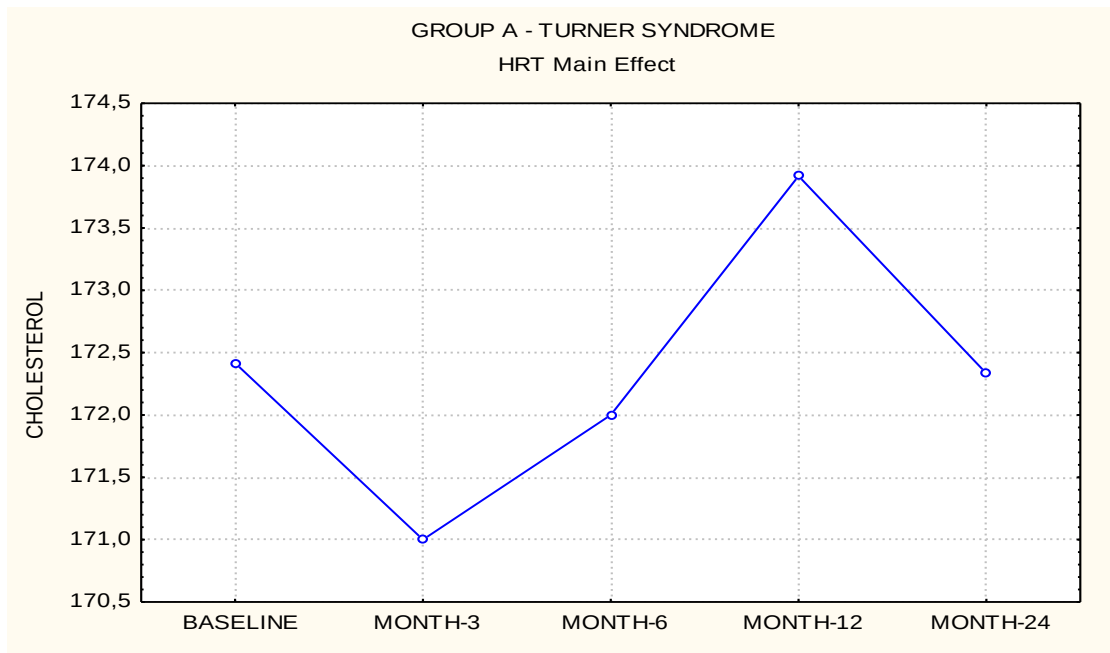
ΕΙΚΟΝΑ 9: Επίπεδα 17OH-προγεστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



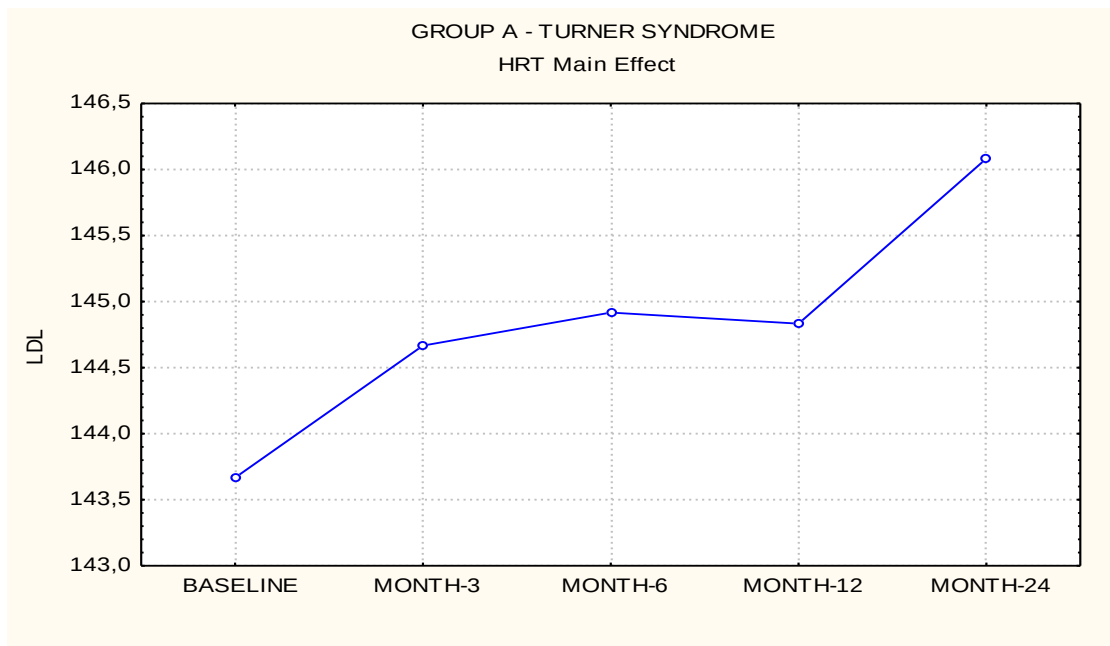
ΕΙΚΟΝΑ 10: Επίπεδα προλακτίνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



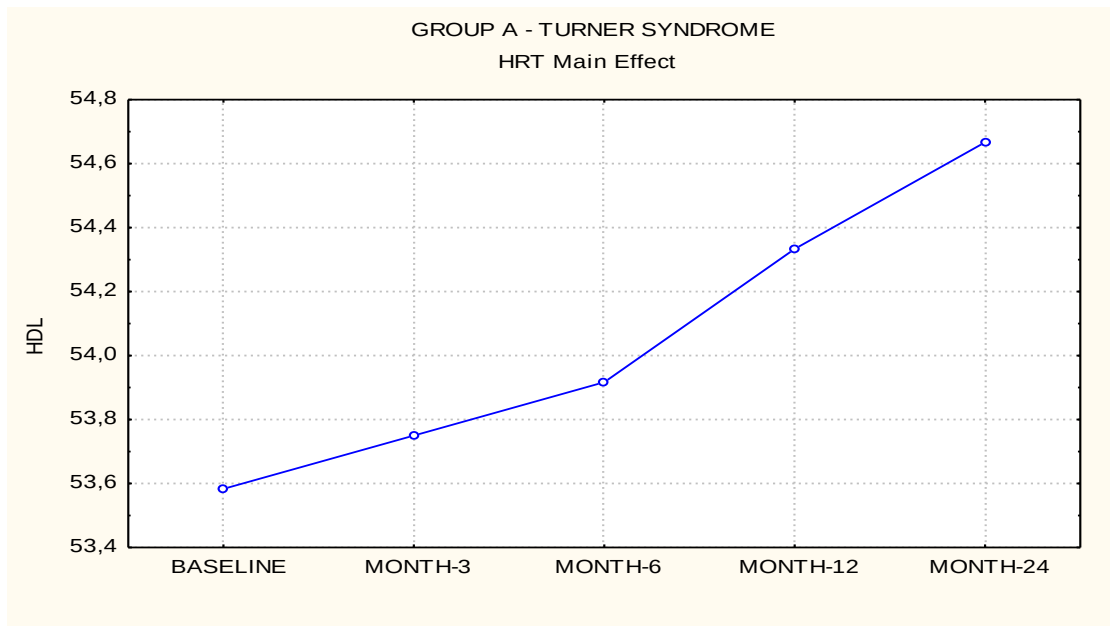
ΕΙΚΟΝΑ 11: Επίπεδα γλυκόζης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



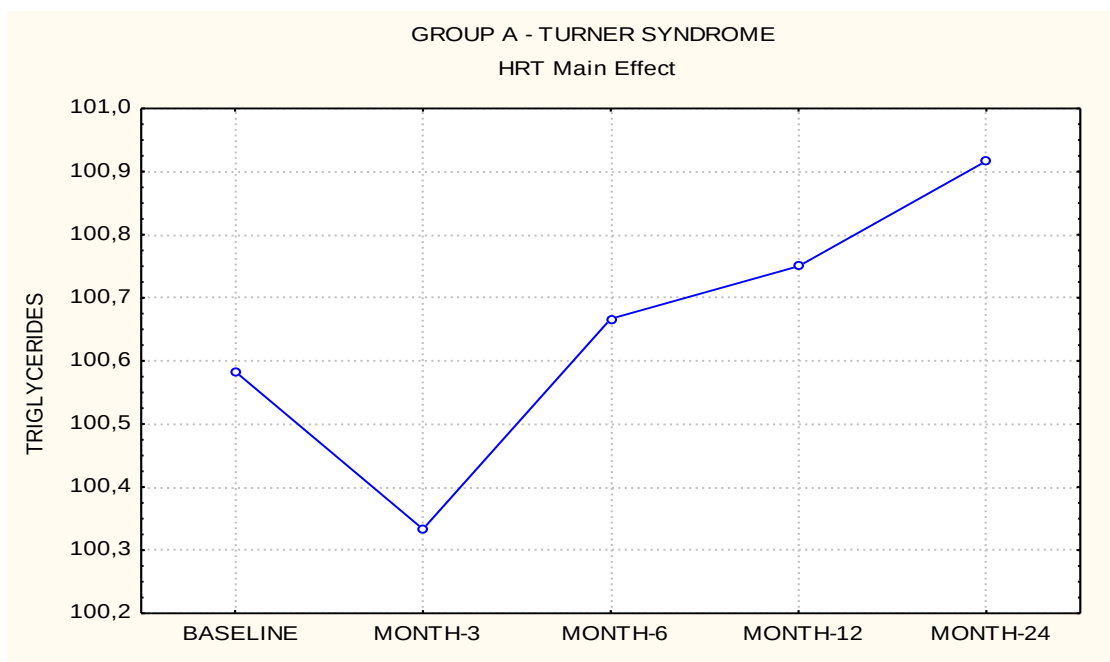
ΕΙΚΟΝΑ 12: Επίπεδα χοληστερόλης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



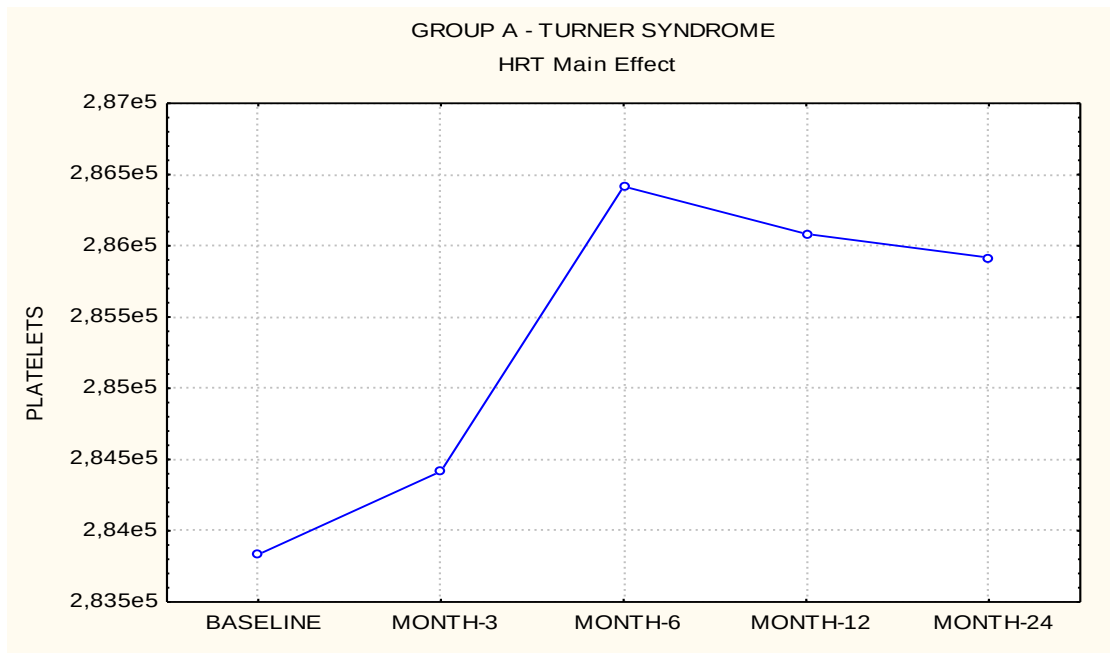
ΕΙΚΟΝΑ 13: Επίπεδα LDL στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



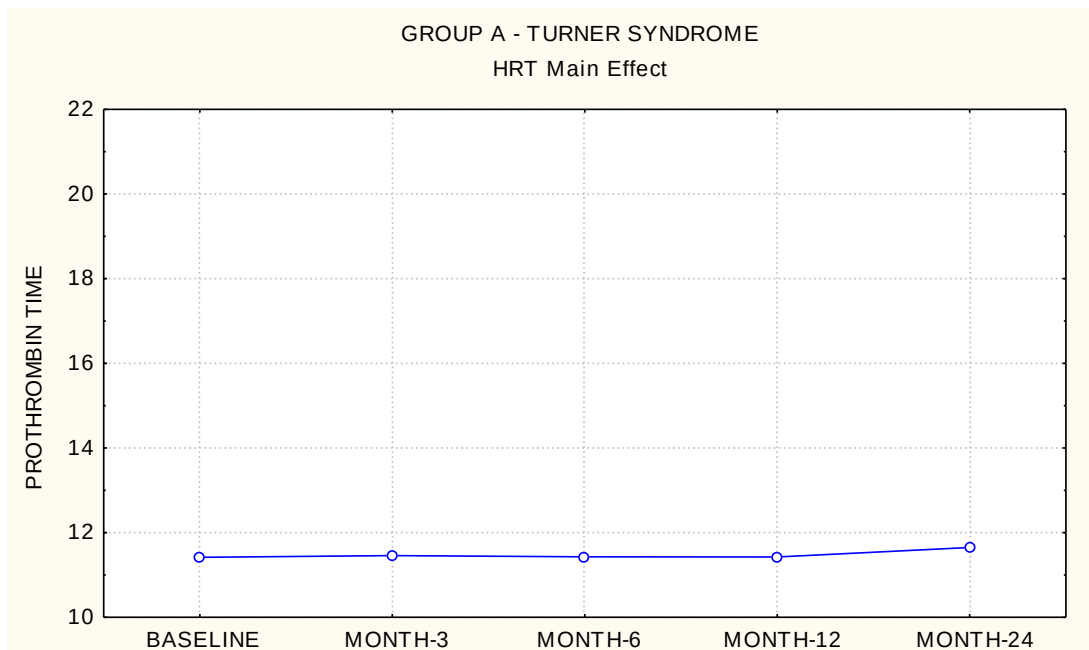
ΕΙΚΟΝΑ 14: Επίπεδα HDL στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



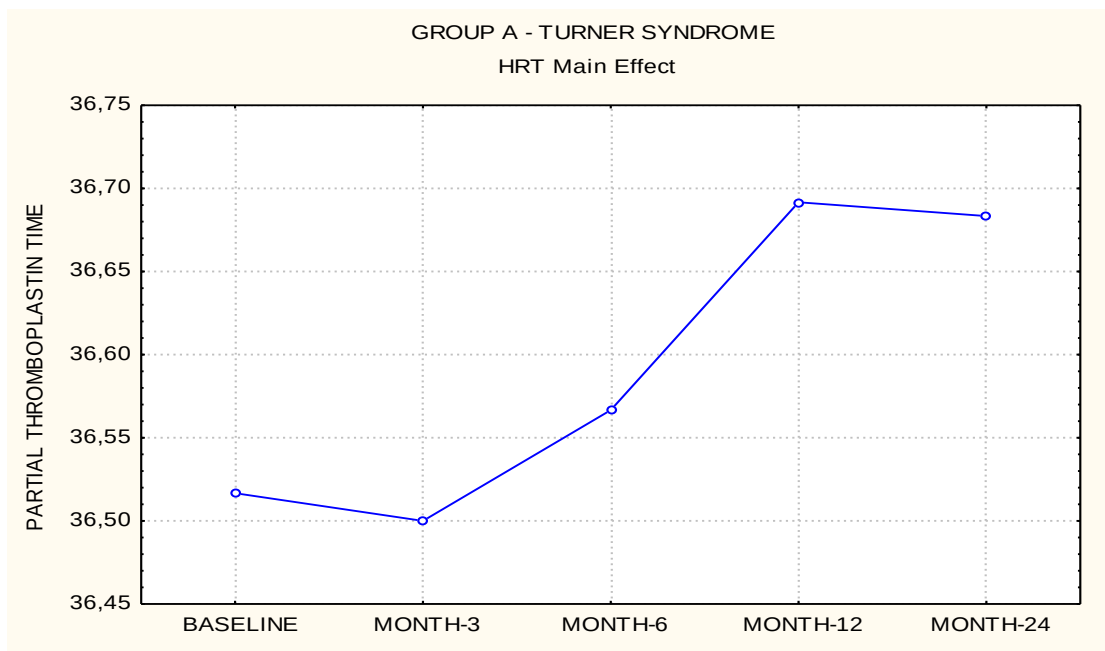
ΕΙΚΟΝΑ 15: Επίπεδα τριγλυκεριδίων στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



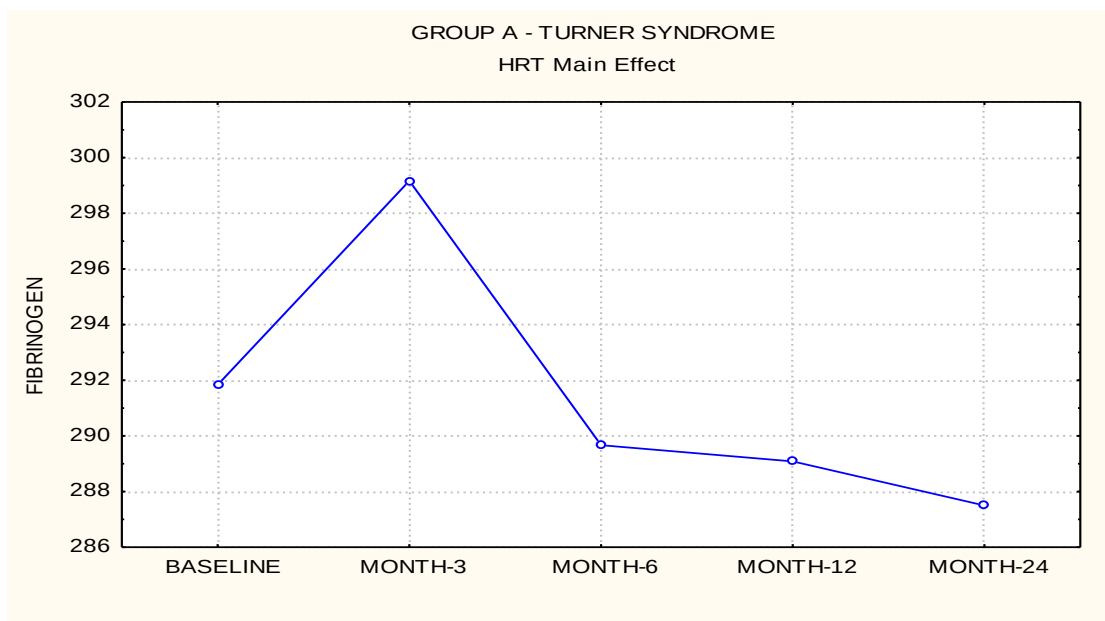
ΕΙΚΟΝΑ 16: Επίπεδα αιμοπεταλίων στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



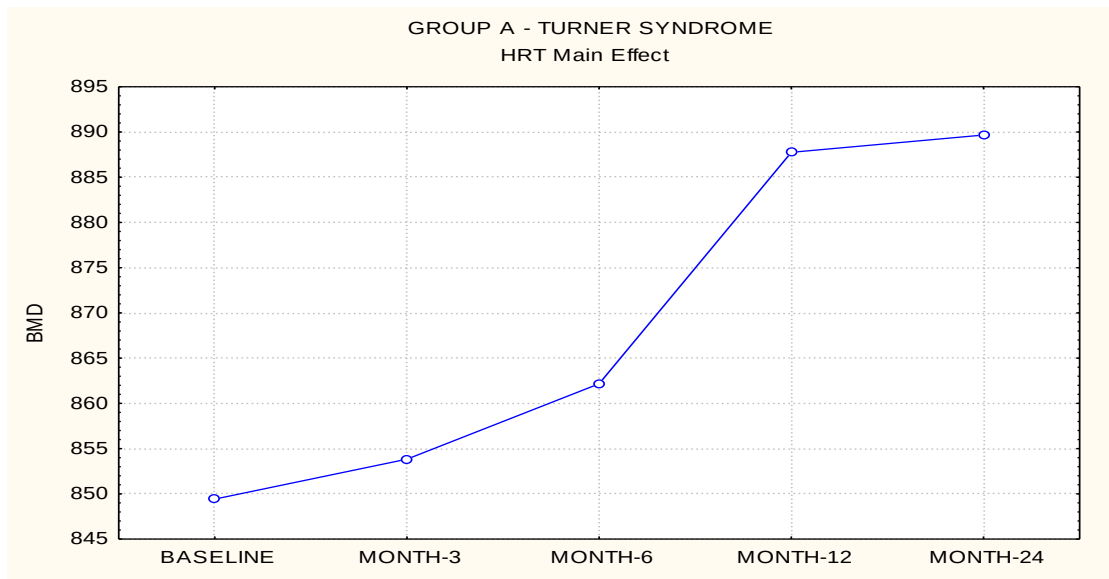
ΕΙΚΟΝΑ 17: Χρόνος προθρομβίνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



ΕΙΚΟΝΑ 18: Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



ΕΙΚΟΝΑ 19: Επίπεδα ινωδογόνου στις ασθενείς με σύνδρομο Turner



ΕΙΚΟΝΑ 20: Μετρήσεις οστικής πυκνότητας στις ασθενείς με σύνδρομο Turner

ΟΜΑΔΑ Β - ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΜΙΓΗ ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ (ΣΥΝΔΡΟΜΟ SWYER)

Όλες οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα Β ξεκίνησαν και ολοκλήρωσαν την φαρμακευτική αγωγή με ορμονική θεραπεία για 24 μήνες σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης. Καμία από τις ασθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκή σχετιζόμενη με την χορηγούμενη θεραπεία κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν με επιτυχία στις προγραμματισμένες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις κατά τις προβλεπόμενες από το πρωτόκολλο 'χρονικές στιγμές', ενώ η μεγίστη απόκλιση που σημειώθηκε από προγραμματισμένη ημερομηνία εξετάσεων ήταν 21 ημέρες (ασθενής 4, εξετάσεις μέτρησης-6).

Η μέση ηλικία $\pm$ σταθερά απόκλιση των ασθενών της ομάδας Α κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν $16,31 \pm 2,13$ έτη με εύρος τιμών (14 – 20, έτη).

Η ανάπτυξη των μαστών εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 – 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 1 (1-2)

μέτρηση-3: 1 (1-2)

μέτρηση-6: 2 (1-2)

μέτρηση-12: 3 (2-3)

μέτρηση 24: 3 (3-5)

Η ανάπτυξη της τρίχωσης του εφηβαίου εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 – 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 2 (2-3)

μέτρηση-3: 2 (2-3)

μέτρηση-6: 3 (2-4)

μέτρηση-12: 4 (4-5)

μέτρηση 24: 5 (4-5)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **FSH** ορού σε mU/ml κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν $49,42 \pm 15,56$

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οιστραδιόλης** ορού σε pg/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 12.07 ± 3.20

μέτρηση-3: 72.88 ± 7.03

μέτρηση-6: 73.06 ± 7.11

μέτρηση-12: 73.46 ± 7.16

μέτρηση 24: 73.81 ± 7.83

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-3 έναντι μετρήσεων -6, -12 και -24, μέτρηση-6 έναντι μετρήσεων -12

και -24, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της οιστραδιόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=1631.65$, $p<0.0001$)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προγεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.42 ± 0.17

μέτρηση-3: 0.44 ± 0.14

μέτρηση-6: 0.45 ± 0.16

μέτρηση-12: 23.52 ± 4.79

μέτρηση 24: 23.95 ± 5.42

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού κατά τις μετρήσεις-0, -3, και -6 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-0 έναντι μετρήσεων -3, και -6, μέτρηση-3 έναντι μέτρησης-6, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προγεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F= 393,29$, $p<0.0001$).

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **ελεύθερης τεστοστερόνης** ορού σε ng/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.04 ± 0.02

μέτρηση-3: 0.05 ± 0.02

μέτρηση-6: 0.04 ± 0.02

μέτρηση-12: 0.05 ± 0.01

μέτρηση 24: 0.05 ± 0.01

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **Δ4- ανδροστενεδιόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.85 ± 0.41

μέτρηση-3: 0.79 ± 0.29

μέτρηση-6: 0.81 ± 0.29

μέτρηση-12: 0.85 ± 0.24

μέτρηση 24: 0.84 ± 0.21

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 2791.58 ± 1504.91

μέτρηση-3: 2717.89 ± 1371.22

μέτρηση-6: 2725.79 ± 1416.08

μέτρηση-12: 2790.52 ± 1439.23

μέτρηση 24: 2801.58 ± 1309.47

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **17-υδροξυπρογεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.86 ± 0.57

μέτρηση-3: 0.83 ± 0.54

μέτρηση-6: 0.85 ± 0.57

μέτρηση-12: 0.89 ± 0.53

μέτρηση 24: 0.86 ± 0.57

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προλακτίνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 8.03 ± 2.59

μέτρηση-3: 7.51 ± 3.12

μέτρηση-6: 7.38 ± 2.96

μέτρηση-12: 7.87 ± 3.23

μέτρηση 24: 7.35 ± 2.53

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προλακτίνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της προλακτίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προλακτίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **γλυκόζης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 85.95 ± 7.40

μέτρηση-3: 85.63 ± 6.94

μέτρηση-6: 86.68 ± 6.92

μέτρηση-12: 86.05 ± 6.87

μέτρηση 24: 85.95 ± 4.51

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 173.58 ± 9.39

μέτρηση-3: 175.42 ± 11.61

μέτρηση-6: 173.84 ± 9.01

μέτρηση-12: 177.16 ± 9.82

μέτρηση 24: 173.42 ± 11.55

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)** σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 145.05 ± 8.89

μέτρηση-3: 147.26 ± 7.96

μέτρηση-6: 146.84 ± 7.14

μέτρηση-12: 148.58 ± 7.41

μέτρηση 24: 147.79 ± 7.53

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της LDL δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της LDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (HDL)** σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 45.73 ± 2.76

μέτρηση-3: 46.21 ± 2.46

μέτρηση-6: 46.26 ± 2.40

μέτρηση-12: 46.11 ± 2.47

μέτρηση 24: 45.95 ± 2.17

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της HDL δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της HDL. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της HDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **τριγλυκεριδίων**, σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 96.84 ± 30.83

μέτρηση-3: 97.47 ± 30.56

μέτρηση-6: 97.21 ± 30.59

μέτρηση-12: 97.316 ± 30.59

μέτρηση 24: 97.21 ± 30.83

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **αιμοπεταλίων** αίματος, κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 305842.10 ± 78113.35

μέτρηση-3: 303473.70 ± 77227.92

μέτρηση-6: 304421.10 ± 76244.72

μέτρηση-12: 304105.30 ± 75590.19

μέτρηση 24: 304684.20 ± 77593.71

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χρόνου προθρομβίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 11.68 ± 0.86

μέτρηση-3: 11.71 ± 0.72

μέτρηση-6: 11.62 ± 0.75

μέτρηση-12: 11.55 ± 0.78

μέτρηση 24: 11.59 ± 0.77

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος προθρομβίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 36.87 ± 3.92

μέτρηση-3: 36.86 ± 3.76

μέτρηση-6: 36.86 ± 3.89

μέτρηση-12: 36.75 ± 3.93

μέτρηση 24: 36.65 ± 3.86

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **ινωδογόνου** αίματος σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 298.10 ± 37.70

μέτρηση-3: 296.05 ± 37.75

μέτρηση-6: 296.89 ± 36.19

μέτρηση-12: 297.21 ± 35.91

μέτρηση 24: 298.42 ± 36.82

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αίματος δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό

σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα του ινωδογόνου. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων του ινωδογόνου κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οστικής πυκνότητας** ολικού ισχίου σε mg/cm² κατά τις καθορισμένες 'χρονικές στιγμές' ήταν:

μέτρηση-0: 873.84 $\pm$ 56.10

μέτρηση-3: 876.74 $\pm$ 55.95

μέτρηση-6: 882.05 $\pm$ 54.64

μέτρηση-12: 896.37 $\pm$ 49.48

μέτρηση-24: 900.10 $\pm$ 48.73

Οι έξι εκ των 19 ασθενών της ομάδας Β παρουσίαζαν οστεοπενία κατά την αρχική μέτρηση της οστικής πυκνότητάς τους, ενώ καμία εκ των ασθενών δεν παρουσίαζε τιμές οστεοπόρωσης. Η κατάσταση οστεοπενίας βελτιώθηκε σταδιακά αλλά παρέμεινε μέχρι και την μέτρηση-6 για τις πέντε εκ των ασθενών και μέχρι και την μέτρηση-12 για την μία εκ των ασθενών, ενώ στην συνέχεια η οστική πυκνότητα εισήλθε σε φυσιολογικές τιμές z-score μέχρι το τέλος της μελέτης (μετρήσεις-12, και -24). Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **z-score** ολικού ισχίου κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: -0.72 $\pm$ 0.47

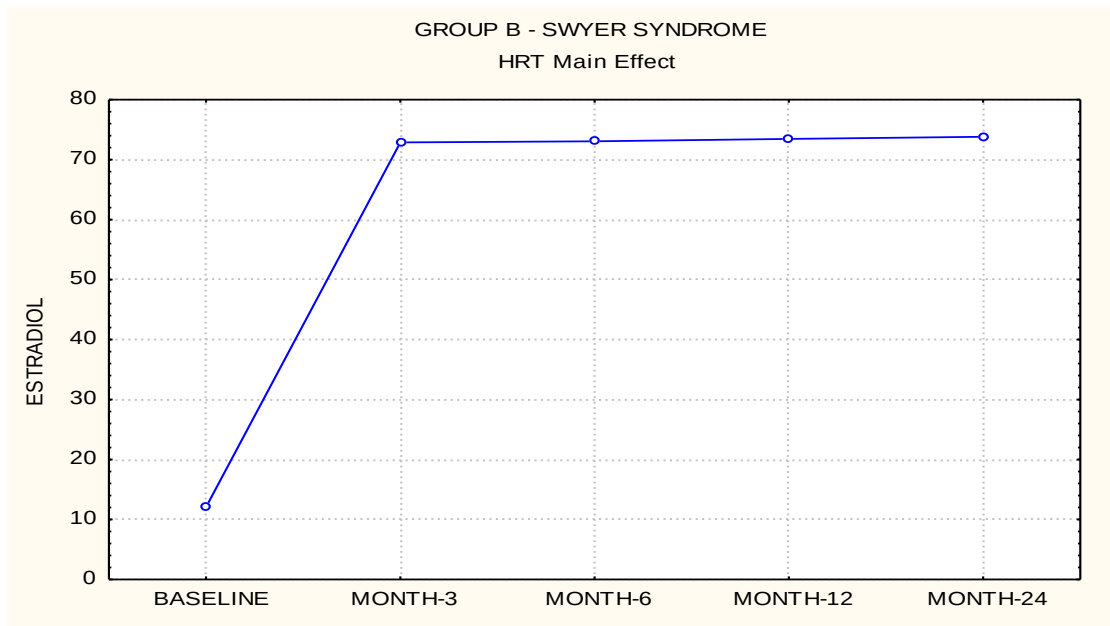
μέτρηση-3: -0.69 $\pm$ 0.47

μέτρηση-6: -0.65 $\pm$ 0.45

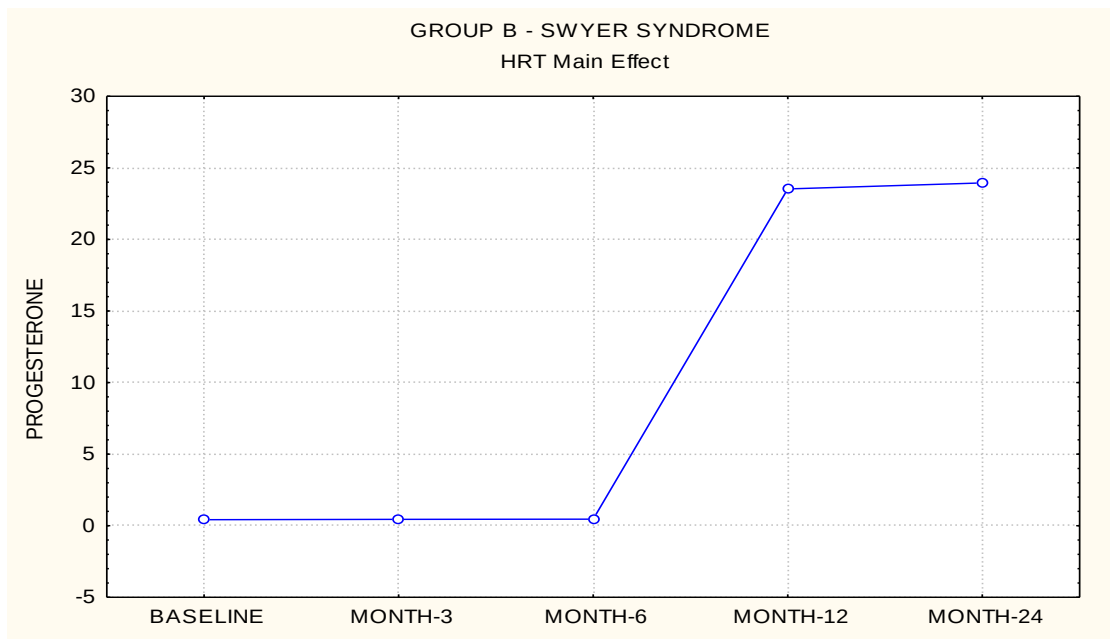
μέτρηση-12: -0.53 $\pm$ 0.41

μέτρηση-24: -0.49 $\pm$ 0.41

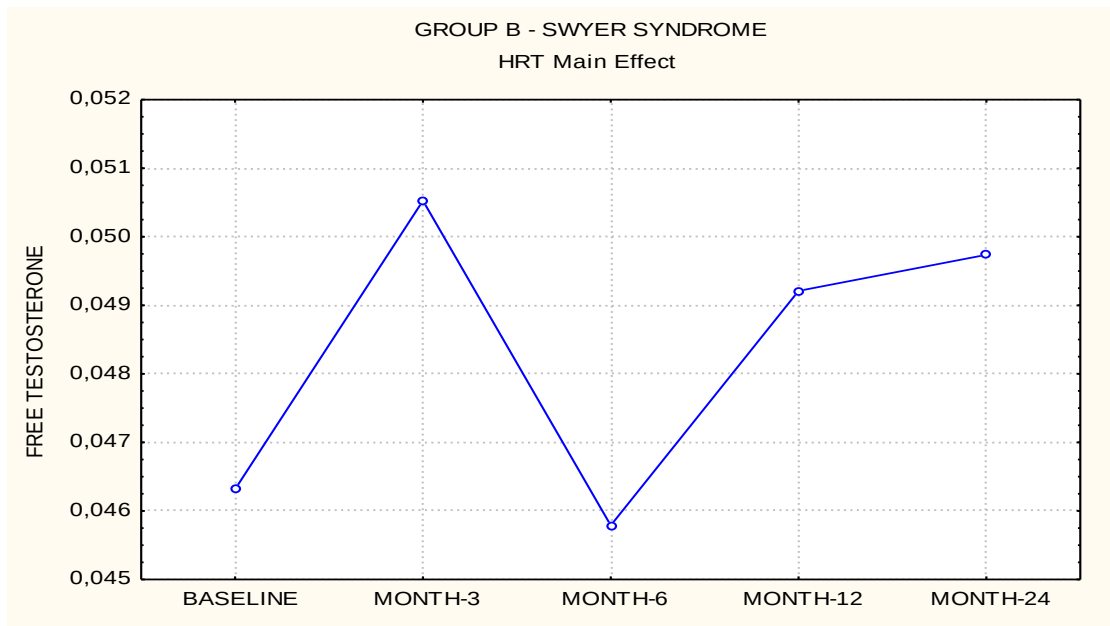
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι η οστική πυκνότητα ολικού ισχίου: κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), κατά την μέτρηση-3 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), κατά την μέτρηση-6 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), ενώ τέλος κατά την μέτρηση-12 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά την μέτρηση-24 ($p < 0.001$). Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή της οστικής πυκνότητας κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F = 36.56$, $p < 0.0001$)



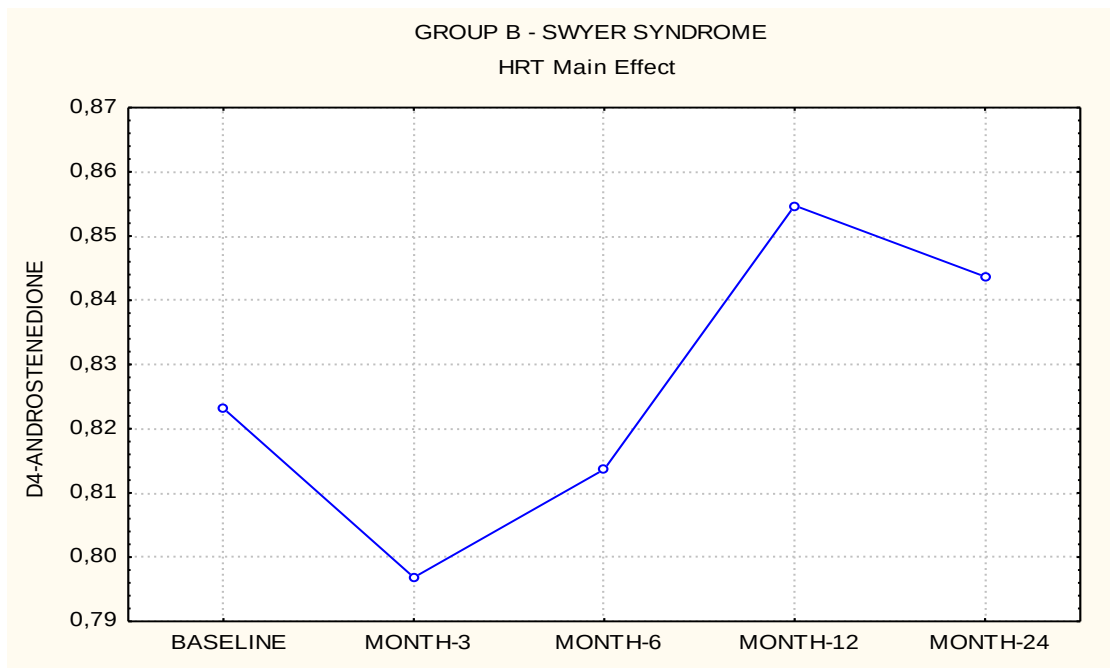
ΕΙΚΟΝΑ 21: Επίπεδα οιστραδιόλης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



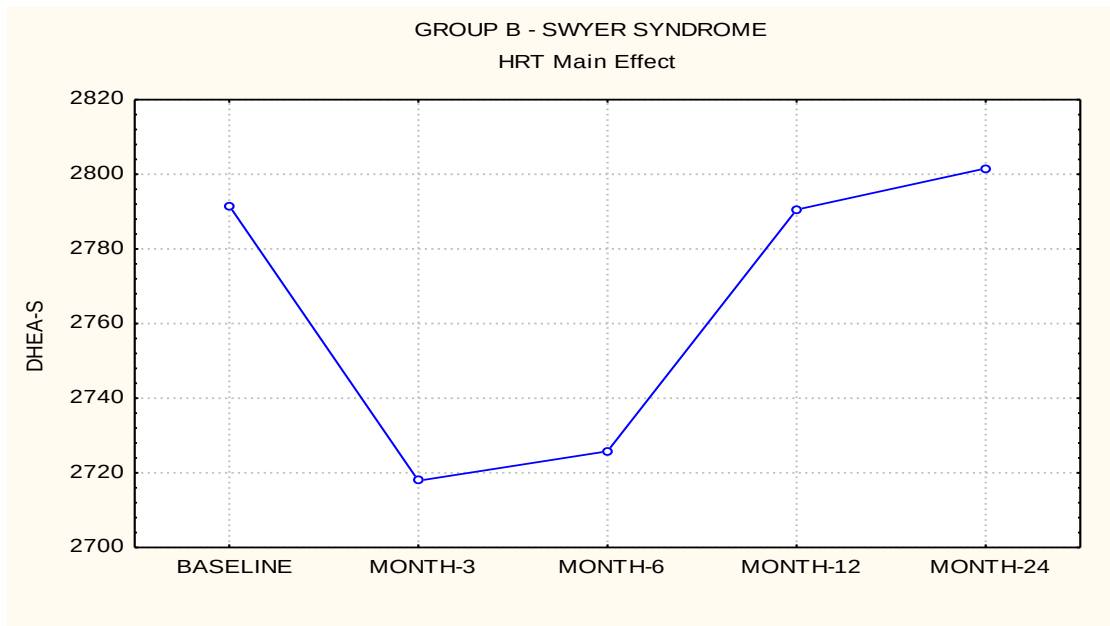
ΕΙΚΟΝΑ 22: Επίπεδα προγεστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



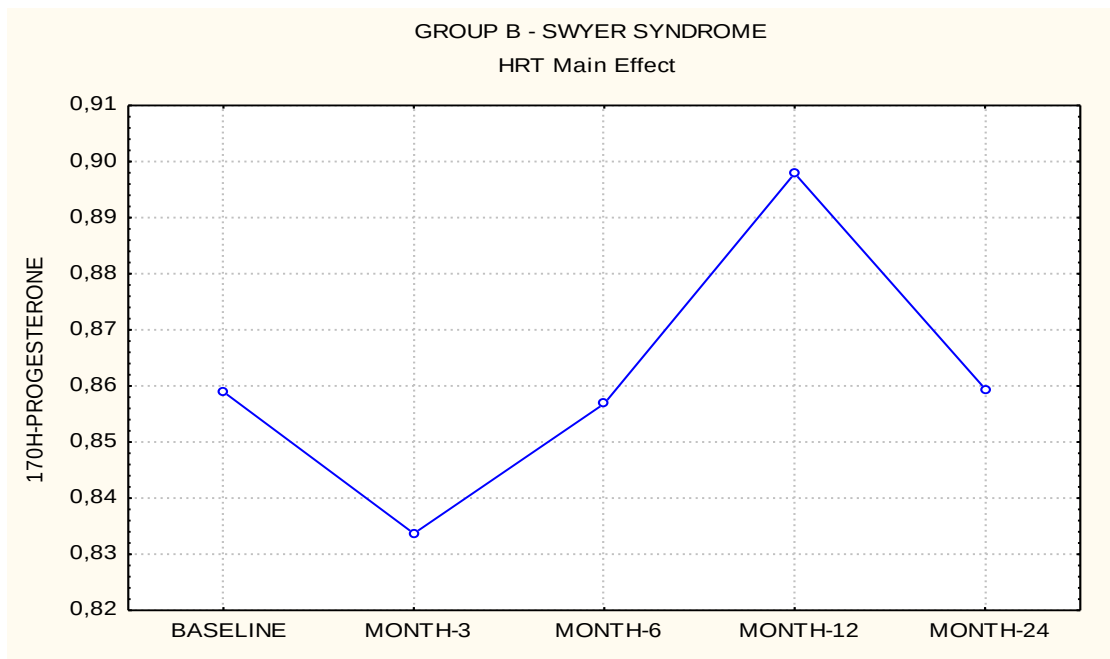
ΕΙΚΟΝΑ 23: Επίπεδα τεστοστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



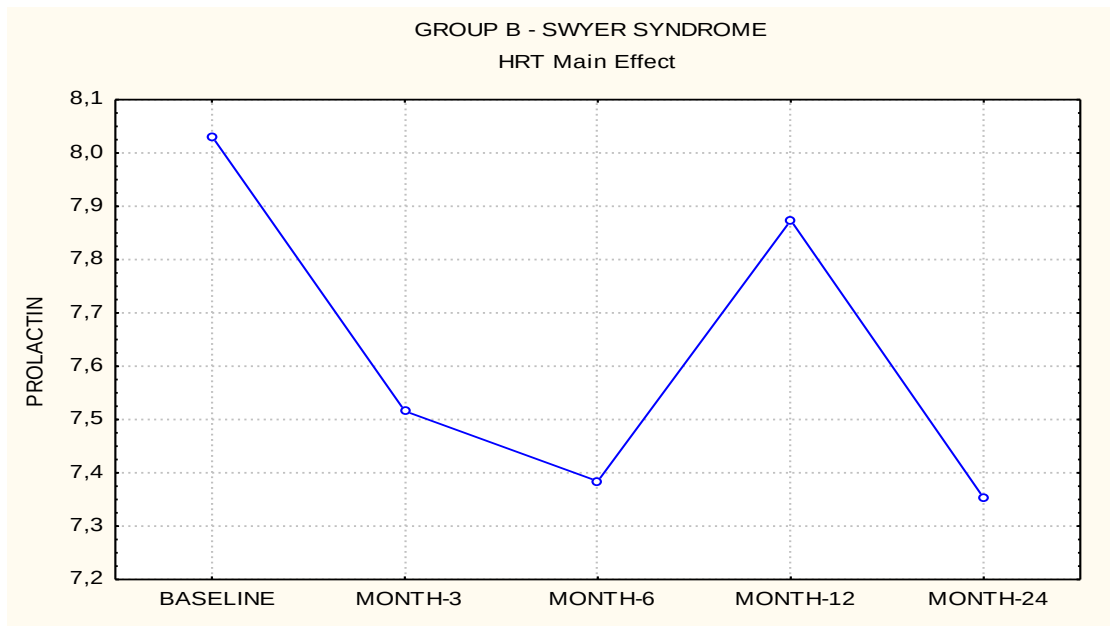
ΕΙΚΟΝΑ 24: Επίπεδα Δ4-ανδροστενεδιόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



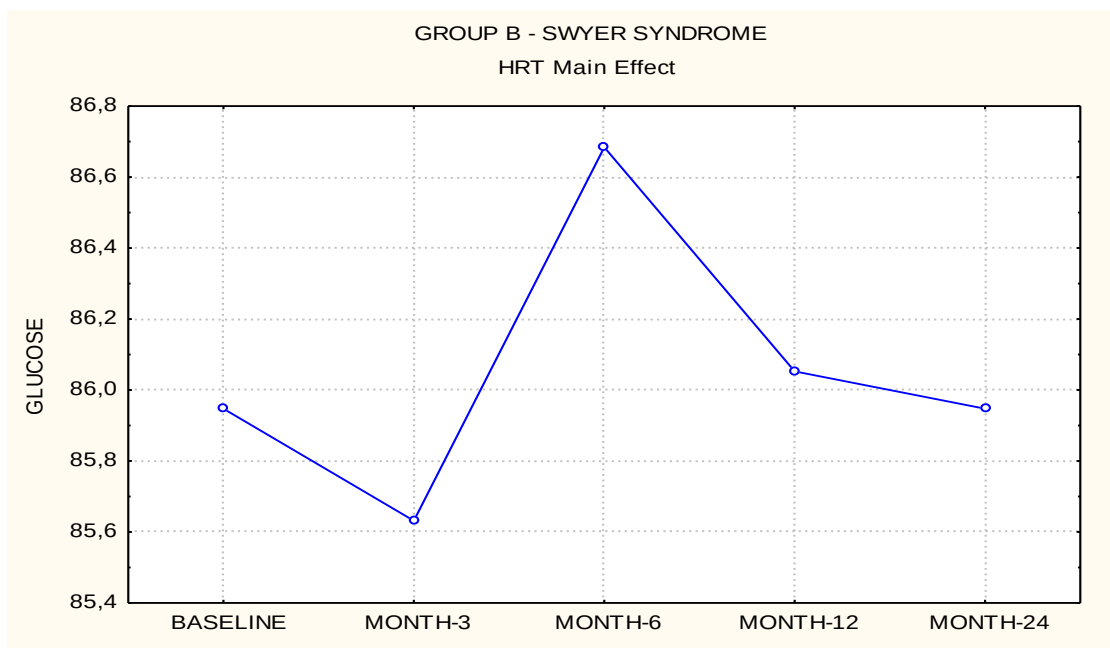
ΕΙΚΟΝΑ 25: Επίπεδα DHEAS στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



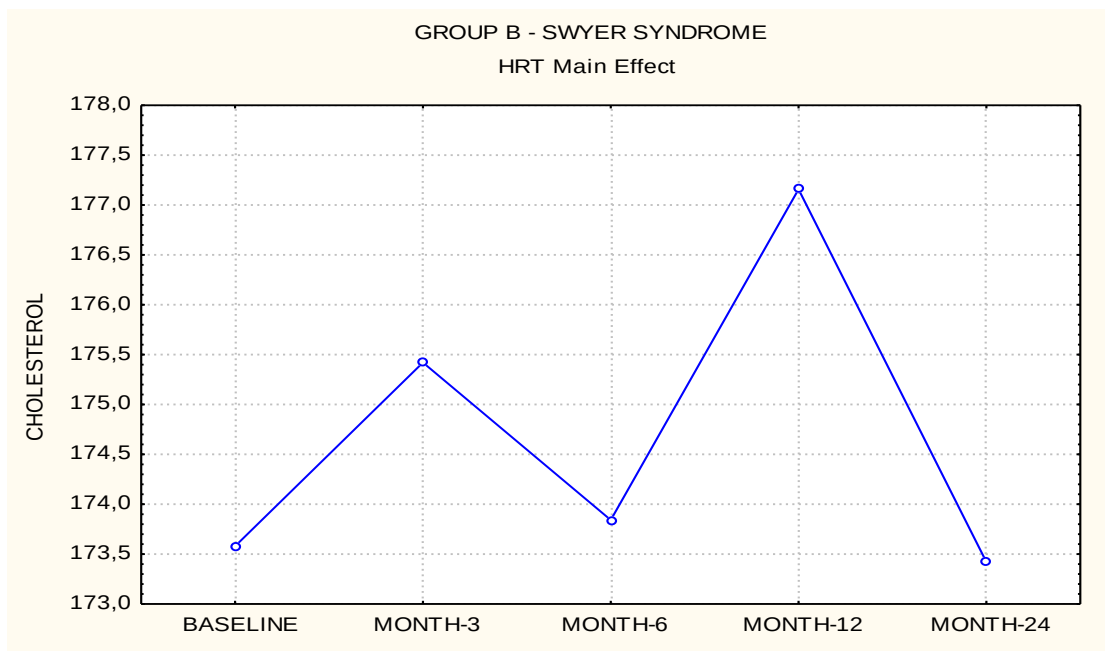
ΕΙΚΟΝΑ 26: Επίπεδα 17 OH προγεστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



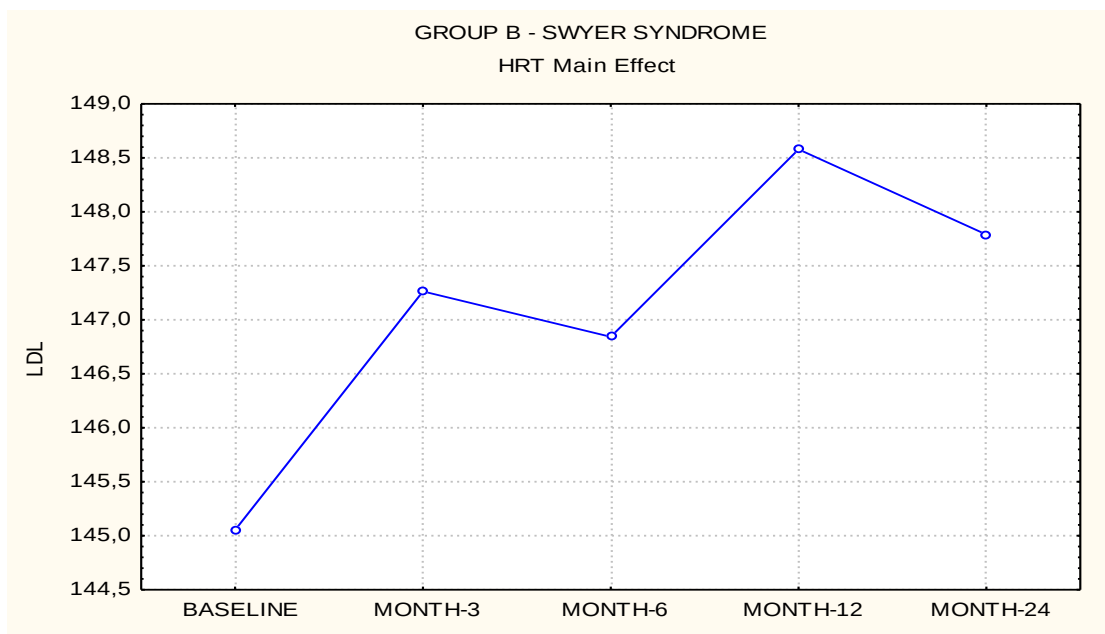
ΕΙΚΟΝΑ 27: Επίπεδα προλακτίνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



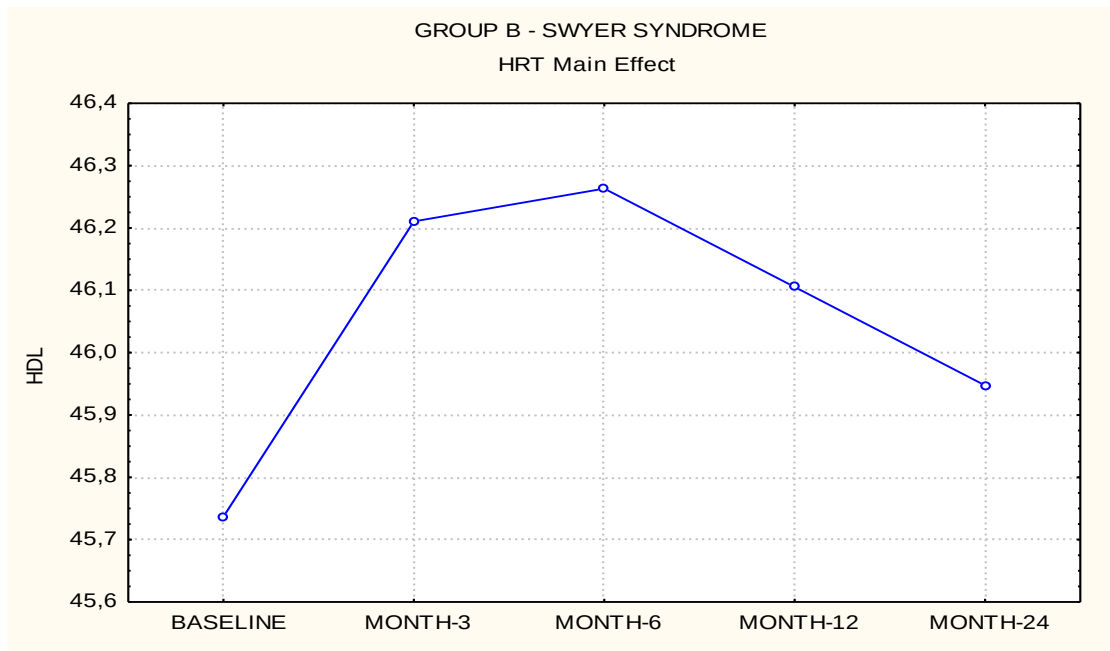
ΕΙΚΟΝΑ 28: Επίπεδα γλυκόζης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



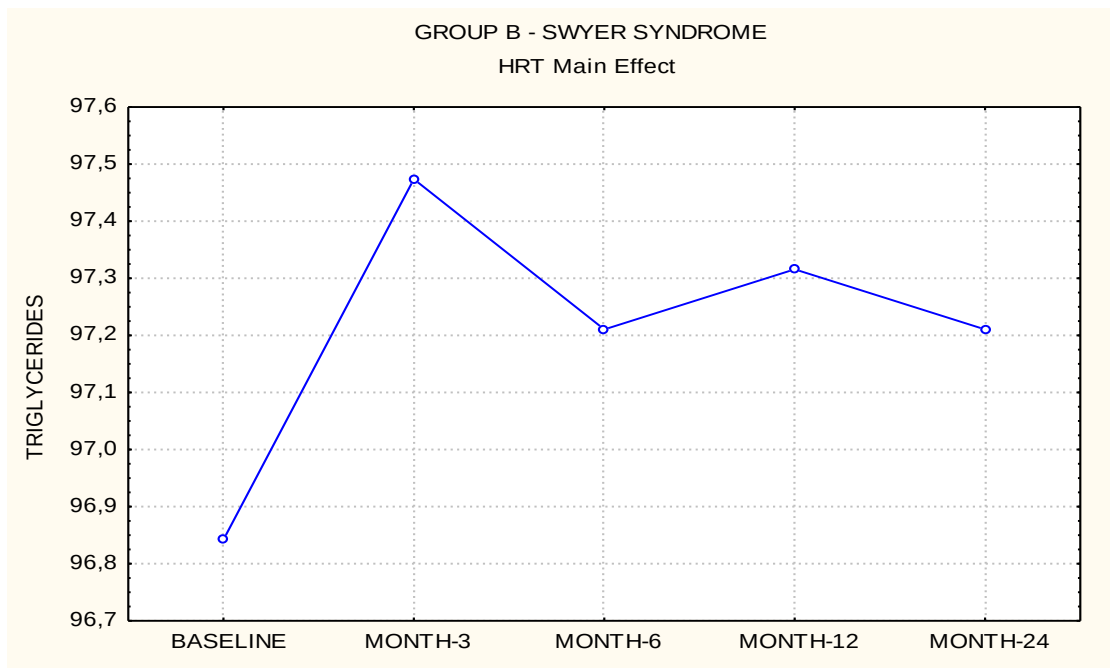
ΕΙΚΟΝΑ 29: Επίπεδα χοληστερόλης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



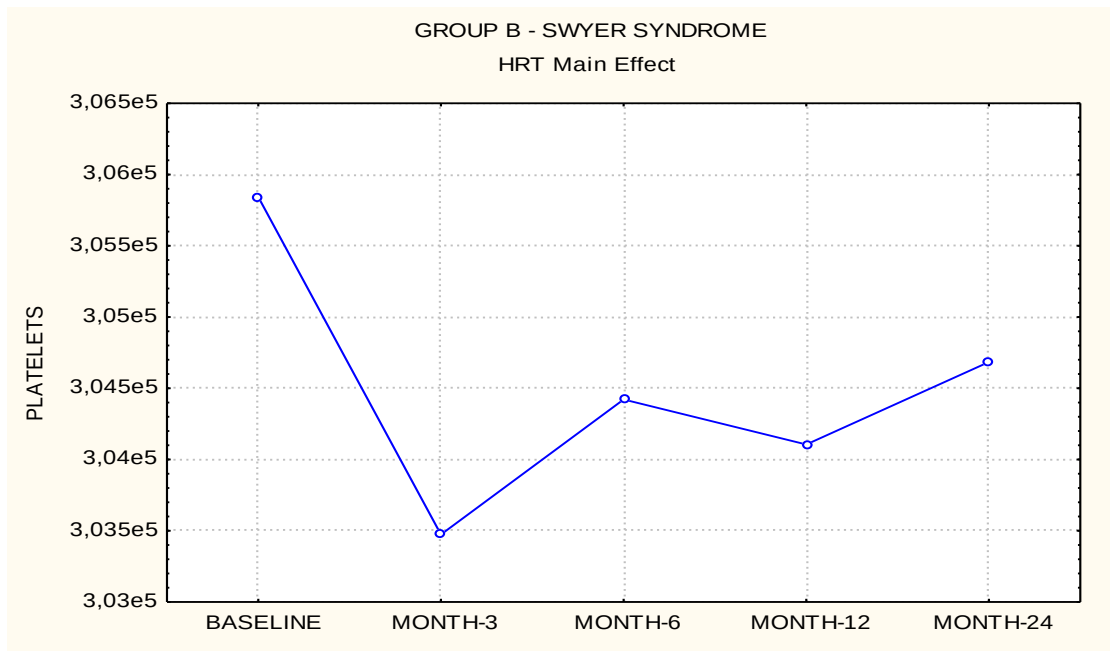
ΕΙΚΟΝΑ 30: Επίπεδα LDL στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



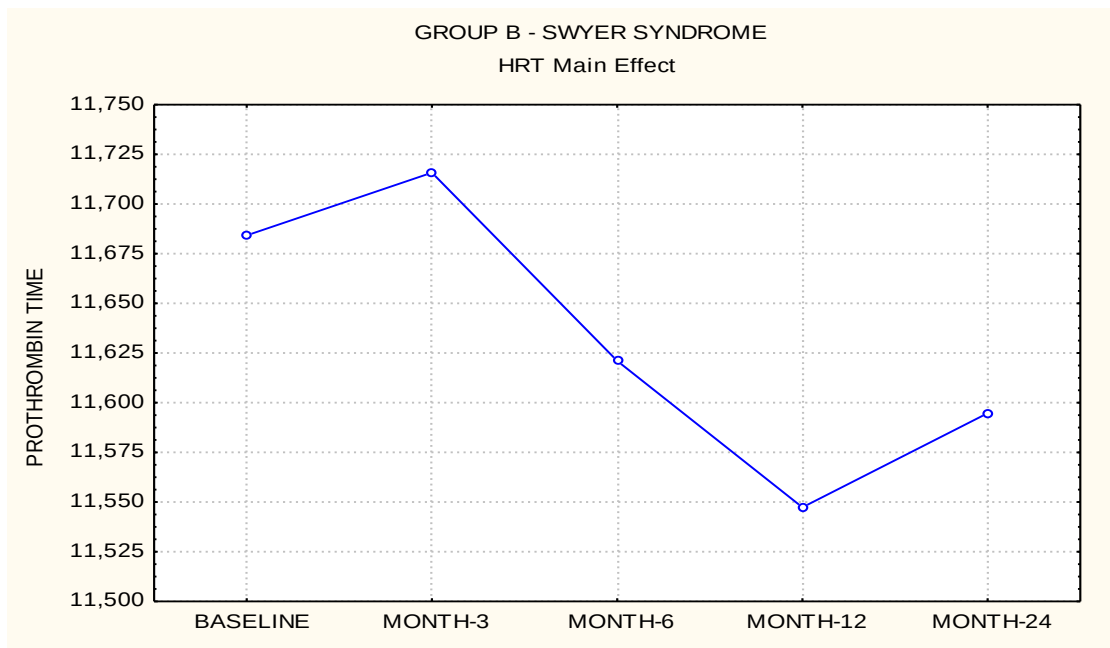
ΕΙΚΟΝΑ 31: Επίπεδα HDL στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



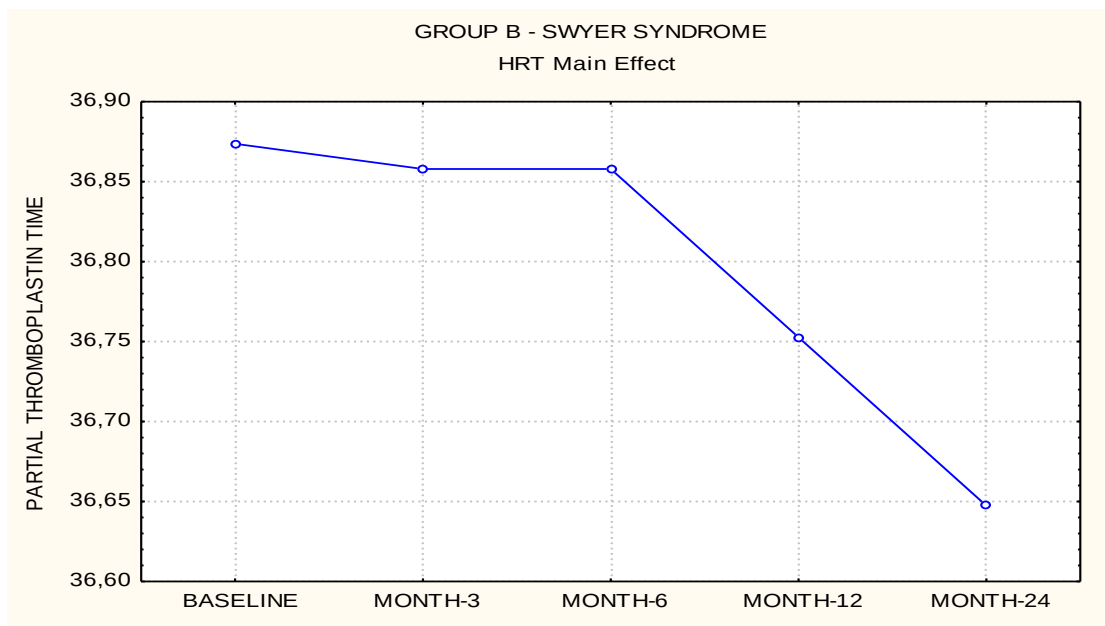
ΕΙΚΟΝΑ 32: Επίπεδα τριγλυκεριδίων στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



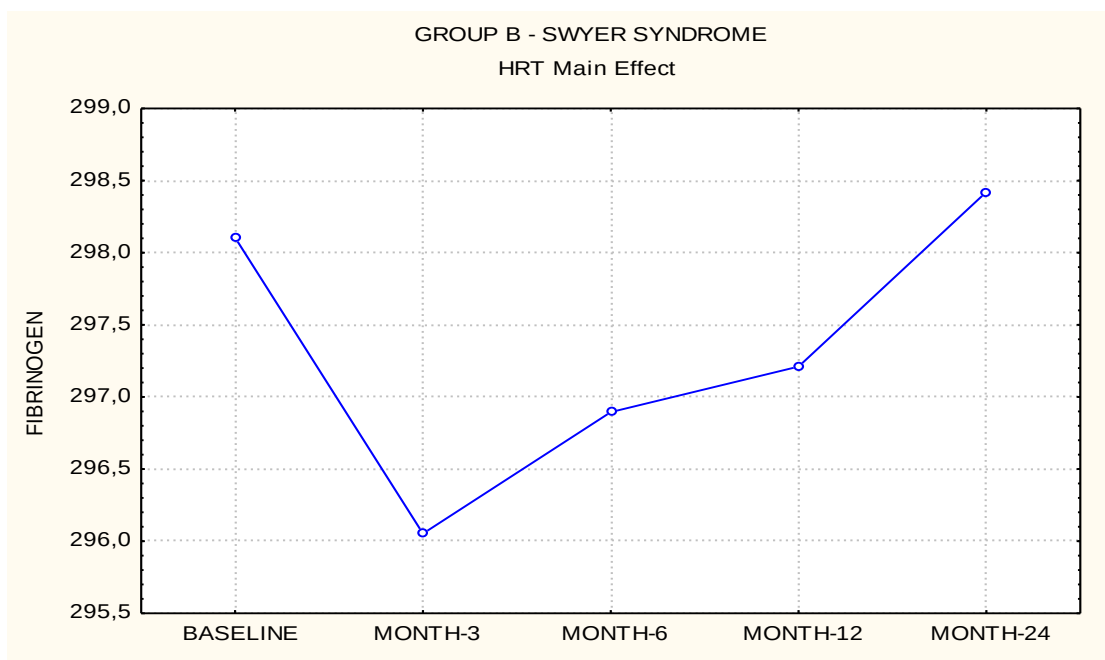
ΕΙΚΟΝΑ 33: Επίπεδα αιμοπεταλίων στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



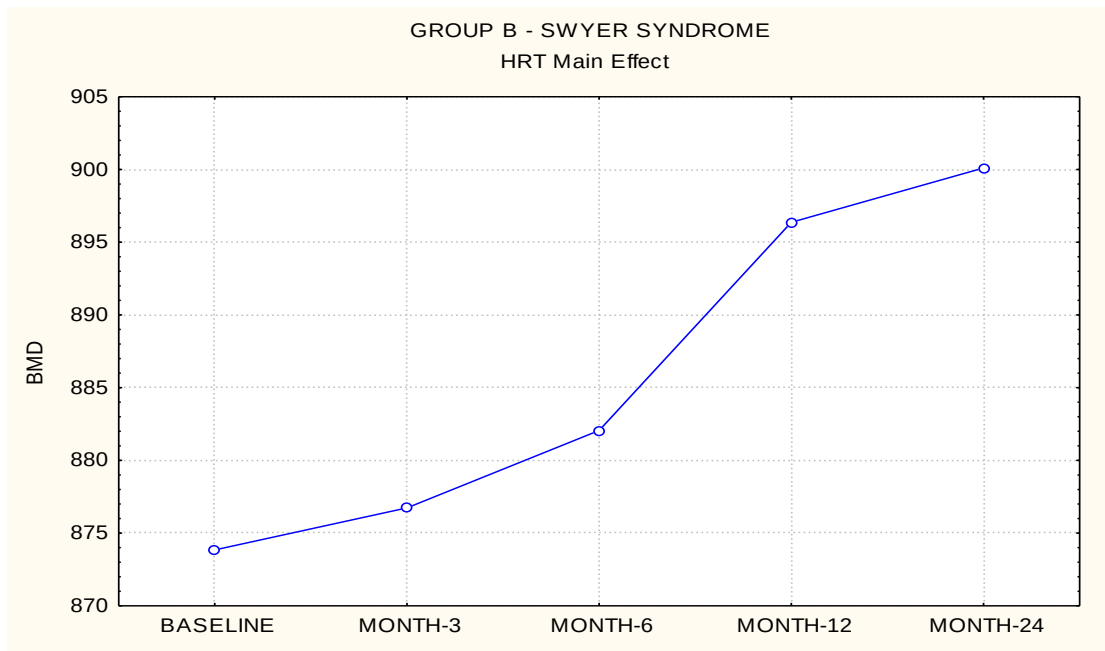
ΕΙΚΟΝΑ 34: Χρόνος προθρομβίνης στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



EIKONA 35: Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης ασθενείς με σύνδρομο Swyer



EIKONA 36: Επίπεδα ινωδογόνου στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer



ΕΙΚΟΝΑ 37: Μέτρηση οστικής πυκνότητας στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer

ΟΜΑΔΑ Γ - ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ 46ΧΥ

Όλες οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα Γ ξεκίνησαν και ολοκλήρωσαν την φαρμακευτική αγωγή με συνδυασμένη ορμονική θεραπεία για 24 μήνες. Καμία από τις ασθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκή σχετιζόμενη με την χορηγούμενη θεραπεία κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν με επιτυχία στις προγραμματισμένες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις κατά τις προβλεπόμενες από το πρωτόκολλο 'χρονικές στιγμές', ενώ η μεγίστη απόκλιση που σημειώθηκε από προγραμματισμένη ημερομηνία εξετάσεων ήταν 22 ημέρες (ασθενής 2, εξετάσεις μέτρησης-24).

Η μέση ηλικία $\pm$ σταθερά απόκλιση των ασθενών της ομάδας Γ κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 17.56 ± 1.81 έτη με εύρος τιμών (14 - 20, έτη).

Η ανάπτυξη των μαστών εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 - 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 5 (4-5)

μέτρηση-3: 5 (4-5)

μέτρηση-6: 5 (4-5)

μέτρηση-12: 5 (5-5)

μέτρηση 24: 5 (5-5)

Η ανάπτυξη της τρίχωσης του εφηβαίου εκφρασμένη σε διάμεση τιμή και εύρος τιμών με βάση την σταδιοποίηση κατά Tanner (στάδια 1 - 5), είχε ως εξής:

μέτρηση-0: 5 (5-5)

μέτρηση-3: 5 (5-5)

μέτρηση-6: 5 (5-5)

μέτρηση-12: 5 (5-5)

μέτρηση 24: 5 (5-5)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **FSH** ορού σε mU/ml κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 64.00 ± 16.26

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οιστραδιόλης** ορού σε pg/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 11.56 ± 2.46

μέτρηση-3: 76.21 ± 11.89

μέτρηση-6: 77.11 ± 10.91

μέτρηση-12: 78.44 ± 11.45

μέτρηση 24: 76.11 ± 11.68

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-3 έναντι μετρήσεων -6, -12 και -24, μέτρηση-6 έναντι μετρήσεων -12

και -24, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της οιστραδιόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=291.09$, $p<0.0001$)

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προγεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 2.02 ± 0.77

μέτρηση-3: 27.44 ± 6.38

μέτρηση-6: 27.00 ± 5.79

μέτρηση-12: 27.55 ± 6.91

μέτρηση 24: 27.89 ± 5.55

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις (μέτρηση-3 έναντι μετρήσεων -6, -12 και -24, μέτρηση-6 έναντι μετρήσεων -12 και -24, και μέτρηση-12 έναντι μέτρησης -24) δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προγεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=136.83$, $p<0.0001$).

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **ελεύθερης τεστοστερόνης** ορού σε ng/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.14 ± 0.06

μέτρηση-3: 0.12 ± 0.05

μέτρηση-6: 0.14 ± 0.04

μέτρηση-12: 0.15 ± 0.06

μέτρηση 24: 0.14 ± 0.06

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **$\Delta 4$ -ανδροστενεδιόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.82 ± 0.37

μέτρηση-3: 0.92 ± 0.38

μέτρηση-6: 0.90 ± 0.31

μέτρηση-12: 0.80 ± 0.22

μέτρηση 24: 0.81 ± 0.28

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της $\Delta 4$ -ανδροστενεδιόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της $\Delta 4$ -ανδροστενεδιόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 2040.00 ± 1280.98

μέτρηση-3: 1999.89 ± 1219.17

μέτρηση-6: 2000.00 ± 1261.82

μέτρηση-12: 2017.22 ± 1251.79

μέτρηση 24: 2007.78 ± 1246.49

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **17-υδροξυπρογεστερόνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 0.67 ± 0.28

μέτρηση-3: 0.66 ± 0.29

μέτρηση-6: 0.66 ± 0.27

μέτρηση-12: 0.65 ± 0.28

μέτρηση 24: 0.70 ± 0.28

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **προλακτίνης** ορού σε ng/ml κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 13.32 ± 4.22

μέτρηση-3: 13.09 ± 4.01

μέτρηση-6: 13.13 ± 3.71

μέτρηση-12: 13.22 ± 3.92

μέτρηση 24: 13.18 ± 4.17

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της προλακτίνης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της προλακτίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της προλακτίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **γλυκόζης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 86.33 ± 7.02

μέτρηση-3: 85.78 ± 6.12

μέτρηση-6: 86.33 ± 6.24

μέτρηση-12: 86.67 ± 6.46

μέτρηση 24: 85.78 ± 7.89

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης κατά

τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης** ορού σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 155.00 ± 21.04

μέτρηση-3: 153.44 ± 21.67

μέτρηση-6: 154.89 ± 22.05

μέτρηση-12: 154.22 ± 21.65

μέτρηση 24: 153.55 ± 20.98

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)** σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 137.67 ± 5.87

μέτρηση-3: 137.55 ± 6.15

μέτρηση-6: 137.11 ± 6.45

μέτρηση-12: 136.55 ± 4.93

μέτρηση 24: 137.11 ± 5.97

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της LDL δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της LDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χοληστερόλης ορού συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (HDL)** σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 57.22 ± 5.02

μέτρηση-3: 57.89 ± 4.96

μέτρηση-6: 57.67 ± 4.39

μέτρηση-12: 57.78 ± 4.84

μέτρηση 24: 57.77 ± 4.76

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα της HDL δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της HDL. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων της HDL κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **τριγλυκεριδίων**, σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 95.78 ± 22.69

μέτρηση-3: 96.00 ± 24.30

μέτρηση-6: 96.33 ± 22.29

μέτρηση-12: 96.33 ± 22.29

μέτρηση 24: 96.44 ± 22.74

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'.

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση των **αιμοπεταλίων** αίματος, κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 264666.70 ± 71300.42

μέτρηση-3: 262555.60 ± 70528.56

μέτρηση-6: 262888.90 ± 69427.02

μέτρηση-12: 262555.60 ± 71596.28

μέτρηση 24: 263111.11 ± 72581.75

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του αριθμού των

αιμοπεταλίων κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **χρόνου προθρομβίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 11.79 ± 0.69

μέτρηση-3: 11.80 ± 0.73

μέτρηση-6: 11.80 ± 0.63

μέτρηση-12: 11.81 ± 0.72

μέτρηση 24: 11.73 ± 0.68

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος προθρομβίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης** αίματος σε δευτερόλεπτα κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 37.43 ± 4.38

μέτρηση-3: 37.16 ± 4.35

μέτρηση-6: 37.11 ± 4.37

μέτρηση-12: 37.39 ± 4.31

μέτρηση 24: 37.30 ± 4.38

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης αίματος δεν μεταβλήθηκε κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **ινωδογόνου** αίματος σε mg/dl κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 342.55 ± 60.78

μέτρηση-3: 340.00 ± 58.49

μέτρηση-6: 340.22 ± 59.19

μέτρηση-12: 340.33 ± 57.59

μέτρηση 24: 341.67 ± 59.95

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αίματος δεν μεταβλήθηκαν κατά στατιστικώς σημαντικό βαθμό σε ουδεμία από τις πραγματοποιηθείσες μετρήσεις. Η χορήγηση δηλαδή της ορμονικής θεραπείας δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα του ινωδογόνου. Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συνολική μεταβολή των επιπέδων του ινωδογόνου κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία'

Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση της **οστικής πυκνότητας** ολικού ισχίου σε mg/cm² κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: 950.89 ± 47.93

μέτρηση-3: 952 ± 47.34

μέτρηση-6: 954.22 ± 44.49

μέτρηση-12: 958.22 ± 42.02

μέτρηση-24: 960.44 ± 39.25

Η μία εκ των 9 ασθενών της ομάδας Γ παρουσίαζε οριακά οστεοπενία κατά την αρχική μέτρηση της οστικής πυκνότητάς της, ενώ καμία εκ των ασθενών δεν παρουσίαζε τιμές οστεοπόρωσης. Η κατάσταση οστεοπενίας βελτιώθηκε αλλά παρέμεινε μέχρι και την μέτρηση-3 για την εν λόγω ασθενή, ενώ στην συνέχεια η οστική πυκνότητα εισήλθε σε φυσιολογικές τιμές z-score μέχρι το τέλος της μελέτης (μετρήσεις-6, -12, και -24). Η μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλιση του **z-score** ολικού ισχίου κατά τις καθορισμένες χρονικές στιγμές ήταν:

μέτρηση-0: -0.07 ± 0.39

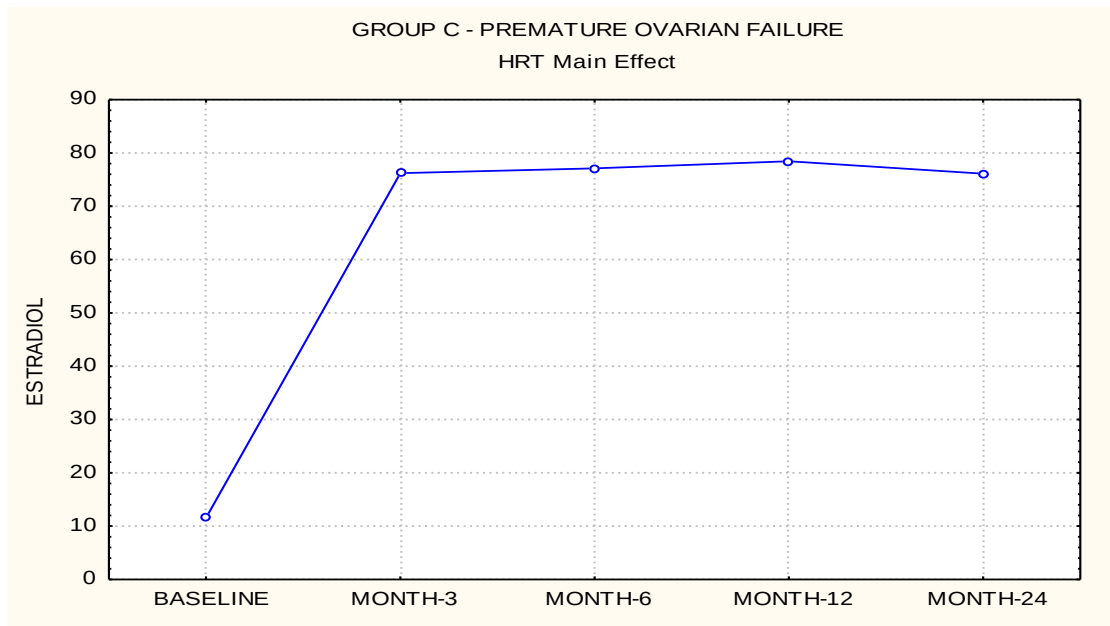
μέτρηση-3: -0.06 ± 0.39

μέτρηση-6: -0.05 ± 0.37

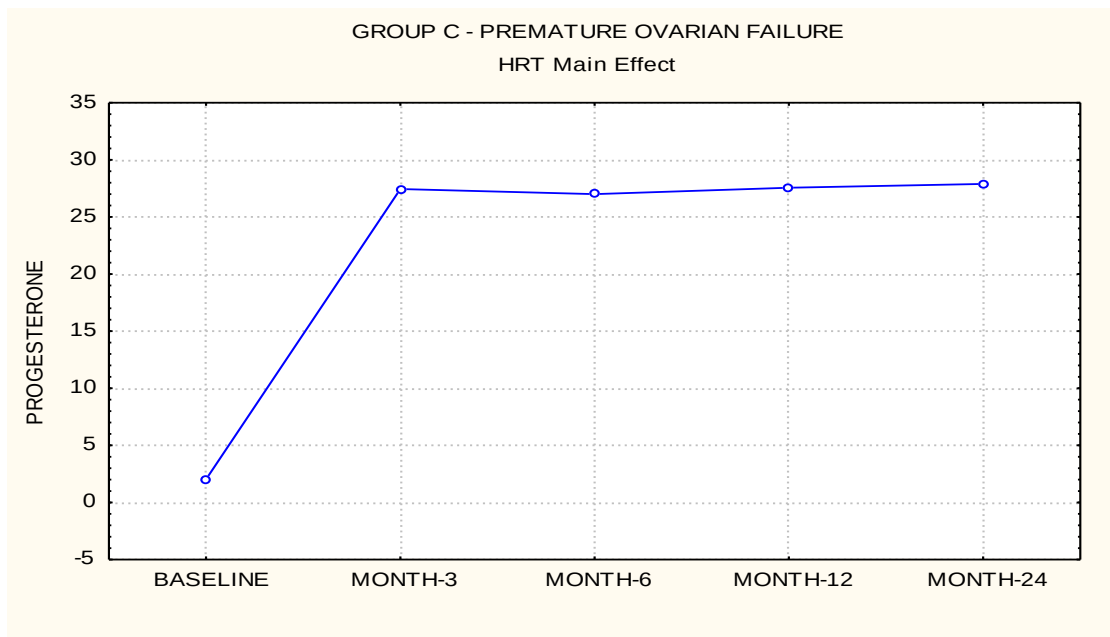
μέτρηση-12: -0.01 ± 0.35

μέτρηση-24: 0.003 ± 0.33

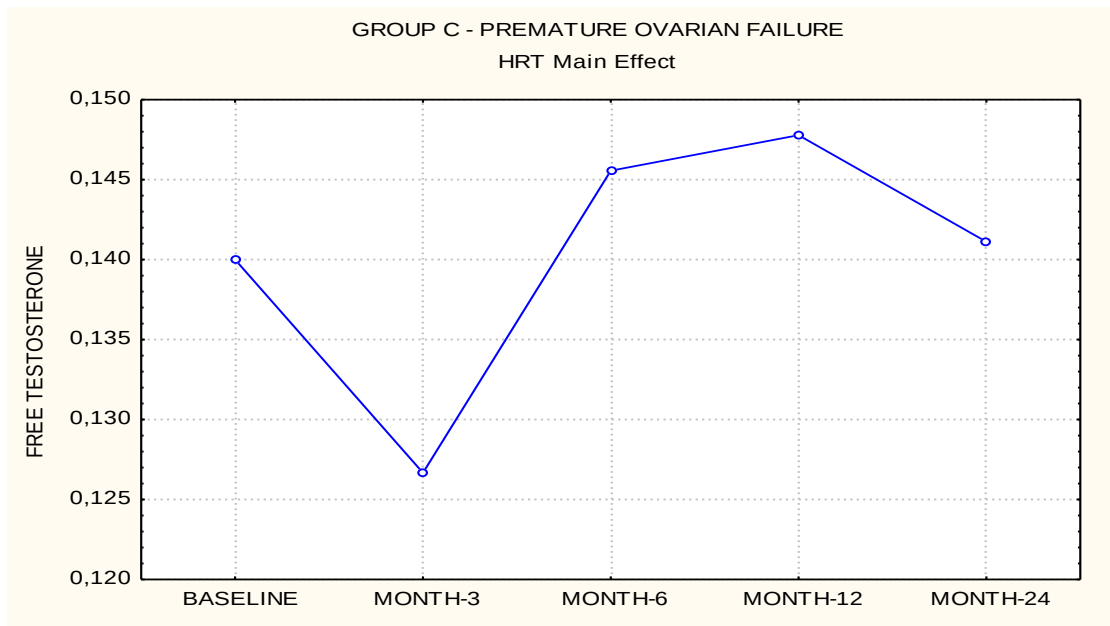
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι η οστική πυκνότητα ολικού ισχίου: κατά την μέτρηση-0 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -3, -6, -12, και -24 ($p=0.01$, 0.02 , 0.01 , και 0.01 αντίστοιχα), κατά την μέτρηση-3 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p=0.01$ και 0.02), ενώ κατά την μέτρηση-6 ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη κατά τις μετρήσεις -12, και -24 ($p=0.006$ και 0.01 αντίστοιχα). Μη στατιστικώς σημαντικές ήταν οι μεταβολές στην οστική πυκνότητα μεταξύ των μετρήσεων -3 έναντι -6 και -12 έναντι -24 ($p=0.06$ και 0.07 αντίστοιχα). Η εφαρμογή μοντέλου ANOVA για διαδοχικές μετρήσεις ανέδειξε στατιστικώς λιαν σημαντική συνολική μεταβολή της οστικής πυκνότητας κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις λόγω της επίδρασης του παράγοντα 'ορμονική θεραπεία' ($F=9.55$, $p<0.0001$).



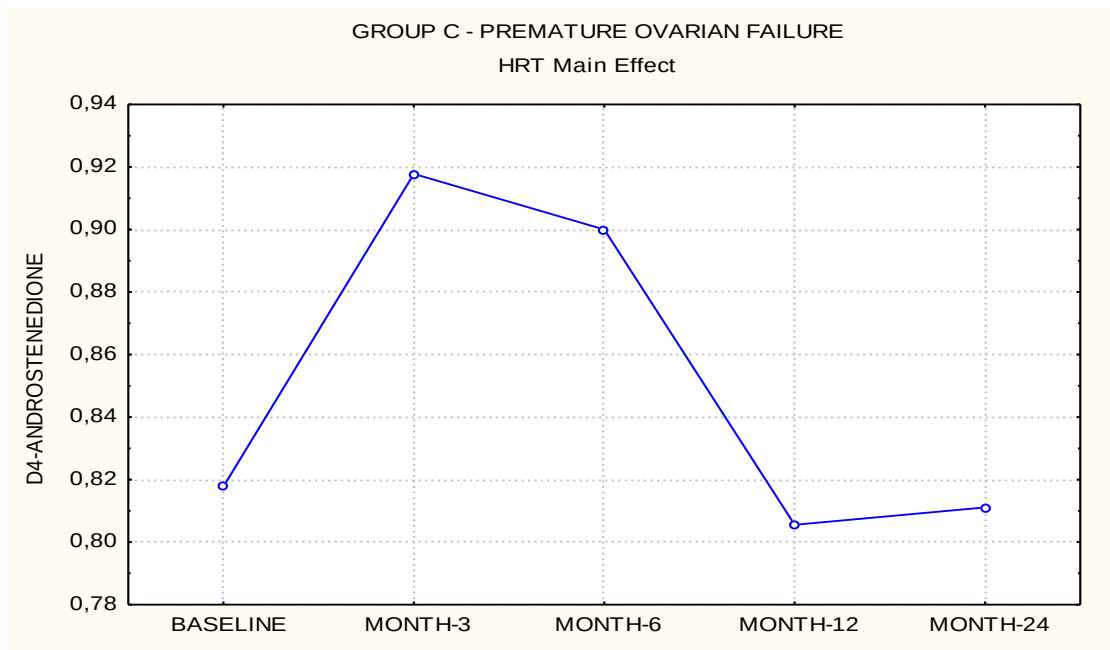
ΕΙΚΟΝΑ 38: Επίπεδα οιστραδιόλης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



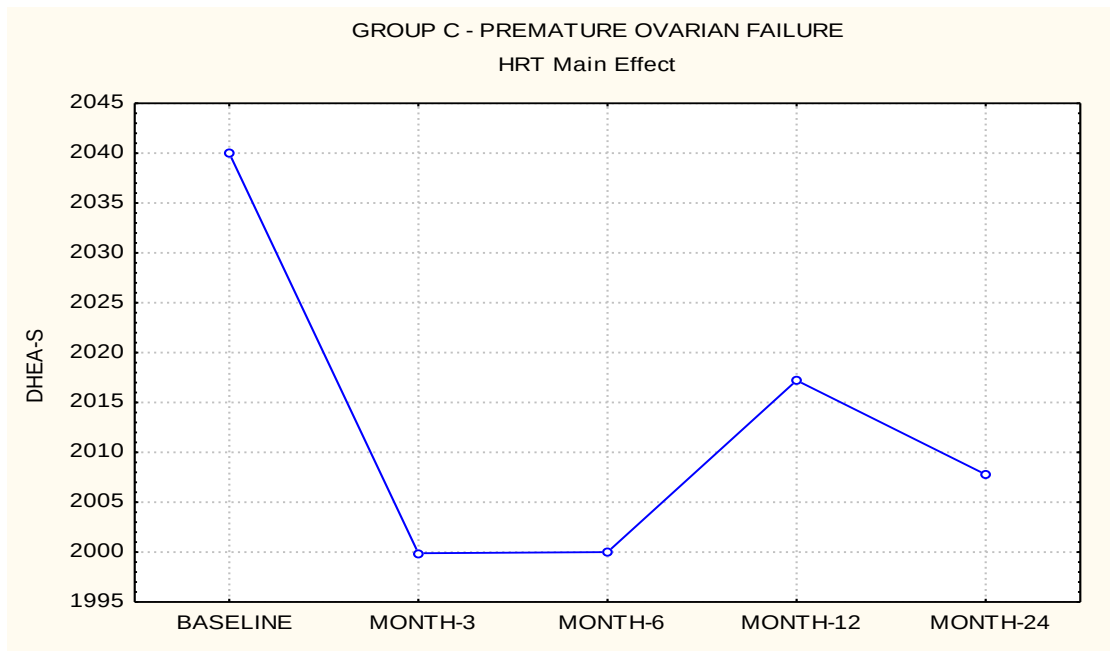
ΕΙΚΟΝΑ 39: Επίπεδα προγεστερόνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



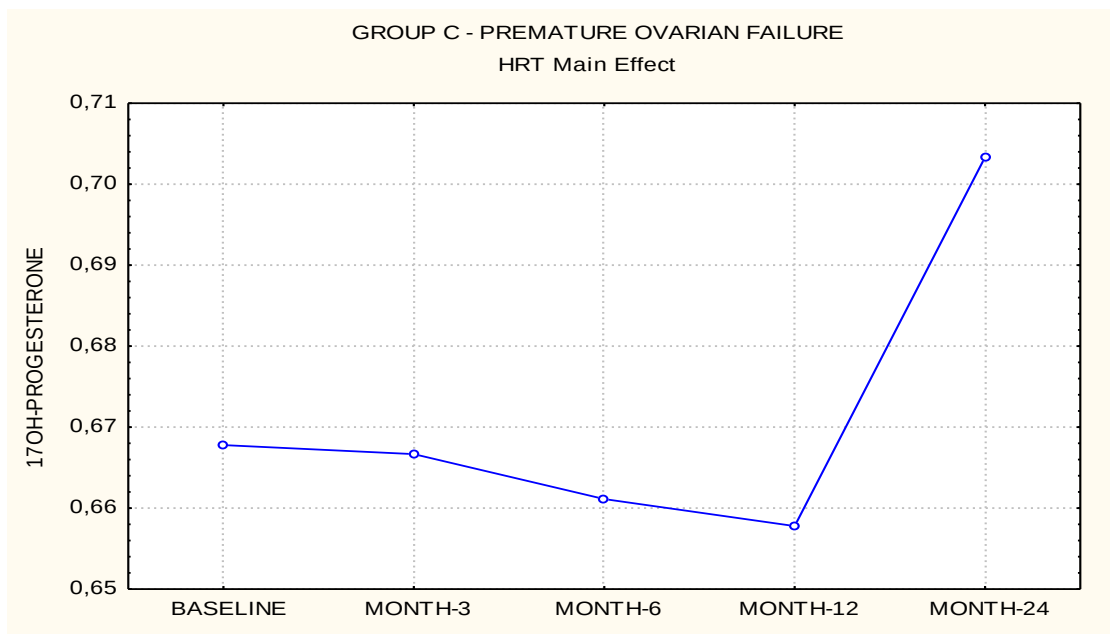
ΕΙΚΟΝΑ 40: Επίπεδα τεστοστερόνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



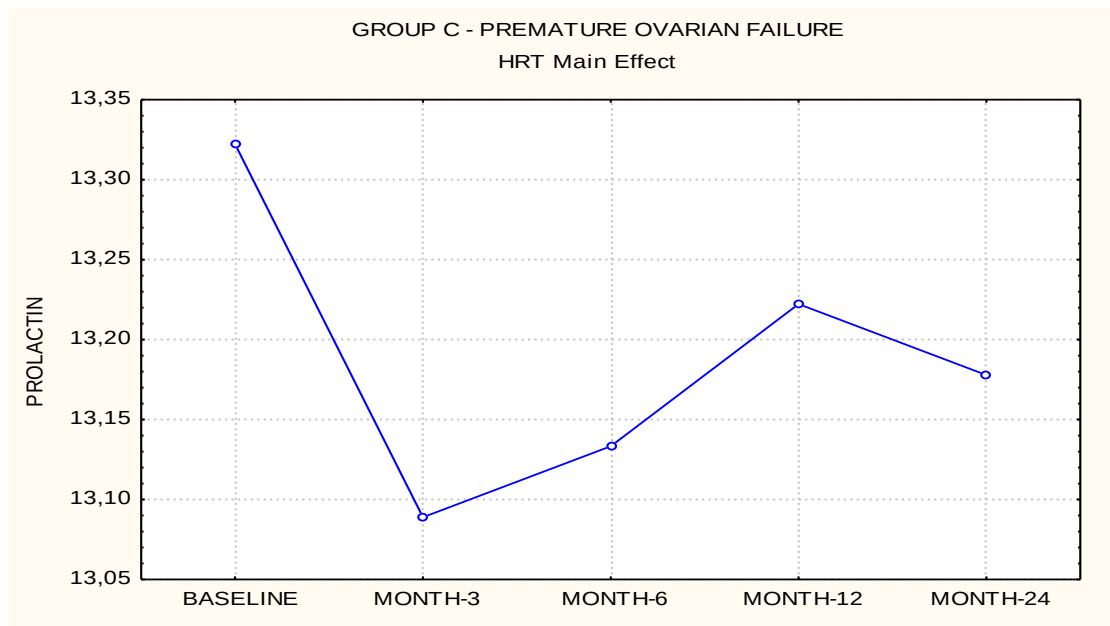
ΕΙΚΟΝΑ 41: Επίπεδα Δ4 ανδροστενεδιόνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



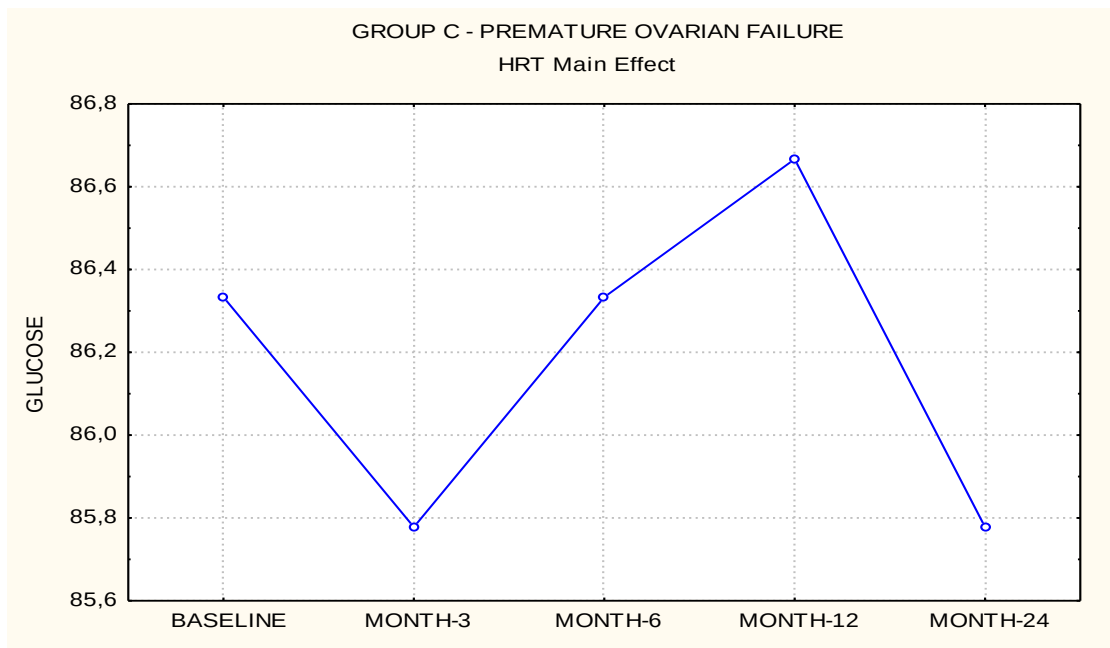
ΕΙΚΟΝΑ 42: Επίπεδα DHEAS στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



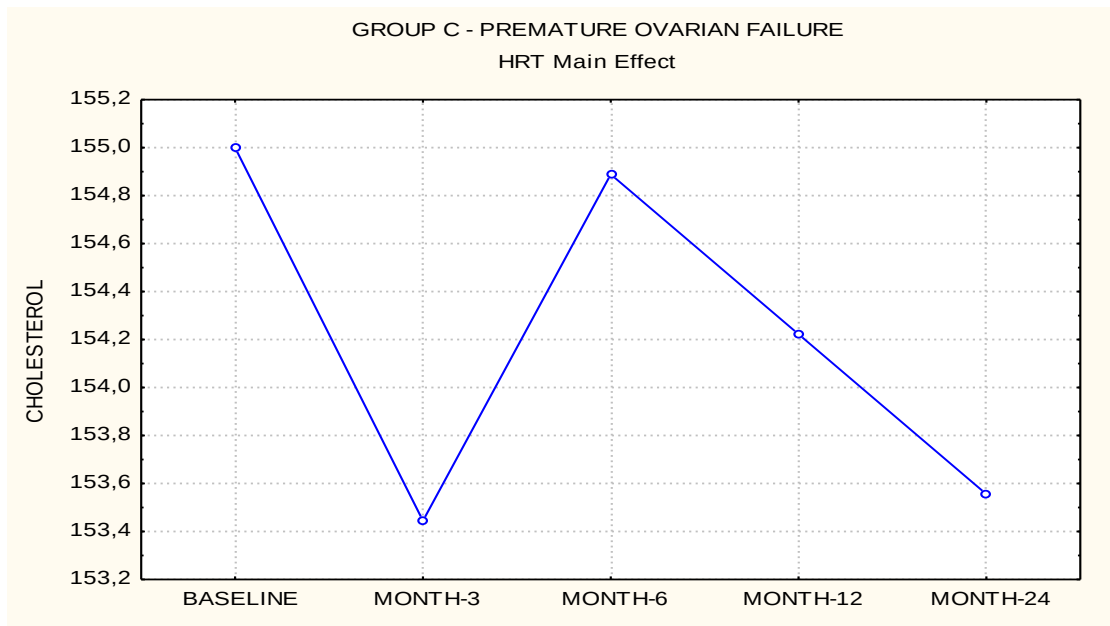
ΕΙΚΟΝΑ 43: Επίπεδα 17OH προγεστερόνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



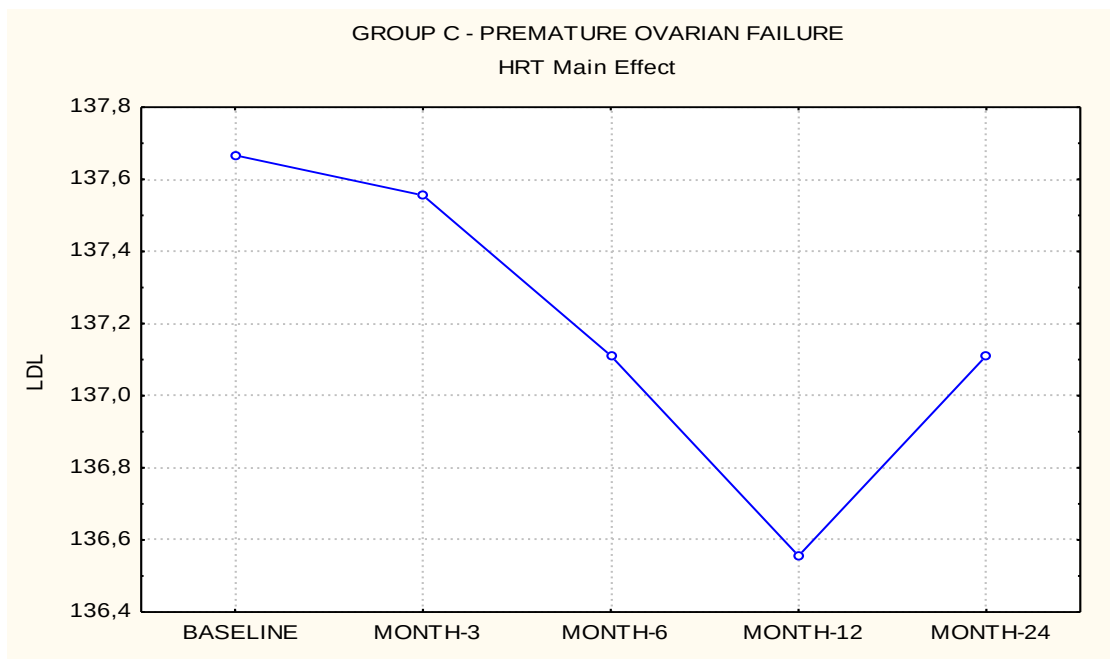
ΕΙΚΟΝΑ 44: Επίπεδα προλακτίνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



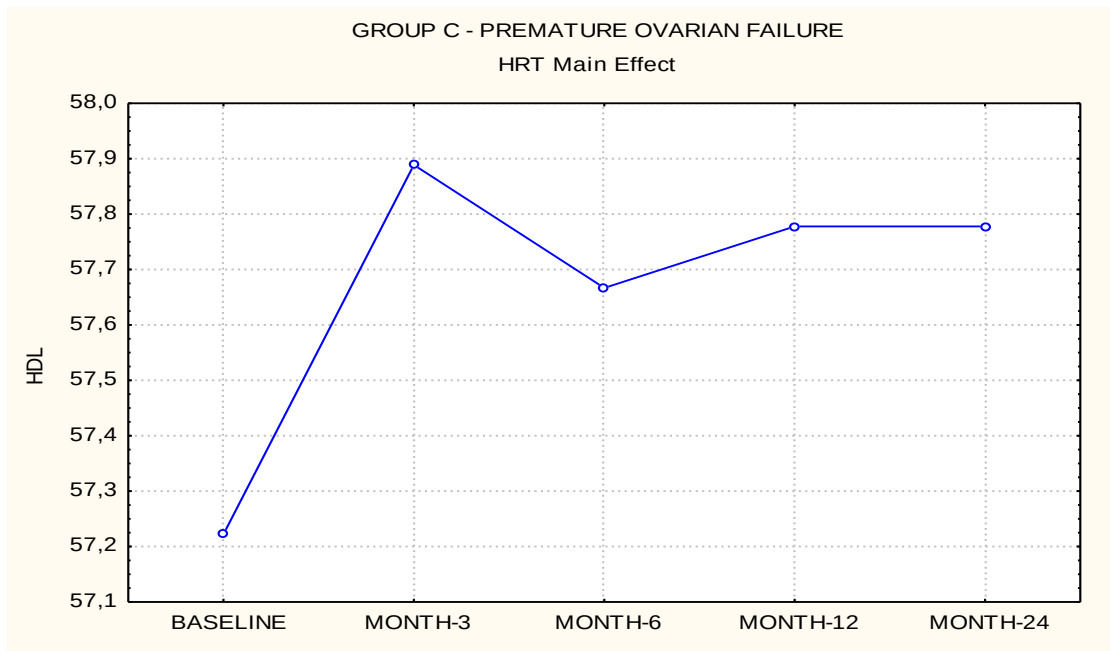
ΕΙΚΟΝΑ 45: Επίπεδα γλυκόζης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



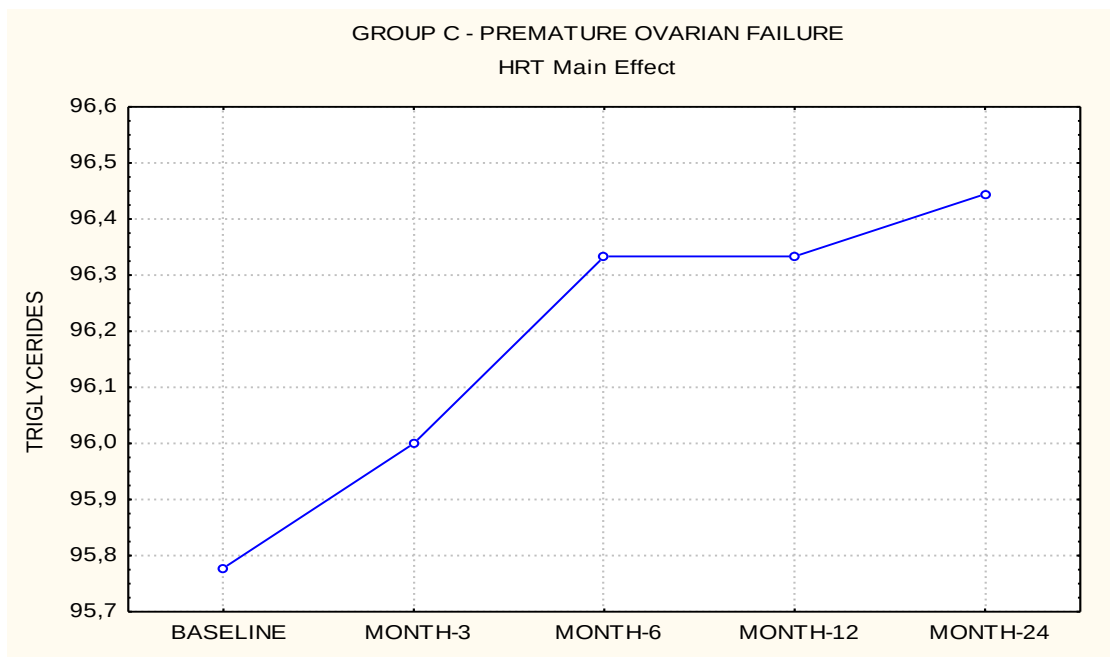
ΕΙΚΟΝΑ 46: Επίπεδα χοληστερόλης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



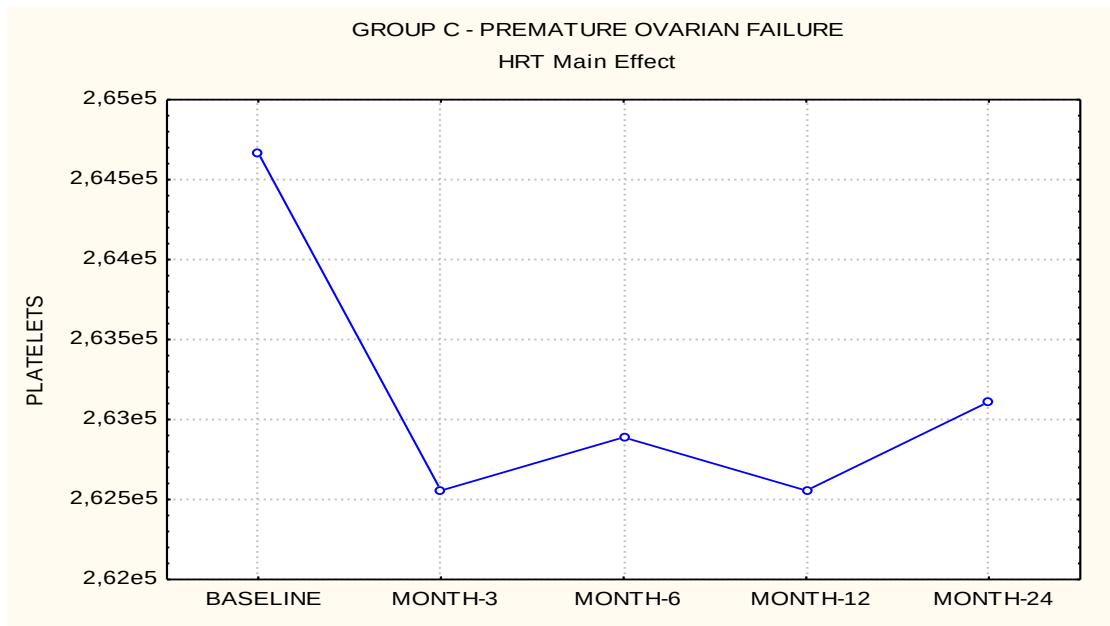
ΕΙΚΟΝΑ 47: Επίπεδα LDL στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



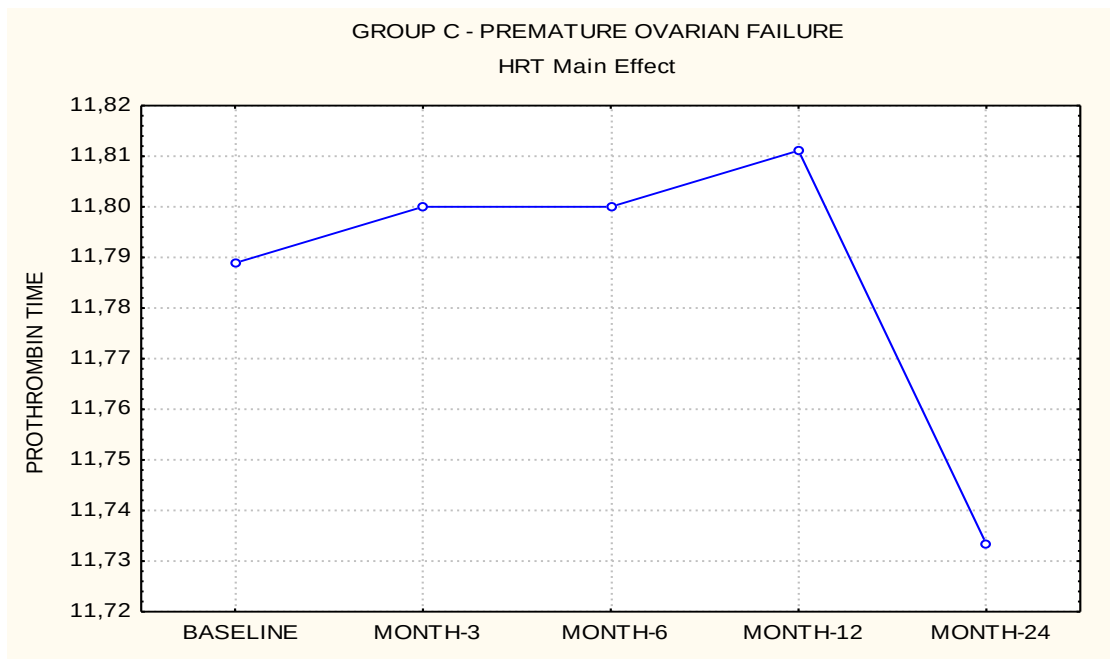
ΕΙΚΟΝΑ 48: Επίπεδα HDL στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



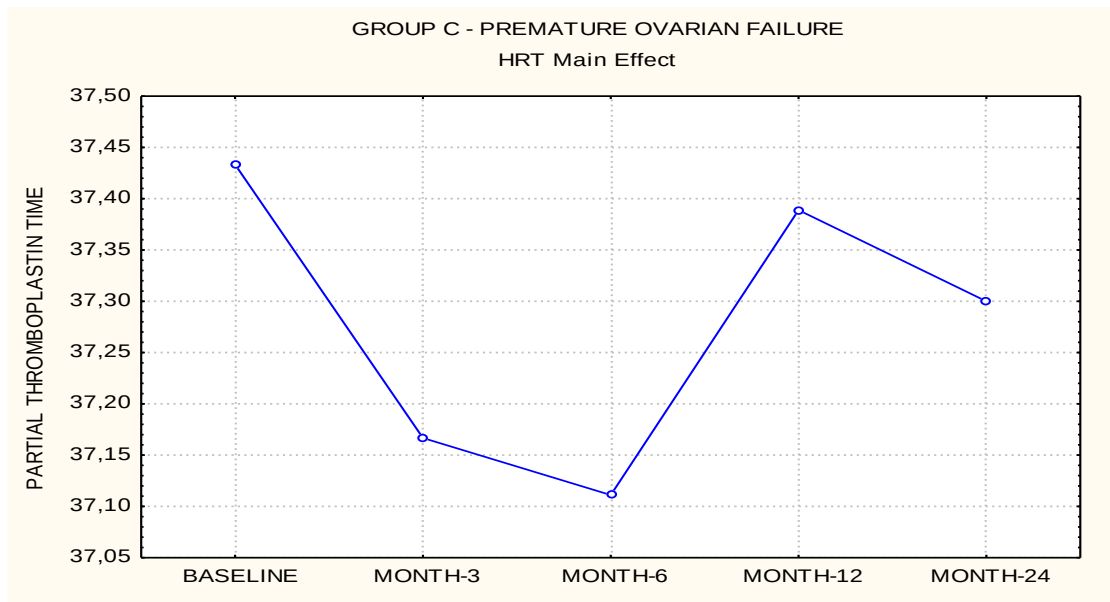
ΕΙΚΟΝΑ 49: Επίπεδα τριγλυκεριδίων στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



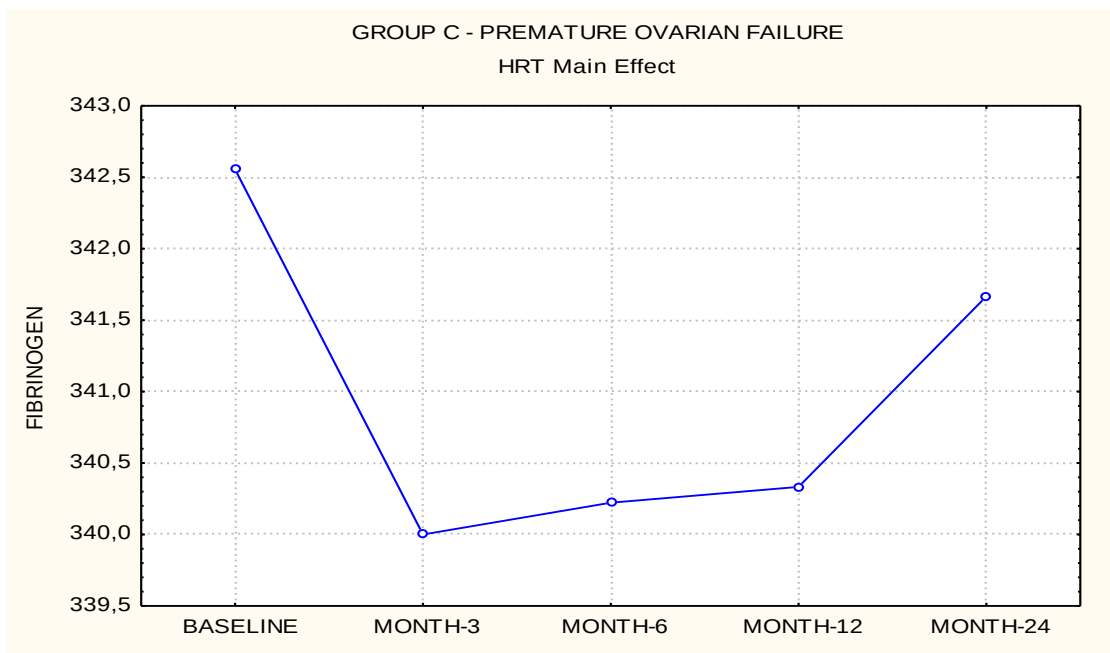
ΕΙΚΟΝΑ 50: Επίπεδα αιμοπεταλίων στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



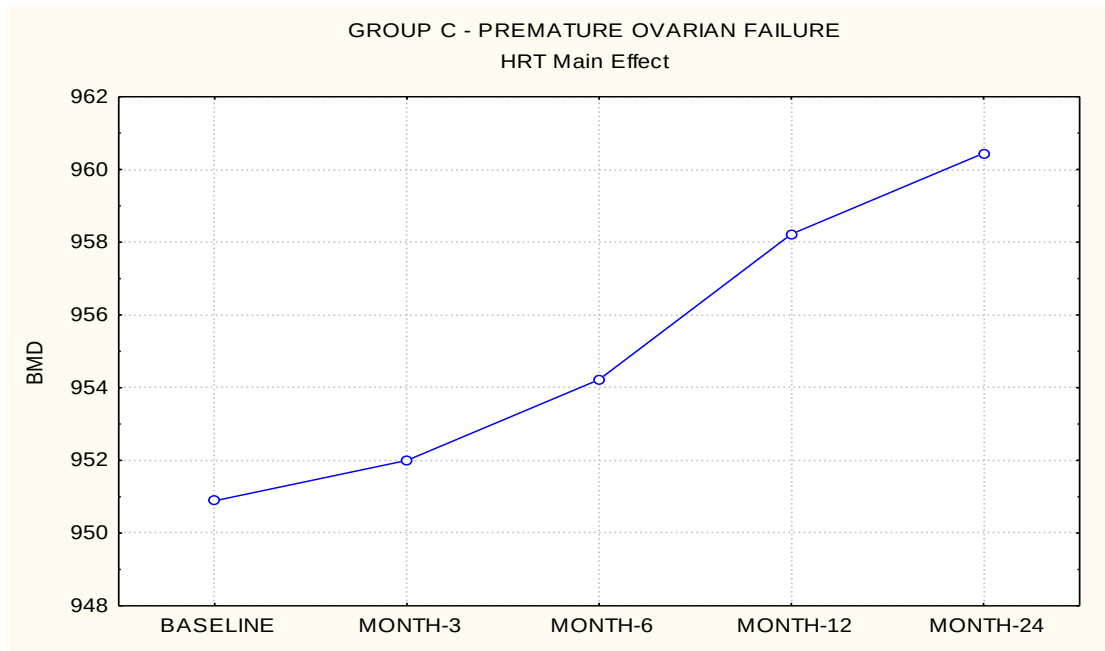
ΕΙΚΟΝΑ 51: Χρόνος προθρομβίνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωθηκικής λειτουργίας



ΕΙΚΟΝΑ 52: Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



ΕΙΚΟΝΑ 53: Επίπεδα ινωδογόνου στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας



ΕΙΚΟΝΑ 54: Μέτρηση οστικής πυκνότητας στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι νεαρές γυναίκες με γοναδική δυσγενεσία ή πολύ πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας, βρίσκονται αναπόφευκτα σε μια κατάσταση χρόνιας έλλειψης οιστρογόνων η οποία και θα υφίσταται, εφόσον δεν γίνει κάποια παρέμβαση, για όλη την υπόλοιπη ζωή τους. Η χρόνια στέρηση των οιστρογόνων σε μια γυναίκα, έχει πολλαπλές συνέπειες. Τα κορίτσια εκείνα που αδυνατούν να εκκινήσουν την ωοθηκική τους λειτουργία, θα παρουσιάσουν καταρχάς καθυστέρηση εμφάνισης ήβης, ενώ προοδευτικά θα υφίστανται τις συνέπειες της έλλειψης οιστρογόνων στα οστά και το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι νεαρές γυναίκες που παρουσίασαν δευτεροπαθή έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας, θα εμφανίσουν τις αγγειοκινητικές διαταραχές και τις ατροφικές εκδηλώσεις από το γεννητικό τους σύστημα, ενώ στην συνέχεια θα προστεθούν και συνέπειες από το καρδιαγγειακό και τα οστά. Αν θελήσουμε να ιεραρχήσουμε τις επιπτώσεις της χρόνιας στέρησης οιστρογόνων στην γενικότερη υγεία της γυναίκας, στην πρώτη γραμμή θα τοποθετήσουμε εκείνες που αφορούν τα οστά της, για να ακολουθήσουν οι πιθανές δυσμενείς συνέπειες στο καρδιαγγειακό. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα οιστρογόνα ασκούν ευεργετική δράση στα οστά και το καρδιαγγειακό σύστημα φαίνεται να είναι ποικίλοι, και αξίζουν ιδιαίτερης μνείας.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των οιστρογόνων στον μεταβολισμό των οστών θεωρούνται βέβαιες. Οι κυριότεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκείται η ευεργετική αυτή δράση(232), είναι:

1. Αναστολή της διαδικασίας οστεοκλαστικής επαναρρόφησης,
2. Αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο,
3. Αύξηση της 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D (της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D),
4. Αύξηση της επαναρρόφησης του ασβεστίου στα νεφρά,
5. Ενίσχυση της επιβίωσης των οστεοβλαστών.

Οι πιθανές **ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα** είναι δυνατόν να επιτυγχάνονται μέσω μιας μεγάλης ποικιλίας μηχανισμών. Μία μελέτη σε ποντίκια που είχαν έλλειψη του υποδοχέα οιστρογόνων άλφα υποδηλώνει ότι μερικές (ίσως πολλές ή και όλες) αυτές οι δράσεις διεκπεραιώνονται από τον υποδοχέα οιστρογόνων βήτα ή από μη γενωμικές δράσεις των οιστρογόνων(233). Τόσο ο ERα όσο και ο ERβ υποδοχέας εντοπίζονται στα στεφανιαία και αορτικά λεία μυϊκά κύτταρα πιθήκων(234). Μόνο ο ERβ εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του ομφαλίου λώρου(235). Οι δυνητικοί μηχανισμοί ευεργετικής επίδρασης των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό είναι οι ακόλουθοι:

1. Ευνοϊκά αποτελέσματα στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες που κυκλοφορούν στο αίμα, και ειδικότερα μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL - χοληστερόλης και αύξηση της HDL - χοληστερόλης(236).
2. Άμεση αντιαθηρωσκληρωτική δράση στις αρτηρίες(237, 238).

3. Αύξηση των αγγειοδιασταλτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, και ειδικά του νιτρικού οξέως και της προστακυκλίνης (μηχανισμών που σχετίζονται με το ενδοθήλιο)(239).
4. Αγγειοδιαστολή μέσω των ανεξάρτητων από το ενδοθήλιο μηχανισμών(240).
5. Άμεση καρδιοτονωτική δράση στην καρδιά και στα μεγάλα αγγεία(241).
6. Βελτίωση του περιφερειακού μεταβολισμού της γλυκόζης με επακόλουθη μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης στο αίμα(242).
7. Αντιοξειδωτική δράση(243).
8. Ευεργετικά αποτελέσματα στην ινωδόλυση, η οποία ελέγχεται μερικώς από το ενδοθηλιακό νιτρικό οξύ και τη σύνθεση της προστακυκλίνης(244).
9. Αναστολή της ανάπτυξης των λείων μυών του τοιχώματος των αγγείων(245)
10. Προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων από τραυματισμούς(246).
11. Αναστολή του σχηματισμού των αφρωδών μακροφάγων κυττάρων(247)
12. Μειωμένα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και της ρενίνης(248).
13. Μείωση των επιπέδων της P – σελεκτίνης(249).
14. Μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης(249).

Οι μορφές των οιστρογόνων που κυκλοφορούν στο εμπόριο για ορμονική θεραπεία είναι ποικίλες. Η γνώση της οιστρογονικής ισχύος του κάθε σκευάσματος αποκτά μεγάλη σημασία όταν πρόκειται να συνταγογραφηθεί, και η σχετική ισχύς των διαφόρων μορφών οιστρογόνων αναφέρεται στον πίνακα 5(250-254), όπου σαν βάση χρησιμοποιείται η δόση 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων, δεδομένου και όπως θα αναφερθεί στην συνέχεια η δόση αυτή θεωρείται ως ιδιαίτερα αποτελεσματική στη διατήρηση της οστικής μάζας(255, 256)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Σχετική ισχύς οιστρογόνων

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	ΕΠΙΠΕΔΑ ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ (FSH)	ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΗΠΙΑΤΟΣ	ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ
Συνεξευγμένα οιστρογόνα	1.0mg	0,625mg	0,625mg
Οιστραδιόλη σε λεπτότατο διαμερισμό (μικροιονισμένη)	1,0mg	1,0mg	1,0mg
Αιθονιλοιστραδιόλη	5,0μg	2 – 10μg	5,0μg
Βαλεριακή οιστραδιόλη	-	-	1,0mg
Εστεροποιημένα οιστρογόνα	-	-	0,625mg
Διαδερμικά οιστρογόνα	-	-	50μg

Η 17 - α αιθυνλική ομάδα της αιθυνλιοιστραδιόλης (αντιστεκόμενη στο μεταβολισμό) φαίνεται να επάγει τις ηπατικές λειτουργίες, με όποια οδό και αν χορηγηθεί(253). Το ίδιο ισχύει και για τα συζευγμένα οιστρογόνα. Αντίθετα με την περίπτωση της οιστραδιόλης, το ήπαρ φαίνεται να εκκρίνει επιλεκτικά την αιθυνλιοιστραδιόλη και τα συζευγμένα οιστρογόνα με όποια οδό και αν χορηγούνται. Έτσι, η οδός χορήγησης φαίνεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στο μεταβολισμό μόνο στην περίπτωση συγκεκριμένων οιστρογόνων, και κυρίως της οιστραδιόλης.

Το πιο διαδεδομένο σχήμα ορμονικής θεραπείας περιλαμβάνει χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα με την μορφή 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων ή των ισοδύναμων δόσεων από τα ποικίλα διαθέσιμα προϊόντα. Μία ημερήσια δόση 5mg μεδροξυπρογεστερόνης (MPA) προστίθεται κάθε μήνα για 14 ημέρες. Μία έρευνα ενός έτους με τυχαία δείγματα δείχνει ότι δόση 5mg προστατεύει το ενδομήτριο όσο και η δόση των 10 mg(257). Δυστυχώς όμως, η αιμορραγία λόγω της διακοπής του προγεσταγόνου συμβαίνει στο 80 - 90% των γυναικών σε διαδοχική θεραπευτική αγωγή(258, 259). Η διαδοχική θεραπευτική αγωγή μπορεί ακόμα να προκαλέσει συμπτώματα που σχετίζονται με τη δόση του προγεσταγόνου, όπως ευαισθησία στο μαστό, οίδημα, κατακράτηση υγρών και κατάθλιψη. Η αλλαγή από τη μεδροξυπρογεστερόνη στη νορεθιδρόνη συχνά ανακουφίζει αυτές τις ενοχλήσεις.

Το διαδοχικό σχήμα ορμονικής θεραπείας από το στόμα, έχει ως εξής:

Καθημερινά οιστρογόνα: 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων ή
1,0 mg οιστραδιόλης σε λεπτότατο διαμερισμό ή
ισοδύναμες δόσεις άλλων οιστρογόνων.

Καταμήνια προγεσταγόνα: 0,7mg νορεθιδρόνης ή
200mg προγεστερόνης σε λεπτότατο διαμερισμό ή
5mg μιδροξυπρογεστερόνης ή
ισοδύναμες δόσεις άλλων προγεστινών που
δίνονται καθημερινά για 2 εβδομάδες κάθε μήνα.

Τα ανωτέρω καλό θα είναι να συνδυάζονται με καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου (500mg με το γεύμα) και ενίοτε με βιταμίνη D (400 IU τους χειμερινούς μήνες). Στη διαδοχική θεραπεία, το ποσό της νορεθιδρόνης που είναι ισοδύναμο με 10mg μεδροξυπρογεστερόνης είναι 1,0mg(260). Η νορεθιδρόνη διατίθεται σε δόση των 0,35mg στα αντισυλληπτικά χάπια προγεσταγόνου. Σε μία δοκιμή με τυχαία δείγματα, 200mg που δίνονταν καθημερινά για 12 ημέρες κάθε μήνα πρόσφεραν αποτελεσματική προστασία από την υπερπλασία του ενδομητρίου(258). Η χαμηλότερη ευεργετική δόση προγεστερόνης σε λεπτότατο διαμερισμό (μικροιονισμένης) και η ενδεδειγμένη δόση για καθημερινή χορήγηση ακόμα δεν έχουν οριστεί. Ωστόσο, μία σύντομη μελέτη (6 μηνών) έδειξε ότι 100mg την ημέρα είχαν καλά αποτελέσματα(261). Η προγεστερόνη σε λεπτότατο διαμερισμό απορροφάται ακανόνιστα, μεταβολίζεται γρήγορα, και ανεβάσει τα επίπεδα

προγεστερόνης στο αίμα ενώ οι ενεργοί μεταβολίτες συνδέονται με την ατονία και άλλες ενοχλητικές αντιδράσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Το **συνεχόμενο σχήμα ορμονικής θεραπείας** από το στόμα έχει ως εξής:

Καθημερινά οιστρογόνα: 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων ή 1,0mg οιστραδιόλης σε λεπτότατο διαμερισμό ή ισοδύναμες δόσεις άλλων οιστρογόνων

Καθημερινά προγεσταγόνα: 0,35mg νορεθονδρόνης ή 100mg προγεστερόνης σε λεπτότατο διαμερισμό ή 2,5mg μιδροξυπρογεστερόνης ή ισοδύναμες δόσεις άλλων προγεστερονοειδών

Τα ανωτέρω καλό θα είναι να συνδυάζονται με καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου (500mg με το γεύμα) και ενίοτε με βιταμίνη D (400 IU τους χειμερινούς μήνες). Τονίζεται ότι η συνεχής δράση του προγεσταγόνου επιτρέπει τη χρήση μικρότερων δόσεων οι οποίες λόγω της καθημερινής τους διαθεσιμότητας σταματούν την ανάπτυξη του ενδομητρίου.

Ο προσδιορισμός της **ιδανικής δόσης οιστρογόνων** κατά την χορήγηση ορμονικής θεραπείας, έχει αποτελέσει σημείο εντατικής έρευνας.

Πράγματι, τα υπάρχοντα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι για την επίτευξη των ευεργετικών αποτελεσμάτων των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η χορηγούμενη δόση. Η αιμοδυναμική ανταπόκριση στα οιστρογόνα ποικίλει ανάλογα με τα επίπεδά τους στο αίμα. Τα φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων συνδέονται με την καλύτερη συστολή και λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς(241, 262). Πολύ υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης που επιτυγχάνονται με πολύ μεγάλες δόσεις οιστρογόνων έχουν αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της ροής του αίματος στην αορτή(263). Η ευεργετική δράση των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση στην πρόληψη της υπερινσουλιναίμιας που σχετίζεται με το γήρας, υπάρχει με τη δόση των 0,625 mg, αλλά χάνεται με τη δόση των 1,25 mg(264). Η δυσμενής συσχέτιση των οιστρογόνων με τις αρτηριακές θρομβώσεις εξαρτάται από τη δόση. Από την εμπειρία με την χορήγηση αντισυλληπτικών από το στόμα είναι γνωστό ότι οι πολύ μεγάλες δόσεις οιστρογόνων μπορεί να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Τουλάχιστον τρεις μελέτες έχουν δείξει ότι δόσεις οιστρογόνων μεγαλύτερες των 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων είναι λιγότερο ευεργετικές σε ό,τι αφορά τις παθήσεις των στεφανιαίων και τη θνησιμότητα. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που έπαιρναν μεγάλες δόσεις ήταν σχετικά μικρός, και τα συμπεράσματα αυτά δεν είχαν στατιστική ισχύ(265-267). Για αυτούς τους λόγους είναι σημαντικό να αποφεύγονται οι μεγάλες δοσολογίες. Είναι απαραίτητο να γίνεται

περιοδική μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο αίμα ιδίως στις ασθενείς που απαιτούν όλο και μεγαλύτερες δόσεις οιστρογόνων για να ελέγξουν για παράδειγμα τις αγγειοκινητικές διαταραχές. Γενικά, τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο αίμα θα πρέπει να διατηρούνται κάτω από τα 200pg/mL, και ακόμα καλύτερα κάτω από τα 100pg/mL. Υπάρχει, άραγε, κάποια ελάχιστη δόση οιστρογόνων κάτω από την οποία δεν θα υπάρχουν θετικά αποτελέσματα; Είναι δύσκολο ερώτημα, καθώς πολύ λίγες γυναίκες σε επιδημιολογικές μελέτες έχουν λάβει χαμηλότερες από τις κλασικές δόσεις. Σε μία διετή μελέτη, τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στα λιπίδια σε σχέση με τη χορηγούμενη δόση των 0,3mg εστεροποιημένων οιστρογόνων δε διέφεραν πολύ από της ομάδας που ελάμβανε μία ανενεργή ουσία(268). Στους πιθήκους, η θετική καρδιαγγειακή ανταπόκριση αρχίζει να μειώνεται όταν η οιστραδιόλη στο αίμα πέσει κάτω από τα 60mg/mL(269). Έτσι, είναι πιθανόν να υπάρχει κάποια μείωση σε ό,τι αφορά τα θετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό με δόσεις οιστρογόνων χαμηλότερες των ενδεικνυομένων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι για να διατηρηθεί η οστική πυκνότητα είναι απαραίτητη η δόση των 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων(255). Η πείρα έχει δείξει ότι για να υπάρχει προφύλαξη από την απώλεια οστικής μάζας, πρέπει τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο αίμα να είναι από 40 ως 60pg/mL(270). Είναι πλέον γνωστό ότι οποιοδήποτε ποσό οιστρογόνων έχει κάποια επίδραση, αν και είναι πιθανό ότι κάποιος βαθμός προφύλαξης χάνεται όταν οι δόσεις είναι χαμηλότερες από το ισοδύναμο των 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων. Ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας και η εμφάνιση καταγμάτων στα ισχία και στους σπονδύλους έχουν αντίστροφη σχέση με τα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα των ηλικιωμένων τουλάχιστον γυναικών(271, 272). Τα χαμηλά ως και 10pg/mL επίπεδα έχουν θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα και στα ποσοστά των καταγμάτων σε σύγκριση με τιμές μικρότερες των 5pg/mL. Έτσι, οποιαδήποτε αύξηση στα οιστρογόνα, ακόμα και μέσα στα συνηθισμένα πλαίσια της εμμηνόπαυσης, θα ασκεί κάποια προφυλακτική επίδραση. Αυτό εξηγεί πώς παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα στα οστά ακόμα και με τη χρήση του κολπικού δακτυλίου που προσφέρει ελάχιστη ποσότητα οιστραδιόλης και πολύ μικρή συστηματική απορρόφηση(273). Μία χαμηλότερη καθημερινή δόση 0,3mg συζευγμένων οιστρογόνων ή 5 mg οιστραδιόλης απέτρεπε την απώλεια οστικής μάζας από τον σπονδυλικό σκελετό του κορμού όταν συνδυαζόταν με συμπλήρωμα ασβεστίου (ώστε να επιτευχθεί συνολική ημερήσια πρόσληψη 1500mg)(268, 274, 275). Σε μία μικρή μελέτη χωρίς συμπλήρωμα ασβεστίου, η καθημερινή χορήγηση 0,3mg συζευγμένων οιστρογόνων και 2,5 mg μεδροξυπρογεστερόνης είχε ως αποτέλεσμα την μικρή αύξηση της οσφυϊκής οστικής πυκνότητας με λιγότερα αποτελέσματα στα ισχία(276). Μία μελέτη σε γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία οιστρογόνων ή με συνεχή διαδερμική χορήγηση 50μg ημερησίως ή με αγωγή από το στόμα έδειξε ότι και στις δύο περιπτώσεις απεφεύχθη η μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια(277). Οι μεγαλύτερες ανησυχίες σε ό,τι αφορά τις χαμηλές δόσεις έχει να κάνει με το γεγονός ότι θα υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων που δε θα ανταποκριθούν στη θεραπεία και ότι κάποια οφέλη σε σχέση με το

καρδιαγγειακό σύστημα θα θυσιαστούν. Ωστόσο, μία χαμηλότερη δόση οιστρογόνων ίσως γίνει καλύτερα αποδεκτή (λιγότερες παρενέργειες) από μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες. Στους ασθενείς που επιλέγουν τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση θα πρέπει να γίνονται συνεχείς εκτιμήσεις για την ανταπόκριση με μετρήσεις είτε της οστικής πυκνότητας είτε των βιοχημικών δεικτών στα ούρα. Μετά από 6 μήνες με ένα χρόνο, ωθούμε τους ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις να αρχίσουν κανονική θεραπευτική αγωγή.

Η παρακολούθηση των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες κάνουν ορμονοθεραπεία, δεν είναι τόσο απλή όσο φαίνεται. Υπάρχουν δύο βασικές δυσκολίες. Πρωτίστως, οι εργαστηριακές αναλύσεις που υπάρχουν διαφέρουν σημαντικά στην τεχνική και την ποιότητα (διαφορές στο εργαστήριο και στην μέθοδο). Δεύτερον, τα διάφορα εμπορικά σκευάσματα παρουσιάζουν ποικιλία μορφών οιστρογόνων, από την οιστραδιόλη μέχρι τα ίππεια οιστρογόνα. Αν και το σώμα μετατρέπει διάφορα οιστρογόνα σε οιστρόνη και οιστραδιόλη, είναι αυτή η διαδικασία συγκριτικά σταθερή μεταξύ των ατόμων; Για παράδειγμα, μία υψηλής ποιότητας ανάλυση για οιστραδιόλη θα βρει πολύ χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης σε γυναίκες που λαμβάνουν 0,625mg συζευγμένων ίππειων οιστρογόνων. Παρόλα αυτά, οι περισσότερες κλινικές αναλύσεις θα αναφέρουν επίπεδα από 40 ως 100pg/mL σε αυτές τις γυναίκες. Η μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης είναι πολύ χρήσιμη σε επιλεγμένες ασθενείς, όπως σε εκείνες που ζητούν συνεχώς αυξανόμενες δόσεις οιστρογόνων για τη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, κατάσταση που αν συνυπάρχει με πολύ υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης στο αίμα, μπορεί με ασφάλεια να χαρακτηριστεί ως ψυχοσωματική. Αυτό που πρέπει να κάνει ο κάθε γιατρός είναι να μάθει ποιο επίπεδο οιστραδιόλης στο αίμα, σύμφωνα με τις αναλύσεις του τοπικού εργαστηρίου, συνδέεται με τις κλασικές δόσεις ορμονοθεραπείας (0.625 συζευγμένα οιστρογόνα, 1mg οιστραδιόλη, 50μg οιστραδιόλης διαδερμικά). Στα περισσότερα εργαστήρια το ποσό αυτό είναι 40 με 100pg/mL οιστραδιόλης. Δεν θα πρέπει να ξεχνούμε ότι επειδή η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) ρυθμίζεται από παράγοντες διαφορετικούς από τα οιστρογόνα, τα επίπεδα της FSH δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της δοσολογίας των οιστρογόνων. Η μετά την εμμηνόπαυση ορμονοθεραπεία προκαλεί μόλις 10 με 20 % πτώση στην FSH και στην ωχρινότροπο ορμόνη (LH), και υπάρχουν τεράστιες διαφορές στην ανταπόκριση από άτομο σε άτομο(278).

Ακολουθώντας τις υποδείξεις της τεράστιας έρευνας στο πεδίο της ορμονικής θεραπείας, που βέβαια θα πρέπει να τονιστεί ότι κατά κύριο λόγο εντοπίζεται σε γυναίκες που έχουν περιέλθει σε 'φυσιολογικά αναμενόμενη' εμμηνόπαυση, το προεξάρχον, βέβαιο και αναμφίβολο όφελος από την εφαρμογή της θεραπείας αυτής, είναι η **πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας και η αποφυγή της οστεοπόρωσης**. Η θεραπεία με οιστρογόνα σταθεροποιεί την εξέλιξη της οστεοπόρωσης ή εμποδίζει την έναρξή της. Η θεραπεία με οιστρογόνα μπορεί να μειώσει κατά 50 - 60% τα κατάγματα στα χέρια και τα ισχία(279-282) και όταν τα οιστρογόνα συμπληρώνονται με ασβέστιο η μείωση στα συντριπτικά κατάγματα των σπονδύλων μπορεί να

φτάσει το 80%(283). Η μείωση αυτή παρατηρείται κυρίως στους ασθενείς που έλαβαν οιστρογόνα για περισσότερο από 5 χρόνια(284). Η μακροχρόνια λήψη οιστρογόνων είναι απαραίτητη για να μειωθεί στο έπακρο ο κίνδυνος για κατάγματα .

Η συσσωρευμένη εμπειρία από την χορήγηση ορμονικής θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει δείξει ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση οιστρογόνων αμέσως μετά την εμμηνόπαυση δε μπορεί να παρέχει προστασία κατά των καταγμάτων στην 7η και την 8η δεκαετία ζωής. Κάποια μακροπρόθεσμη προστασία επιτυγχάνεται ύστερα από 7 με 10 χρόνια θεραπείας με οιστρογόνα μετά την εμμηνόπαυση, αλλά τα αποτελέσματα είναι λίγα μετά την ηλικία των 75(232). Μία προοπτική μελέτη γυναικών 65 ετών και άνω έδειξε ότι οι γυναίκες που είχαν σταματήσει τη λήψη οιστρογόνων, και εκείνες που ήταν άνω των 75 ετών και είχαν σταματήσει τη λήψη οιστρογόνων ακόμα κι αν είχαν λάβει οιστρογόνα για πάνω από 10 χρόνια, δεν εμφάνισαν ουσιαστική μείωση του κινδύνου για κατάγματα(285). Για να έχουν τα οιστρογόνα αποτελεσματική επίδραση απαιτείται η έναρξη της λήψης τους να γίνει μέσα σε 5 χρόνια από την εμμηνόπαυση και η καθημερινή τους λήψη να συνεχίζεται μέχρι τις πολύ μεγάλες ηλικίες. Η προστασία που προσφέρουν τα οιστρογόνα σταματά γρήγορα αν σταματήσει η θεραπεία διότι η απόσυρση των οιστρογόνων ακολουθείται από γρήγορη απώλεια οστικής μάζας. 3 με 5 χρόνια μετά την απώλεια των οιστρογόνων, είτε μετά την εμμηνόπαυση είτε αφού σταματήσει η θεραπεία με οιστρογόνα, η απώλεια οστικής μάζας επιταχύνεται(286-288). Σε μία case-control μελέτη στη Σουηδία, οι περισσότερες ευεργετικές δράσεις της ορμονοθεραπείας χάθηκαν 5 χρόνια μετά την διακοπή της θεραπείας(282). Η μέγιστη προστασία κατά των καταγμάτων από οστεοπόρωση απαιτεί, λοιπόν, ισόβια θεραπεία, ενώ η μακροπρόθεσμη προστασία απαιτεί 10 ή και περισσότερα χρόνια θεραπείας(289). Όπως είναι ευνόητο, η παρατήρηση αυτή αποκτά ακόμα μεγαλύτερη σημασία για τις περιπτώσεις ασθενών με πρώιμη ή πρωτοπαθή έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας, όπως αυτές που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, επιβάλλοντας την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας, καθώς και την σχολαστική διατήρησή της για μακρό χρονικό διάστημα που αντιστοιχεί στα φυσιολογικώς αναπαραγωγικά χρόνια της γυναίκας. Οι σταθερές δόσεις οιστρογόνων που χορηγούνται διαδερμικά (50μg) φαίνεται να προστατεύουν το ίδιο με τις σταθερές δόσεις που χορηγούνται από το στόμα(282).

Για πολλά χρόνια, πίστευαν ότι η θεραπεία με οιστρογόνα είτε προλάμβανε είτε επιβράδυνε την απώλεια οστικής μάζας, αλλά όχι ότι προκαλούσε αύξηση της οστικής πυκνότητας. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι αυτό δεν ισχύει. Για παράδειγμα στην μελέτη PEPI, στο τέλος των 3 ετών, οι γυναίκες που έκαναν ορμονοθεραπεία είχαν αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 5% στη σπονδυλική στήλη και 2% στα ισχία σε σύγκριση με περίπου 2% απώλεια που είχε η ομάδα που ελάμβανε μία ανενεργή ουσία(290). Πόσο διαρκεί αυτή η αύξηση; Σε μία δεκαετή μελέτη γυναικών που ελάμβαναν θεραπεία οιστρογόνων και προγεστερόνης, η πυκνότητα των οστών της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε σταθερά, φτάνοντας ένα επίπεδο 13% πάνω

από το κατώτερο μετά από 10 χρόνια θεραπείας(291). Παραμένει άγνωστο αν η συνεχής αύξηση της χορηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των ετών προσφέρει παραπάνω προστασία κατά των καταγμάτων.

Αν και τα προγεστερονοειδή θεωρούνται αντιοιστρογονικές ουσίες, έχει αναφερθεί ότι δρουν ανεξάρτητα, με τρόπο παρόμοιο με αυτό των οιστρογόνων και μειώνουν την επαναρρόφηση των οστών(292). Όταν χορηγηθούν προγεστερονοειδή μαζί με οιστρογόνα δρουν συνεργικά και αυξάνουν το σχηματισμό των οστών με μηχανισμό που έχει σχέση με την ομοιοστασία του ασβεστίου(293-296). Από την άλλη, αξιόπιστες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν πιο σημαντικά αποτελέσματα στα οστά, συγκρίνοντας τη θεραπεία αποκλειστικά με οιστρογόνα με τη θεραπεία που περιελάμβανε οιστρογόνα και προγεστερονοειδή(285). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της συνδυασμένης ενέργειας οιστρογόνων και προγεσταγόνου μάλλον εξαρτώνται από τον τύπο της προγεσταγόνου που χορηγείται (μέλη της ομάδας της 19 - νορτεστοστερόνης)(297). Αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει μία αύξηση του επιπέδου των ελεύθερων οιστρογόνων εξαιτίας της μείωσης της φυλετικής ορμονοσυνδεόμενης σφαιρίνης. Προσεκτικές μελέτες δείχνουν ότι η επιπρόσθετη λήψη μεδροξυπρογεστερόνης προσφέρει παραπάνω όφελος στα οστά μόνο σε γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση(296, 298, 299).

Στην μελέτη PEPI, στο τέλος των 3 ετών, υπήρχαν ελάχιστες διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα και εκείνων που έλαβαν οιστρογόνα μαζί με μεδροξυπρογεστερόνη ή μικροιονισμένη προγεστερόνη(290). Έτσι, ο καθημερινός συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερονοειδούς είναι εξίσου αποτελεσματικός στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας με την κλασσική θεραπευτική αγωγή, αν και μία μελέτη έχει δείξει ότι η ανταπόκριση στα οσφυϊκά οστά είναι μεγαλύτερη με τη συνεχή θεραπεία(300, 301).

Η προσθήκη τεστοστερόνης σε ένα πρόγραμμα θεραπείας με οιστρογόνα έχει αναφερθεί ότι δεν προσφέρει επιπρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα στα οστά ή ανακούφιση από τις εξάψεις(302, 303). Άλλες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας με το συνδυασμό οιστρογόνων - ανδρογόνων, σε σχέση με οιστρογόνα, αν και τα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα ήταν υψηλότερα από αυτά των κλασικών ορμονοθεραπειών μετά την εμμηνόπαυση(304).

Μετά την ανωτέρω εκτενή και γενική συζήτηση για τις μορφές, τους μηχανισμούς δράσης και τις ευεργετικές επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας σε γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση, θα εστιάσουμε την προσοχή μας στην υπάρχουσα διεθνή εμπειρία σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά την ειδική αντιμετώπιση των τριών ομάδων ασθενών που μελετήθηκαν.

α) περί θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με σύνδρομο Turner

Με τη σύγχρονη θεραπεία για την **αντιμετώπιση προβλημάτων ανάπτυξης**, ο συνδυασμός της αυξητητικής ορμόνης (GH) με οξανδρολόνη, κατά την παιδική ηλικία ασθενών με σύνδρομο Turner, και ακολούθως η προσθήκη οιστρογόνων για να προκληθεί ήβη, είναι δυνατόν να εξασφαλίσουν μία ενήλικη γυναίκα με το χαμηλότερο φυσιολογικό ύψος(13-

15). Καθώς η καλύτερη θεραπεία δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη, η θεραπεία με την GH και την οξανδρολόνη, όταν χρειάζεται, όπως και η πρόκληση της ήβης θα πρέπει να παρακολουθούνται από εξειδικευμένους στην παιδική και εφηβική γυναικολογία (παιδιάτρους, ενδοκρινολόγους, γυναικολόγους). Η θεραπεία με την GH αρχίζει συνήθως όταν το κορίτσι με το σύνδρομο έχει μειωμένο ρυθμό αύξησης του ύψους του, και ενώ κάποια συνακόλουθη πάθηση όπως ο υποθυρεοειδισμός ή οι κοιλιακές παθήσεις έχουν αποκλειστεί ή φροντιστεί κατάλληλα. Ο σκοπός της θεραπείας για την ανάπτυξη είναι να φτάσει το κορίτσι ένα ύψος που να ταιριάζει με των συνομηλίκων της στην ηλικία της εφηβείας και να μπορέσει να έχει ήβη σε φυσιολογική ηλικία. Ωστόσο, αυτό δεν είναι πάντα εφικτό και σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει, σε συνεργασία με το κορίτσι, να γίνεται η ευαίσθητη επιλογή μεταξύ ύψους και σεξουαλικής ωρίμανσης.

Η δοσολογία της GH που προτείνεται σήμερα είναι 0,05 mg/kg καθημερινά για τα νέα κορίτσια. Από την ηλικία των εννιά, ίσως χρειαστεί να προστεθεί μία μικρή δόση οξανδρολόνης (<0,05mg/kg ημερησίως), αν ο ρυθμός ανάπτυξης του παιδιού είναι μικρός. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην αντίδραση του κάθε ατόμου στην θεραπεία με την GH. Γι' αυτό το λόγο, οι επιδράσεις παρακολουθούνται και προσαρμόζονται, όταν χρειάζεται, από τον ενδοκρινολόγο, σε τακτά διαστήματα που δεν ξεπερνούν τους τρεις με έξι μήνες. Υπάρχουν μοντέλα πρόβλεψης για την εξατομίκευση της δοσολογίας της GH και μπορεί στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ως οδηγοί για την θεραπεία με την GH.

Η ορμονική πρόκληση της θηλεοποίησης πρέπει να μιμηθεί τη φυσιολογική ηβική ωρίμανση όσο γίνεται καλύτερα. Για να υπολογιστεί η γοναδική λειτουργία, τα επίπεδα γοναδατροπίνης στον ορό του αίματος καθορίζονται στις ηλικίες 9 - 11. Τα υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν βλάβη στις ωοθήκες και ελάχιστες πιθανότητες για φυσιολογική ηβική ωρίμανση. Καθώς η θεραπεία με οιστρογόνα προκαλεί συγκόλληση της επίφυσης των οστών μέσα σε δύο χρόνια, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της επιμήκους ανάπτυξης τους οστών, πρέπει, πριν την θεραπεία, να οριστούν οι προτεραιότητες των ασθενών με το σύνδρομο. Αν η σωματική ανάπτυξη θεωρηθεί πιο σημαντική από την ήβη, τότε η θεραπεία με οιστρογόνα πρέπει να αρχίσει όταν θα έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη. Όπως και να έχει, όμως, για ψυχολογικούς λόγους, η θεραπεία με οιστρογόνα θα πρέπει ιδεατά να αρχίζει μέχρι την ηλικία των 15-16 ετών. Τα οιστρογόνα χορηγούνται είτε από το στόμα είτε διαδερμικά. Αν χορηγούνται από το στόμα, θα πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία της ασθενούς. Σύμφωνα με αρκετούς ερευνητές, η αρχική δόση οιστρογόνων μπορεί να είναι χαμηλή (το ένα έκτο με ένα τέταρτο της δόσης των ενηλίκων) και να αυξάνεται σταδιακά (σε διαστήματα άνω των τριών με έξι μηνών). Στις περιπτώσεις αυτές όπου προτιμούνται οι χαμηλές δόσεις έναρξης, η δόσεις αυτές πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται ανάλογα με την ανταπόκριση όπως το στάδιο Tanner, η ηλικία των οστών και η ανάπτυξη της μήτρας. Όταν πρωταρχίσει η έμμηνος ρύση, ή μετά από 6-12 μήνες θεραπείας με οιστρογόνα, θα πρέπει να προστεθεί και κάποια προγεστερόνη, όπως η μεδροξυπρογεστερόνη, για να αποκατασταθεί ο έμμηνος κύκλος. Σε

ασθενείς με το σύνδρομο που είχαν φυσιολογική έναρξη εμμήνου ρύσεως, θα πρέπει να αναλυθεί η λειτουργία των ωθηκών (με την αξιολόγηση των επιπέδων της FSH και της LH στο αίμα), γιατί η περιεμμηνοπαυσιακή ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία του ενδομητρίου. Πρέπει να δίνονται συμβουλές αντισύλληψης, γιατί οι νεαρές γυναίκες με σύνδρομο Turner που παρουσιάζουν ωθηκική λειτουργία μπορεί να μείνουν έγκυες χωρίς ιατρική παρέμβαση. Είναι απαραίτητες οι συμβουλές για την αποφυγή σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως επίσης και οι γενετικές συμβουλές.

Λόγω της ευρύτητας του φάσματος των στιγμάτων του συνδρόμου Turner, η **παρακολούθηση της υγείας των ασθενών θα πρέπει να είναι πολύπλευρη**. Τη στιγμή της διάγνωσης, όλες οι ασθενείς με σύνδρομο Turner, ανεξαρτήτου ηλικίας, θα πρέπει να υποβάλλονται σε καρδιολογικό έλεγχο, που θα περιλαμβάνει εξέταση και ηχοκαρδιογράφημα, καθώς επίσης και σε υπερηχογράφημα νεφρών. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές ανωμαλίες πρέπει να παρακολουθούνται από καρδιολόγο. Διαφορετικά, κάθε πέντε χρόνια μετά την ενηλικίωση, θα πρέπει να γίνεται καρδιαγγειακή φυσική εξέταση και ηχοκαρδιογράφημα, με ιδιαίτερη προσοχή στο αορτικό τόξο. Οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι ο πόνος στο στήθος ίσως αποτελεί αρχικό σύμπτωμα ρήξης ανευρύσματος της αορτής. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται σε κάθε φυσική εξέταση, και η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις σύγχρονες θεραπευτικές αγωγές. Τα διουρητικά που έχουν αρνητικές συνέπειες στην αντοχή στην ινσουλίνη πρέπει να αποφεύγονται. Προσεκτικός έλεγχος από καρδιολόγο πρέπει να υπάρχει πριν και κατά τη διάρκεια φυσικής ή μετά υποβοήθηση εγκυμοσύνης. Καλό είναι, οι γυναίκες με το σύνδρομο Turner να γεννούν τα παιδιά τους νωρίς.

Στις ενήλικες γυναίκες με το σύνδρομο, η εξέταση της οστικής πυκνότητας με DEXA πρέπει να πραγματοποιείται στην πρώτη επίσκεψη και να επαναλαμβάνεται κάθε πέντε χρόνια. Συστήνεται η λήψη από το στόμα τουλάχιστον 1.0g ασβεστίου καθημερινά καθώς και η σωματική άσκηση για απώλεια βάρους. Πρέπει να μετρούνται, τη στιγμή της διάγνωσης και κάθε ένα με δύο χρόνια από κει και πέρα, τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, της ολικής ή της ελεύθερης θυροξίνης, της αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης του αίματος σε νηστεία, τα λιπίδια, τα ηπατικά ένζυμα και να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία. Πρέπει να αυξηθεί η σωματική άσκηση, να μειωθεί το βάρος και η λιπιδαιμία να αντιμετωπίζεται με δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή. Ως αποτέλεσμα των συχνών ωτίτιδων, πολλά κορίτσια με το σύνδρομο Turner χρειάζονται στενή παρακολούθηση από ωτορινολαρυγγολόγο. Η ωτίτιδα πρέπει να ελέγχεται και να αντιμετωπίζεται προσεκτικά, αφού οι απανεμφανιζόμενες ωτίτιδες ίσως εξελιχθούν σε μαστοειδίτιδα ή / και σχηματισμό χολοστεατώματος. Τα υποβοηθήματα ακοής συστήνονται σε ασθενείς με απώλεια ακοής. Το ακοόγραμμα θα πρέπει να γίνεται κάθε πέντε χρόνια. Τα κορίτσια που έχουν χαμηλό ύψος και παθαίνουν συχνά ωτίτιδα πρέπει να πηγαίνουν σε παιδίατρο - ενδοκρινολόγο, αν δεν υπάρχει προηγούμενη διάγνωση του συνδρόμου

Turner. Στις ασθενείς με προβλήματα στην ομιλία ή στη φωνή συστήνεται να απευθυνθούν σε ειδικό λογοθεραπευτή. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος θα πρέπει να αποτελεί μέρος της τακτικής φυσικής εξέτασης. Τέλος, ορθοδοντική εξέταση πρέπει να γίνεται στην ηλικία των 8 με 10 ετών.

Ας συζητήσουμε τώρα την αποτυπωμένη στην **διεθνή βιβλιογραφία εμπειρία σε θέματα οστεοπόρωσης και μεταβολικών παραμέτρων** για ασθενείς με σύνδρομο Turner. Σταχυολογώντας τις πλέον ενδιαφέρουσες μελέτες από την παγκόσμια βιβλιογραφία για την εμφάνιση οστεοπόρωσης/οστεοπενίας σε ασθενείς με σύνδρομο Turner, θα αναφερθούμε στις ακόλουθες:

Οι Hogler et al μελέτησαν με DEXA την οστική πυκνότητα σε 83 ασθενείς με σύνδρομο Turner με εύρος ηλικίας 4-24 ετών και αναφέρουν ότι τα z-scores ελαττώνονταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την πάροδο της ηλικίας στις ασθενείς προεφηβικής ηλικίας ($p < 0.001$) αλλά παρέμεναν σταθερά στις ασθενείς μετεφηβικής ηλικίας. Τιμές z-score που αντιστοιχούσαν σε οστεοπενία παρατηρήθηκαν σε ποσοστό έως και 28.4% του συνόλου των ασθενών (στην περιοχή του ισχίου). Οι ερευνητές τονίζουν την ευρεθείσα προεφηβική μείωση οστικής μάζας ή οποία σταμάτησε να επιδεινώνεται με την έναρξη της ήβης, και προτείνουν την πρωιμότερη πρόκληση της ήβης σε ασθενείς με Turner ως πιθανώς ωφέλιμη(305).

Οι Bakalov et al, στην μελέτη τους θέλησαν να προσδιορίσουν αν ασθενείς με σύνδρομο Turner που έλαβαν αγωγή με οιστρογόνα είχαν μικρότερες πιθανότητες να αναπτύξουν οστεοπόρωση και κατάγματα. Οι ερευνητές μελέτησαν 40 ενήλικες ασθενείς με turner και τις σύγκριναν με ομάδα ελέγχου παρόμοιων ηλικιών. Η BMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην οσφυϊκή μοίρα (0.87 ± 0.11 g/cm² vs. 0.98 ± 0.10 g/cm², $P < 0.001$) και στο ισχίο (0.68 ± 0.07 g/cm² vs. 0.83 ± 0.08 g/cm², $P < 0.001$) των ασθενών Turner σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το διαγνωστικό κριτήριο για οστεοπόρωση (T-score > 2.5) συναντήθηκε σε 8 γυναίκες με σύνδρομο Turner όσον αφορά την οσφύ και σε 3 γυναίκες όσον αφορά το ισχίο. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι ασθενείς με Turner που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα δεν παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα οστεοπόρωσης ή καταγμάτων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό(306).

Η ίδια ομάδα ερευνητών σε μια άλλη μελέτη τους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Turner παρουσιάζουν μια εκλεκτική μείωση στο φλοιώδες οστό που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της έκθεσής τους σε ορμονική θεραπεία και η οποία μάλλον σχετίζεται με διαταραχές σε γονίδια του X χρωμοσώματος. Η ανωτέρω παρατήρηση προέκυψε έπειτα από σύγκριση 41 γυναικών με Turner και ομάδας ελέγχου γυναικών παρομοίας ηλικίας με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας(307).

Οι Landin-Wilhelmsen et al, μελέτησαν 70 ασθενείς με σύνδρομο Turner ηλικίας 16-71 ετών και τις σύγκριναν με τυχαίο δείγμα πληθυσμού αποτελούμενο από 740 γυναίκες 25-64 ετών. Οστεοπόρωση σημειώθηκε σε επτά ασθενείς Turner, έξι εκ των οποίων ήταν άνω των 45 ετών. Καμία από τις γυναίκες με οστεοπόρωση δεν είχε λάβει ορμονική θεραπεία σε συνεχή βάση.

Κατάγματα αναφέρθηκαν στο 11% των Turner ασθενών και στο 5% της ομάδας ελέγχου (η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική, $p,0.001$). Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η οστεοπόρωση και τα κατάγματα είναι συχνά στις ασθενείς Turner που είναι άνω των 45 ετών, και ότι η σωστή, συνεχής ορμονική θεραπεία θα μειώσει τους κινδύνους από τα οστά ακόμα περισσότερο στο μέλλον(37).

Οι Davies et al, σε μια άλλη μελέτη(229) προσπάθησαν να διαφωτίσουν το αν η οστεοπενία σε ασθενείς Turner είναι απλά το αποτέλεσμα της έλλειψης οιστρογόνων ή οφείλεται σε κάποια άλλη ενδογενή μειονεξία. Για τον λόγο αυτόν σύγκριναν 40 Turner ασθενείς, 40 ασθενείς με άλλα είδη πρωτοπαθούς αμνηρορίας και 40 υγιείς γυναίκες. Η σπονδυλική οστική πυκνότητα ήταν παρόμοια στις ασθενείς Turner (0.84 , $SD\ 0.11\ g/cm^2$) και σε εκείνες με άλλο είδος αμνηρορίας (0.81 , $SD\ 0.11\ g/cm^2$; $P = 0.26$). Και οι δυο αυτές ομάδες είχαν σοβαρή οστεοπενία σε σύγκριση με την ομάδα των υγείων γυναικών (1.06 , $SD\ 0.09\ g/cm^2$, $P < 0.0005$). Κατάγματα διαπιστώθηκαν στο 45% των ασθενών Turner και ήταν σημαντικά συχνότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P = 0.014$). Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η στεοπόρωση στο σύνδρομο Turner οφείλεται στην έλλειξη των οιστρογόνων και όχι σε κάποιον ενδογενή μηχανισμό, και συνεπώς προτείνουν έγκαιρη έναρξη ορμονικής θεραπείας. Η θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην οστική πυκνότητα ασθενών με σύνδρομο Turner επισημαίνεται και σε άλλες δύο μικρότερες μελέτες, αυτές των Neely et al (308)και Mora et al(309).

Από τις μελέτες που πραγματεύονται τις μεταβολικές διαταραχές ασθενών με σύνδρομο Turner, αξίζει να αναφερθούν οι ακόλουθες:

Οι Gravholt et al, θέλησαν να ερευνήσουν το αν υπάρχουν διαφοροποιήσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων μεταξύ γυναικών με Turner και υγίων γυναικών παρομοίας ηλικίας. Για τον σκοπό αυτό, σύγκριναν τα επίπεδα απολιποπρωτεϊνών B (apo-B) και A-I (apo A-I), λιποπρωτεΐνης α ($Lp(a)$), χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, θυροξίνης (TT4), ελεύθερης θυροξίνης (FT4), τριωδιθυρονίνης (TT3), ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT3), TSH, και λεπτίνης σε 26 Turner ασθενείς και 24 υγιείς γυναίκες. Τα επίπεδα της Apo A-I βρέθηκαν υψηλότερα στις ασθενείς Turner ($P: 0.007$), ενώ τα επίπεδα της $Lp(a)$ ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων. Όλες οι άλλοι παράμετροι ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των δύο ομάδων. Τα επίπεδα των TSH, FT3, και FT4 ήταν σημαντικώς υψηλότερα στις ασθενείς Turner. Οι $Lp(a)$ ($P:0.005$), HDL ($P:0.045$) και apo A-I ($P:0.039$) μειώθηκαν σημαντικά κατά την διάρκεια της ορμονικής θεραπείας στις ασθενείς με Turner(40).

Οι Landin-Willhelmsen et al, μελέτησαν την συχνότητα καρδιαγγειακών διαταραχών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή πίεση, επίπεδα λιπιδίων και γλυκόζης αίματος, παράγοντες πήξης κοινωνικοί παράγοντες και κάπνισμα) σε 100 ασθενείς Turner, χρησιμοποιώντας ως ομάδα ελέγχου 213 υγιείς γυναίκες γενικού πληθυσμού. 6% των ασθενών και 25% των υγιών γυναικών ήταν καπνίστριες, ενώ οι ασθενείς ασκούσαν λιγότερο ($P < 0.001$). Διαβήτης και αγωγή για υπέρταση σημειώθηκαν στο 3 and 22% μεταξύ των Turner ασθενών έναντι 2% (μη σημαντική διαφορά) και 3% ($P < 0.001$) στις υγιείς γυναίκες αντίστοιχα.

Καρδιοαγγειακές διαταραχές σημειώθηκαν στο 17% των ασθενών Turner έναντι 0.5% στις υγιείς ($P < 0.001$). Η συστολική, αλλά όχι η διαστολική πίεση ήταν υψηλότερη στις Turner ασθενείς. Τέλος, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, λιποπρωτεΐνης α και ινωδογόνου μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης, ενώ η ορμονική θεραπεία δεν μετέβαλε τα επίπεδά τους (10). Τέλος, παρόμοια επίπεδα λιπιδίων μεταξύ Turner ασθενών και υγιών γυναικών παρατήρησαν και οι Lanes et al (310).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τις επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας σε νεαρές ασθενείς με σύνδρομο Turner έδειξαν ότι:

α) η ορμονική θεραπεία υπό μορφή συνεχούς χορήγησης συνεζευγμένων οιστρογόνων σε σταθερή ημερήσια δόση 0.625 mg για 6 μήνες και εν συνεχεία με την κυκλική καταμήνια προσθήκη σταθερής δόσης προγεστερόνης, οδήγησε στην επαγωγή της ήβης, με την προοδευτική ανάπτυξη των μαστών και της τρίχωσης του εφηβικού σύμφωνα με την ταξινόμηση Tanner στους 6 μήνες θεραπείας η διάμεση τιμή σταδίου έφτασε στο 2.5 και 3 αντίστοιχα, και σχεδόν ολοκληρώθηκε μετά την πάροδο των 24 μηνών χορήγησης της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτά δεικνύουν (αν και ο αριθμός των ασθενών του δείγματος είναι περιορισμένος), ότι πιθανώς η χορήγηση σταθεράς και εξ αρχής υψηλής δόσης οιστρογόνων (0.625 mg) έχει τις ίδιες ευνοϊκές επιδράσεις με την προοδευτικά αυξανόμενη δόση που συνιστάται από πολλούς, όντας πιο απλή, εύκολη και ίσως πιο ταχεία στην κλινική εφαρμογή της.

β) η επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας στο ορμονολογικό περιβάλλον ασθενών με σύνδρομο Turner ήταν εν πολλοίς η αναμενόμενη. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού αυξήθηκαν άμεσα κατά στατιστικά σημαντικό βαθμό όπως επιβεβαιώθηκε στην μέτρηση των έξι μηνών και παρέμειναν έκτοτε σταθερά αξίζει να σημειωθεί ότι η ημερήσια δόση των 0.625 mg οδήγησε σε επίπεδα οιστραδιόλης που σύμφωνα με την παγκόσμια εμπειρία αντανakλούν την παροχή των ευεργετικών οιστρογονικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα και τα οστά, ευρισκόμενα παράλληλα εντός των ασφαλών ορίων διακύμανσης, κάτι που υποδεικνύει την χορηγηθείσα δόση ως ευχρηστη, απλή και ιδανική για τα νεαρά κορίτσια με Turner. Τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα κατά τους πρώτους έξι μήνες, για να αυξηθούν στη συνέχεια άμεσα και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόλις προστέθηκε η προγεστερόνη στο σχήμα ορμονικής θεραπείας και να παραμείνουν σταθερά μέχρι το πέρας της μελέτης. Τέλος, όσον αφορά τα επίπεδα των ανδρόγόνων, τόσο των κυρίως ωοθηκικής όσο και των κυρίως επινεφριδιακής προέλευσης, αυτά μετρήθηκαν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια για γυναίκες, και παρέμειναν σταθερά στα ίδια επίπεδα χωρίς να παρουσιάσουν στατιστικώς σημαντική μεταβολή.

γ) ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας σε 'μεταβολικές' παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης: τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL παρέμειναν σταθερά από στατιστικής άποψης, και η παρατηρηθείσα αύξηση των επιπέδων LDL κατά την μέτρηση των 24 μηνών δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα. Στον αντίποδα, παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή επίδραση της

ορμονικής θεραπείας στα επίπεδα της HDL, τα οποία παρουσίασαν αύξηση κατά τις μετρήσεις των 12 και 24 μηνών, η οποία και κατέστη στατιστικώς σημαντική στους 24 μήνες συγκρινόμενη με όλες τις άλλες μετρήσεις. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν μια πιθανώς θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ των νεαρών ασθενών με Turner, η οποία με την σειρά της πιθανώς υποδεικνύει ευεργετική μακροπρόθεσμη επίδραση στο καρδιαγγειακό.

δ) ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας παρατηρήθηκε στις εξετασθείσες παραμέτρους πηκτικότητας, υποδεικνύοντας έτσι την ασφάλεια της θεραπείας στον τομέα αυτό.

ε) η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην οστική πυκνότητα των νεαρών ασθενών με σύνδρομο Turner ήταν εντυπωσιακή. Κατά την έναρξη της μελέτης οι πέντε από τις 12 ασθενείς (δηλαδή το 41.66%) είχαν τιμές z-score οι οποίες κυμαίνονταν ήδη στα πλαίσια της οστεοπενίας. Η χορήγηση της ορμονικής θεραπείας σε αυτές τις ασθενείς οδήγησε στη σταδιακή αύξηση της οστικής πυκνότητας με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα τα z-scores κατά την μέτρηση των 12 μηνών να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Και γενικότερα όμως, για όλες τις ασθενείς της ομάδας Turner, η χορήγηση της θεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα την σταδιακή, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αύξηση της οστικής πυκνότητας, αύξηση η οποία διατηρήθηκε μέχρι και την μέτρηση των 24 μηνών, επιβεβαιώνοντας την τεράστια σημασία που έχει για τον οστικό μεταβολισμό των ασθενών αυτών η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας.

β) περί θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με σύνδρομο Swyer

Οι γυναίκες με το σύνδρομο Swyer έχουν φυσιολογική ανάπτυξη θήλεος ατόμου, και για τις λίγες περιπτώσεις που γίνονται αντιληπτές στη βρεφική και παιδική ηλικία δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι πρέπει να ανατραφούν ως θήλεα. Η κλινική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης των ορμονών μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Αυτή η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει οιστρογόνα και προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα διεγείρουν την ανάπτυξη της μήτρας και των μαστών και προκαλούν την έναρξη της εμμήνου ρύσης. Η τεκνοποίηση είναι δυνατή με εξωσωματική γονιμοποίηση μετά από δωρεά ωαρίων. Συχνά, η ανάπτυξη του στήθους είναι μικρή, παρά την αποκατάσταση των οιστρογόνων, και θα πρέπει να δοθεί η ευκαιρία αύξησης του στήθους χειρουργικά. Οι ψυχολογικές πλευρές της ζωής με το σύνδρομο Swyer μοιάζουν με αυτές του CAIS, αν και υπάρχει επίσης ο κίνδυνος της ελλιπούς σωματικής εμφάνισης λόγω της απουσίας ανάπτυξης στήθους, που μπορεί να έχει επιπρόσθετες συνέπειες και στη σεξουαλική λειτουργία και στην ποιότητα ζωής. Όπως και σε άλλες μεσοφυλικές καταστάσεις, η ψυχολογική υποστήριξη από ειδικό κλινικό ψυχολόγο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας για πολλούς ασθενείς.

Στην διεθνή βιβλιογραφία η επίδραση της ορμονικής θεραπείας σε XY θήλεις ασθενείς αναφέρεται σε ελάχιστες μελέτες, οι οποίες μάλιστα αφορούν περιστατικά συνδρόμου έλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα. Οι Mizunuma

et al μελέτησαν δύο ασθενείς με CAIS και αναφέρουν ότι τα z-score στην οσφυϊκή μοίρα ήταν -0.8 και -3.1 πριν την γοναδεκτομή, υποδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό των ατόμων 46XY. Η γοναδεκτομή ελάττωσε περαιτέρω την οστική πυκνότητα των ασθενών, η οποία όμως αυξήθηκε κατά 10.3% και 5.1% αντίστοιχα, με την χορήγηση ορμονικής θεραπείας(311). Σε αντίθεση με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, οι Munoz-Torres et al, αναφέρουν ότι τα οιστρογόνα δεν έχουν και τόσο σημαντική επίδραση σε CAIS ασθενείς μετά γοναδεκτομή(312), ενώ οι Soule et al, αναφέρουν έναν CAIS ασθενή που έχασε 3.5% της οστικής πυκνότητάς του εντός 2 ετών και άλλον ένα που αύξησε κατά 2.2% την οστική πυκνότητα εντός 18 μηνών(154).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τις επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας στις ασθενείς με σύνδρομο Swyer έδειξαν ότι:

α) Η επέλευση της ήβης επετεύχθη με την χορήγηση της ορμονικής θεραπείας, όπως και στις περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο Turner. Δύο όμως παρατηρήσεις στις ασθενείς Swyer κρίνονται αξιοσημείωτες: Πρώτον, η ανάπτυξη της τριχώσης του εφηβαίου κατά την χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας ήταν γενικά σε πιο προχωρημένο στάδιο Tanner συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των ασθενών Turner, και όπως αναμένετο βελτιώθηκε σταδιακά για να καταλήξει σε διάμεση τιμή σταδίου Tanner 5 κατά την μέτρηση των 24 μηνών. Δεύτερον, η ανάπτυξη των μαστών παρά την χορήγηση της ορμονικής θεραπείας δεν ήταν τόσο καλή όσο στις ασθενείς Turner, με αποτέλεσμα κατά την μέτρηση των 24 μηνών η διάμεση τιμή Tanner να βρίσκεται καθηλωμένη στο 3.

β) η επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας στο ορμονολογικό προφίλ των ασθενών με σύνδρομο Swyer ήταν ενδιαφέρουσα. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού αυξήθηκαν άμεσα σε επίπεδα που αντιστοιχούν σε θήλεα άτομα που λαμβάνουν ανάλογη θεραπεία· η αύξηση αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική όπως επιβεβαιώθηκε στην μέτρηση των έξι μηνών, ενώ εν συνεχεία τα επίπεδα παρέμειναν σταθερά· αξίζει να σημειωθεί ότι η ημερήσια δόση των 0.625 mg οδήγησε σε επίπεδα οιστραδιόλης που σύμφωνα με την παγκόσμια εμπειρία αντανakλούν την παροχή των ευεργετικών οιστρογονικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα και τα οστά, ευρισκόμενα παράλληλα εντός των ασφαλών ορίων διακύμανσης, κάτι που υποδεικνύει την χορηγηθείσα δόση ως ιδανική για τις νεαρές ασθενείς με σύνδρομο Swyer. Τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα κατά τους πρώτους έξι μήνες, για να αυξηθούν στη συνέχεια άμεσα και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόλις προστέθηκε η προγεστερόνη στο σχήμα ορμονικής θεραπείας και να παραμείνουν σταθερά μέχρι το πέρας της μελέτης. Τέλος, όσον αφορά τα επίπεδα των ανδρόγόνων, αυτά μετρήθηκαν σε χαμηλά για νεαρούς άνδρες επίπεδα και παρέμειναν σταθερά στα ίδια επίπεδα χωρίς να παρουσιάσουν στατιστικώς σημαντική μεταβολή. Αξίζει να σημειωθεί πως τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης, DHEAS, 17-υδροξυπρογεστερόνης βρέθηκαν να είναι (και παρέμειναν) υψηλότερα σε σχέση με τις ασθενείς των δύο άλλων ομάδων της μελέτης, κάτι που προφανώς αποδίδεται στην επινεφριδιακή συμμετοχή επί ατόμων με XY καρυότυπο.

Όσον αφορά τα επίπεδα της προλακτίνης, ανευρέθησαν κατά την έναρξη της θεραπείας να είναι τα αναμενόμενα για νεαρούς άνδρες και παρέμειναν αμετάβλητα καθόλη την διάρκεια της χορήγησης ορμονικής θεραπείας.

γ) δεν παρατηρήθηκε (όπως και στις ασθενείς Turner) αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας σε 'μεταβολικές' παραμέτρους κατά την διάρκεια της μελέτης: τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL παρέμειναν σταθερά από στατιστικής άποψης, ενώ μια μικρή αύξηση των επιπέδων LDL κατά την μέτρηση των 24 μηνών δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αξιοσημείωτη όμως είναι η ευνοϊκή επίδραση της ορμονικής θεραπείας στα επίπεδα της HDL, τα οποία παρουσίασαν αύξηση κατά τις μετρήσεις των 12 και 24 μηνών, αύξηση η οποία κατέστη στατιστικώς σημαντική στους 24 μήνες θεραπείας συγκρινόμενη με όλες τις άλλες μετρήσεις. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν μια πιθανώς θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με σύνδρομο Swyer, και κατά συνέπεια μια πιθανώς ευεργετική μακροπρόθεσμη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

δ) δεν παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας στις εξετασθείσες παραμέτρους πηκτικότητας αίματος, υποδεικνύοντας έτσι την ασφάλεια της θεραπείας στον τομέα αυτό.

ε) η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην οστική πυκνότητα των νεαρών ασθενών με σύνδρομο Swyer ήταν εξαιρετικά ευεργετική. Κατά την έναρξη της μελέτης οι έξι από τις 19 ασθενείς (δηλαδή το 31.57%) είχαν τιμές z-score οι οποίες κυμαίνονταν ήδη στα πλαίσια της οστεοπενίας. Η χορήγηση της ορμονικής θεραπείας σε αυτές τις ασθενείς οδήγησε στη σταδιακή αύξηση της οστικής πυκνότητάς τους με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα τα z-scores κατά την μέτρηση των 12 μηνών να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων για τις πέντε εξ' αυτών, και κατά την μέτρηση 24 μηνών για την έκτη εξ' αυτών. Η θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στα οστά παρατηρήθηκε γενικά για όλες τις ασθενείς της ομάδας Swyer, ακόμα και για αυτές που δεν ήταν οστεοπενικές κατά την έναρξη της θεραπείας: η χορήγηση της θεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα την σταδιακή, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αύξηση της οστικής πυκνότητας, αύξηση η οποία διατηρήθηκε μέχρι και την μέτρηση των 24 μηνών, επιβεβαιώνοντας την τεράστια σημασία που έχει για τον οστικό μεταβολισμό των ασθενών αυτών η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας.

γ) περί θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με πρόωμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας

Η διάγνωση της πρόωμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας (POF) σε μία νέα γυναίκα είναι ισοπεδωτικό γεγονός, αν και συνήθως τα νέα γίνονται αποδεκτά παθητικά. Είναι απαραίτητη τουλάχιστον μία προγραμματισμένη συνάντηση αμέσως μετά την διάγνωση, ώστε να ξεκαθαριστούν οι μελλοντικές προοπτικές, και αφού έχει καταλαγιάσει η αρχική αντίδραση. Μία από τις πιο παραμελημένες πλευρές της POF είναι το μακροχρόνιο ψυχολογικό σημάδι που αφήνει η διάγνωση. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις νεότερες γυναίκες, που έχουν χαμηλή αυτοεκτίμηση και κατάθλιψη που δεν οφείλονται μόνο στην ανεπάρκεια οιστρογόνων. Η

επέμβαση ενός κλινικού ψυχολόγου αποτελεί σημαντικό μέρος της αρχικής διαδικασίας αντιμετώπισης, ειδικά επειδή ο θυμός συνήθως εκδηλώνεται εναντίον του ιατρού που έκανε τη διάγνωση, ο οποίος, σε αυτή την περίπτωση, δε μπορεί να παρέχει αποτελεσματική συναισθηματική στήριξη. Το τραύμα που αφήνει η διάγνωση, συχνά επιστρέφει όταν οι φίλες των γυναικών αυτών μένουν έγκυες, και ίσως χρειάζεται συνεχής συμβουλευτική θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά το απότομο γεγονός της διάγνωσης. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση, η στειρότητα και οι δυσκολίες από την υποκατάσταση οιστρογόνων συνήθως δημιουργούν άγχος στις προσωπικές σχέσεις.

Οι γυναίκες που εκδηλώνουν πρόωρη εμμηνόπαυση κινδυνεύουν λιγότερο από καρκίνο του μαστού και θρομβώσεις αλλά κινδυνεύουν περισσότερο από οστεοπόρωση και καρδιαγγειακές παθήσεις. Μεγάλο ποσοστό των κινδύνων αυτών οφείλεται στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Οι νεαρές γυναίκες με POF συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα απότομα, όπως εξάψεις, νυχτερινή εφίδρωση και κολπική ξηρότητα, και θα πρέπει να ακολουθούν θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (hormonal replacement therapy, HRT). Σε ορισμένες περιπτώσεις που η θεραπεία αρχίζει νωρίς, μπορεί να συνεχιστεί για σχεδόν 40 χρόνια. Ο βαθμός, στον οποίο αυτή η μακροχρόνια χορήγηση οιστρογόνων προλαμβάνει τις καρδιαγγειακές παθήσεις ή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, δεν είναι γνωστός σε αυτόν το γυναικείο πληθυσμό, αν και η συνήθης υπόθεση είναι ότι αυτοί οι κίνδυνοι επανέρχονται στο φυσιολογικό τους βαθμό όταν η HRT χρησιμοποιείται μέχρι τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης.

Μόλις η συνδυασμένη κυκλική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σταθεροποιηθεί, η επιλογή συνέχισης της θεραπείας βρίσκεται μεταξύ της λήψης αντισυλληπτικών από το στόμα και της χορήγησης παραδοσιακής ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (HRT). Έχοντας κατά νου ότι περιστασιακά υπάρχουν σποραδικές κηλίδες, κάποιες γυναίκες ίσως επιλέξουν μία προετοιμασία με συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόμα (combined oral contraceptives, COC). Αυτά τα σκευάσματα, όμως, παρέχουν οιστρογόνα μόνο για τρεις εβδομάδες από τις τέσσερις και πολλές γυναίκες παρουσιάζουν συμπτώματα ανεπάρκειας οιστρογόνων την εβδομάδα που δε λαμβάνουν το χάπι. Επίσης, τα συνδυασμένα οιστρογόνα περιέχουν «υπερδραστικά» οιστρογόνα, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι οι διάφορες φόρμουλες που δοκιμάζονται σε υπόβαθρο HRT, ειδικά στις γυναίκες που καπνίζουν. Λίγες άμεσες συγκρίσεις των COC με την HRT υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Για τις γυναίκες που υποφέρουν από τις παρενέργειες των οιστρογόνων που χορηγούνται από το στόμα, η λύση ίσως είναι η διαδερμική προετοιμασία, ειδικά αν έχουν υπέρταση ή επιπρόσθετους κινδύνους θρόμβωσης. Οι γυναίκες που έχουν έντονα κολπικά συμπτώματα ίσως ανακουφιστούν από την επιπρόσθετη τοπική χορήγηση οιστρογόνου με τη μορφή κολπικού υπόθετου, κολπικού δισκίου ή αλοιφής.

Η προγεστερόνη επιβάλλεται για όλες τις γυναίκες με άθικτη μήτρα ώστε να αποφευχθεί η υπερπλασία του ενδομήτριου που προκαλείται από τα

μη αντιρροπούμενα οιστρογόνα. Αν και μερικές γυναίκες μπορεί να βρουν ελκυστική τη συνεχή συνδυασμένη μορφή οιστρογόνων και προγεστερόνης ως έναν τρόπο να αποφύγουν την έμμηνο ρήση, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η εφαρμογή αυτών των συνδυασμών σε νεαρές γυναίκες για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν έχει μελετηθεί.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τις επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας σε νεαρές ασθενείς με πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας έδειξαν ότι:

α) η επέλευση της ήβης είχε πραγματοποιηθεί φυσιολογικά στις ασθενείς αυτές, οι οποίες και είχαν ολοκληρωμένη ανάπτυξη μαστών και τρίχωσης του εφηβαίου κατά την έναρξη της θεραπείας. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς αυτές τέθηκαν εξ αρχής σε συνδυασμένη ορμονική θεραπεία, με χορήγηση 0.625 mg συνεζευγμένων οιστρογόνων και κυκλική καταμήνια προσθήκη σταθερής δόσης προγεστερόνης.

β) η επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας στο ορμονολογικό περιβάλλον ασθενών με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας ήταν η αναμενόμενη. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης ορού αυξήθηκαν άμεσα κατά στατιστικά σημαντικό βαθμό όπως επιβεβαιώθηκε στην μέτρηση των έξι μηνών και παρέμειναν έκτοτε σταθερά· αξίζει να σημειωθεί ότι η ημερήσια δόση των 0.625 mg οδήγησε σε επίπεδα οιστραδιόλης που σύμφωνα με την παγκόσμια εμπειρία αντανακλούν την παροχή των ευεργετικών οιστρογονικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα και τα οστά, ευρισκόμενα παράλληλα εντός των ασφαλών ορίων διακύμανσης. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τα επίπεδα της προγεστερόνης ορού τα οποία αυξήθηκαν άμεσα και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από την μέτρηση των 6 μηνών και παρέμειναν σταθερά μέχρι το πέρας της μελέτης. Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης, Δ4 ανδροστενεδιόνης και 17 υδρόξυ προγεστερόνης ορού, βρέθηκαν χαμηλότερα από τα αναμενόμενα για την αναπαραγωγική ηλικία, και παρέμειναν σταθερά καθόλη την διάρκεια της θεραπείας, χωρίς να επηρεασθούν από αυτήν. Τα επίπεδα της DHEAS, που είναι ως γνωστόν επινεφριδιακής προέλευσης, βρέθηκαν στα αναμενόμενα πλαίσια για αναπαραγωγική ηλικία, και παρέμειναν σταθερά κατά την διάρκεια της μελέτης. Τέλος, όσον αφορά τα επίπεδα της προλακτίνης, βρέθηκαν στα αναμενόμενα πλαίσια αναπαραγωγικής ηλικίας και διατηρήθηκαν σταθερά μέχρι το πέρας της μελέτης.

γ) ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας σε 'μεταβολικές' παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης: τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL παρέμειναν σταθερά από στατιστικής άποψης, μέχρι το πέρας της μελέτης. Αξίζει να παρατηρηθεί πως σε αντίθεση με τα ευρήματα στις ασθενείς με σύνδρομο Turner και Swyer, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας δεν συνδυάστηκε με αύξηση της HDL, τα επίπεδα της οποίας παρέμειναν σταθερά κατά την διάρκεια της μελέτης.

δ) ουδεμία αρνητική επίδραση της χορηγηθείσας ορμονικής θεραπείας παρατηρήθηκε στις εξετασθείσες παραμέτρους πηκτικότητας, υποδεικνύοντας

έτσι την ασφάλεια της θεραπείας στον τομέα αυτό και για τις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας.

ε) η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην οστική πυκνότητα των νεαρών ασθενών με πρώιμη έκπτωση ωοθηκικής λειτουργίας θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ευεργετική. Η κατάσταση των ασθενών της ομάδας αυτής ως προς την επίδραση της έλλειψης οιστρογόνων στα οστά, ήταν σαφώς καλύτερη από την αντίστοιχη των ασθενών με σύνδρομο Turner και Swyer. Η μέση τιμή οστικής πυκνότητας και τα z-scores ήταν σαφώς υψηλότερα κατά την έναρξη της θεραπείας, με μόνο μια ασθενή να είναι οριακώς οστεοπενική. Και πάλι όμως, παρατηρήθηκε μια σταδιακή αύξηση της οστικής πυκνότητας που αφορούσε όλες τις ασθενείς, που ήταν στατιστικά σημαντική μέχρι και την μέτρηση των 12 μηνών. Στην συνέχεια οι τιμές οστικής πυκνότητας παρέμειναν σταθερές από στατιστικής άποψης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει τις θετικές επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με απουσία ή εξαιρετικά πρώιμη έκπτωση της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες. Η **συμβολή της παρούσας μελέτης στην Επιστήμη** συνίσταται στην για πρώτη φορά διερεύνηση της επίδρασης της εν λόγω θεραπείας σε πληθώρα ορμονολογικών και μεταβολικών παραμέτρων επί μεγάλου αριθμού ασθενών με σύνδρομο Swyer, καθώς και στην προσθήκη νέων δεδομένων στην έρευνα ασθενών με σύνδρομο Turner και ιδίως ασθενών με πολύ πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας για τις οποίες τα υπάρχοντα στοιχεία είναι εξαιρετικά περιορισμένα στην παγκόσμια βιβλιογραφία.

Στις **ασθενείς με σύνδρομο Turner**, η ορμονική θεραπεία υπό μορφή συνεχούς χορήγησης συνεξευγμένων οιστρογόνων σε σταθερή ημερήσια δόση 0.625 mg για 6 μήνες η οποία στην συνέχεια συμπληρώθηκε με κυκλική καταμήνια χορήγηση σταθερής δόσης προγεστερόνης, είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1. Οδήγησε στην επαγωγή της ήβης, με την προοδευτική ανάπτυξη των μαστών και της τρίχωσης του εφηβαίου, που σχεδόν ολοκληρώθηκε μετά την πάροδο των 24 μηνών χορήγησης της θεραπείας.
2. Εξασφάλισε ικανοποιητικά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο αίμα των ασθενών.
3. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί των παραγόντων πήκτικότητας του αίματος.
4. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί ‘μεταβολικών’ παραμέτρων, όπως των επιπέδων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL. Στον αντίποδα, παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή επίδραση επί των επιπέδων της HDL, τα οποία παρουσίασαν αύξηση κατά τις μετρήσεις των 12 και 24 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία και κατέστη στατιστικώς σημαντική στους 24 μήνες συγκρινόμενη με όλες τις άλλες μετρήσεις. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν μια πιθανώς θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ των νεαρών ασθενών με Turner, η οποία με την σειρά της πιθανώς υποδεικνύει ευεργετική μακροπρόθεσμη επίδραση στο καρδιαγγειακό.
5. Οδήγησε σε εντυπωσιακή βελτίωση της οστικής πυκνότητας. Η χορήγηση της θεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα την σταδιακή, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αύξηση της οστικής πυκνότητας, αύξηση η οποία διατηρήθηκε μέχρι και την μέτρηση των 24 μηνών, επιβεβαιώνοντας την τεράστια σημασία που έχει για τον οστικό μεταβολισμό των ασθενών αυτών η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας. Κατά τους 12 μήνες θεραπείας, ουδεμία των ασθενών παρουσίαζε οστεοπενία.

Στις **ασθενείς με σύνδρομο Swyer** η ορμονική θεραπεία υπό μορφή συνεχούς χορήγησης συνεζευγμένων οιστρογόνων σε σταθερή ημερήσια δόση 0.625 mg για 6 μήνες η οποία στην συνέχεια συμπληρώθηκε με κυκλική καταμήνια χορήγηση σταθερής δόσης προγεστερόνης, είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1. Συνδυάστηκε με ευεργετική επίδραση επί των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου· θα πρέπει όμως να σημειωθεί η πτωχότερη, σε σύγκριση με τις ασθενείς Turner, τελική ανάπτυξη των μαστών στις ασθενείς Swyer, παρά την χορήγηση της θεραπείας.
2. Εξασφάλισε ικανοποιητικά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο αίμα των ασθενών.
3. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί των παραγόντων πήκτικότητας του αίματος.
4. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί 'μεταβολικών' παραμέτρων, όπως των επιπέδων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL. Αντιθέτως, όπως και στις ασθενείς με σύνδρομο Turner, παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή επίδραση επί των επιπέδων της HDL, η οποία και κατέστη στατιστικώς σημαντική στους 24 μήνες συγκρινόμενη με όλες τις άλλες μετρήσεις. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν μια πιθανώς θετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ των νεαρών ασθενών με Swyer, η οποία με την σειρά της πιθανώς υποδεικνύει ευεργετική μακροπρόθεσμη επίδραση στο καρδιαγγειακό.
5. Οδήγησε σε εντυπωσιακή προοδευτική αύξηση της οστικής πυκνότητας η οποία διατηρήθηκε μέχρι και την μέτρηση των 24 μηνών, επιβεβαιώνοντας την τεράστια σημασία που έχει για τον οστικό μεταβολισμό των ασθενών αυτών η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας. Κατά τους 24 μήνες θεραπείας, ουδεμία των ασθενών παρουσίαζε οστεοπενία.

Τέλος, όσον αφορά τις **ασθενείς με πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας**, η ημερήσια δόση των 0.625 mg

1. Εξασφάλισε ικανοποιητικά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο αίμα των ασθενών.
2. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί των παραγόντων πήκτικότητας του αίματος.
3. Δεν συνδυάστηκε με δυσμενείς επιδράσεις επί 'μεταβολικών' παραμέτρων, όπως των επιπέδων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL. Αξίζει μόνο να παρατηρηθεί πως σε αντίθεση με τα ευρήματα στις ασθενείς με σύνδρομο Turner και Swyer, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας στις ασθενείς με πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας δεν συνδυάστηκε με αύξηση της HDL.
4. Οδήγησε σε σταδιακή αύξηση της οστικής πυκνότητας η οποία ήταν στατιστικά σημαντική μέχρι και την μέτρηση των 12 μηνών. Στην συνέχεια οι τιμές οστικής πυκνότητας παρέμειναν σταθερές.

Συμπερασματικά, ασθενείς των τριών ανωτέρω κατηγοριών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και υπεύθυνα από εξειδικευμένους παιδιάτρους, γυναικολόγους, και ενδοκρινολόγους και να τίθενται χωρίς δισταγμό σε ορμονική θεραπεία την οποία και θα πρέπει να ακολουθούν συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, ώστε να αποφευχθούν οι σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις της χρόνιας έλλειψης οιστρογόνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3199-202.
2. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992;88(3):288-94.
3. Hanson L, Bryman I, Barrenas ML, Janson PO, Wahlstrom J, Albertsson-Wikland K, et al. Genetic analysis of mosaicism in 53 women with Turner syndrome. *Hereditas* 2001;134(2):153-9.
4. Larsen T, Gravholt CH, Tillebeck A, Larsen H, Jensen MB, Nielsen J, et al. Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. *Clin Genet* 1995;48(1):6-11.
5. Leonova J, Hanson C. A study of 45,X/46,XX mosaicism in Turner syndrome females: a novel primer pair for the (CAG)_n repeat within the androgen receptor gene. *Hereditas* 1999;131(2):87-92.
6. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64(1):24-7.
7. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124(3):293-300.
8. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25(2):191-218.
9. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2):147-58.
10. 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(9):4166-70.
11. Sylven L, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125(4):359-65.
12. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(433):118-21.
13. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenas L, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):635-40.
14. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132(2):319-24.
15. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4607-12.

16. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet* 1971;8(4):540-4.
17. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89(4):186-200.
18. Speed RM. The possible role of the meiotic pairing anomaly in the atresia of human fetal oocytes. *Hum Genet* 1988;78:260-6.
19. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998;12(2):83-7.
20. Schwack M, Schindler AE. [Turner's syndrome (monosomy) and pregnancy]. *Zentralbl Gynaekol* 2000;122(2):103-5.
21. King CR, Magenis E, Bennett S. Pregnancy and the Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1978;52(5):617-24.
22. Nielsen J, Sillesen I, Hansen KB. Fertility in women with Turner's syndrome. Case report and review of literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86(11):833-5.
23. Swapp GH, Johnston AW, Watt JL, Couzin DA, Stephen GS. A fertile woman with non-mosaic Turner's syndrome. Case report and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(7):876-80.
24. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31(2):106-10.
25. Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1-2):75-80.
26. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307(5947):174-5.
27. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latache L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997;12(2):279-85.
28. Rogers PA, Murphy CR, Leeton J, Hoise MJ, Beaton L. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992;7(6):883-5.
29. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowski A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996;65(6):1249-52.
30. Cohen MA, Sauer MV, Lindheim SR. 21-hydroxylase deficiency and Turner's syndrome: a reason for diminished endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1999;72(5):937-9.
31. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14(2):532-5.
32. Westlander G, Janson PO, Tagnfors U, Bergh C. Attitudes of different groups of women in Sweden to oocyte donation and oocyte research. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(3):317-21.
33. Hovatta O, Silye R, Krausz T, Abir R, Margara R, Trew G, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum Reprod* 1996;11(6):1268-72.

34. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996;11(7):1487-91.
35. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994;9(4):597-603.
36. WideBoman U, Moller A, Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998;19:1-18.
37. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51(4):497-502.
38. Naeraa RW, Gravholt CH, Hansen J, Nielsen J, Juul S. Mortality in Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, editors. *Turner syndrome in a life span perspective: Research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier Science; 1995. p. 323.
39. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. Coarctation of the aorta in Turner syndrome: a pathologic study of fetuses with nuchal cystic hygromas, hydrops fetalis, and female genitalia. *Pediatrics* 1988;81(3):445-51.
40. Gravholt CH, Christian Klausen I, Weeke J, Sandahl Christiansen J. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17beta-estradiol and norethisterone. *Atherosclerosis* 2000;150(1):201-8.
41. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999;88(9):933-6.
42. Gargantini L, Weber G, Braggion F, Cazzufi M. Bone mineral content in Turner's syndrome. *Pediatr Research* 1988;23:127.
43. Barrenas ML, Nylen O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res* 1999;138(1-2):163-70.
44. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67(4):604-6.
45. McKinlay S, Jefferys M, Thompson B. An investigation of the age at menopause. *J Biosoc Sci* 1972;4(2):161-73.
46. Baker TG. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417-33.
47. Chiquoine AD. The development of the zona pellucida of the mammalian ovum. *Am J Anat* 1960;106:149-69.
48. Huhtaniemi IT, Yamamoto M, Ranta T, Jalkanen J, Jaffe RB. Follicle-stimulating hormone receptors appear earlier in the primate fetal testis than in the ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(6):1210-4.
49. May JV, McCarty K, Jr., Reichert LE, Jr., Schomberg DW. Follicle-stimulating hormone-mediated induction of functional luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors during monolayer culture of porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1980;107(4):1041-9.
50. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(6):1231-7.
51. Gosden RG, Faddy MJ. Biological bases of premature ovarian failure. *Reprod Fertil Dev* 1998;10(1):73-8.

52. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239-57.
53. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994;124(4):619-26.
54. Bursch W, Kleine L, Tenniswood M. The biochemistry of cell death by apoptosis. *Biochem Cell Biol* 1990;68(9):1071-4.
55. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146(1):3-15.
56. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91(4):479-89.
57. Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood* 1996;88(2):386-401.
58. Patel T, Gores GJ, Kaufmann SH. The role of proteases during apoptosis. *Faseb J* 1996;10(5):587-97.
59. Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997;90(3):405-13.
60. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53(5):804-10.
61. Grasso E. Parotiti epodemiche pluricomplicate. *G Mal Infett Parasit* 1976;26:184-7.
62. Familiari U, Larocca LM, Tamburrini E, Antinori A, Ortona L, Capelli A. Premenopausal cytomegalovirus oophoritis in a patient with AIDS. *Aids* 1991;5(4):458-9.
63. Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1977;1(8026):1354-5.
64. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989;42(11):1031-9.
65. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:109-16.
66. Shalet SM, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D, Orrell DH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Br J Cancer* 1976;33(6):655-8.
67. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989;16(5):425-36.
68. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39(4):1403-9.
69. Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981;58(4):849-51.
70. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52(2):365-72.
71. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1990;8(12):2062-84.

72. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med* 1976;294(21):1143-6.
73. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317(21):1315-21.
74. Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985;55(10):2364-72.
75. McCurrach ME, Connor TM, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Lowe SW. bax-deficiency promotes drug resistance and oncogenic transformation by attenuating p53-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(6):2345-9.
76. Strobel T, Tai YT, Korsmeyer S, Cannistra SA. BAD partly reverses paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells. *Oncogene* 1998;17(19):2419-27.
77. Perez GI, Robles R, Knudson CM, Flaws JA, Korsmeyer SJ, Tilly JL. Prolongation of ovarian lifespan into advanced chronological age by Bax-deficiency. *Nat Genet* 1999;21(2):200-3.
78. Morita Y, Perez GI, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6(10):1109-14.
79. Guinet P, Pommatau E. [Pseudo-panhypopituitarism caused by associated ovarian, thyroid and adrenal insufficiencies.]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1954;15(3):327-32.
80. Ahonen P, Koskimies S, Lokki ML, Tiilikainen A, Perheentupa J. The expression of autoimmune polyglandular disease type I appears associated with several HLA-A antigens but not with HLA-DR. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(6):1152-7.
81. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981;60(5):355-62.
82. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(1):35-43.
83. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66(1):27-30.
84. Blizzard RM, Gibbs JH. Candidiasis: studies pertaining to its association with endocrinopathies and pernicious anemia. *Pediatrics* 1968;42(2):231-7.
85. Collen RJ, Lippe BM, Kaplan SA. Primary ovarian failure, juvenile rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Am J Dis Child* 1979;133(6):598-600.
86. de Moraes Ruehsen M, Blizzard RM, Garcia-Bunuel R, Jones GS. Autoimmunity and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(5):693-703.
87. Lundberg PO, Persson BH. Disappearance of amenorrhea after thymectomy. A case report. *Acta Soc Med Ups* 1969;74(3-4):206-8.
88. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18(1):107-34.
89. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular

- syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1871-6.
90. Wheatcroft NJ, Toogood AA, Li TC, Cooke ID, Weetman AP. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. *Clin Exp Immunol* 1994;96(1):122-8.
 91. Wheatcroft N, Weetman AP. Is premature ovarian failure an autoimmune disease? *Autoimmunity* 1997;25(3):157-65.
 92. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):12-5.
 93. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996;65(2):337-41.
 94. Coulam CB, Kempers RD, Randall RV. Premature ovarian failure: evidence for the autoimmune mechanism. *Fertil Steril* 1981;36(2):238-40.
 95. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17(4):393-8.
 96. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21(3):167-74.
 97. Healy DL. Occult ovarian failure. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:198-9.
 98. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13(5):1184-7.
 99. Murray A. Premature ovarian failure and the FMR1 gene. *Semin Reprod Med* 2000;18(1):59-66.
 100. Sarto GE. Cytogenetics of fifty patients with primary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(1):14-23.
 101. Davison RM, Quilter CR, Webb J, Murray A, Fisher AM, Valentine A, et al. A familial case of X chromosome deletion ascertained by cytogenetic screening of women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13(11):3039-41.
 102. Zara C, Bulgarelli C, Montanari L. Laparoscopic ovarian biopsy in hypergonadotropic amenorrhea. *Acta Eur Fertil* 1987;18(1):49-53.
 103. Khastgir G, Abdalla H, Studd JW. The case against ovarian biopsy for the diagnosis of premature menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(2):96-8.
 104. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Human Biol* 2000;12(2):151-166.
 105. Duckett JW, Baskin LS. Genitoplasty for intersex anomalies. *Eur J Pediatr* 1993;152 Suppl 2:S80-4.
 106. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16(3):271-321.
 107. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348(6300):448-50.
 108. McElreavey K, Fellous M. Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet* 1999;89(4):176-85.

109. Russell MH, Wachtel SS, Davis BW, Cahill LT, Groos E, Niblack GD, et al. Ovarian development in 46,XY gonadal dysgenesis. *Hum Genet* 1982;60(2):196-9.
110. Mendonca BB, Barbosa AS, Arnhold IJ, McElreavey K, Fellous M, Moreira-Filho CA. Gonadal agenesis in XX and XY sisters: evidence for the involvement of an autosomal gene. *Am J Med Genet* 1994;52(1):39-43.
111. Canto P, de la Chesnaye E, Lopez M, Cervantes A, Chavez B, Vilchis F, et al. A mutation in the 5' non-high mobility group box region of the SRY gene in patients with Turner syndrome and Y mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1908-11.
112. Berkovitz GD, Seeherunvong T. Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12(1):133-42.
113. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990;46(1):156-67.
114. Walker AM, Walker JL, Adams S, Shi E, McGlynn M, Verge CF. True hermaphroditism. *J Paediatr Child Health* 2000;36(1):69-73.
115. Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12(1):17-33.
116. Imperato-McGinley J. 5 alpha-reductase deficiency: human and animal models. *Eur Urol* 1994;25 Suppl 1:20-3.
117. Zhu YS, Katz MD, Imperato-McGinley J. Natural potent androgens: lessons from human genetic models. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12(1):83-113.
118. Stavrou SS, Zhu YS, Cai LQ, Katz MD, Herrera C, Defillo-Ricart M, et al. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2091-8.
119. Rumsby G. Molecular biology of steroid biosynthesis. In: Rumsby G, Farrow SM, editors. *Molecular Endocrinology. Genetic Analysis of Hormones and their Receptors*. Oxford: BIOS Scientific; 1997. p. 179-202.
120. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. *N Engl J Med* 1996;335(25):1870-8.
121. Tajima T, Fujieda K, Kouda N, Nakae J, Miller WL. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3820-5.
122. Yanase T. 17 alpha-Hydroxylase/17,20-lyase defects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53(1-6):153-7.
123. Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. *Nat Genet* 1997;17(2):201-5.
124. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):81-99, vi-vii.
125. Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide

- distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4713-21.
126. Josso N, Briard ML. Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in siblings. *J Pediatr* 1980;97(2):200-4.
 127. Marcantonio SM, Fechner PY, Migeon CJ, Perlman EJ, Berkovitz GD. Embryonic testicular regression sequence: a part of the clinical spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis. *Am J Med Genet* 1994;49(1):1-5.
 128. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):658-65.
 129. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, et al. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med* 2000;343(12):856-62.
 130. Ludwig G. Micropenis and apparent micropenis--a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999;31 Suppl 1:27-30.
 131. Oesch IL, Pinter A, Ransley PG. Penile agenesis: a report of six cases. *J Pediatr Surg* 1987;22(2):172-4.
 132. Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, Zucker KJ. Experiment of nurture: ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 1998;102(1):e9.
 133. Donahoe PK. The diagnosis and treatment of infants with intersex abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 1987;34(5):1333-48.
 134. Rosenfield RL, Lucky AW, Allen TD. The diagnosis and management of intersex. *Curr Probl Pediatr* 1980;10(7):1-66.
 135. Creighton S, Minto C. Managing intersex. *Bmj* 2001;323(7324):1264-5.
 136. Chase C. Surgical progress is not the answer to intersexuality. *J Clin Ethics* 1998;9(4):385-92.
 137. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001;358(9276):124-5.
 138. Schober JM. Early feminizing genitoplasty or watchful waiting. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11(3):154-6.
 139. Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res* 1999;10:1-69.
 140. Diamond M, Binstock T, Kohl JV. From fertilization to adult sexual behavior. *Horm Behav* 1996;30(4):333-53.
 141. Money J. Pediatric sexology and hermaphroditism. *J Sex Marital Ther* 1985;11(3):139-56.
 142. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(3):298-304.
 143. Dreger AD. "Ambiguous sex"--or ambivalent medicine? Ethical issues in the treatment of intersexuality. *Hastings Cent Rep* 1998;28(3):24-35.
 144. Edmonds DK. Intersexuality. In: Edmonds DK, editor. *Dewhurst's Practical Paediatric and Adolescent Gynaecology*. London: Butterworths; 1989. p. 6-26.
 145. Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, et al. Genotype versus phenotype in families with

- androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4151-60.
146. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65(6):1192-1211.
 147. Griffin JE. Androgen resistance--the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med* 1992;326(9):611-8.
 148. Bangsbo S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(1):63-6.
 149. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10(2):126-44.
 150. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49(6):905-16.
 151. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A. Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol* 1995;86(6):946-9.
 152. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):530-1.
 153. Slijper FM, Frets PG, Boehmer AL, Drop SL, Niermeijer MF. Androgen insensitivity syndrome (AIS): emotional reactions of parents and adult patients to the clinical diagnosis of AIS and its confirmation by androgen receptor gene mutation analysis. *Horm Res* 2000;53(1):9-15.
 154. Soule SG, Conway G, Prelevic GM, Prentice M, Ginsburg J, Jacobs HS. Osteopenia as a feature of the androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(6):671-5.
 155. Marcus R, Leary D, Schneider DL, Shane E, Favus M, Quigley CA. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1032-7.
 156. Hughes IA, Williams DM, Batch JA, Patterson MN. Male pseudohermaphroditism: clinical management, diagnosis and treatment. *Horm Res* 1992;38 Suppl 2:77-81.
 157. Quint EH, Strickland JL. Management quandary. Testicular feminization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14(2):99-100.
 158. Minto CL, Liao KL, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 2003;80(1):157-64.
 159. Costa EM, Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, Silva FA, Lodovici O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation. *Fertil Steril* 1997;67(2):229-32.
 160. Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(8):867-73.
 161. Williams EA. Congenital absence of the vagina; a simple operation for its relief. *J Obstet Gynecol Commonw* 1964;511-4.
 162. Creatsas G, Loutradis D. Our experience of the William's vaginoplasty. *Pediatric and Adolescent Gynecology* 1984;2(1):43-50.
 163. Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol* 1938;35:1054-5.

164. McIndoe A, Bannister J. An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938;45:490.
165. Creatsas G, Deligeoroglou E. Expert opinion: vaginal aplasia: creation of a neovagina following the Creatsas vaginoplasty. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131(2):248-52.
166. Creatsas G, Deligeoroglou E, Makrakis E, Kontoravdis A, Papadimitriou L. Creation of a neovagina following Williams vaginoplasty and the Creatsas modification in 111 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2001;76(5):1036-40.
167. Deligeoroglou E, Makrakis E, Papagianni V. The Creatsas modification of Williams vaginoplasty. *J. Gynecol. Surg* 2003;19(3):121-7.
168. Burger RA, Riedmiller H, Knapstein P, G. Ileocecal vaginal construction. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:162-7.
169. Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM, Holterhus PM, Kruse K. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156(1):7-14.
170. Money J, Devore H, Norman BF. Gender identity and gender transposition: longitudinal outcome study of 32 male hermaphrodites assigned as girls. *J Sex Marital Ther* 1986;12(3):165-81.
171. Cassio A, Cacciari E, D'Errico A, Balsamo A, Grigioni FW, Pascucci MG, et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123(4):416-22.
172. Hampson JG. Hermaphroditic genital appearance, rearing and eroticism in hyperadrenocorticism. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955;96(6):265-73.
173. Money J, Hampson JG, Hampson JL. An examination of some basic sexual concepts: the evidence of human hermaphroditism. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955;97(4):301-19.
174. Minto CL, Liao LM, Woodhouse CR, Ransley PG, Creighton SM. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361(9365):1252-7.
175. Kwok C, Tyler-Smith C, Mendonca BB, Hughes I, Berkovitz GD, Goodfellow PN, et al. Mutation analysis of the 2 kb 5' to SRY in XY females and XY intersex subjects. *J Med Genet* 1996;33(6):465-8.
176. Dewhurst CJ, Ferreira HP, Gillett PG. Gonadal malignancy in XY females. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78(12):1077-83.
177. Wiersma R. Management of the African child with true hermaphroditism. *J Pediatr Surg* 2001;36(2):397-9.
178. Verp MS, Harrison HH, Ober C, Oliveri D, Amarose AP, Lindgren V, et al. Chimerism as the etiology of a 46,XX/46,XY fertile true hermaphrodite. *Fertil Steril* 1992;57(2):346-9.
179. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994;153(1):2-10.
180. Arnhold IJ, Latronico AC, Batista MC, Mendonca BB. Menstrual disorders and infertility caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *Fertil Steril* 1999;71(4):597-601.

181. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974;186(4170):1213-5.
182. Herdt GH, Davidson J. The Sambia "turnim-man": sociocultural and clinical aspects of gender formation in male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency in Papua New Guinea. *Arch Sex Behav* 1988;17(1):33-56.
183. Randall VA. Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8(2):405-31.
184. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5alpha-reductase deficiency. *N Engl J Med* 1979;300(22):1233-7.
185. Canto P, Vilchis F, Chavez B, Mutchinick O, Imperato-McGinley J, Perez-Palacios G, et al. Mutations of the 5 alpha-reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5 alpha-reductase-2 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(2):155-60.
186. Katz MD, Kligman I, Cai LQ, Zhu YS, Fratianni CM, Zervoudakis I, et al. Paternity by intrauterine insemination with sperm from a man with 5alpha-reductase-2 deficiency. *N Engl J Med* 1997;336(14):994-7.
187. Adamski J, Jakob FJ. A guide to 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol* 2001;171(1-2):1-4.
188. Rosler A, Silverstein S, Abeliovich D. A (R80Q) mutation in 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene among Arabs of Israel is associated with pseudohermaphroditism in males and normal asymptomatic females. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1827-31.
189. Faisal Ahmed S, Iqbal A, Hughes IA. The testosterone:androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(6):697-702.
190. WHO Study Group on assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. *WHO Technical Report Series* 1994;843.
191. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341(8848):797-801.
192. Lees B, Molleson T, Arnett TR, Stevenson JC. Differences in proximal femur bone density over two centuries. *Lancet* 1993;341(8846):673-5.
193. Eaton SB, Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. *Am J Clin Nutr* 1991;54(1 Suppl):281S-287S.
194. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2(6):285-9.
195. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996;19(1):9-12.
196. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1060-5.
197. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the

prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994;93(2):799-808.

198. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *Jama* 1992;268(17):2403-8.

199. Ettinger B. Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol* 1988;72(5 Suppl):12S-17S.

200. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993;341(8848):801-5.

201. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994;15(3):275-300.

202. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis--the second decade. *Endocrinology* 1998;139(6):2659-61.

203. Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2.8). *Endocrinology* 1992;130(5):2597-601.

204. Prince RL. Counterpoint: estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 1994;15(3):301-9.

205. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331(16):1056-61.

206. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337(2):91-5.

207. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2266-74.

208. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;339(9):599-603.

209. Ettinger B, Sidney S, Cummings SR, Libanati C, Bikle DD, Tekawa IS, et al. Racial differences in bone density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):429-34.

210. Nelson DA, Simpson PM, Johnson CC, Barondess DA, Kleerekoper M. The accumulation of whole body skeletal mass in third- and fourth-grade children: effects of age, gender, ethnicity, and body composition. *Bone* 1997;20(1):73-8.

211. Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Wilson PS, Jacobsen G, Longcope C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(3):775-9.

212. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, O'Brien LA, Maislin G, LaPann K, et al. Risk factors for hip fracture in black women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(22):1555-9.

213. Iki M, Kajita E, Dohi Y, Nishino H, Kusaka Y, Tsuchida C, et al. Age, menopause, bone turnover markers and lumbar bone loss in healthy Japanese women. *Maturitas* 1996;25(1):59-67.

214. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320(9):554-8.

215. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC, Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6(6):561-7.
216. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367(6460):284-7.
217. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour JP. Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet* 1995;345(8947):423-4.
218. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, et al. Relation of alleles of the collagen type I alpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998;338(15):1016-21.
219. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984;311(20):1273-5.
220. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(4):697-702.
221. Johnston CC, Jr., Hui SL, Witt RM, Appledorn R, Baker RS, Longcope C. Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(5):905-11.
222. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986;77(5):1487-91.
223. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ, 3rd. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981;67(2):328-35.
224. Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(5):589-93.
225. Ross JL, Feuille P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB, Jr. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995;126(2):242-5.
226. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982;34(6):519-22.
227. Ross JL, Long LM, Feuille P, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(2):355-9.
228. Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 1989;4(2):193-8.
229. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(6):741-6.
230. Sylven L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995;132(1):47-52.
231. 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(1):11-6.

232. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329(16):1141-6.
233. Iafrafi MD, Karas RH, Aronovitz M, Kim S, Sullivan TR, Jr., Lubahn DB, et al. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor alpha-deficient mice. *Nat Med* 1997;3(5):545-8.
234. Register TC, Adams MR. Coronary artery and cultured aortic smooth muscle cells express mRNA for both the classical estrogen receptor and the newly described estrogen receptor beta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;64(3-4):187-91.
235. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4258-65.
236. Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, Psaty BM, O'Leary DH, Tracy RP, et al. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. The CHS Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2163-71.
237. Shemesh J, Frenkel Y, Leibovitch L, Grossman E, Pines A, Motro M. Does hormone replacement therapy inhibit coronary artery calcification? *Obstet Gynecol* 1997;89(6):989-92.
238. Jonas HA, Kronmal RA, Psaty BM, Manolio TA, Meilahn EN, Tell GS, et al. Current estrogen-progestin and estrogen replacement therapy in elderly women: association with carotid atherosclerosis. CHS Collaborative Research Group. Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1996;6(4):314-23.
239. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO, 3rd. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997;96(9):2795-801.
240. Collins P, Rosano GM, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Cardiovascular protection by oestrogen--a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993;341(8855):1264-5.
241. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, Drory Y, Averbuch M, Levo Y. Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. *Chest* 1992;102(5):1496-8.
242. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1396-400.
243. Rifici VA, Khachadurian AK. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 1992;41(10):1110-4.
244. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, Bonithon-Kopp C, Guize L, Samama MM. Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1993;70(4):584-7.
245. Suzuki A, Mizuno K, Ino Y, Okada M, Kikkawa F, Mizutani S, et al. Effects of 17 beta-estradiol and progesterone on growth-factor-induced proliferation and migration in human female aortic smooth muscle cells in vitro. *Cardiovasc Res* 1996;32(3):516-23.
246. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997;95(7):1768-72.

247. Frazier-Jessen MR, Kovacs EJ. Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in murine macrophages. *J Immunol* 1995;154(4):1838-45.
248. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95(1):39-45.
249. Jilka B, Hildebrandt J, Kapiotis S, Wagner OF, Kitzweger E, Mullner C, et al. Effects of estradiol on circulating P-selectin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(6):2350-5.
250. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(5):511-8.
251. Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983;309(23):1405-7.
252. Field CS, Ory SJ, Wahner HW, Herrmann RR, Judd HL, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):114-21.
253. Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell DR, Jr. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(7):868-77.
254. Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC, Harris ST, Steiger P, Herber M. Effect of estrone sulfate on postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1990;76(4):579-84.
255. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):759-63.
256. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982;97(5):699-705.
257. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23.
258. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *Jama* 1995;273(3):199-208.
259. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994;83(5 Pt 1):686-92.
260. King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986;46(6):1062-6.
261. Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):165-74.
262. Pines A, Fisman EZ, Shapira I, Drory Y, Weiss A, Eckstein N, et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;78(12):1385-9.

263. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Shapira I, Averbuch M, Eckstein N, et al. The effects of sublingual estradiol on left ventricular function at rest and exercise in postmenopausal women: an echocardiographic assessment. *Menopause* 1998;5(2):79-85.
264. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993;60(4):664-7.
265. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325(11):756-62.
266. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151(1):75-8.
267. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP, Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):6-12.
268. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch Intern Med* 1997;157(22):2609-15.
269. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(7):1757-61.
270. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992;51(5):340-3.
271. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339(11):733-8.
272. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2239-43.
273. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):115-9.
274. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987;106(1):40-5.
275. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):479-88.
276. Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997;27(1):69-76.
277. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone

- density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336(8710):265-9.
278. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Vanrezc JA, Fortuny A, Gonzalez-Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary-gonadal function. *Maturitas* 1993;17(2):101-11.
279. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980;303(21):1195-8.
280. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985;102(3):319-24.
281. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317(19):1169-74.
282. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *Bmj* 1998;316(7148):1858-63.
283. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med* 1982;306(8):446-50.
284. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(6):1516-23.
285. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(1):9-16.
286. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978;1(8078):1325-7.
287. Horsman A, Nordin BE, Crilly RG. Effect on bone of withdrawal of oestrogen therapy. *Lancet* 1979;2(8132):33.
288. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1(8218):459-61.
289. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *Jama* 1997;277(7):543-7.
290. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *Jama* 1996;276(17):1389-96.
291. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996;19(5 Suppl):191S-193S.
292. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Rexworthy C, Lentle BC. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. *Am J Med* 1994;96(6):521-30.

293. Selby PL, Peacock M, Barkworth SA, Brown WB, Taylor GA. Early effects of ethinyloestradiol and norethisterone treatment in post-menopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. *Clin Sci (Lond)* 1985;69(3):265-71.
294. Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, Rodbro P, Deftos L. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985;2(8459):800-1.
295. Munk-Jensen N, Pors Nielsen S, Obel EB, Bonne Eriksen P. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6630):1150-2.
296. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991;90(2):171-8.
297. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276(17):1397-403.
298. Grey A, Cundy T, Evans M, Reid I. Medroxyprogesterone acetate enhances the spinal bone mineral density response to oestrogen in late post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(3):293-6.
299. Adachi JD, Sargeant EJ, Sagle MA, Lamont D, Fawcett PD, Bensen WG, et al. A double-blind randomised controlled trial of the effects of medroxyprogesterone acetate on bone density of women taking oestrogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(1):64-70.
300. Myers LS, Dixen J, Morrisette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):1124-31.
301. el-Hajj Fuleihan G, Brown EM, Curtis K, Berger MJ, Berger BM, Gleason R, et al. Effect of sequential and daily continuous hormone replacement therapy on indexes of mineral metabolism. *Arch Intern Med* 1992;152(9):1904-9.
302. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M, Leather A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):968-72.
303. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995;85(4):529-37.
304. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21(3):227-36.
305. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):193-9.

306. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003;115(4):259-64.
307. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, et al. Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5717-22.
308. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(4):861-6.
309. Mora S, Weber G, Guarneri MP, Nizzoli G, Pasolini D, Chiumello G. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;79(5 (Pt 1)):747-51.
310. Lanes R, Gunczler P, Palacios A, Villaroel O. Serum lipids, lipoprotein lp(a), and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Turner's syndrome before and during growth hormone and estrogen therapy. *Fertil Steril* 1997;68(3):473-7.
311. Mizunuma H, Soda M, Okano H, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, et al. Changes in bone mineral density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome. *Hum Reprod* 1998;13(10):2816-8.
312. Munoz-Torres M, Jodar E, Quesada M, Escobar-Jimenez F. Bone mass in androgen-insensitivity syndrome: response to hormonal replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 1995;57(2):94-6.