



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Κυτταρογενετική Διερεύνηση Παιδιών με Κοντό Ανάστημα”

Αρτεμησία Ντούλα
Α.Μ.: 20190797

ΑΘΗΝΑ
Ιανουάριος 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“*Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση*”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“**Κυτταρογενετική Διερεύνηση Παιδιών με Κοντό Ανάστημα**”

Αρτεμησία Ντούλα
Α.Μ.: 20190797

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ιωάννα- Ραχήλ Traeger- Συνοδινού (Επιβλέπουσα)

Καθηγήτρια Γενετικής, Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Νικολέττα Σελέντη

Βιολόγος PhD, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Χαρούλα Τσαρουχά

Βιολόγος PhD, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ
Ιανουάριος 2021



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE**

MASTER PROGRAM IN
“Medical Genetics: Clinic & Laboratory Direction”

MASTER THESIS

“Cytogenetic Investigation of Children with Short Stature”

Artemisia Ntoula

Register Number: 20190797

Examining Board Members

Ioanna- Rachil Traeger- Synodinou (Supervisor)

*Professor of Genetics, Director of the Laboratory of Medical Genetics,
Medical School, University of Athens*

Nikoletta Selenti

*Biologist PhD, Laboratory of Medical Genetics, Medical School, University of
Athens*

Charoula Tsaroucha

*Biologist PhD, Laboratory of Medical Genetics, Medical School, University of
Athens*

**Athens
January 2021**

© [2021]

*Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)
[Αρτεμής Ντούλα, Βιολόγος]*

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μια από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και τα άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Κοτταρογενετική Διερεύνηση Παιδιών με Κοντό Ανάστημα

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. **“ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόποσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην **“ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”**, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: *Αρτεμησία Ντούλα*

Αριθμός Μητρώου: *20190797*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	- 6 -
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	- 9 -
ABSTRACT	- 10 -
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	- 11 -
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	- 12 -
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	- 14 -
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	- 15 -
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	- 17 -
1.1 ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ	- 17 -
1.1.1 Ορισμός: Κοντό Ανάστημα και Πολύ Κοντό Ανάστημα	- 17 -
1.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΟΝΤΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ	- 17 -
1.2.1 Συστάσεις Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και Πρότυπες Καμπύλες Ανάπτυξης για τη σωματική αύξηση.....	- 17 -
1.2.2 Κλινική εξέταση	23
1.2.3 Ρυθμός Αύξησης Ύψους (High Velocity ή HV)	23
1.2.4 Μεσο-γονεϊκό/ Προβλεπόμενο Ύψος Ενήλικα (Mid-Parental Height ή MPH)	24
1.3 ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΝΤΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	25
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΥΨΟΣ.....	26
1.4.1 Ύψος: Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραγόντων	26
1.4.2 Γενετικοί παράγοντες	26
1.4.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	27
1.5 ΑΙΤΙΑ	28
1.5.1 Ιδιοπαθής Καθυστέρηση Ανάπτυξης και Εφηβείας (Constitutional Delay of Growth and Puberty ή CDGP).....	28
1.5.2 Οικογενές Κοντό Ανάστημα (Familial Short Stature ή FSS).....	28
1.5.3 Non-catch-up SGA (Non-catch-up Small for Gestational Age ή Μικρά νεογνά για την ηλικία κύησης που δεν φτάνουν τον στόχο αύξησης έως τα 2 έτη)	29
1.5.4 Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone Deficiency ή GHD).....	29
1.5.5 Ιδιοπαθές Κοντό Ανάστημα (Idiopathic Short Stature ή ISS)	30
1.5.6 Κοντό Ανάστημα σχετιζόμενο με χρόνια νόσο (Short Stature from Chronic Disease)	30
1.5.7 Κοντό Ανάστημα σχετιζόμενο με γενετικά νοσήματα	31
1.5.7.1 Γενετικά Σύνδρομα (Syndromic Short Stature)	31
1.5.7.2 Σκελετικές δυσπλασίες	32
1.5.7.3 Κοντό ανάστημα λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο <i>SHOX</i>	32
1.5.7.4 Σύνδρομο Turner και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες	33
1.5.8 Διαγραμματική απεικόνιση των αιτιών του κοντού αναστήματος.....	34

1.6	ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER	36
1.6.1	Ιστορική αναδρομή.....	37
1.6.2	Γενικές πληροφορίες	37
1.6.3	Μωσαϊκισμός	38
1.6.4	Χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner και νοσηρότητα.....	39
1.6.5	Θνησιμότητα	43
2	ΣΚΟΠΟΣ.....	44
3	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	45
3.1	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ.....	45
3.2	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ.....	45
3.2.1	Γενικά.....	45
3.2.2	Κυτταρογενετική ανάλυση προγεννητικά	47
3.2.3	Κυτταρογενετική ανάλυση μεταγεννητικά	47
3.2.4	Στάδια κυτταρογενετικής ανάλυσης λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ...	47
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
4.1	ΠΟΤΕ ΕΠΙΛΕΓΕΤΑΙ Ο ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ	49
4.2	ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ	50
4.2.1	Καρυότυπος 45,X	51
4.2.2	Turner-like με Καρυότυπο 45,X/46,XX	51
4.2.3	Turner-like με Καρυότυπο 46,Xi(Xq)	52
4.2.4	Turner-like με Καρυότυπο 46,Xr(X).....	53
4.2.5	Turner-like με Καρυότυπο 46,Xdel(X) [del(Xp) ή del(Xq)].....	55
4.2.6	Turner-like με Καρυότυπο 45,X/46,XY	57
5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	60
5.1	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ	60
5.2	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	61
5.3	ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ, ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	62
5.4	ΜΕΡΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ FOLLOW-UP	65
5.4.1	Περίπτωση 13χρονου Turner-like κοριτσιού με καρυότυπο 45,X/46,XY	65
5.4.2	Περίπτωση μητέρας & κόρης με καρυότυπο 45,X/46,Xr(X)	66
5.4.3	Περίπτωση ασθενούς με καρυότυπο 45,X/47,XXX.....	67
5.5	ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ	67
6	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	71
7	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ολοκληρώνεται ο κύκλος των μεταπτυχιακών σπουδών μου στο ΠΜΣ "Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση" της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή εξεταστική επιτροπή για τη συνεργασία τους στη διεκπεραίωση της διπλωματικής εργασίας μου. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στη κα Νικολέττα Σελέντη για την καθοδήγηση και τις συμβουλές που μου προσέφερε κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΤΙΤΛΟΣ: Κυτταρογενετική Διερεύνηση Παιδιών με Κοντό Ανάστημα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Συχνά σε παιδιάτρους, παιδο-ενδοκρινολόγους και στις αντίστοιχες κλινικές παραπέμπονται παιδιά για αξιολόγηση του κοντού αναστήματός τους. Κοντό ανάστημα έχει ένα παιδί όταν το ύψος του βρίσκεται 2 ή περισσότερα SDS κάτω από τη μέση τιμή για το φύλο, την ηλικία και την καταγωγή του. Μια σημαντική παράμετρος για να διαπιστωθεί εάν ένα παιδί πάσχει από πραγματικά κοντό ανάστημα, είναι να ελεγχθεί και ο ρυθμός αύξησης του ύψους. Ο ρυθμός αύξησης ύψους βρίσκεται εντός του φυσιολογικού εύρους όταν το κοντό ανάστημα οφείλεται σε μη παθολογικές αιτίες, όπως είναι το Οικογενές Κοντό Ανάστημα και η Ιδιοπαθής Καθυστέρηση της Ανάπτυξης και της Εφηβείας, οι οποίες τυγχάνει να είναι και οι συχνότερες αιτίες πρόκλησης κοντού αναστήματος. Ο ρυθμός αύξησης του ύψους παρατηρείται ελαττωμένος όταν το κοντό ανάστημα οφείλεται σε παθολογικά αίτια. Παθολογικά αίτια που συχνά οδηγούν σε κοντό ανάστημα είναι: ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, σκελετικές δυσπλασίες, γενετικά σύνδρομα, χρόνιες συστηματικές νόσοι, χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των αιτιών που προκαλούν κοντό ανάστημα στα παιδιά, χωρίς την παρουσία άλλων δυσμορφικών χαρακτηριστικών, γνωστών παθολογικών καταστάσεων ή συγγενών ανωμαλιών, και μπορούν να εντοπιστούν μέσω της κυτταρογενετικής.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Μέσω της τεχνικής του καρυότυπου μπορούν να ανιχνευθούν αριθμητικές αλλά και δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανακατατάξεις μεγέθους 5-10 Mb. Για την υλοποίηση της εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε διαδικτυακά διαθέσιμες βάσεις δεδομένων με τη χρήση λέξεων-κλειδιών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Προέκυψε ότι το σύνδρομο Turner (μονοσωμία 45,X) και οι παραλλαγές του (Turner-like) είναι οι κύριες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που οδηγούν σε κοντό ανάστημα στα κορίτσια. Κορίτσια με σύνδρομο Turner και πανομοιότυπο καρυότυπο μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικές εκδηλώσεις και βαρύτητα, οι οποίες κυμαίνονται από μοναδικό χαρακτηριστικό το κοντό ανάστημα έως σοβαρότατες συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι ασθενείς που δε θα διαγνωστούν στη σχολική ηλικία, πιθανώς θα διαγνωστούν ως έφηβες εξαιτίας αμηνόρροιας (πρωτογενούς ή δευτερογενούς). Προτείνεται η κυτταρογενετική διερεύνηση σε όλα τα κορίτσια με κοντό ανάστημα κάτω από 2 SDS και μη αποσαφηνισμένη αιτία ύστερα από εκτενή αναζήτηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση σε παιδιά με κοντό ανάστημα και σύνδρομο Turner ώστε, μέσω χορήγησης κατάλληλων θεραπειών, να φτάσουν οι ασθενείς το ύψος-στόχο, να μεταβούν στην εφηβεία ταυτόχρονα με τους συνομηλίκους τους, να μπορέσουν να αποκτήσουν απογόνους ως ενήλικες και να ελεγχθεί ο αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας που φέρουν. Η συμβουλευτική τόσο στην οικογένεια όσο και την ίδια την ασθενή προσφέρει πολύτιμη καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής της ώστε να παρθούν οι σωστές αποφάσεις, να συνεχιστεί η στενή παρακολούθηση και μετά την ενηλικίωση και να υπάρξει η κατάλληλη ενημέρωση για τις επιλογές αναπαραγωγής όταν εκφράσει το ενδιαφέρον της για απόκτηση οικογένειας.

Λέξεις-κλειδιά: ιατρική γενετική, κυτταρογενετική, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καρυότυπος, κοντό ανάστημα, ρυθμός αύξησης, σύνδρομο Turner

ABSTRACT

TITLE: Cytogenetic Investigation of Children with Short Stature

BACKGROUND: Children are often referred to paediatricians, paediatric endocrinologists and the corresponding clinics for evaluation of their short stature. A child is short when his height is 2 or more SDS below the average for his gender, age and origin. An important parameter to determine if a child suffers from really short stature, is to calculate the height velocity. Height velocity is within the normal range when short stature is due to non-pathological etiologies such as Familial Short Stature and Constitutional Delay of Growth and Puberty, which are the most common causes provoking short stature. Otherwise height velocity is decreased when short stature is due to pathological causes. Common pathological causes leading to short stature are: growth hormone deficiency, skeletal malformations, genetic syndromes, chronic systemic diseases and chromosomal anomalies.

AIM: The aim of this master thesis is to investigate the causes of short stature in children, who do not present any other dysmorphic features, known pathological conditions or congenital anomalies, and can be detected through cytogenetic analysis.

METHODOLOGY: Numerical and structural chromosomal abnormalities and rearrangements of size 5-10 Mb can be detected through the karyotype technique. For the purposes of this thesis, a bibliographical search was carried out in online available data bases using keywords.

RESULTS: Turner syndrome (monosomy 45,X) and its variants (Turner-like) were found to be the main chromosomal abnormalities leading to girls with short stature. Girls having Turner syndrome and identical karyotypes may present different characteristics and symptoms, which range from just short stature to severe congenital heart disease. Patients who will not be diagnosed during childhood are likely to be diagnosed during adolescence due to amenorrhea (primary or secondary). Cytogenetic examination is recommended to all short girls with stature below 2 SDS and unexplained cause after extensive investigation.

CONCLUSIONS: Early diagnosis in children with short stature and Turner syndrome allows the best management through administration of appropriate treatments, which is of utmost importance in order for them to reach the target height, to move into adolescence at the same time as their peers, to have descendants as adults and keep under control the high risk of morbidity. Counselling for both patient and family members provides valuable lifelong guidance in making the right decisions, continuing close monitoring even after late-stage adolescence and providing appropriate information on reproduction options when patient expresses interest in having a family.

KEYWORDS: medical genetics, cytogenetics, chromosomal abnormalities, karyotype, short stature, height velocity, Turner syndrome

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικός Όρος

Μεσογονεϊκό ύψος
Ύψος-στόχος
Ρυθμός αύξησης ύψους
Υπεργοναδοτροπικός Υπογοναδισμός
Αυχενικό πτερύγιο
Διγλώχινος αορτική βαλβίδα
Αυξημένη γωνίωση αγκώνα
Κληρονόμηση
Χαμένη κληρονομικότητα
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Ανάλυση Γενετικής Σύνδεσης
Ευαισθησία
Ειδικότητα
Στένωση ισθμού αορτής
Ταινιοειδείς ωοθήκες
Ακτινογραφίες ολόκληρου σκελετού
Ανεύρυσμα θωρακικής αορτής
Ιδιοπαθής Καθυστέρηση Ανάπτυξης και Εφηβείας
Οικογενές Κοντό Ανάστημα
Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης
Ιδιοπαθές Κοντό Ανάστημα
Οστική ηλικία
Συνολικό Μεταβολικό Πάνελ
Ηλικία πρώτων εκδηλώσεων
Πρωτογενής υποσιτισμός
Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης
Επιφυσιολίσθηση Μηριαίας Κεφαλής
Λειτουργική δισωμία

Ξενόγλωσσος όρος

Mid-Parental Height
Target Height
Height Velocity
Hypergonadotropic Hypogonadism
Webbed neck
Bicuspid aortic valve
Cubitus valgus
Heritability
Missing Heritability
Atrial septal defect
Linkage analysis
Sensitivity
Specificity
Coarctation of the aorta
Streak ovaries
Skeletal survey
Thoracic aortic aneurysm
Constitutional Delay of Growth and Puberty
Familial Short Stature
Growth Hormone Deficiency
Idiopathic Short Stature
Bone Age
Comprehensive Metabolic Panel
Onset age
Primary malnutrition
Hormone Replacement Therapy
Slipped Capital Femoral Epiphysis
Functional disomy

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικές συντομογραφίες:

ΠΟΥ- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Ξενόγλωσσες συντομογραφίες:

ACMG- American College of Medical Genetics and Genomics

AFP- Alpha Fetoprotein

BA- Bone Age

BMI- Body Mass Index

CDGP- Constitutional Delay of Growth and Puberty

CNV- Copy Number Variation

FSS- Familial Short Stature

GH- Growth Hormone

GHD- Growth Hormone Deficiency

GWAS- Genome Wide Association Studies

HRT- Hormone Replacement Therapy

HV- Hight Velocity

IGF-1- Insulin-like Growth Factor-1

IGFBP-3- Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3

ISS- Isolated Short Stature

IUGR- Intrauterine Growth Restriction

MPH- Mid-Parental Height

rhGH- recombinant human Growth Hormone

SDS- Standard Deviation Score

SGA- Small for Gestational Age

SHOX- Short Stature Homeobox

SNP- Single-nucleotide Polymorphism

SS- Short Stature

T4- Thyroxine

TH- Target Height

TSH- Thyroid-stimulating hormone

uE3- Unconjugated estriol

WHO- World Health Organization

XIST- X-inactive-specific transcript

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1 Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με κοντό ανάστημα (εκτός των σκελετικών δυσπλασιών)	31
Πίνακας 4.1 Καρυότυποι/ χρωμοσωμικά ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο Turner: σύνοψη	50

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1 Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για κορίτσια 0-5 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.....	19
Εικόνα 1.2 Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για αγόρια 0-5 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.....	19
Εικόνα 1.3 Διάγραμμα Αναφοράς Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για κορίτσια 5-19 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.....	20
Εικόνα 1.4 Διάγραμμα Αναφοράς Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για αγόρια 5-19 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.....	20
Εικόνα 1.5 Σελίδα από το Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού με τα προσαρμοσμένα διαγράμματα ύψους αλλά και βάρους συναρτήσει ηλικίας για αγόρια 0-5 ετών (αριστερά) και για κορίτσια 0-5 ετών (δεξιά).....	21
Εικόνα 1.6 Σελίδα από το Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού με τα προσαρμοσμένα διαγράμματα ύψους αλλά και βάρους συναρτήσει ηλικίας για αγόρια 5-18 ετών (αριστερά) και για κορίτσια 5-18 ετών (δεξιά).....	22
Εικόνα 1.7 “Ο κανόνας των 5” για την εκτίμηση του φυσιολογικού ρυθμού αύξησης στα παιδιά, από τη γέννηση έως τα 12 έτη.....	24
Εικόνα 1.8 Οδηγός για την Αξιολόγηση του Κοντού Αναστήματος (MPH: Mid-parental Height, SD: Standard Deviation).....	25
Εικόνα 1.9 Ποσοστιαία απεικόνιση των αιτιών κοντού αναστήματος που προέκυψαν από τη μελέτη των Papadimitriou et al. 2012.....	34
Εικόνα 1.10 Ποσοστιαία απεικόνιση των αιτιών κοντού αναστήματος που προέκυψαν από τη μελέτη των Song et al. 2015.....	35
Εικόνα 1.11: Περιοχές και γονίδια στο Χ χρωμόσωμα υπεύθυνα για το κοντό ανάστημα και την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια που παρατηρούνται στις ασθενείς με σύνδρομο Turner. (POF: Premature Ovarian Failure, PAR: Pseudo-Autosomal Region).....	41
Εικόνα 1.12 Κορίτσι 13 χρονών με τυπικά χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner. Παρατηρείται εμφανώς το αυχενικό πτερύγιο και η χαμηλή πρόσφυση των μαλλιών στον αυχένα. Διακρίνεται επίσης η χαμηλή πρόσφυση των αυτιών, ο ευρύς θώρακας και οι απομακρυσμένες θηλές.....	42
Εικόνα 1.13 Χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner.....	42
Εικόνα 3.1 Φυσιολογικός καρυότυπος γυναίκας 46,XX.....	46
Εικόνα 3.2 Καρυότυπος 45,X γυναίκας με σύνδρομο Turner.....	46

Εικόνα 3.3 Προετοιμασία καρυοτύπου περιφερικού αίματος.....	48
Εικόνα 4.1 Συχνές δομικές ανωμαλίες που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X και παρατηρούνται στο σύνδρομο Turner.....	52
Εικόνα 4.2 Απεικόνιση του καρυοτύπου 46,X,i(Xq).....	53
Εικόνα 4.3 Απεικόνιση καρυοτύπου 46,X,der(X)del(X)(p22.1)del(X)(q26).....	57
Εικόνα 5.1 Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για κορίτσια 2-18 ετών με σύνδρομο Turner.....	70

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

1.1.1 Ορισμός: Κοντό Ανάστημα και Πολύ Κοντό Ανάστημα

Όλο και πιο συχνά, προσέρχονται σε παιδίατρους και άλλους ειδικούς παιδιά με κοντό ανάστημα για την ηλικία τους. Αδιαμφισβήτητα, το χαμηλότερο ύψος μπορεί να επιβαρύνει τη ψυχολογία τόσο του παιδιού που συναναστρέφεται με συνομήλικούς τους όσο και της οικογένειας που προβληματίζεται, ανησυχεί και αναζητά τη γνώμη και τη βοήθεια του ειδικού.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολογίας της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας (American Academy of Pediatrics. Pediatric Endocrine Society 2020) ο όρος **κοντό ανάστημα** αποδίδεται στα παιδιά που έχουν ύψος χαμηλότερο του αναμενόμενου για την χρονολογική ηλικία, το φύλο και τη φυλή τους. Εναλλακτικά, αναφέρεται στα παιδιά των οποίων το ύψος βρίσκεται κάτω από την τρίτη ή την πέμπτη εκατοστιαία θέση στα αντίστοιχα για την ηλικία και το φύλο τους πρότυπα διαγράμματα αύξησης. Όταν ένα παιδί βρίσκεται στην τρίτη ή ακόμα και την πέμπτη εκατοστιαία θέση για το ύψος ως προς την ηλικία στην καμπύλη ανάπτυξης σημαίνει ότι οι συνομήλικοί του έχουν υψηλότερο ανάστημα σε ποσοστό 97% ή 95% αντίστοιχα και μόλις το 3% ή 5% έχουν ανάστημα ίσο ή χαμηλότερο. Ακόμα, πολύ συχνά στη βιβλιογραφία το χαμηλό ανάστημα ορίζεται ως αυτό που βρίσκεται 2 σταθερές αποκλίσεις (-2 SDS) κάτω από τη μέση τιμή του αναστήματος για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού.

Ειδικότερα πολύ κοντό ανάστημα θεωρείται ότι έχει ένα παιδί που το ανάστημα του βρίσκεται 3 σταθερές αποκλίσεις (-3 SDS) ή και περισσότερο κάτω από τη μέση τιμή αναστήματος για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία του. Κοντό ανάστημα έχει ένα παιδί με ανάστημα που βρίσκεται 2 έως 3 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή αναστήματος για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία. (Maghnie et al. 2018) Έχει βρεθεί ότι όσο πιο κοντό ανάστημα έχει ένα παιδί, τόσο πιθανότερο είναι να υποκρύπτεται κάποια οργανική αιτία πίσω από αυτό. Τα παιδιά με κοντό ανάστημα μεταξύ 2-3 SDS κάτω από το μέσο όρο έχουν 14% πιθανότητα να έχουν κάποια οργανική ασθένεια, ενώ για τα παιδιά με πολύ κοντό ανάστημα ίσο ή κάτω από 3 SDS από το μέσο όρο, η πιθανότητα οργανικής ασθένειας ίσως αγγίζει και το 58%. (Voss et al. 1992)

1.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΟΝΤΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.2.1 Συστάσεις Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και Πρότυπες Καμπύλες Ανάπτυξης για τη σωματική αύξηση

Τα νεογνά, τα παιδιά και οι έφηβοι πρέπει να επισκέπτονται τον παιδίατρο τακτικά. Σε κάθε επίσκεψη ο παιδίατρος οφείλει να μετρά και να κρατά πληροφορίες για το ύψος, το βάρος και την περίμετρο κεφαλής μέσω των κλινικά έγκαιρων και ευρέως χρησιμοποιούμενων μεθόδων. Η

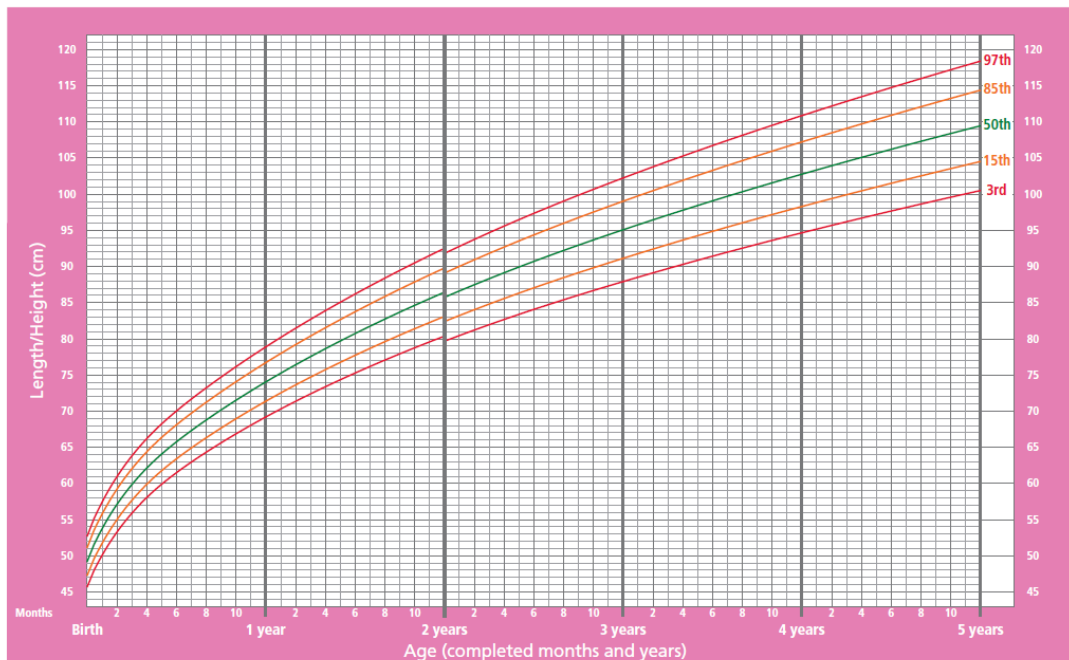
αντιστοίχιση των αποκτηθεισών μετρήσεων σε αναπτυξιακές καμπύλες κατάλληλες για την ηλικία και το φύλο του εξεταζόμενου συνεισφέρει στην έγκαιρη ταυτοποίηση αλλαγών ή ανωμαλιών στην ανάπτυξη που ενδεχομένως σχετίζονται με διαχειρίσιμες καταστάσεις ή γνωστά γενετικά σύνδρομα.

Για το σκοπό αυτό ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει τη συστηματική παρακολούθηση της υγείας και ανάπτυξης των παιδιών ηλικίας 0-18 ετών. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ΠΟΥ έχει δημιουργήσει τα πρότυπα διαγράμματα σωματικής αύξησης που προσδιορίζουν την επιθυμητή σωματική αύξηση των βρεφών, νηπίων, παιδιών και εφήβων και τα οποία προτείνονται για παγκόσμια χρήση. Στην Ελλάδα, το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού και η Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής ανέλαβε, διαμόρφωσε και προσαρμοσε τα διαγράμματα ύστερα από άδεια και έγκριση του ΠΟΥ. Τα προσαρμοσμένα Πρότυπα Διαγράμματα Αύξησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO Child Growth Standards) για τις ηλικίες 0-5 ετών και τα Διαγράμματα Αναφοράς (WHO References Growth Charts) για τις ηλικίες 5-18 ετών ενσωματώθηκαν στο αναθεωρημένο Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού που διατίθεται από το 2017. (Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής 2016)

Η στενή ιατρική παρακολούθηση των παιδιών και η ευρεία παροχή των καμπυλών ανάπτυξης δίνουν τη δυνατότητα σε ειδικούς και γονείς να αντιληφθούν έγκαιρα οποιαδήποτε ασυνήθιστη απόκλιση από τα αναμενόμενα χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, περίμετρος κεφαλής, δείκτης μάζας σώματος) για το αντίστοιχο ηλικιακό εύρος. Η έγκαιρη παρατήρηση οδηγεί σε έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση και συνεπώς περισσότερες πιθανότητες για το παιδί να πλησιάσει τους αντίστοιχους ηλικιακούς στόχους. (Gravholt et al. 2019)

Length/height-for-age GIRLS

Birth to 5 years (percentiles)

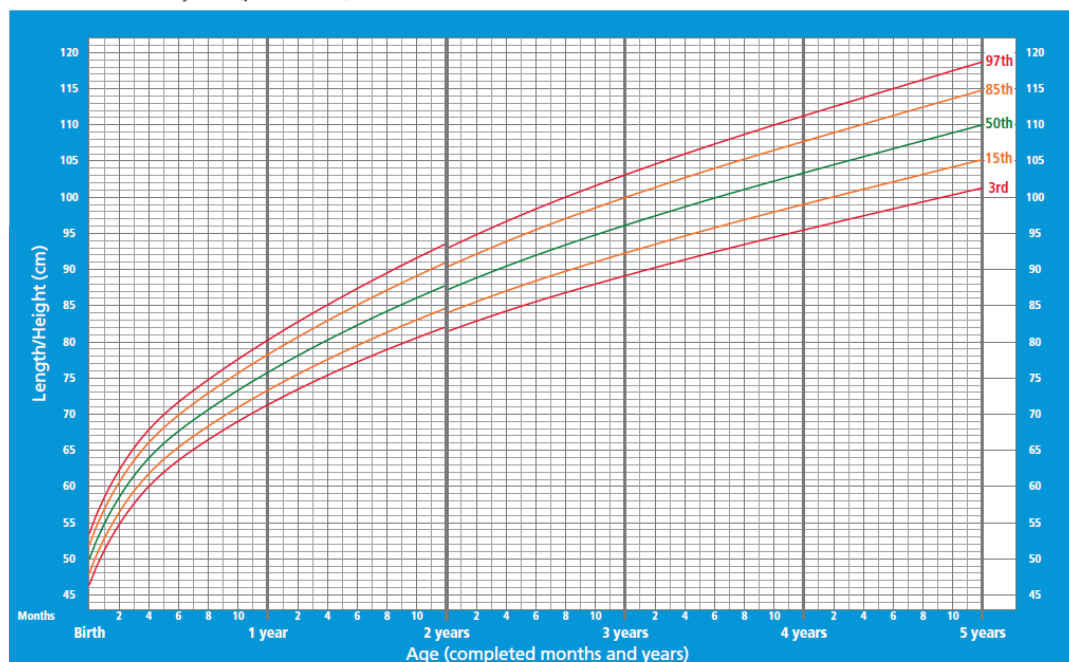


WHO Child Growth Standards

Εικόνα 1.1: Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσε Ηλικίας για κορίτσια 0-5 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ανάκτηση από World Health Organization (n.d.)

Length/height-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)

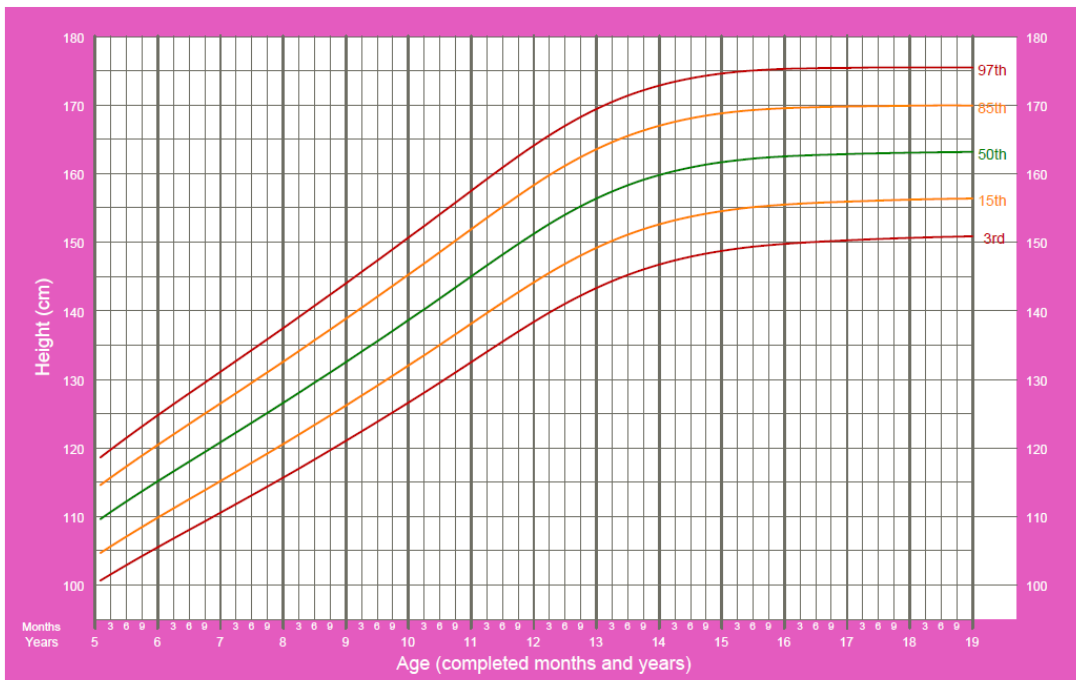


WHO Child Growth Standards

Εικόνα 1.2: Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσε Ηλικίας για αγόρια 0-5 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ανάκτηση από World Health Organization (n.d.)

Height-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)

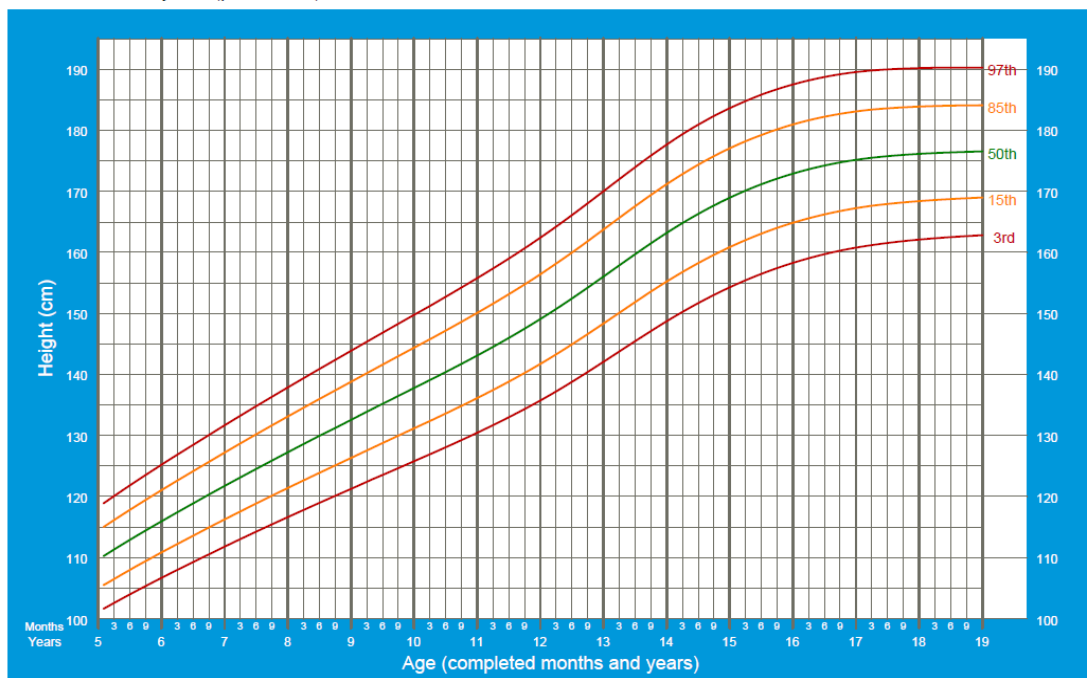


2007 WHO Reference

Εικόνα 1.3: Διάγραμμα αναφοράς Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για κορίτσια 5-19 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ανάκτηση από World Health Organization (2007)

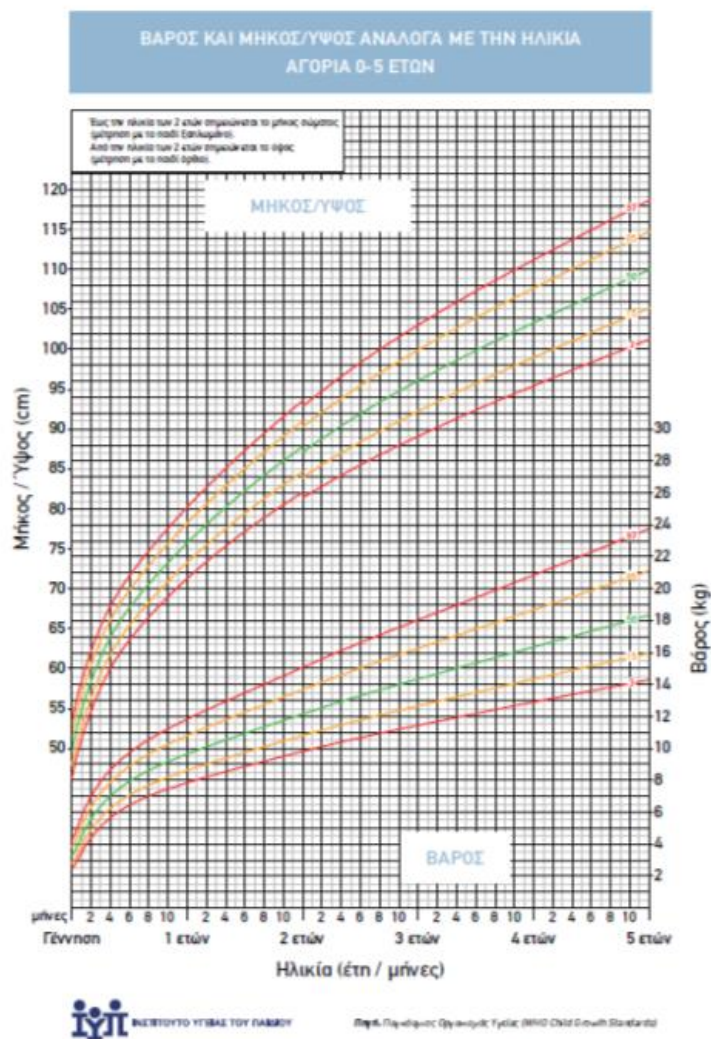
Height-for-age BOYS

5 to 19 years (percentiles)

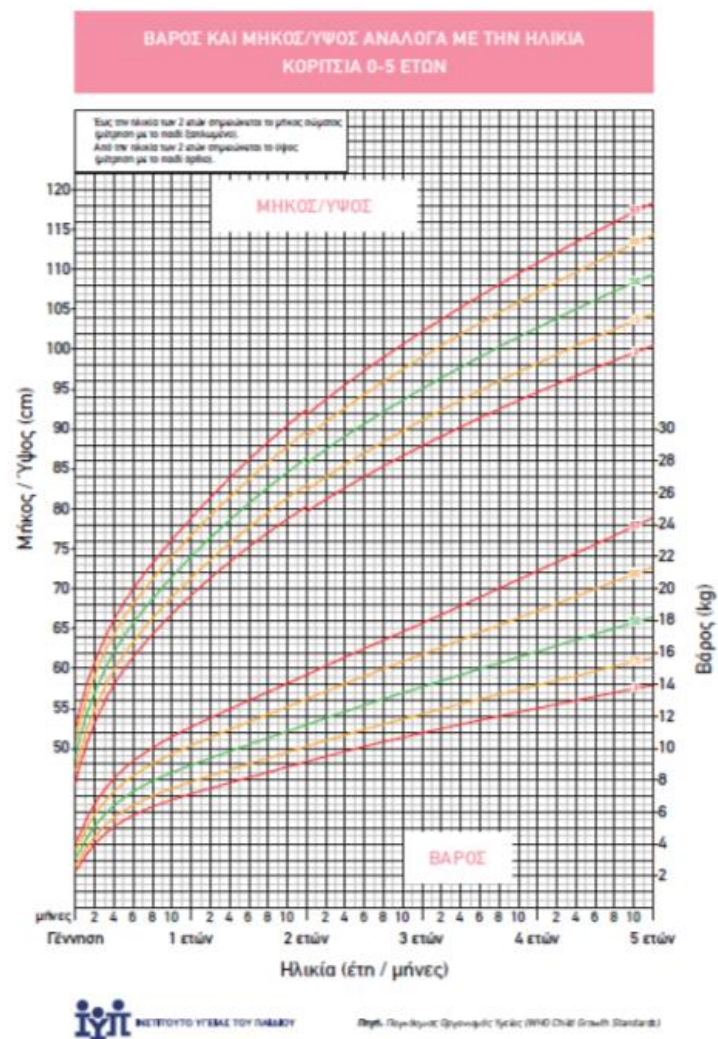


2007 WHO Reference

Εικόνα 1.4: Διάγραμμα αναφοράς Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για αγόρια 5-19 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ανάκτηση από World Health Organization (2007)

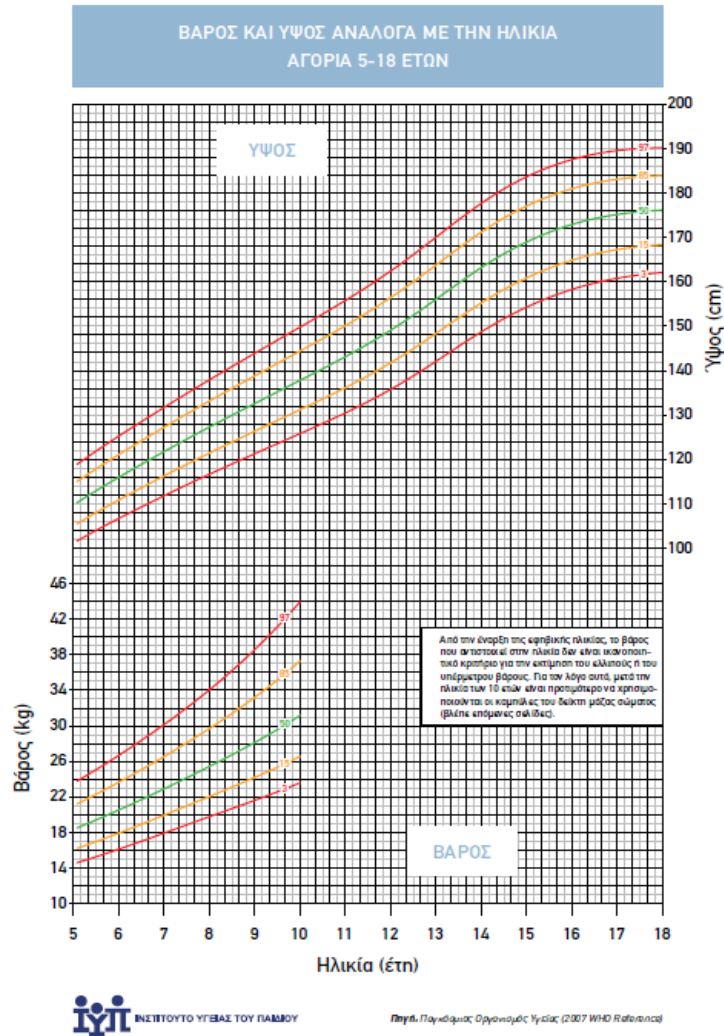


82

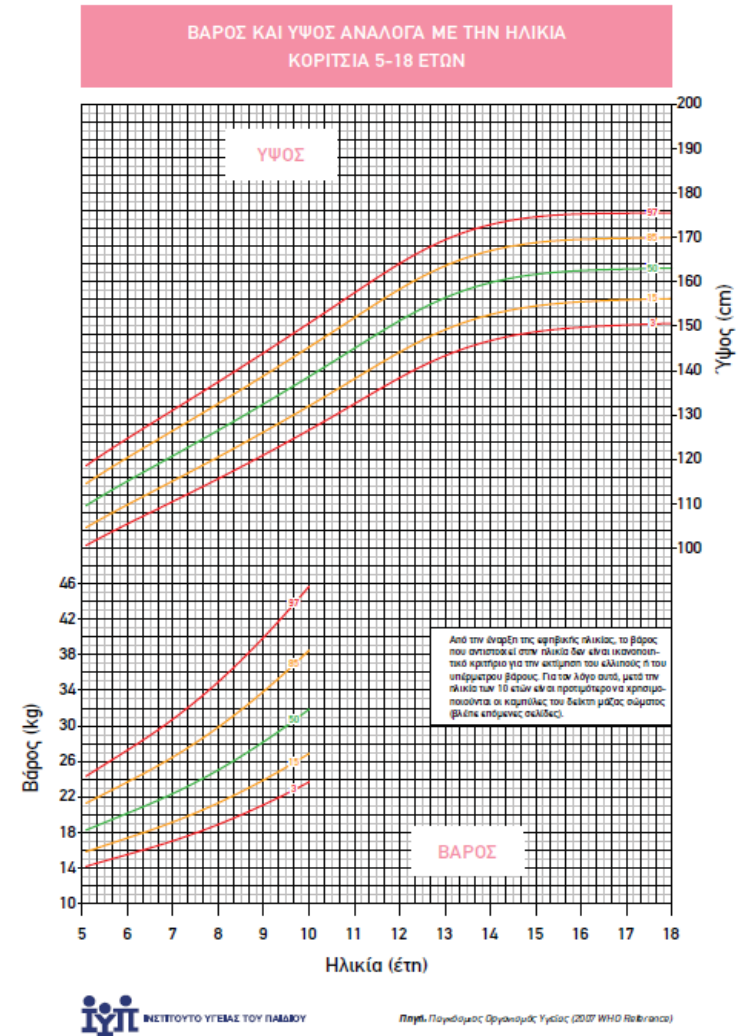


83

Εικόνα 1.5: Σελίδα από το Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού με τα προσαρμοσμένα διαγράμματα ύψους αλλά και βάρους συναρτήσει ηλικίας για αγόρια 0-5 ετών (αριστερά) και για κορίτσια 0-5 ετών (δεξιά). Ανάκτηση από Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής (2016)



86



87

Εικόνα 1.6: Σελίδα από το Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού με τα προσαρμοσμένα διαγράμματα ύψους αλλά και βάρους συναρτήσε ηλικίας για αγόρια 5-18 ετών (αριστερά) και για κορίτσια 5-18 ετών (δεξιά). Ανάκτηση από Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής (2016)

1.2.2 Κλινική εξέταση

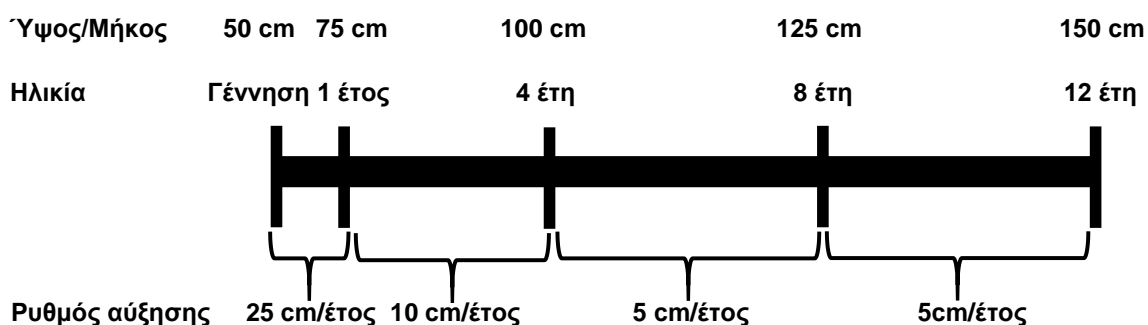
Κατά την κλινική εξέταση ένα από τα πρώτα πράγματα που παρατηρεί ο παιδίατρος, μετά τη διαπίστωση του κοντού αναστήματος με τη βοήθεια των αναπτυξιακών καμπύλων, είναι αν αποτελεί μεμονωμένο χαρακτηριστικό ή αν συνοδεύεται και από άλλες συγγενείς ανωμαλίες, δυσμορφίες ή αναπτυξιακές διαταραχές. (Rogol and Hayden 2014) Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και σε επιλεγμένα παιδιά, εκτός από τις καμπύλες ανάπτυξης χρήσιμες πληροφορίες για την πρόοδο της αύξησης μπορεί να δώσουν και άλλες μετρήσεις όπως η αναλογία περιμέτρου μέσης/ περιφέρειας, το BMI, το ποσοστό λίπους σώματος, η παρουσία πτυχών δέρματος στην περιοχή του λαιμού κ.λπ. (Gravholt et al. 2019) Ακόμα πρέπει να αποφασιστεί αν τα επιμέρους μήκη σώματος βρίσκονται σε συμμετρία ή όχι (όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις σκελετικής δυσπλασίας). Η παρουσία ή μη αυτής της συμμετρίας προσδιορίζεται από το μήκος του βραχίονα, την αναλογία άνω προς κάτω μέρους σώματος, το λόγο καθιστό/ όρθιο ύψος, το BMI και την περίμετρο κεφαλής. Παρατηρούνται επίσης οι αναλογίες των χαρακτηριστικών προσώπου καθώς μπορεί να συσχετίζονται με σύνδρομα όπως Turner, Noonan κ.α. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις παιδιών με κοντό ανάστημα μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση οι εξετάσεις αίματος, ένα συνολικό μεταβολικό πάνελ (Comprehensive Metabolic Panel), ο καθορισμός της οστικής ηλικίας, η μέτρηση των επιπέδων GH, IGF-1 και TSH/T4. (Rogol and Hayden 2014)

Η προσεκτική και τακτική κλινική εξέταση θα ανιχνεύσει τα παιδιά που έχουν πραγματικά κοντό ανάστημα και θα τα διαχωρίσει στα παιδιά που δεν οφείλουν το ανάστημά τους σε παθολογική αιτία και σε εκείνα που πίσω από το χαμηλό τους ανάστημα κρύβεται κάποιο παθολογικό αίτιο. Αν ο παιδίατρος διαπιστώσει παιδί με ανάστημα που βρίσκεται 2 σταθερές αποκλίσεις (-2 SDS) κάτω από τη μέση τιμή αναστήματος ή κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία ή παρατηρήσει χαμηλότερο του συνήθους και αναμενόμενου ρυθμού αύξησης ύψους, οφείλει να παραπέμψει σε παιδο-ενδοκρινολόγο ή άλλον αρμόδιο γιατρό για ταυτοποίηση των υποφαινόμενων αιτιών και επιλογή εξατομικευμένης θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό παρέχεται η δυνατότητα βέλτιστης διαχείρισης μιας παθολογικής κατάστασης για την καλύτερευση της συνολικής κλινικής εικόνας του πάσχοντος παιδιού. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις παιδιών που δε φτάνουν τους στόχους ανάπτυξης μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, μπορεί να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης (rhGH ή recombinant human Growth Hormone). (Rogol and Hayden 2014)

1.2.3 Ρυθμός Αύξησης Ύψους (High Velocity ή HV)

Είναι σημαντικό για ένα παιδί με χαμηλό για την ηλικία και το φύλο του ύψος να καθοριστεί και ο ρυθμός αύξησης του ύψους. Γενικά σε φυσιολογικά πλαίσια ο ρυθμός αύξησης επιβραδύνεται με την πάροδο της ηλικίας. Σύμφωνα με τον κανόνα των 5 (ονομάζεται έτσι επειδή οι επιμέρους ρυθμοί

αύξησης ανά ηλικιακή ομάδα είναι πολλαπλάσια του 5) που ισχύει για τον ρυθμό αύξησης ύψους, από τη γέννηση μέχρι την ηλικία του 1 έτους ο ΗV είναι μέγιστος και αντιστοιχεί στα 25 cm/ έτος. Μετά τον πρώτο χρόνο και έως τα τέσσερα έτη ο ρυθμός αύξησης ύψους πέφτει στα 10 cm/ έτος κατά μέσο όρο. Από την ηλικία των τεσσάρων έως και τα οκτώ έτη, ο ρυθμός αύξησης κυμαίνεται στα 5 (-7) cm/ έτος. Από την ηλικία αυτή και έως την εφηβεία παρατηρείται ένας συνεχής και σταθερός ρυθμός αύξησης ύψους (5 cm/ έτος). Σημαντική αύξηση που σχετίζεται με την εφηβεία παρατηρείται στα κορίτσια γύρω στα 11,5 χρόνια και στα αγόρια γύρω στα 13,5 χρόνια. (Rogol and Hayden 2014)



Εικόνα 1.7: “Ο κανόνας των 5” για την εκτίμηση του φυσιολογικού ρυθμού αύξησης στα παιδιά, από τη γέννηση έως τα 12 έτη. Ανάκτηση και τροποποίηση από Rogol and Hayden (2014)

1.2.4 Μεσο-γονεϊκό/ Προβλεπόμενο Ύψος Ενήλικα (Mid-Parental Height ή MPH)

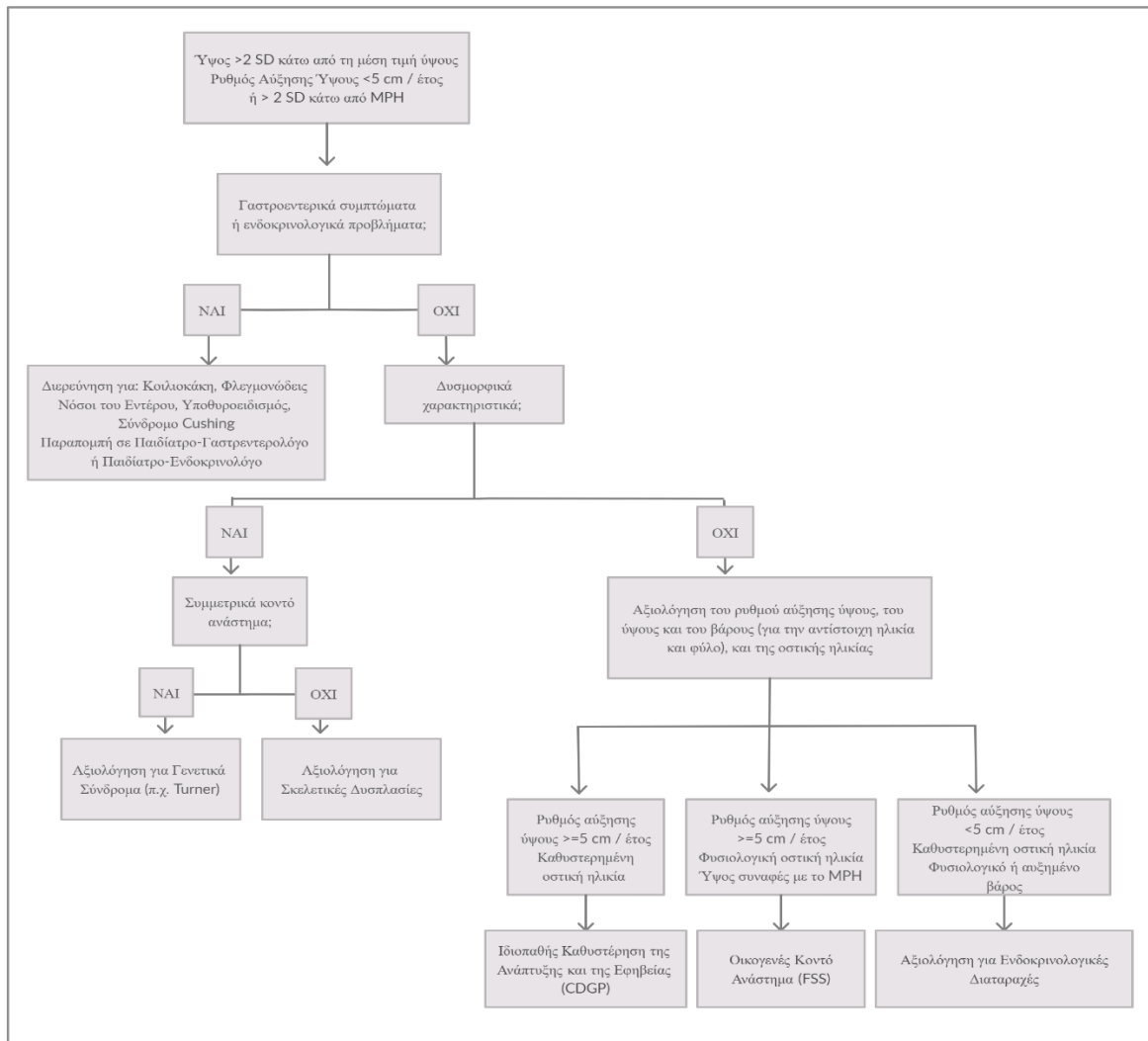
Παρακάτω παρατίθενται οι τύποι που χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν το ύψος στόχο (Target Height ή TH) ενήλικα με βάση το ύψος των γονέων και σύμφωνα με το φύλο του παιδιού (μέθοδος Tanner). Ο μέσος όρος των υψών των γονέων δεν αρκεί διότι γενικώς οι άντρες είναι ψηλότεροι από τις γυναίκες και έτσι οι τύποι προσαρμόζονται για το φύλο ως εξής:

$$\text{Για τα κορίτσια: } \frac{(\text{Ύψος πατέρα σε cm} - 13 \text{ cm}) + \text{Ύψος μητέρας σε cm}}{2}$$

$$\text{Για τα αγόρια: } \frac{(\text{Ύψος μητέρας σε cm} + 13 \text{ cm}) + \text{Ύψος πατέρα σε cm}}{2}$$

Παιδί με κοντό ανάστημα σε σχέση με το ύψος των γονέων είναι όταν το ύψος του βρίσκεται 2 ή παραπάνω σταθερές αποκλίσεις (-2 SDS) κάτω από το μεσο-γονεϊκό ύψος ή ύψος-στόχο (Mid-Parental/ Target Height) που προκύπτει από τα ύψη των γονιών. (Papadimitriou et al. 2012) Το τελικό ύψος ενήλικα φυσιολογικά κυμαίνεται εντός 10cm από το προβλεπόμενο ύψος στόχο. (Seaver and Irons 2009)

1.3 ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΝΤΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ



Εικόνα 1.8: Οδηγός για την Αξιολόγηση του Κοντού Αναστήματος (MPH: Mid-Parental Height, SD: Standard Deviation). Ανάκτηση και τροποποίηση από Barstow and Rerucha (2015)

Το 2009 το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γενωμικής (American College of Medical Genetics and Genomics ή ACMG) εξέδωσε τις τελευταίες οδηγίες για τη γενετική αξιολόγηση του κοντού αναστήματος. Ο οδηγός αυτός δε συμπεριλαμβάνει τα μη παθολογικά αίτια (π.χ. Οικογενές Κοντό Ανάστημα) και προορίζεται για ασθενείς που προσέρχονται με κύρια ανησυχία το κοντό ανάστημα, όμως κατά τη διάρκεια της εξέτασης μπορεί να εντοπιστούν και άλλες μικρότερες ή μεγαλύτερες ανωμαλίες. Συμφώνα με τον ίδιο οδηγό, το πρώτο πράγμα που πρέπει να αξιολογηθεί σε ένα παιδί που προσέρχεται με κοντό ανάστημα είναι αν είναι πιθανό πίσω από αυτό να βρίσκεται κάποια παθολογία. Έπειτα το οικογενειακό ιστορικό μαζί με το ύψος-στόχο και το ρυθμό αύξησης του ύψους πρέπει να συνεκτιμηθούν.

Προκειμένου να αποσαφηνιστεί αν υπάρχει πιθανότητα παθολογικού κοντού αναστήματος ακολουθούνται τα εξής βήματα:

1. Φυσική εξέταση. Αποκλειστική ένδειξη το κοντό ανάστημα ή είναι παρόντες και άλλες ανωμαλίες (σωματικές ή αναπτυξιακές);
2. Οικογενειακό Ιστορικό. Πρότυπα ανάπτυξης γονέων ή άλλων συγγενών
3. Προσδιορισμός ρυθμού αύξησης ύψους (HV)
4. Προσδιορισμός γονιδιακού δυναμικού από ύψος στόχος (TH/MPH)
5. Μέτρηση άλλων σημαντικών παραμέτρων που μπορεί να δείξουν κάποια διαταραχή στην ανάπτυξη (βάρος, περίμετρος κεφαλής)
6. Μέτρηση οστικής ηλικίας
7. Ανάλυση αναλογιών σώματος (π.χ. λόγος άνω μέρους/ κάτω μέρος σώματος)
8. Ηλικία πρώτων ενδείξεων (onset age). Όταν παρατηρήθηκε πρώτη φορά μέτρηση που δεν αντιστοιχούσε στην αναμενόμενη για την ηλικία και το φύλο του παιδιού
9. Βρέφος με SGA; Διερεύνηση. Το νήπιο πέτυχε ή όχι catch-up έως τα 2 έτη; (Εξαρτάται από τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της IUGR-Intrauterine Growth Restriction) (Seaver and Irons 2009)

1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΥΨΟΣ

1.4.1 Ύψος: Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραγόντων

Το ύψος είναι χαρακτηριστικό, αποτέλεσμα της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Το γενετικό δυναμικό (γονίδια που κληρονομήθηκαν από τους γονείς) που φέρει ένα άτομο έρχεται σε αλληλεπίδραση με τη διατροφή του, το ψυχοκοινωνικό και οικονομικό του περιβάλλον και γενικώς τις συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής και συνοδεύεται από πιθανά προβλήματα υγείας, εκ γενετής ή επίκτητα, που αντιμετωπίζει καθώς και το ορμονικό προφίλ του ατόμου.

1.4.2 Γενετικοί παράγοντες

Αρχικά από μελέτες διδύμων, οικογενειών και υιοθεσιών και έπειτα από μελέτες ανάλυσης γενετικής σύνδεσης (linkage analysis) και τελικώς από GWA μελέτες (Genome-Wide Association studies) έχει αποκαλυφθεί ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στον καθορισμό του ύψους, αποδεικνύοντας πως το ύψος αποτελεί έναν από τους πιο ισχυρά κληρονομήσιμους ποσοτικούς φαινοτυπικούς χαρακτήρες. (Jelenkovic et al. 2016)

Οι γενετιστές για να βρουν τους γενετικούς παράγοντες που βρίσκονται κάτω από ασθένειες ή χαρακτηριστικά χρησιμοποιούν τις GWA μελέτες. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν τον χαρακτηρισμό συγκεκριμένου αριθμού SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms) σε ένα μεγάλο πληθυσμό. Σε μια εκτενή GWA μετα-ανάλυση σε περισσότερα από 250.000 άτομα, ταυτοποιήθηκαν

697 παραλλαγές ή SNPs στο γονιδίωμα που συνολικά εξηγούσαν το ένα πέμπτο της κληρονόμησης (heritability) του ύψους ενήλικα, δηλαδή το ποσοστό της φαινοτυπικής διαφοροποίησης του ύψους ενός πληθυσμού που είναι δυνατόν να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες. (Wood et al. 2014) Ωστόσο, οι GWAS έχουν ορισμένους περιορισμούς. Καθώς η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος είναι δαπανηρή, στις μελέτες αυτές επιλέγονται στρατηγικά ορισμένα SNPs, ίσως 500.000, δηλαδή ένα πολύ μικρό ποσοστό του απλοειδούς ανθρώπινου γονιδιώματος που έχει μέγεθος 3 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων. Το 2019 μια ομάδα αποφάσισε να ερευνήσει εάν σπάνια SNPs που δεν περιλαμβάνονται στις GWA μελέτες μπορούν να εξηγήσουν τη χαμένη κληρονομικότητα (missing heritability) και για το ύψος. Πραγματοποίησαν Whole Genome Sequencing σε 21.620 ανθρώπους και υπολογίστηκε ότι για το ύψος η κληρονομικότητα αγγίζει το 79%. Αυτό πρακτικά σημαίνει πως σε ένα μεγάλο δείγμα ανθρώπων, το 79% των φαινοτυπικών διαφοροποιήσεων για το ύψος τους οφείλονται σε γονίδια και όχι σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή. (Wainschtein et al. 2019)

Έχει βρεθεί ότι ετερόζυγες μεταλλάξεις ή ήπιες μεταλλαγές στα γονίδια *SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, *IGF1*, *IGF1R* ή *FGFR3* έχουν συσχετιστεί με κοντό ανάστημα χωρίς συνοδά αισθητά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, ενώ ομόζυγες μεταλλάξεις στα ίδια γονίδια προκαλούν πολύ κοντό ανάστημα και σκελετικές δυσπλασίες. (Jee et al. 2017)

Το *SHOX* γονίδιο (εντοπίζεται στη ψευδο-αυτοσωμική περιοχή του μικρού βραχίονα των φυλετικών χρωμοσωμάτων), είναι επίσης δοσοεξαρτώμενο και άρα διαγραφή του ενός χρωμοσώματος ή τμήματος που περιλαμβάνει το *SHOX* (όπως συμβαίνει στο σύνδρομο Turner) θα έχει ως αποτέλεσμα επιβράδυνση της ανάπτυξης και κοντό ανάστημα. (Gürsoy and Erçal 2017)

1.4.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ένα πλήθος περιβαλλοντικών παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν το ύψος. Η επίδραση των δυσμενών περιβαλλοντικών συνθηκών στο ύψος είναι σημαντική κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου ανάπτυξης αλλά είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική κατά την βρεφική ηλικία, την πιο ευαίσθητη περίοδο σε εξωτερικές πιέσεις. Όταν περιβαλλοντικοί παράγοντες που καταστέλλουν την αύξηση του ύψους είναι παρόντες-όπως η διατροφή και κυρίως η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης, παιδικές ασθένειες που θα προκύψουν ή οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες διαβίωσης-η ανάπτυξη του παιδιού αναστέλλεται και ακόμα και το τελικό ύψος ενήλικα επηρεάζεται. (Jelenkovic et al. 2016) (Seaver and Irons 2009) Κοντό ανάστημα και αναπτυξιακή καθυστέρηση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα στρεσογόνων βιωμάτων και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να προκύπτουν από παραμέληση ή/και ασταθές οικογενειακό περιβάλλον, κακοποίηση κάθε μορφής και καταστάσεις ή προβλήματα υγείας με βαρύνουσα σημασία για τη ψυχολογία του παιδιού. Η αναπτυξιακή καθυστέρηση που παρατηρείται λόγω συναισθηματικής αποστέρευσης μπορεί να

αντιστραφεί και ο ρυθμός αύξησης ύψους να αυξηθεί, αν το παιδί απομακρυνθεί από το μη υγιές περιβάλλον ή αν αποστασιοποιηθεί από στρεσογόνες συνθήκες. (Doeker et al. 1999)

1.5 ΑΙΤΙΑ

Μετά τη γέννηση, η σημαντικότερη αύξηση παρατηρείται στα πρώτα δύο χρόνια ζωής και στην εφηβεία. Πολλά παιδιά αδυνατούν να φτάσουν το επιθυμητό και προβλεπόμενο ύψος και έτσι το κοντό ανάστημα είναι μια συνήθης ανησυχία. Η διαφορική διάγνωση για το κοντό ανάστημα είναι ιδιαίτερα απαιτητική και πολλές οικογένειες παραπέμπονται σε παιδιατρικές υπο-ειδικότητες (όπως ενδοκρινολόγους, γενετιστές και ορθοπεδικούς χειρουργούς) για ακριβή αξιολόγηση.

Πολλές είναι οι αιτίες που πιθανώς οδηγήσουν σε χαμηλό ανάστημα στα παιδιά. Μέσω της κλινικής εξέτασης και συγκεκριμένων εργαστηριακών εξετάσεων είναι δυνατό να προκύψει μια σαφής απάντηση για την αιτία που προκαλεί το ασυνήθιστα χαμηλό ύψος. Οι αιτίες που αναφέρονται συχνότερα στη βιβλιογραφία περιλαμβάνουν μη παθολογικά αίτια, σκελετικές δυσπλασίες, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ιδιοπαθές κοντό ανάστημα, γενετικά σύνδρομα, άλλες ενδοκρινοπάθειες (π.χ. υποθυροειδισμό), χρόνιες συστηματικές νόσους. Το κοντό ανάστημα μπορεί να οφείλεται επίσης σε: Σύνδρομο Cushing, Νόσος Chohn, Κοιλιοκάκη, Κακοήθειες, Ανεπάρκεια SHOX κ.α.

1.5.1 Ιδιοπαθές Καθυστέρηση Ανάπτυξης και Εφηβείας (Constitutional Delay of Growth and Puberty ή CDGP)

Είναι μια προσωρινή, μη παθολογική κατάσταση. Χαρακτηρίζεται από συμμετρικά κοντό ανάστημα. Ο ρυθμός αύξησης του ύψους (HV) παρατηρείται φυσιολογικός στις περιπτώσεις παιδιών με CDGP. Η οστική ηλικία (Bone Age ή BA) είναι μικρότερη από τη χρονολογική ηλικία που σημαίνει ότι το παιδί έχει περιθώριο να ψιλώσει. Το τελικό ύψος ενήλικα προβλέπεται εντός του ύψους-στόχου (MPH/TH). (Saengkaew et al. 2017)

Μπορεί να είναι οικογενής για αυτό πρέπει να ερωτηθούν οι γονείς σχετικά με την ανάπτυξη τους κατά τη δική τους παιδική ηλικία καθώς και την ηλικία μετάβασής τους στην εφηβεία. (Şiklar and Berberoğlu 2014)

1.5.2 Οικογενές Κοντό Ανάστημα (Familial Short Stature ή FSS)

Όπως και η CDGP, το FSS αποτελεί μη παθολογική κατάσταση και χαρακτηρίζεται από συμμετρικά κοντό ανάστημα. Ο HV παρατηρείται και εδώ φυσιολογικός. Αντίθετα, η BA είναι η προβλεπόμενη για τη χρονολογική ηλικία και το τελικό ύψος ενήλικα προβλέπεται εντός 2 SDS του ύψους-στόχου (MPH/TH). (Saengkaew et al. 2017)

Συνήθως ένας ή και οι δύο γονείς φέρουν επίσης κοντό ανάστημα και το μεταφέρουν κάθετα στους απογόνους τους. Η αιτία που προκαλεί το FSS στις περισσότερες περιπτώσεις δεν έχει

εξακριβωθεί. Πιστεύεται όμως ότι είτε είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλαπλών γονιδίων στις πιο ήπιες περιπτώσεις, είτε οφείλεται σε ένα μόνο γονίδιο στις σοβαρές μορφές που όμως δεν έχει εντοπιστεί. (Plachy et al. 2019)

1.5.3 Non-catch-up SGA (Non-catch-up Small for Gestational Age ή Μικρά νεογνά για την ηλικία κύησης που δεν φτάνουν τον στόχο αύξησης έως τα 2 έτη)

Χαρακτηρίζεται από βάρος γέννησης που βρίσκεται κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης. Δε καταφέρνουν να φτάσουν το στόχο αύξησης (βάρος και ύψος) έως τα 2 έτη. Ο ΗV παρατηρείται φυσιολογικός αλλά το τελικό ύψος επιμένει να είναι χαμηλότερο από την 3^η εκατοστιαία θέση. (Saengkaew et al. 2017) Η θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη είναι ευρέως αποδεκτή στις περιπτώσεις SGA. (Şiklar and Berberoğlu 2014)

1.5.4 Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone Deficiency ή GHD)

Η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone ή GH) παράγεται και στις τρεις σημαντικές περιόδους αύξησης: νεογνική ηλικία, παιδική ηλικία, εφηβεία. Στους 6 μήνες είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την ανάπτυξη του βρέφους. Η ανεπάρκεια μπορεί να είναι μερική ή πλήρης. Μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ζωής του παιδιού (π.χ. εξαιτίας παρουσίας κρανιοφαρυγγιώματος) ή να είναι εκ γενετής. (Richmond and Rogol 2020)

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης μπορεί να αποκλεισθεί με σχετική ασφάλεια από τη διάγνωση εάν ο ρυθμός αύξησης ύψους υπολογίζεται φυσιολογικός και η οστική ηλικία είναι εντός του φυσιολογικού εύρους. (Richmond and Rogol 2020)

Όταν άλλες αιτίες κοντού αναστήματος αποκλειστούν, οι αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση των επιπέδων IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) και IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3) στον ορό. Τα επίπεδα των συγκεκριμένων πεπτιδίων αντανακλούν την πλήρη συγκέντρωση της εκκρινόμενης αυξητικής ορμόνης καθώς εμφανίζουν μικρές διακυμάνσεις στην έκκριση σε σχέση με την σημαντική ημερήσια διακύμανση που παρουσιάζει η αυξητική ορμόνη.

Ο αιματολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός. Αν έχει προηγηθεί κυτταρογενετικός έλεγχος, δεν εντοπίζονται χρωμοσωμικά ευρήματα. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, σε πολλούς ασθενείς γίνεται διέγερση της GH με διάφορες μεθόδους (κυρίως με Τεστ Ανοχής στην Ινσουλίνη και σπανιότερα με Δοκιμασία Κλονιδίνης). Θα πρέπει τα ανώτερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης να μη ξεπερνούν τα 10 ng/ml για την εγκαθίδρυση διάγνωσης. Επειδή όμως η μεθοδολογία ενέχει περιορισμούς, τα αποτελέσματα δε θα πρέπει να αποτελούν το μοναδικό διαγνωστικό κριτήριο αλλά να συν αξιολογούνται με τα ευρήματα κατά την εξέταση, την οστική ηλικία και τις συγκεντρώσεις των IGF-1 και IGFBP-3 παραγόντων. (Mahan et al. 2006)

1.5.5 Ιδιοπαθές Κοντό Ανάστημα (Idiopathic Short Stature ή ISS)

Οι περιπτώσεις παιδιών με κοντό ανάστημα (χαμηλότερο από -2 SDS) που έχουν ελεγχθεί και δεν έχει ταυτοποιηθεί συγκεκριμένη αιτία κοντού αναστήματος, αναφέρεται ότι πάσχουν από Ιδιοπαθές Κοντό Ανάστημα. Μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στο Οικογενές Κοντό Ανάστημα (το παιδί παρουσιάζει ανάστημα χαμηλό για το φύλο και την ηλικία του, αλλά παραμένει μέσα στο αναμενόμενο εύρος τους ύψους-στόχου της οικογένειας) και στο Μη Οικογενές Κοντό Ανάστημα (το παιδί παρουσιάζει ανάστημα χαμηλό τόσο για το φύλο και την ηλικία του όσο και για το αναμενόμενο ύψος-στόχο της οικογένειας). Παιδιά και έφηβοι με Μη Οικογενές Κοντό Ανάστημα και καθυστερημένη έναρξη ήβης θεωρούνται πάσχοντες με Ιδιοπαθή Καθυστέρηση της Ανάπτυξης και της Εφηβείας (CDGP). Πριν την ηλικία των 13 για τα κορίτσια και των 14 για τα αγόρια, δεν υπάρχουν ενδείξεις για κανονική ή καθυστερημένη έναρξη ήβης αλλά μια καθυστερημένη οστική ηλικία μπορεί να είναι σε κάποιο βαθμό προβλεπτική της CDGP. Στις περιπτώσεις ISS, μετά από πλήρη αξιολόγηση, δεν εντοπίζονται ευρήματα που να δικαιολογούν το κοντό ανάστημα. Το ερώτημα που γεννάται είναι πόσο μακριά πρέπει να φτάσει η διερεύνηση, και κυρίως η γενετική που είναι πιο δύσκολα προσβάσιμη, ώστε να δοθεί σε ένα παιδί η διάγνωση του Ιδιοπαθούς Κοντού Αναστήματος. Για παράδειγμα, είναι αποδεκτό πως κάθε κοντό κορίτσι πρέπει να ελεγχθεί για σύνδρομο Turner. Ωστόσο, δεν υπάρχει ξεκάθαρη οδηγία για έλεγχο μεταλλάξεων στο *SHOX* γονίδιο, στο οποίο οφείλονται περίπου το 2,4% των περιπτώσεων που έχουν διαγνωστεί με Ιδιοπαθές Κοντό Ανάστημα. (Rappold et al. 2002) Μια πλήρη αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει πέρα από το αναλυτικό οικογενειακό και ατομικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση, προσδιορισμό της οστικής ηλικίας, αποκλεισμό ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, μια σειρά εργαστηριακών τεστ και γενετικό έλεγχο σε επιλεγμένες περιπτώσεις. (Wit et al. 2008)

1.5.6 Κοντό Ανάστημα σχετιζόμενο με χρόνια νόσο (Short Stature from Chronic Disease)

Ενδεχομένως το κοντό ανάστημα ενός παιδιού να οφείλεται σε γνωστή χρόνια νόσο που δικαιολογεί το χαρακτηριστικό. Για παράδειγμα, σε παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η αδυναμία ανάπτυξης και το κοντό ανάστημα αποτελούν κοινά σοβαρά προβλήματα με τα οποία έρχονται αντιμέτωποι οι κλινικοί. Οι λόγοι που μια χρόνια νεφρική νόσος οδηγεί σε αναπτυξιακή καθυστέρηση στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι πολλοί και έχουν να κάνουν με ανωμαλίες στον άξονα GH/IGF-1, υποσιτισμό, την ηλικία που εκδηλώθηκε πρώτη φορά η νόσος (τα παιδιά φτάνουν το ένα τρίτο του τελικού ύψους τους κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής τους και έτσι μια διαταραχή στην ανάπτυξη κατά τη βρεφική ηλικία έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στο τελικό ανάστημα από ότι αν η νόσος εκδηλωθεί μετά τα 2 έτη) και συχνά με μεταβολικά θέματα (ακίδωση). Σε αυτές τις περιπτώσεις η διαχείριση και αντιμετώπιση του κοντού αναστήματος είναι πιο περίπλοκη καθώς

παρεμβαίνουν άλλες σχετικές με τη νόσο επιπλοκές που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης και πρέπει να ληφθούν υπόψη. (Seaver and Irons 2009)

1.5.7 Κοντό Ανάστημα σχετιζόμενο με γενετικά νοσήματα

1.5.7.1 Γενετικά Σύνδρομα (Syndromic Short Stature)

Στη κατηγορία αυτή δεν περιλαμβάνονται σκελετικές δυσπλασίες και το σύνδρομο Turner, το οποίο θα αναλυθεί εκτενώς στη συνέχεια. Εάν η φυσική εξέταση υποδείξει κοντό ανάστημα σε συμμετρία, ο ειδικός πρέπει να υποψιαστεί κάποιο γενετικό σύνδρομο. Αυτό μπορεί να είναι καλά χαρακτηρισμένο και αναγνωρισμένο οπότε να είναι αρκετή η επιβεβαίωση με μοριακό γενετικό τεστ (αν είναι διαθέσιμο) ή να απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Υπάρχουν πολλά σύνδρομα με χαρακτηριστικά δυσμορφικά χαρακτηριστικά που επιπλέον χαρακτηρίζονται και από κοντό ανάστημα. Τα πιο συχνά από αυτά τα γενετικά σύνδρομα είναι το σύνδρομο Noonan (OMIM #163950), το σύνδρομο Prader-Willi (OMIM #176270), το σύνδρομο Silver-Russel (OMIM #180860) και το σύνδρομο Aarskog-Scott (OMIM #305400), χαρακτηριστικό των οποίων είναι το μέτρια ή εξαιρετικά χαμηλό ανάστημα. (Seaver and Irons 2009) Στις περιπτώσεις των παραπάνω ή άλλων συνδρόμων, τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν τυπικά χαρακτηριστικά στην εμφάνισή τους και παθολογία σε διάφορα συστήματα και σπάνια το κοντό ανάστημα αποτελεί τη πρώτη ή τη μοναδική ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο προς την κατεύθυνση της διάγνωσης. Για παράδειγμα, πάσχοντες με σύνδρομο Noonan εμφανίζουν χαρακτηριστικό προσώπιο και καρδιακά προβλήματα, ενδείξεις που θα απασχολήσουν πιθανώς πριν γίνει αντιληπτό το κοντό ανάστημα ενός πάσχοντος παιδιού το οποίο συνήθως είναι εντός των φυσιολογικών ορίων κατά τη γέννηση.

Στην περίπτωση υποψίας συνδρόμου που η φυσική εξέταση δεν καταφέρει να αναγνωρίσει, το ACMG αναφέρει πως πρέπει να ακολουθήσει ανάλυση καρυότυπου που δίνει επιπλέον τη δυνατότητα ανίχνευσης πιθανού μωσαϊκισμού. Ακόμα μπορεί να απαιτηθεί χρωμοσωμική ανάλυση για διαφοροδιάγνωση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι κορίτσια με σύνδρομο Noonan που διαγιγνώσκονται λανθασμένα με σύνδρομο Turner επειδή και τα δύο παρουσιάζουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Εάν πάλι δεν προκύψουν συμπεράσματα από το καρυότυπο, θα πρέπει να αξιολογηθεί εάν ένας μοριακός καρυότυπος θα αποδειχτεί χρήσιμος για την ανάδειξη υπεύθυνων CNVs (Copy Number Variations). (Şiklar and Berberoğlu 2014)

Πίνακας 1.1: Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με κοντό ανάστημα (εκτός των σκελετικών δυσπλασιών). Μετάφραση από (Seaver and Irons 2009)

Σύνδρομα με πολύ κοντό ανάστημα	Σύνδρομα με κοντό ανάστημα
Brachmann-de Lange	Smith-Lemli-Opitz
Rubinstein-Taybi	Kabuki
Silver-Russell	Williams

Mulibrey	Noonan
Dubowitz	Costello
Bloom	Cardio-facio-cutaneous
Johannson-Blizzard	Aarskog
Seckel	Robinow
Hallermann-Streiff	Opitz
Prader-Willi	Floating-Harbor

1.5.7.2 Σκελετικές δυσπλασίες

Εάν είναι σαφές ότι το κοντό ανάστημα δεν αποτελεί μεμονωμένο χαρακτηριστικό άλλα συνοδεύεται από άλλες σωματικές ή αναπτυξιακές διαταραχές, μια δεύτερη παρατήρηση που γίνεται κατά την αξιολόγηση είναι αν το εξεταζόμενο παιδί έχει ή όχι μη συμμετρικό κοντό ανάστημα. (Şiklar and Berberoğlu 2014) Το αν κάποιος έχει μη συμμετρικό κοντό ανάστημα (δυσαναλογία πάνω και κάτω μέρους σώματος) σχετίζεται με το λόγο του ύψους που παρουσιάζει σε καθιστή θέση προς το ύψος που παρουσιάζει σε όρθια στάση. Πρακτικά το ύψος σε όρθια θέση περιλαμβάνει το μήκος του κορμού και των ποδιών ενώ το ύψος σε καθιστή θέση αφορά μόνο το μήκος του κορμού. Ένα παιδί με σκελετική δυσπλασία του οποίου το κοντό ανάστημα οφείλεται σε κοντά κάτω άκρα μπορεί να εμφανίζει παρόμοιο ύψος σε καθιστή θέση με ένα παιδί ίδιας ηλικίας και φύλου αλλά να παρουσιάζει πολύ χαμηλότερο ύψος όρθιας θέσης. (Mehlman and Ain 2015)

Μεταγεννητικά σε παιδιά με μη συμμετρικό και εξαιρετικά κοντό ανάστημα (> 3 SDS) μπορεί να φανεί χρήσιμη και συστήνεται μια σειρά ακτινογραφιών που καλύπτει ολόκληρο το σκελετό (skeletal survey) για τον εντοπισμό ενδείξεων σκελετικής δυσπλασίας. Για την επιβεβαίωση συγκεκριμένων σκελετικών δυσπλασιών, είναι διαθέσιμα και μοριακά τεστ. (Seaver and Irons 2009)

Οι σκελετικές δυσπλασίες μπορούν να εντοπιστούν και προγεννητικά. Με τον υπέρηχο η μέτρηση του μηριαίου οστού αποτελεί μια ισχυρή βιομετρική παράμετρο για τον έλεγχο παρουσίας σκελετικής δυσπλασίας. Εάν το μήκος του μηρού του εμβρύου είναι μικρότερο από το 40% του μέσου όρου για την ηλικία κύησης, αποτελεί ένδειξη αχονδρογένεσης. Εάν το μήκος του μηρού είναι μικρότερο από 40-60% υποδηλώνει ατελή οστεογένεση τύπου II ή θανατηφόρο δυσπλασία και τα έμβρυα με μετρήσεις μικρότερες από το 80% του μέσου όρου για την ηλικία κύησης είναι πιθανό να πάσχουν από ατελή οστεογένεση τύπου 3 ή αχονδροπλασία. Όταν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα, γονέας με γνωστή σκελετική δυσπλασία, επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό μπορεί να απαιτηθεί μοριακός ή κυτταρογενετικός έλεγχος για διάγνωση ή επαλήθευση. Πρέπει εδώ να επισημανθεί πως έως και το 80% των προγεννητικά ανιχνεύσιμων σκελετικών δυσπλασιών είναι θανατηφόρες και οι εγκυμοσύνες θα καταλήξουν σε αποβολές ή θνησιγενή έμβρυα. (Mehlman and Ain 2015)

1.5.7.3 Κοντό ανάστημα λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο *SHOX*

Σε αντίθεση με άλλα γονίδια που είναι μοναδικά για το Χ ή το Υ χρωμόσωμα, το γονίδιο *SHOX* (Short Stature Homeobox-containing gene) εντοπίζεται στο μικρό βραχίονα και των δύο φυλετικών χρωμοσωμάτων σε μια περιοχή που ονομάζεται ψευδο-αυτοσωμική. (Moreno-Garcia et al. 2005) Τα φυσιολογικά θήλεα και οι φυσιολογικοί άρρενες φέρουν δύο αντίγραφα του συγκεκριμένου γονιδίου, το οποίο είναι ένας σημαντικός παράγοντας στον καθορισμό του ύψους. Μεταλλάξεις στο *SHOX* γονίδιο έχουν εντοπιστεί κυρίως σε σκελετικές δυσπλασίες (π.χ. δυσχονδροστέωση) αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις οικογενούς και μη Ιδιοπαθούς Κοντού Αναστήματος. (Seaver and Irons 2009)

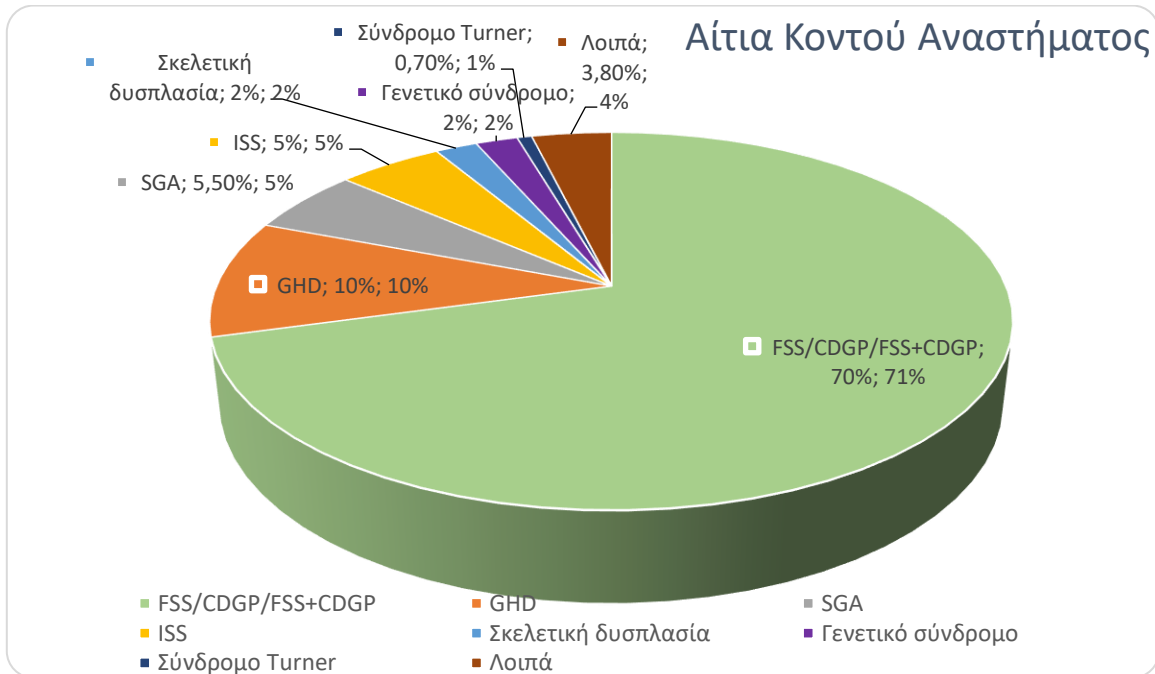
1.5.7.4 Σύνδρομο Turner και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Για τη διάγνωση ή επιβεβαίωση, απαιτείται χρωμοσωμικός έλεγχος με καρυότυπο σε ασθενείς με κοντό ανάστημα με ή χωρίς άλλα κλινικά χαρακτηριστικά κατά την κλινική εξέταση. Το σύνδρομο Turner θα απασχολήσει ιδιαίτερα στην παρούσα διπλωματική εργασία λόγω της αυξημένης συχνότητας του μεταξύ των χρωμοσωμικών ανωμαλιών που προκαλούν κοντό ανάστημα και για αυτό θα περιγραφεί εκτενώς στη συνέχεια.

Για να γίνει αντιληπτό πόσο σύνηθες είναι το σύνδρομο Turner σε σύγκριση με άλλα χρωμοσωμικά ευρήματα, σε αναδρομική μελέτη αξιολόγησης του κοντού αναστήματος σε 972 ασθενείς, ύστερα από ανάλυση καρυοτύπου, βρέθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο 2,8% των ανδρών (7/253) και στο 9,8% των γυναικών (71/719). Οι 55 από τις 71 γυναίκες έπασχαν από σύνδρομο Turner. (Moreno-Garcia et al. 2005)

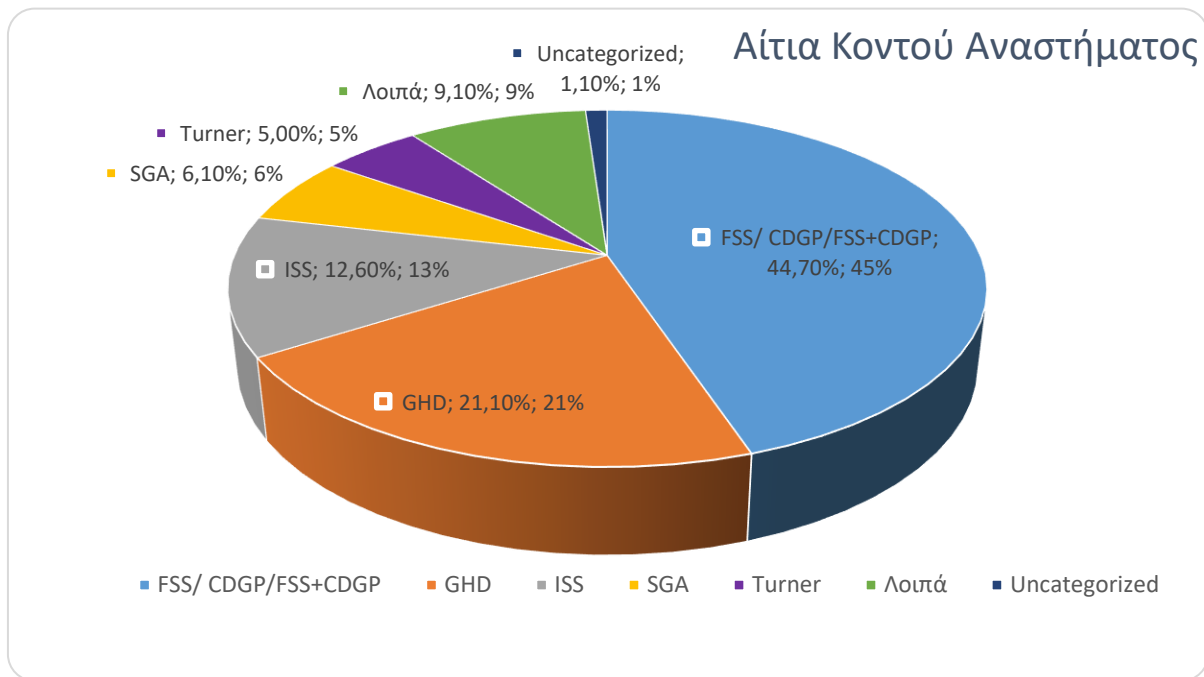
1.5.8 Διαγραμματική απεικόνιση των αιτιών του κοντού αναστήματος

Κατά την αναζήτηση δεδομένων για τα συνηθέστερα αίτια που προκαλούν κοντό ανάστημα σε παιδιά στη Ελλάδα, εντοπίστηκε μία μελέτη που συμπεριέλαβε **295** παιδιά (162 αγόρια και 133 κορίτσια) ελληνικής καταγωγής που προσήλθαν κατά τη διαίτα 2007-2008 στο παιδο-ενδοκρινολογικό εξωτερικό ιατρείο της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών για την αξιολόγηση του κοντού αναστήματός τους ύστερα από ανησυχία των γονιών τους. Το 70% των παιδιών διαγνώστηκαν με FSS, CDGP ή συνδυασμό των δύο. Το 10% των παιδιών διαγνώστηκαν με GHD. Στο 5% των παιδιών δόθηκε διάγνωση ISS και το 5,5% διαγνώστηκε με SGA. Από σκελετική δυσπλασία βρέθηκε ότι πάσχει το 2% και το 2% των παιδιών έφερε επίσης κάποιο γενετικό σύνδρομο. Μόλις δύο κορίτσια διαγνώστηκαν με σύνδρομο Turner (0,7%). (Papadimitriou et al. 2012)



Εικόνα 1.9 : Ποσοστιαία απεικόνιση των αιτιών κοντού αναστήματος που προέκυψαν από τη μελέτη των Papadimitriou et al. 2012

Στο Severance Children’s Hospital στη Ν. Κορέα από το 2010 έως το 2012 προσήλθαν 3.371 ασθενείς με κύριο παράπονο το κοντό ανάστημα. Μόνο το 10,6% των ασθενών (**356** παιδιά) ταυτοποιήθηκε με πραγματικά κοντό ανάστημα, κάτω από την 3η εκατοστιαία θέση. Τα πιο κοινά αίτια (44,7%) ήταν μη παθολογικά, δηλαδή Οικογενές Κοντό Ανάστημα, Ιδιοπαθής Καθυστέρηση της Ανάπτυξης και της Εφηβείας ή συνδυασμός των δύο. Η πιο κοινή παθολογική αιτία βρέθηκε να είναι η Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης σε ποσοστό 21,1%. Το σύνδρομο Turner ταυτοποιήθηκε σε 18 ασθενείς δηλαδή στο 5% περίπου των ασθενών με πραγματικά κοντό ανάστημα. (Song et al. 2015)



Εικόνα 1.10 : Ποσοστιαία απεικόνιση των αιτιών κοντού αναστήματος που προέκυψαν από τη μελέτη των Song et al. 2015

Από τη μελέτη μιας παιδιατρικής ενδοκρινολογικής κλινικής στη Νότια Ταϊλάνδη που διήρκησε 12 χρόνια και συμπεριέλαβε **521** παιδιά, προέκυψε ότι η πιο κοινή διάγνωση παιδιών με κοντό ανάστημα ήταν είτε η Ιδιοπαθής Καθυστέρηση Ανάπτυξης και Εφηβείας είτε το Οικογενές Κοντό Ανάστημα είτε ο συνδυασμός αυτών (45%). Σχετικά με τις παθολογικές αιτίες, οι ερευνητές βρήκαν ότι το κοντό ανάστημα πιο συχνά οφείλεται σε γενετικό σύνδρομο (15,9%) καθώς συμπεριέλαβαν και ασθενείς που κατά την κλινική εξέταση εντόπισαν δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ακολουθεί σε συχνότητα (7,5%). Το σύνδρομο Turner (που δε συμπεριλήφθηκε στα γενετικά σύνδρομα) τοποθετείται πιο χαμηλά στην κατάταξη και αποτελεί το 2,5% των περιπτώσεων των παιδιών με κοντό ανάστημα. (Saengkaew et al. 2017)

Και οι 3 παραπάνω μελέτες (Papadimitriou et al. 2012, Song et al. 2015 και Saengkaew et al. 2017) συμφωνούν ότι για τους ασθενείς με ανάστημα μεταξύ -2 και -3 SDS κάτω από τη μέση τιμή για την ηλικία και το φύλο είναι πιο πιθανό αυτό να οφείλεται σε μη παθολογικά αίτια (CDGP, FSS) και ότι για τους ασθενείς με ανάστημα χαμηλότερο από -3 SDS ήταν πιο πιθανό να πάσχουν από GHD.

Σε άλλη αναδρομική μελέτη στην ενδοκρινολογική κλινική του Children's Hospital Bechir Hamza στη Τυνησία, το χρονικό διάστημα 2012-2016 σε **179** παιδιά με κύρια παραπομπή το κοντό τους ανάστημα, η Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης αποδείχθηκε η πιο κοινή αιτία (43%), ακολουθούμενη από παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης τους (SGA-24%). Το 4,4% (8) των

ασθενών έπασχαν από σύνδρομο Turner, ποσοστό που είναι πολύ κοντά με αυτό που βρέθηκε στην αναδρομική μελέτη των Song et al. (2015). (Essaddam et al. 2020)

Σε μία μελέτη του 2011 στο Πακιστάν, αναφέρονται **169** περιπτώσεις παιδιών με κοντό ανάστημα. Ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας βρέθηκε να είναι ενδοκρινολογικές διαταραχές (Υποθυρεοειδισμός 17,2%, Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης 10,7%). Ακολουθούν σε συχνότητα οι μη παθολογικές καταστάσεις: το Οικογενές Κοντό Ανάστημα (21,3%) και η Ιδιοπαθής Καθυστέρηση της Ανάπτυξης και της Εφηβείας (6,6%). Για τις μη ενδοκρινολογικές αιτίες, χρόνια νοσήματα διαγνώστηκαν στο 21,3% του πληθυσμού μελέτης. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο πρωτογενής υποσιτισμός (primary malnutrition), που δεν απασχόλησε σε προηγούμενες μελέτες, αναφέρθηκε σε σημαντικό ποσοστό (4,7%). Η Κοιλιοκάκη διαγνώστηκε στο 3,6% του πληθυσμού μελέτης ενώ τα κορίτσια με σύνδρομο Turner ήταν 5 (3%). (Rabbani et al. 2013)

Σε μία προοπτική μελέτη του 1993 που διήρκησε δύο συνεχόμενα έτη στη πολιτεία Γιούτα των ΗΠΑ, τη πρώτη χρονιά μετρήθηκε το ύψος 114.881 μαθητών δημοτικού σχολείου και με τη δεύτερη μέτρηση τη δεύτερη χρονιά υπολογίστηκε ο ρυθμός αύξησης σε 79.495 μαθητές. Προέκυψε ότι **555** παιδιά είχαν κοντό ανάστημα το οποίο έχρηζε αξιολόγησης. Οι πιο κοινές αιτίες ήταν και εδώ μη παθολογικές αφού 75% των παιδιών είχαν Οικογενές Κοντό Ανάστημα, Ιδιοπαθή Καθυστέρηση της Ανάπτυξης ή συνδυασμό αυτών. Μόλις το 3% των 555 παιδιών είχαν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και 6 κορίτσια διαγνώστηκαν με σύνδρομο Turner (1%). (Lindsay et al. 1994)

Στις 4 από τις 6 παραπάνω μελέτες (εκτός των μελετών των Essadam et al. 2020 & Rabbani et al. 2013) προκύπτει ότι το Οικογενές Κοντό Ανάστημα και η Ιδιοπαθής Καθυστέρηση της Ανάπτυξης αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες κοντού αναστήματος σε παιδιά που παραπέμπονται για αξιολόγηση. Αυτό σημαίνει ότι τα πιο κοινά αίτια που εντοπίστηκαν στις μελέτες είναι μη παθολογικά. Η πιο κοινή παθολογική αιτία κοντού αναστήματος φαίνεται να είναι η Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης (στη μελέτη των Rabbani et al. 2013 οι ενδοκρινολογικές διαταραχές γενικά). Στις μελέτες ο επιπολασμός της GHD υπολογίστηκε μεταξύ 3-43%.

Στις ίδιες μελέτες το σύνδρομο Turner εμφανίστηκε πιο συχνά από κάθε άλλη χρωμοσωμική ανωμαλία, καθώς σε όλες υπολογίστηκε η συχνότητά του για τα παιδιά με κοντό ανάστημα στο 0,7-5%.

Από όλα τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως οι διάφορες μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια για το ποια άτομα θα συμπεριλάβουν, πως θα κατηγοριοποιήσουν τους πληθυσμούς που εξετάζονται και τα αίτια που αποδίδουν το κοντό ανάστημα. Επίσης η διαφορά στις συχνότητες των αιτιών του κοντού αναστήματος μεταξύ διαφορετικών μελετών, ερευνητικών κέντρων και χωρών επηρεάζεται σαφώς από γενετικούς, κοινωνικοοικονομικούς, διατροφικούς και άλλους παράγοντες.

1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER

1.6.1 Ιστορική αναδρομή

Το σύνδρομο Turner ή σύνδρομο γοναδικής δυσγενεσίας περιεγράφηκε επαρκώς πριν από περίπου 100 χρόνια από τρεις διαφορετικούς γιατρούς. Το 1938 ο Αμερικανός ενδοκρινολόγος Henry Turner δημοσίευσε το άρθρο ορόσημο στη καριέρα του “A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus”. Ο Turner δεν ανέφερε το κοντό ανάστημα στο τίτλο του άρθρου του, αν και στο ίδιο το άρθρο οι αναπτυξιακές ανωμαλίες αναλύονται εκτενώς. Περιέγραφε τις περιπτώσεις 7 ασθενών μεταξύ των ηλικιών 15 και 23 ετών που παρουσίαζαν ασυνήθιστα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, μεταξύ αυτών τη δυσγενεσία των ωοθηκών και την αποτυχία σεξουαλικής ανάπτυξης. Επίσης, ο Turner ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε στεροειδείς ορμόνες και αυξητική ορμόνη για τη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών. Στη Γερμανία ο παιδίατρος Otto Ullrich, το 1930, 8 χρόνια πριν τη δημοσίευση του Turner, δημοσιεύει την περίπτωση ενός 8χρονου κοριτσιού που μεταξύ άλλων τυπικών και γνωστών χαρακτηριστικών του συνδρόμου σήμερα, παρουσίαζε ύψος κατά 9 cm χαμηλότερο από τη μέση τιμή για την ηλικία και το φύλο της. Σε follow-up το 1987 σε ηλικία 66 ετών στην ίδια ασθενή έγινε χρωμοσωμική ανάλυση και αποκαλύφθηκε ο καρυότυπος 45,X. Η αναφορά του Ullrich, 57 χρόνια μετά την αρχική δημοσίευση, ήταν η πρώτη που υποστηρίχθηκε και επιβεβαιώθηκε από καρυότυπο. Το 1925 ο Ρώσος Seresevskij σε δημοσίευσή του περιέγραψε μια εμφανή περίπτωση γοναδικής δυσγενεσίας που μάλιστα εκτός των κλασικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου, παρουσίαζε και ένα χαμηλό ανάστημα στα 132 cm. Υπάρχουν ακόμα πιο παλιές αναφορές για το σύνδρομο Turner. Το 1902 ο Funke περιέγραφε την περίπτωση ενός 15χρονου κοριτσιού που μεταξύ άλλων εμφάνιζε ύψος στα 132 cm, πλατύ και κοντό λαιμό και απουσία σεξουαλικής ωρίμανσης. Ακόμα πιο πίσω, το 1768, ο Ιταλός Giovanni Battista Morgagni, για πολλούς πατέρας της ανατομικής παθολογίας, εντόπισε στην αυτοψία μιας «μικρόσωμης γυναίκας αλλά αρκετά μεγάλωσμη για να θεωρηθεί νάνος», νεφρικές δυσπλασίες, μια εξαιρετικά μικρή μήτρα και απουσία γονάδων (ωοθηκών). (Loriaux 2016)

1.6.2 Γενικές πληροφορίες

Στα παιδιά και συγκεκριμένα στα κορίτσια που προσέρχονται αρχικά σε παιδίατρος και έπειτα παραπέμπονται σε συγκεκριμένες υπο-ειδικότητες για την αξιολόγηση του κοντού αναστήματός τους, μια αιτία του κοντού αναστήματος που πρέπει να διερευνηθεί, ειδικά αν δεν έχει προηγηθεί άλλη διάγνωση, είναι το σύνδρομο Turner. Το σύνδρομο δεν αποτελεί συνηθισμένη αιτία κοντού αναστήματος καθώς μόλις 1 στα 2000 με 2500 κορίτσια που γεννιούνται πάσχουν από σύνδρομο Turner. (Kesler 2007) (Elsheikh et al. 2002)

Πρόκειται για μια χρωμοσωμική διαταραχή που εμφανίζεται σε θήλεα και χαρακτηρίζεται από την πλήρη ή μερική απουσία του ενός φυλετικού χρωμοσώματος X από τα κορίτσια και συνοδεύεται με μία ή περισσότερες φαινοτυπικές εκδηλώσεις. Επίσης μικρότερα ελλείματα στο χρωμόσωμα X προκαλούν εκδηλώσεις τυπικές του συνδρόμου Turner (π.χ. Χρ22.3 όπου εδράζεται το *SHOX*

γονίδιο). (Gravholt et al. 2017) Συχνά το σύνδρομο Turner εμφανίζεται σε μωσαϊκισμό. Αυτό σημαίνει ότι το χρωμόσωμα X ή τμήμα αυτού δεν απουσιάζει από όλα τα κύτταρα του ατόμου που εκδηλώνει σύνδρομο Turner, αλλά από ένα ποσοστό αυτών καθώς έχει παραπάνω από μία κυτταρική σειρά (π.χ. 45,X/46,XX). Ανάλογα με το αν η ασθενής έχει παντελή ή μερική έλλειψη του δεύτερου X χρωμοσώματος και αν είναι ή όχι μωσαϊκό, εκδηλώνει διαφορετικό φαινότυπο και διαφορετική βαρύτητα όσον αφορά τα τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Η αμιγής μονοσωμία 45,X είναι ο πιο κοινός καρυότυπος και παρουσιάζει τις σοβαρότερες φαινοτυπικές εκδηλώσεις στους ασθενείς συγκριτικά με τις περιπτώσεις μωσαϊκισμού. (Al Alwan et al. 2014) Ακόμα πολλά συμπτώματα είναι μη ειδικά για το σύνδρομο ή και εξελίσσονται και γίνονται ορατά με την πάροδο των ετών. Έτσι είναι πιθανό ένα κορίτσι με σύνδρομο Turner να μην εμφανίζει επαρκή συμπτώματα ή ενδείξεις για πολλά χρόνια και τελικά η διάγνωση να επιτευχθεί με καθυστέρηση, αρκετές φορές κατά την εφηβεία αλλά και αργότερα στην ενήλικη ζωή. Κορίτσια με μωσαϊκισμό και παρουσία παθολογικής κυτταρικής σειράς σε χαμηλό ποσοστό μπορεί να μεταβούν στην εφηβεία φυσιολογικά και να αποκτήσουν έμμηνο ρύση αυτόματα. Τα κορίτσια αυτά μπορεί να μην εμφανίζουν σημαντικά εξωτερικά χαρακτηριστικά τυπικά του συνδρόμου Turner, αλλά σε δεύτερο χρόνο να παρουσιάσουν δευτεροπαθή αμηνόρροια ή να διαγνωστούν στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητάς τους.

1.6.3 Μωσαϊκισμός

Υποστηρίζεται ότι ο καρυότυπος με μωσαϊκισμό των φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι πιο συμβατός με τη ζωή σε σύγκριση με την αμιγή μονοσωμία 45,X. Φαίνεται να είναι σημαντικά πιο πιθανό μια εγκυμοσύνη να είναι επιτυχής όταν το έμβρυο είναι μωσαϊκό ενώ οι πιθανότητες για αυτόματη αποβολή είναι περισσότερες όταν το έμβρυο έχει καρυότυπο 45,X. (Al Alwan et al. 2014) Μάλιστα οι Hook και Warbuton προσπαθώντας να δικαιολογήσουν γιατί παρά την υψηλή εμβρυική θνησιμότητα των 45,X εμβρύων, όσα επιβιώνουν κατά τη γέννηση μπορεί και να παρουσιάζουν ήπιο φαινότυπο (συγκριτικά με την υψηλή εμβρυική θνησιμότητα), υποστήριξαν πως ουσιαστικά είναι πιθανό όσα έμβρυα με καρυότυπο 45,X επιβιώνουν και καταφέρνουν να γεννηθούν να είναι κρυπτικά μωσαϊκά. Αυτό σημαίνει πως έχουν μια δεύτερη κυτταρική σειρά σε μερικά όργανα ή ιστούς και η οποία δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί από τον καρυότυπο εξαιτίας ενός εύρους παραγόντων (π.χ. αριθμός κυττάρων που αναλύθηκαν κατά την κυτταρογενετική διερεύνηση, αριθμός και τύπος ιστών που μελετήθηκαν, τεχνικές καλλιέργειας που χρησιμοποιήθηκαν και πιθανό πολλαπλασιαστικό πλεονέκτημα και επιλογή της μιας κυτταρικής σειράς). Έτσι προτείνουν πως ακόμα και οι εμφανιζόμενοι 45,X καρυότυποι, περιέχουν ένα ποσοστό, πιθανώς μικρό, μη ανιχνεύσιμου μωσαϊκισμού και μόνο έτσι καταφέρνουν να επιβιώσουν καθώς φέρουν δύο αντίγραφα των γονιδίων ή θέσεων πάνω στο γονιδίωμα του χρωμοσώματος X και που είναι απαραίτητα για την εμβρυική επιβίωση. (Hook and Warburton 1983) (Held et al. 1992) (Al Alwan et al. 2014) Αν η υπόθεση αυτή γίνει αποδεκτή, πρακτικά αυτό θα σήμαινε πως η βαρύτητα του φαινοτύπου στο σύνδρομο Turner επηρεάζεται από το ποσοστό μωσαϊκισμού.

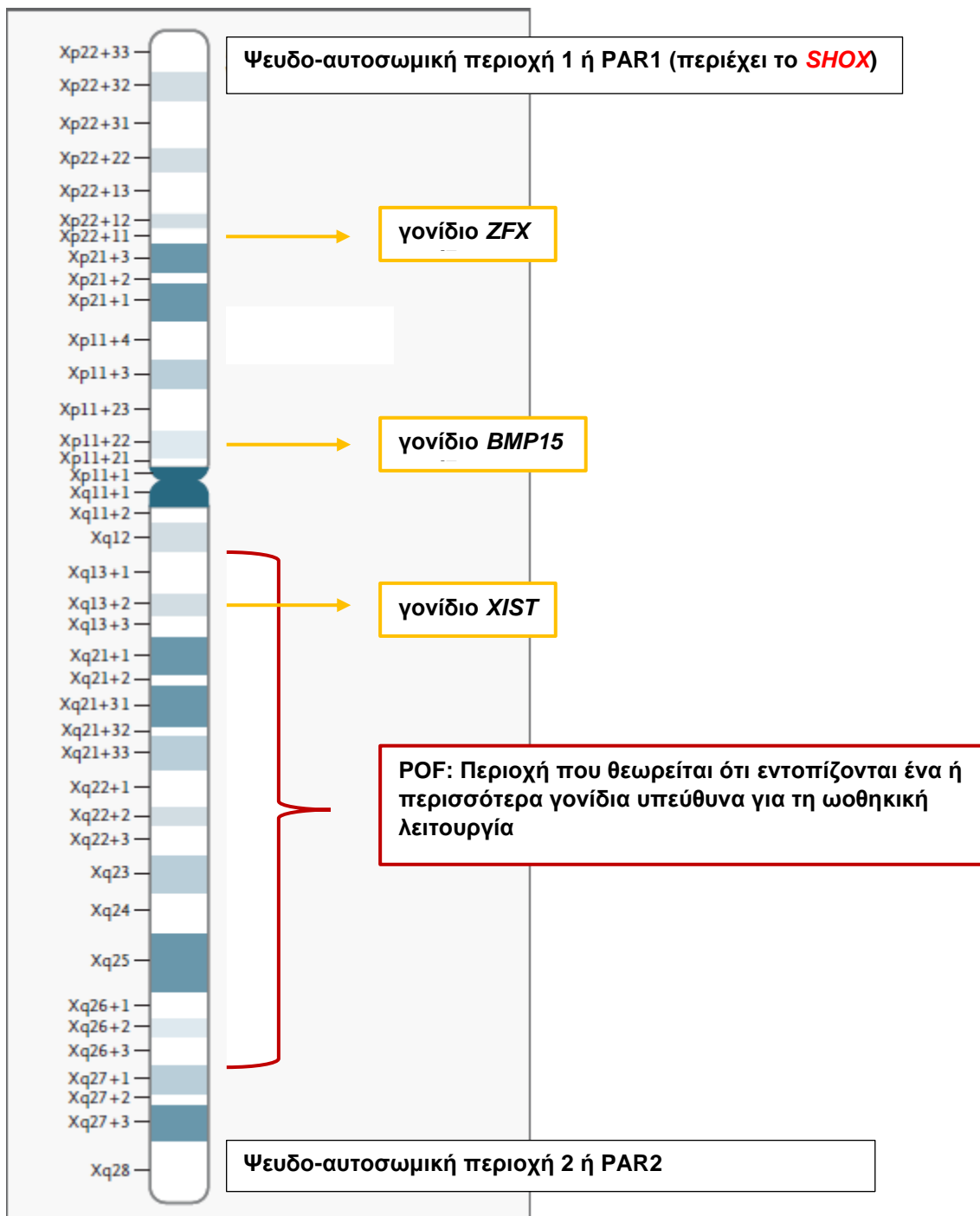
1.6.4 Χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner και νοσηρότητα

Το σύνδρομο Turner συσχετίζεται με ένα εύρος συμπτωμάτων σε διάφορα συστήματα οργάνων: αναπαραγωγικό, ενδοκρινές, πεπτικό, αισθητήριων οργάνων, σκελετικό, καρδιαγγειακό, ουρογεννητικό και νευρικό.

Κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου Turner και πρωταρχική αιτία παραπομπής και διερεύνησης παιδιών για την παρούσα διπλωματική εργασία, αποτελεί το κοντό ανάστημα που οδηγεί σε μειωμένο ενήλικο ύψος των πασχουσών γυναικών. Μάλιστα πολύ συχνά το κοντό ανάστημα αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση στο εύρος του φαινοτύπου και των συμπτωμάτων του συνδρόμου Turner. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, ως κοντό χαρακτηρίζεται το ανάστημα που βρίσκεται κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση στις πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης για το φύλο, την ηλικία και πολλές φορές περιλαμβάνεται και η καταγωγή του παιδιού. Το κοντό ανάστημα σε κορίτσια που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία, ύστερα από διερεύνηση, πρέπει να εξετάζεται και από το πρίσμα της κυτταρογενετικής. Έχει βρεθεί από μελέτη που εξέταζε ομάδα κοριτσιών με καρυότυπο 45,X και ομάδα κοριτσιών με μωσαϊκισμό πως στην πρώτη ομάδα το κοντό ανάστημα αποτελούσε καθολικό χαρακτηριστικό ενώ στη δεύτερη ομάδα σχεδόν το ένα τέταρτο των κοριτσιών είχαν φυσιολογικό ανάστημα σε σχέση πάντα με το αναμενόμενο για την ηλικία και το φύλο τους. (Al Alwan et al. 2014) Στις περιπτώσεις ανευπλοειδίας 45,X σε κάθε κύτταρο και σε κάθε ιστό απουσιάζει το δεύτερο X χρωμόσωμα και συνεπώς υπάρχει απώλεια γενετικών περιοχών όπως η ψευδο-αυτοσωμική περιοχή PAR1 (Pseudoautosomal Region 1) στο μικρό βραχίονα όπου φυσιολογικά διαφεύγει της X απενεργοποίησης και φιλοξενεί το *SHOX*, το κύριο γονίδιο για τη φυσιολογική αύξηση του ύψους και υπεύθυνο για το κοντό ανάστημα και τα σκελετικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner σε περίπτωση απλοανεπάρκειας. Στις περιπτώσεις μωσαϊκισμού, αντίθετα με ότι συμβαίνει στη μονοσωμία 45,X, σε ορισμένα κύτταρα και ιστούς μπορεί να υπάρξει έκφραση και των δύο αντιγράφων του *SHOX* ενώ σε άλλους όχι. Το ποσοστό μωσαϊκισμού σε συγκεκριμένους ιστούς θα καθορίσει την έκφραση του υπεύθυνου γονιδίου και άρα το φαινότυπο και το τελικό ανάστημα του ασθενούς. Εκτός του *SHOX*, θεωρείται πως υπάρχουν και άλλα γονίδια στο X χρωμόσωμα, εκτός της PAR1 περιοχής, που ξεφεύγουν της X απενεργοποίησης και επηρεάζουν το τελικό ανάστημα (π.χ. το *ZFX* γονίδιο που εδράζεται επίσης στο μικρό βραχίονα του X είναι υποψήφιο) και η απώλεια της περιοχής που εντοπίζονται θα οδηγήσει ίσως σε μια μικρότερη αλλά σημαντική μείωση του τελικού ύψους. (Zinn and Ross 2001)

Στην πλειονότητα των γυναικών με σύνδρομο Turner παρατηρείται απουσία ή δυσγενεσία των γονάδων (ωοθηκών), μία κατάσταση που συνεπάγεται ελαττωμένα επίπεδα οιστρογόνων, πρόωμη έκπτωση της λειτουργίας των ωοθηκών, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και συνεπώς υπογονιμότητα. Ο μηχανισμός πίσω από την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (primary ovarian failure) παραμένει άγνωστος. Ωστόσο είναι γνωστό πως μια επιταχυνόμενη απώλεια ωοκυττάρων

παρατηρείται ήδη από την εμβρυική ηλικία. (Gravholt et al. 2019) Η απουσία εμμηνόρροιας, δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και η υπογονιμότητα που ταλαιπωρεί τις γυναίκες στην ενήλική ζωή τους είναι κύριες ανησυχίες των κοριτσιών και γυναικών με σύνδρομο Turner και αποτελούν συχνά το λόγο που απευθύνονται τελικά σε ειδικό, ιδίως αν εκλείπουν άλλες ανωμαλίες και τυπικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Η λειτουργία των ωοθηκών εξαρτάται επίσης από τον καρυότυπο. Συνήθως οι γυναίκες με μωσαϊκισμό, φαίνεται να διατηρούν τη λειτουργία των ωοθηκών τους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και έχουν εννιά φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και να μπου αυτομάτως στην εφηβεία σε σχέση με τις πάσχουσες με αμιγή καρυότυπο 45,X. (Hagen et al. 2010) Αυτό συμβαίνει επειδή στις περιπτώσεις μωσαϊκισμού σε ένα ποσοστό κυττάρων και σε συγκεκριμένους ιστούς είναι παρόντα και τα δύο X χρωμοσώματα ή τμήματα στα μακρά σκέλη αυτών, όπου εντοπίζονται γονίδια απαραίτητα για τη φυσιολογική ωρίμανση των ωοκυττάρων και την εξασφάλιση φυσιολογικής ωοθηκικής λειτουργίας. Ως συνέπεια σε ορισμένες περιπτώσεις και ανάλογα του ποσοστού μωσαϊκισμού που φέρουν κάποιες γυναίκες είναι δυνατό να αποκτήσουν έμμηνο ρύση φυσιολογικά και σε μετέπειτα στάδιο να παρουσιάσουν δευτεροπαθή αμηνόρροια. Γενικά, έχει δειχθεί πως σε απουσία ενός X χρωμοσώματος ή μέρος του μακρού βραχίονα αυτού, οι ωοθήκες υφίστανται επιταχυνόμενη ατρησία των αρχέγονων ωοθυλακίων. Κυτταρογενετικές μελέτες ασθενών με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και διαγραφές στο χρωμόσωμα X, αποκάλυψαν συγκεκριμένες περιοχές του χρωμοσώματος X που θεωρούνται υπεύθυνες για τη λειτουργία των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων *POF1* (εντοπίζεται εντός της περιοχής Xq21.3 – q27 ή Xq26.1 – q27) και *POF2* (εντοπίζεται εντός της περιοχής Xq13.3 –21.1). Οι ασθενείς με διαγραφή της περιοχής που εντοπίζεται το γονίδιο *POF2* παρουσιάζουν ωοθηκική ανεπάρκεια νωρίτερα σε σχέση με τους ασθενείς που φέρουν διαγραφή της περιοχής που εντοπίζεται το γονίδιο *POF1*. (Gago and Ginsburg 2004) Απώλεια χρωμοσωμικού υλικού από το μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος X έχει ως αποτέλεσμα φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια, κοντό ανάστημα αλλά απουσία άλλων δυσμορφικών χαρακτηριστικών. Επίσης και στα βραχέα σκέλη των X χρωμοσωμάτων υπάρχουν γονίδια που θεωρείται ότι επηρεάζουν την ωοθηκική λειτουργία όπως το *BMP15* (Χρ11.22) που παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και στην ωρίμανση των ωαρίων και διαγραφή της περιοχής που εμπεριέχεται έχει συνδεθεί με ωοθηκική δυσγενεσία και πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. (Zinn and Ross 2001)



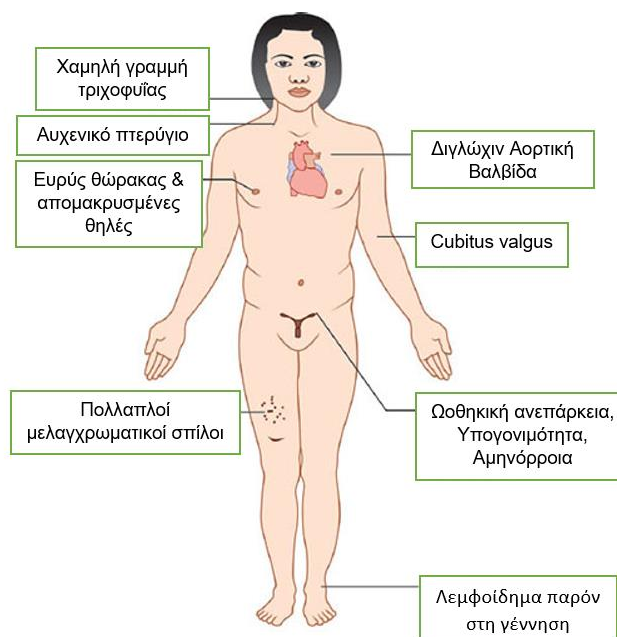
Εικόνα 1.11: Περιοχές και γονίδια στο X χρωμόσωμα υπεύθυνα για το κοντό ανάστημα και την πρόωγη ωθηκική ανεπάρκεια που παρατηρούνται στις ασθενείς με σύνδρομο Turner. (POF: Premature Ovarian Failure, PAR: Pseudo-Autosomal Region). Ανάκτηση και τροποποίηση από Sybert and McCauley (2004)

Στα εξωτερικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνονται το αυχενικό πτερύγιο (webbed neck), ο κοντός και διογκωμένος λαιμός, η χαμηλή πρόσφυση των ώτων, σκελετικές δυσμορφίες όπως το cubitus valgus που πρόκειται για μια μεγαλύτερη της επιθυμητής

γωνίωσης του αγκώνα όταν το χέρι βρίσκεται σε έκταση. Μπορεί ακόμα να παρατηρηθεί χαμηλή πρόσφυση τριχοφυΐας στον αυχένα, ευρύς θώρακας και μεγάλη απόσταση μεταξύ των θηλών.



Εικόνα 1.12: Κορίτσι 13 χρονών με τυπικά χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner. Παρατηρείται εμφανώς το αυχενικό πτερύγιο και η χαμηλή πρόσφυση των μαλλιών στον αυχένα. Διακρίνεται επίσης η χαμηλή πρόσφυση των αυτιών, ο ευρύς θώρακας και οι απομακρυσμένες θηλές. Ανάκτηση και τροποποίηση από Charput et al. (2013)



Εικόνα 1.13: Χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner. Ανάκτηση και τροποποίηση από Mazumdar (2018)

Οι νέες γυναίκες με σύνδρομο Turner παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και ελαττωμένο προσδόκιμο ζωής σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Ο πιο σημαντικός λόγος που αιτιολογεί τη συγκεκριμένη συνθήκη, είναι θέματα υγείας που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα και μπορεί να αφορούν είτε συγγενή καρδιοπάθεια είτε να είναι σοβαρά καρδιακά προβλήματα που αποκτούνται αργότερα στη ζωή της ασθενούς. Στη συγγενή καρδιοπάθεια περιλαμβάνονται

προβλήματα όπως η διγλώχινος ή δίφυλλη αορτική βαλβίδα (bicuspid aortic valve), η στένωση ισθμού της αορτής (coarctation of the aorta), η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η μεσοκολπική επικοινωνία (atrial septal defect, ASD) και το ανεύρυσμα θωρακικής αορτής (thoracic aortic aneurysm). Άλλα προβλήματα που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα και τα οποία φαίνεται ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Turner είναι επιρρεπείς να τα εκδηλώσουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους αποτελούν η υπέρταση στα παιδιά και η στεφανιαία καρδιακή νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στις ενήλικες ασθενείς. (Schoemaker et al. 2008) (Silberbach et al. 2018) Οι ασθενείς με Turner-like και σπάνια με αμιγή μονοσωμία 45,X που θα επιτύχουν εγκυμοσύνη κυρίως μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης και σπανιότερα φυσιολογικά (προϋποθέτει την παρουσία επαρκώς λειτουργικών ωοθηκών και αναπτυγμένης μήτρας), έχουν αυξημένο ρίσκο καρδιαγγειακών επιπλοκών και για αυτό προτείνεται συμβουλευτική και συστηματική παρακολούθηση πριν τη γονιμοποίηση και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Gravholt et al. 2017)

1.6.5 Θνησιμότητα

Υπολογίζεται πως για σχεδόν όλες τις κοινές αιτίες θανάτου, η θνησιμότητα στις πάσχοντες με σύνδρομο Turner, σε όλες τις ηλικίες και κυρίως στις μεγαλύτερες, είναι αυξημένη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και μάλιστα υπολογίζεται τριπλάσια. Η θνησιμότητα είναι επίσης πιο αυξημένη στις ασθενείς με καρυότυπο 45,X και στις ασθενείς που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία λόγω βαρύτερου φαινοτύπου. Οι πιο κοινές αιτίες που οδηγούν σε πρόωρο θάνατο τις γυναίκες με Turner φαίνεται να είναι οι εξής: καρδιαγγειακές διαταραχές, συγγενείς ανωμαλίες (κυρίως στο καρδιαγγειακό), προβλήματα στο αναπνευστικό σύστημα (κυρίως πνευμονία), αλλά και ενδοκρινολογικές (κυρίως Σακχαρώδης διαβήτης), νευρολογικές και γαστρεντερικές (ηπατικές κυρίως) διαταραχές. (Schoemaker et al. 2008) Έχει υπολογιστεί πως περίπου το 50% των θανάτων των ασθενών με σύνδρομο Turner σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα: 41% από επίκτητα καρδιαγγειακά νοσήματα και 8% από συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες. (Schoemaker et al. 2008) (Silberbach et al. 2018) Γίνεται αντιληπτό πόσο σημαντική και απαραίτητη είναι η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου ώστε να είναι άμεση η ιατροφαρμακευτική περίθαλψη των ασθενών.

2 ΣΚΟΠΟΣ

Το κοντό ανάστημα, όταν παρουσιάζεται μεμονωμένα, απασχολεί και επηρεάζει εμφανώς τη ψυχολογία τόσο των ίδιων των παιδιών όσο και του οικογενειακού περιβάλλοντός τους, ώστε περίπου τα μισά από τα παιδιά που παραπέμπονται από παιδίατρος σε παιδιατρικές υποειδικότητες για τη διερεύνηση των αιτιών πίσω από το χαμηλό τους ανάστημα, στην πραγματικότητα παρουσιάζουν ύψος εντός του φυσιολογικού εύρους για το φύλο, την ηλικία και το οικογενειακό τους δυναμικό. (Essaddam et al. 2020) Παραμένει όμως ένα σημαντικό ποσοστό παιδιών που έχουν πράγματι παθολογικό κοντό ανάστημα και είναι πολύ σημαντικό να εντοπιστεί η αιτία άμεσα για να ακολουθήσει η κατάλληλη διαχείριση και το παιδί να κατορθώσει τους επιθυμητούς ρυθμούς αύξησης. Μερικά παιδιά, κυρίως κορίτσια, με κοντό ανάστημα για τα οποία οι ειδικοί δεν κατέληξαν σε διάγνωση θα συνεχίσουν με κυτταρογενετική διερεύνηση.

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη των συνθηκών κάτω από τις οποίες ένα παιδί (συνοδευόμενο από γονέα ή άλλο συνοδό), που απευθύνεται σε παιδίατρο ή άλλον ειδικό για διερεύνηση και αντιμετώπιση του χαμηλού αναστήματός του, παραπέμπεται τελικώς για κυτταρογενετική διερεύνηση. Τα αίτια που οδηγούν σε κοντό ανάστημα είναι πολλά, όμως η παρούσα διπλωματική εργασία θα εστιάσει στη βιβλιογραφική αναζήτηση και έκθεση αυτών που έχουν γενετική βάση και συγκεκριμένα μπορούν να διαγνωστούν μέσω ευρημάτων από τη διεξαγωγή κυτταρογενετικής ανάλυσης και ταυτόχρονα αποδεδειγμένα δικαιολογούν το μη φυσιολογικό, για την ηλικία και το φύλο, ανάστημα. Είναι σκόπιμο να γίνει αναζήτηση όλων των πιθανών χρωμοσωμικών ευρημάτων που έχουν συσχετιστεί με εκδήλωση κοντού αναστήματος, τα οποία είναι κατά πλειονότητα συμβατά με σύνδρομο Turner και παραλλαγές στο φάσμα αυτού. Τέλος συζητείται η σημασία της κυτταρογενετικής διερεύνησης για τα παιδιά με κοντό ανάστημα για την έγκαιρη διάγνωση, διαχείριση, παρέμβαση και την παροχή συμβουλευτικής για την αντιμετώπιση της εκδήλωσης.

3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ

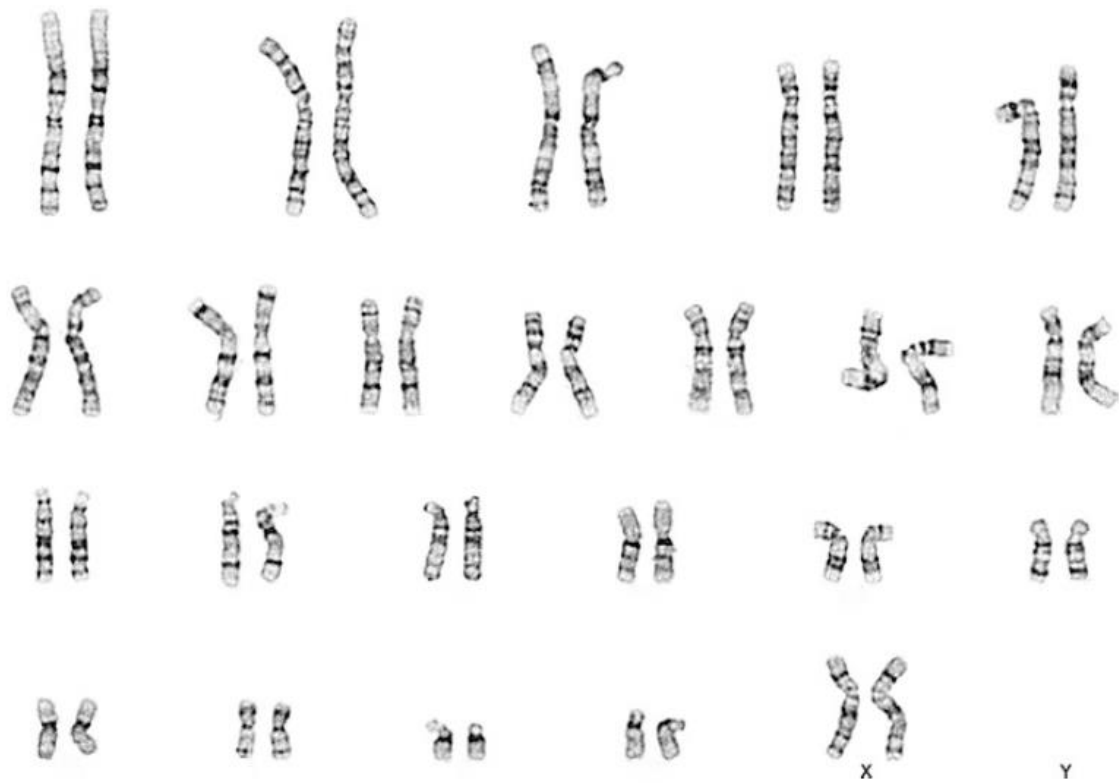
Για την συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων δημοσιευμένων σε επιστημονικά περιοδικά (research articles και review articles) και επεξεργασία τους. Χρησιμοποιήθηκαν ακόμα πληροφορίες από συγγράμματα που είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο. Υπάρχουν αναφορές/στοιχεία που ανακτήθηκαν και από επίσημες ιστοσελίδες διεθνών, ευρωπαϊκών και κρατικών φορέων. Όλοι οι πίνακες και οι εικόνες που ανακτήθηκαν από άρθρα επεξεργάστηκαν και μεταφράστηκαν όπου χρειάστηκε, χωρίς να αλλοιώνεται η πληροφορία που γνωστοποιούσαν αρχικώς.

Για την αναζήτηση βιβλιογραφίας σχετική με το αντικείμενο που διερευνάται χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά όπως “short stature etiologies children”, “short stature cytogenetic evaluation”, “Turner syndrome variants”, “Turner syndrome short stature”, “chromosomal analysis short stature”, “cytogenetic findings short children”, “management short stature children”, “Turner syndrome management”, “mosaicism Turner syndrome”, “karyotype short stature children” και πολλά άλλα. Άρθρα επίσης ανακτήθηκαν από τη βιβλιογραφία άλλων άρθρων, ειδικά από τα review. Οι μηχανές αναζήτησης και βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κυρίως το PubMed και το Google Scholar. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν εκτιμήθηκαν αρχικά από την περίληψη και έπειτα από το συνολικό κείμενο. Έγινε προσπάθεια αξιολόγησης όλων των άρθρων που επεξεργάστηκαν κυρίως με βάση την εγκυρότητα του περιοδικού όπου δημοσιεύτηκαν αλλά και των αριθμό των citation όπου ήταν εφικτό.

3.2 ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

3.2.1 Γενικά

Ο καρυότυπος είναι μια εργαστηριακή τεχνική που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των ομόλογων μεταφασικών χρωμοσωμάτων σε ζεύγη κατά ελαττούμενο μέγεθος. Χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση παρουσίας τυχόν αριθμητικών ή δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Ένας φυσιολογικός καρυότυπος αποτελείται από 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων: 22 ζεύγη αυτοσωμικών και το 23^ο φυλετικό ζεύγος (XX για τα θήλεα και XY για τους άρρενες). (National Human Genome Research Institute n.d.)



Εικόνα 3.1: Φυσιολογικός καρυότυπος γυναίκας 46,XX. Ανάκτηση από Adam and Manning (2020)



Εικόνα 3.2: Καρυότυπος 45,X γυναίκας με σύνδρομο Turner. Ανάκτηση από Adam and Manning (2020)

3.2.2 Κυτταρογενετική ανάλυση προγεννητικά

Ο καρυότυπος γίνεται προγεννητικά σε χοριακές λαχνές ή αμνιακό υγρό. Ο καρυότυπος προγεννητικά συστήνεται σε γυναίκες που ανήκουν σε μία ή παραπάνω από τις εξής κατηγορίες:

- είναι άνω των 35 ετών
- γνωστή χρωμοσωμική ανωμαλία σε έναν από τους γονείς (π.χ. φορείς ισοζυγισμένης μετάθεσης)
- έχουν οικογενειακό ιστορικό (π.χ. προηγούμενο παιδί με de novo χρωμοσωμική ανωμαλία)
- έχουν ιστορικό αποβολών
- κύηση με ευρήματα στα υπερηχογραφήματα (Στις περιπτώσεις κυοφορίας εμβρύου με σύνδρομο Turner μπορεί να εντοπιστούν αυξημένη αυχενική διαφάνεια, κυστικό ύγρωμα, στένωση ισθμού της αορτής, ανατομικές ανωμαλίες στην αριστερή πλευρά της καρδιάς, βραχυκεφαλία, νεφρικές ανωμαλίες, πολυϋδράμνιο ή ολιγοϋδράμνιο και αναπτυξιακή καθυστέρηση)
- μη φυσιολογικές τιμές στα βιοχημικά τεστ 1^{ου} και 2^{ου} τριμήνου (Στις περιπτώσεις κυοφορίας εμβρύου με σύνδρομο Turner μπορεί να εντοπιστούν αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) και Ινχιμπίνης Α (Inhibin-A) και ελαφρώς ελαττωμένα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης (AFP) και ασύζευκτης οιστριόλης (uE3)) (Wolff et al. 2010)

3.2.3 Κυτταρογενετική ανάλυση μεταγεννητικά

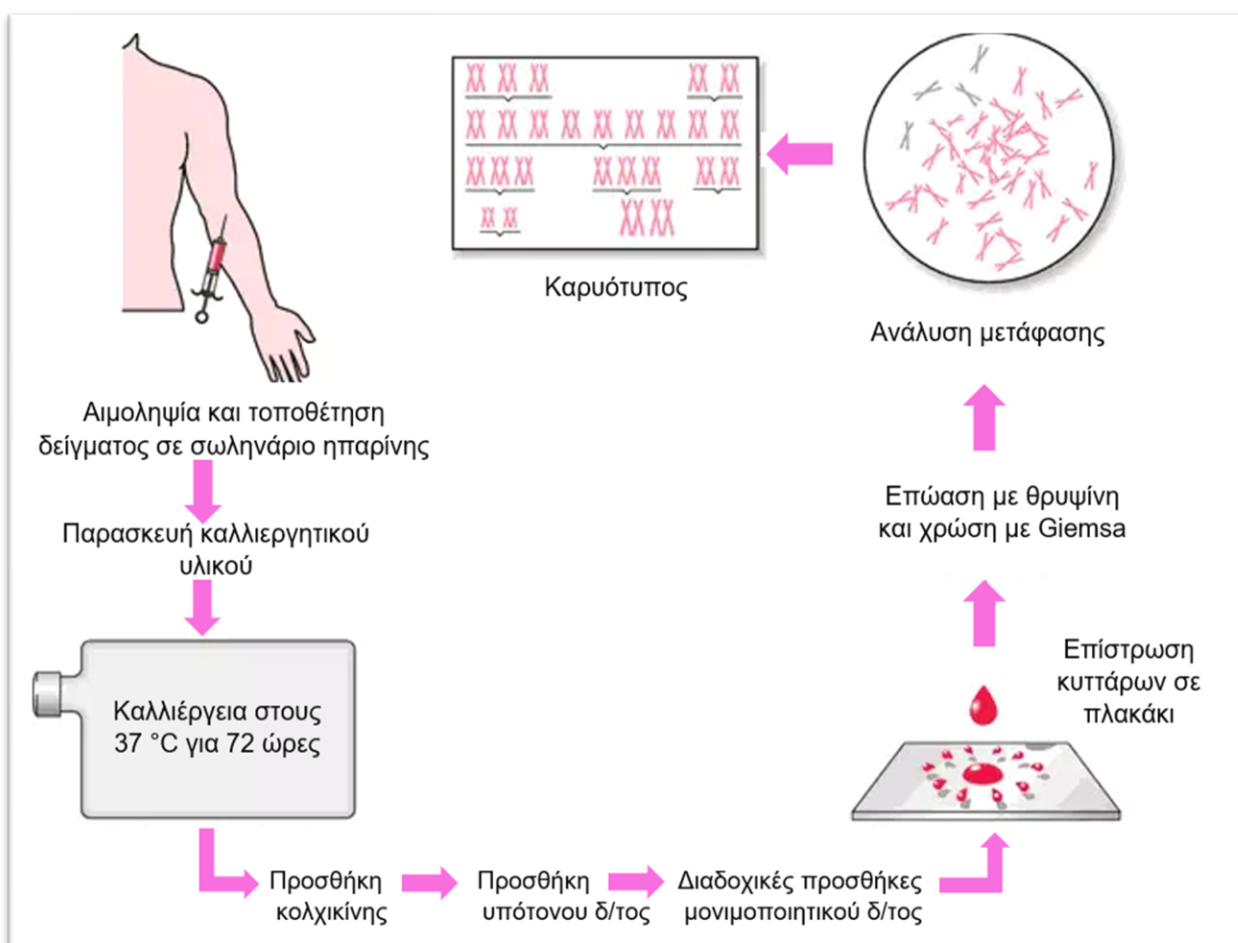
Ο καρυότυπος μεταγεννητικά γίνεται συνήθως σε καλλιεργημένα λεμφοκύτταρα από δείγμα περιφερικού αίματος. Όταν ο φαινότυπος υποδηλώνει σύνδρομο αλλά ο καρυότυπος δεν έχει δείξει σύμφωνα αποτελέσματα ή ανευρίσκεται μωσαϊκισμός χαμηλού βαθμού που δεν δικαιολογεί το φαινότυπο, για την εξακρίβωση μπορεί να ζητηθεί καρυότυπος και σε δεύτερο τύπο δείγματος, όπως για παράδειγμα σε ινοβλάστες. Καρυότυπος μυελού των οστών μπορεί να ζητηθεί σε περιπτώσεις αιματολογικών κακοηθειών. Τέλος καρυότυπος σε κύτταρα από προϊόντα αποβολής μπορούν να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμος σε ζευγάρια με ιστορικό αποβολών για την διερεύνηση των αιτιών ώστε να δοθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική. (Polidori et al. 2020)

3.2.4 Στάδια κυτταρογενετικής ανάλυσης λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος

Για τη κλασική κυτταρογενετική ανάλυση σε δείγμα περιφερικού αίματος ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα:

1. Καλλιέργεια των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος των ασθενών σε ένα ζεύγος καλλιεργείων. Όλη η διαδικασία που ακολουθείται είναι στείρα τεχνική

2. Προσθήκη και επώαση με κολχικίνη, μια ουσία που σταματά τα διαιρούμενα κύτταρα στη φάση της μετάφασης, όπου τα χρωμοσώματα αποκτούν το μέγιστο βαθμό συσπείρωσης και είναι πιο ευδιάκριτα στο μικροσκόπιο
3. Προσθήκη και επώαση με υπότονο διάλυμα KCl, που βοηθά στο σπάσιμο των μεμβρανών και την απελευθέρωση των μεταφασικών χρωμοσωμάτων
4. Μονιμοποιητικό διάλυμα μεθανόλης / οξικού
5. Στρώσιμο παρασκευασμάτων και από τις δύο καλλιέργειες πάνω σε αντικειμενοφόρους πλάκες
6. Εφαρμογή τεχνικής ζώνωσης G, για δημιουργία χαρακτηριστικού προτύπου σκουρόχρωμων (πλούσιες σε αδενίνη (A) και θυμίνη (T)) και ανοιχτόχρωμων (πλούσιες σε γουανίνη (G) και κυτοσίνη (C)) ζωνών που βοηθούν στην ανάλυση της δομής των χρωμοσωμάτων. Η τεχνική περιλαμβάνει πέψη με θρυψίνη, που σπάει τις πρωτεΐνες και χρώση με ειδική χρωστική ουσία
7. Ανάλυση των μεταφάσεων στο μικροσκόπιο. Η αιτία παραπομπής καθορίζει συγκεκριμένο αριθμό μεταφάσεων που αναλύεται από κάθε καλλιέργεια λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος του ασθενούς



Εικόνα 3.3: Προετοιμασία καρυοτύπου περιφερικού αίματος. Ανάκτηση και τροποποίηση από Emery et al. (2001)

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΠΟΤΕ ΕΠΙΛΕΓΕΤΑΙ Ο ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

Ένας από τους λόγους που μπορεί ένας κλινικός, στην περίπτωση μας ένας παιδίατρος ή ένας παιδο-ενδοκρινολόγος ή ακόμα και ένας κλινικός γενετιστής, να συστήσει σε ένα παιδί κυτταρογενετική διερεύνηση είναι το κοντό ανάστημα. Όταν το πάσχων παιδί φέρει εμφανή και διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά ενός συνδρόμου που αφορά κάποια γνωστή χρωμοσωμική ανωμαλία, μπορεί με τη διεξαγωγή του καρυότυπου να διερευνηθεί και έπειτα να ακολουθήσει η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.

Τα πράγματα περιπλέκονται στην περίπτωση παραπομπής παιδιών με πιθανώς ηπιότερο φαινότυπο που φέρουν μία ή ελάχιστες ενδείξεις -όπως το κοντό ανάστημα- και οι οποίες εμπίπτουν σε ένα ευρύ φάσμα πιθανών νοσημάτων, γενετικών ή μη. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι αρκετά δύσκολο να αποσαφηνιστεί ποια άτομα θα είναι υποψήφια για κυτταρογενετική ανάλυση, με ποιες ενδείξεις και ποιες άλλες διαταραχές πρέπει να έχουν αποκλειστεί προηγουμένως. Σε αυτό το πλαίσιο πρέπει να συνυπολογιστεί η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, η οποία έχει ύψιστη σημασία στην πρώιμη παρέμβαση ιδιαίτερα σε κορίτσια με κοντό ανάστημα για την διερεύνηση της πιθανής καθυστέρησης ή απουσίας ήβης και δευτερευόντων χαρακτηριστικών φύλου στις έφηβες με σύνδρομο Turner. Σε περιπτώσεις όπως αυτή που το κοντό ανάστημα αποτελεί τη μοναδική ένδειξη για διερεύνηση, θα ήταν εξαιρετικά δαπανηρό και χρονοβόρο για τα συστήματα υγείας να διεξάγουν κυτταρογενετική ανάλυση σε κάθε παιδί ή έστω σε κάθε κορίτσι που αξιολογείται για το χαμηλό τού ύψος. (Moreno-Garcia et al. 2005) Από τις μελέτες που παρατέθηκαν παρατηρείται ότι τα γενετικά νοσήματα και συγκεκριμένα οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες (κυρίως το σύνδρομο Turner) δικαιολογούν ένα μικρό ποσοστό, μάλλον κάτω από 5%, των περιστατικών με αιτία παραπομπής το κοντό ανάστημα. Αντιλαμβάνεται έτσι κανείς την ανάγκη ανάπτυξης ενός οδηγού για την διαχείριση παρόμοιων περιστατικών με ικανοποιητική ευαισθησία (sensitivity) για την ταυτοποίηση των αναπτυξιακών διαταραχών και επαρκή ειδικότητα (specificity) για την αποφυγή παραπομπής υγιών παιδιών. (Polidori et al. 2020) Συνήθως για καρυότυπο παραπέμπονται κορίτσια με εξαιρετικά κοντό ανάστημα (κάτω από 2 SDS από τη μέση τιμή) αλλά με φυσιολογική αναλογία άνω προς κάτω μέρους σώματος, για τα οποία έχουν αποκλειστεί κοινές αιτίες κοντού αναστήματος, παθολογικού ή μη. Καρυότυπος μπορεί να ζητηθεί και σε αγόρι με δυσμορφικά χαρακτηριστικά ή/και αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα, σε αυτή την περίπτωση όμως το κοντό ανάστημα μάλλον δε θα είναι η κύρια αιτία που θα οδηγήσει σε περαιτέρω διερεύνηση. Ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις όπου παραπέμπονται άρρενες ασθενείς με χαμηλό ανάστημα για κυτταρογενετική διερεύνηση.

Μέσω της κυτταρογενετικής διερεύνησης μπορεί να ελεγχθεί η παρουσία και άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών και συνδρόμων που μεταξύ άλλων χαρακτηριστικών παρουσιάζουν και κοντό ανάστημα. Ασθενείς με σύνδρομο Down έχουν συνήθως κοντό ανάστημα, όμως εξαιτίας της

μοναδικότητας των χαρακτηριστικών του συνδρόμου, άλλα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά μεταγεννητικά θα οδηγήσουν σε άμεση διάγνωση πριν την παρατήρηση της αναπτυξιακής καθυστέρησης. (Seaver and Irons 2009)

4.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

Σε μία μελέτη στην Ινδία συμπεριλήφθηκαν 137 παιδιά που προσήλθαν για αξιολόγηση του χαμηλού αναστήματός τους στην τριετία 2008-2010. Μεταξύ αυτών ήταν 92 κορίτσια με μέση ηλικία παρουσίας τα 12,5 έτη. Από τα 76 θήλεα που πραγματοποιήθηκε πλήρης αξιολόγηση, 58 επιλέχθηκαν για ανάλυση καρυότυπου και σε 23 από αυτά εντοπίστηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Turner). Σε 7 από τα 23 περιστατικά απουσίαζαν οποιαδήποτε άλλα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τυπικά του συνδρόμου Turner. Οι 12 από τις 23 ασθενείς με σύνδρομο Turner είχαν τον κλασικό καρυότυπο 45,X. Δύο ασθενείς έφεραν δύο κυτταρικές σειρές 45,X[15]/46,XX[35], πέντε ασθενείς είχαν καρυότυπο 45,X[74]/46,XY[1], τρεις ασθενείς 47,X,i(Xq)+(Xq)[12]/46,X,i(Xq)[10] και μία ασθενής είχε καρυότυπο 46,X,del(Xq). (Kaur and Phadke 2012)

Από το σύνολο άλλων μελετών ((Gravholt et al. 2019), (Iqbal U et al. 2007), (Temtamy et al. 1992), (Al Alwan et al. 2014), (Sybert and McCauley 2004), (Wolff et al. 2010)) προκύπτει ότι το σύνδρομο Turner και συγκεκριμένα η κλασική μονοσωμία 45,X είναι η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία που εντοπίζεται κατά την κυτταρογενετική διερεύνηση παιδιών με κοντό ανάστημα. Στη συνέχεια ακολουθούν σε συχνότητα παραλλαγές του συνδρόμου Turner ή/και μωσαϊκών, δηλαδή περιπτώσεις θήλεων που φέρουν δύο (ή περισσότερες) κυτταρικές σειρές, η μία εκ των οποίων είναι η 45,X. Διερεύνηση σε αγόρια με κοντό ανάστημα ή/και ανωμαλίες στη διάπλαση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων τους είναι πιθανό να αποκαλύψει καρυότυπο 45,X/46,XY .

Πίνακας 4.1: Καρυότυποι/ χρωμοσωμικά ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο Turner: μια σύνοψη από τις μελέτες (Gravholt et al. 2019), (Iqbal U et al. 2007), (Temtamy et al. 1992), (Al Alwan et al. 2014), (Sybert and McCauley 2004) και (Wolff et al. 2010)

Καρυότυπος	Συχνότητα %
45,X	35-50
45,X/46,XX	15-30
46,Xi(Xq) & μωσαϊκά	15-30
46,XXp- & μωσαϊκά	2-5
46,XXq- & μωσαϊκά	2-7
46,Xr(X) & μωσαϊκά	6-16
45,X/46,XY ή με άλλη δομική ανωμαλία στο Y	0-12
45,X/47,XXX & 45,X/46,XX/47,XXX	2-10

4.2.1 Καρυότυπος 45,X

Η πιο συνηθισμένη μορφή του συνδρόμου Turner είναι η μονοσωμία 45,X, η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα μη διαχωρισμού είτε του ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων κατά τη μείωση I και II, αντίστοιχα, είτε κατά τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις του γονιμοποιημένου ωαρίου. Ο μη διαχωρισμός κατά τις πρώτες διαιρέσεις του ζυγωτού οδηγεί συνήθως σε μωσαϊκισμό και οι δύο ή περισσότερες κυτταρικές σειρές μπορεί να εμφανίζονται σε όλους τους ιστούς του σώματος ή σε συγκεκριμένους.

Σε κάθε γυναίκα με φυσιολογικό καρυότυπο (46,XX), παρατηρείται το σωματίο Barr στον πυρήνα κάθε σωματικού κυττάρου κατά τη μεσόφαση. Πρόκειται για το ανενεργό συσπειρωμένο χρωμόσωμα X, καθώς σύμφωνα με την υπόθεση της (Lyon 1961) σε κάθε κύτταρο με πολλαπλά X χρωμοσώματα, το ένα επιλέγεται και απενεργοποιείται. Στη μονοσωμία 45,X απουσιάζει το ένα X χρωμόσωμα και επιπλέον δεν παρατηρείται σωματίο Barr, ενώ στις δομικές αλλαγές του X χρωμοσώματος τα σωματίια Barr εμφανίζονται παραμορφωμένα (μικρότερα ή μεγαλύτερα από το φυσιολογικό). (Ćatonić 2005)

Τα χαρακτηριστικά της μονοσωμίας 45,X είναι τα κλασικά του συνδρόμου Turner που περιεγράφηκαν αναλυτικά στην υπο-ενότητα 1.6.4. Η συντριπτική πλειονότητα των περιστατικών δε φέρουν ωοθήκες ή αυτές είναι υποπλαστικές, εμφανίζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια, δεν εισέρχονται αυτόματα στην εφηβεία και δεν εμφανίζουν τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου, φέρουν εμφανή χαρακτηριστικά του συνδρόμου (π.χ. αυχενικό πτερύγιο ή cubitus valgus) συμπεριλαμβανομένου του κοντού αναστήματος και είναι στείρα. Η αμιγής μονοσωμία 45,X έχει συσχετιστεί με σοβαρότερο φαινότυπο σε σύγκριση με περιπτώσεις μωσαϊκισμού που φέρουν τη 46,XX κυτταρική σειρά ακόμα και σε μικρό ποσοστό. (Al Alwan et al. 2014)

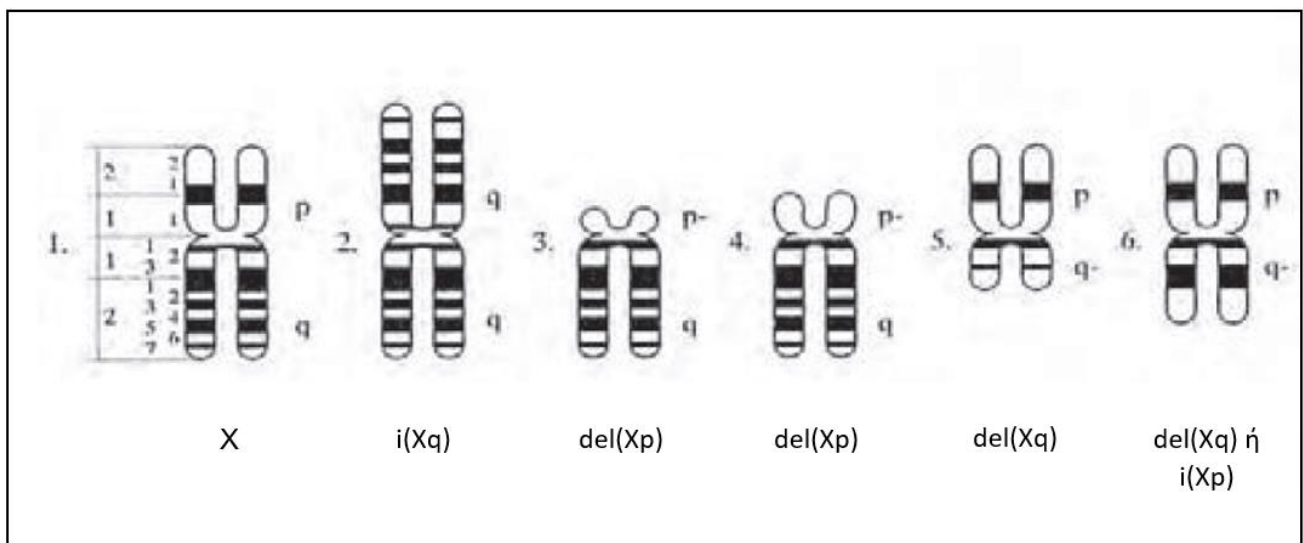
4.2.2 Turner-like με Καρυότυπο 45,X/46,XX

Είναι η πιο κοινή μορφή μωσαϊκισμού και περιλαμβάνει μια φυσιολογική κυτταρική σειρά και μία σειρά με αριθμητική φυλετική χρωμοσωμική ανωμαλία. (Gürsoy and Erçal 2017) Ο καρυότυπος 45,X/46,XX μπορεί να διαγνωστεί τυχαία σε θήλεα χωρίς αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά, ή προγεννητικά ως αποτέλεσμα ελέγχου μέσω αμνιοπαρακέντησης ή λήψης τροφοβλάστη εξαιτίας προχωρημένης ηλικίας της μητέρας ή άλλων ενδείξεων. Ο φαινότυπος και η βαρύτητα των συμπτωμάτων που είναι τυπικά για το σύνδρομο Turner, εξαρτώνται από το ποσοστό παρουσίας της 45,X κυτταρικής σειράς. Είναι πιο πιθανό να έχουν φυσιολογικό φαινότυπο, να επέλθει εμμηναρχή χωρίς αγωγή και το μέσο ανάστημα ενήλικα παρουσιάζεται υψηλότερο. (Gürsoy and Erçal 2017) Σε μια μελέτη 71 γυναικών με καρυότυπο 45,X/46,XX και παρουσία 45,X κυτταρικής σειράς που κυμαίνεται μεταξύ 4-28%, προέκυψε ότι ο συγκεκριμένος καρυότυπος έχει κλινικό αντίκτυπο όταν η παθολογική κυτταρική σειρά είναι πάνω από 6%. Οι γυναίκες με ποσοστό

ανευπλοειδίας 8-28% παρουσίαζαν χαμηλότερο ανάστημα από τις γυναίκες με φυσιολογικό καρυότυπο ή ποσοστό ανευπλοειδίας ίσο ή μικρότερο του 6%. Συγκριτικά με τη μονοσωμία 45,X παρατηρήθηκε λιγότερο σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Επίσης η παρουσία της κυτταρικής σειράς 45,X σε ποσοστό κάτω του 30% δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τα ωθηλάκια και την ωθητική επάρκεια, ωστόσο θα μπορούσε η παθολογική κυτταρική σειρά να είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό στους γαμέτες και έτσι συσχετίζεται με αυξημένες αποβολές πρώτου τριμήνου. Το ποσοστό παθολογικής κυτταρικής σειράς που φέρει ένα έμβρυο έχει ιδιαίτερη σημασία στην προγεννητική διάγνωση για τη γενετική συμβουλευτική που θα δοθεί στους γονείς σχετικά με τα αναμενόμενα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των απογόνων τους, προκειμένου να αποφασίσουν την συνέχιση ή έναν ενδεχόμενο τερματισμό της κύησης. Οι γονείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται σχετικά με τον υψηλότερο κίνδυνο αποβολών 1^{ου} τριμήνου που φέρουν. (Homer et al. 2010)

4.2.3 Turner-like με Καρυότυπο 46,Xi(Xq)

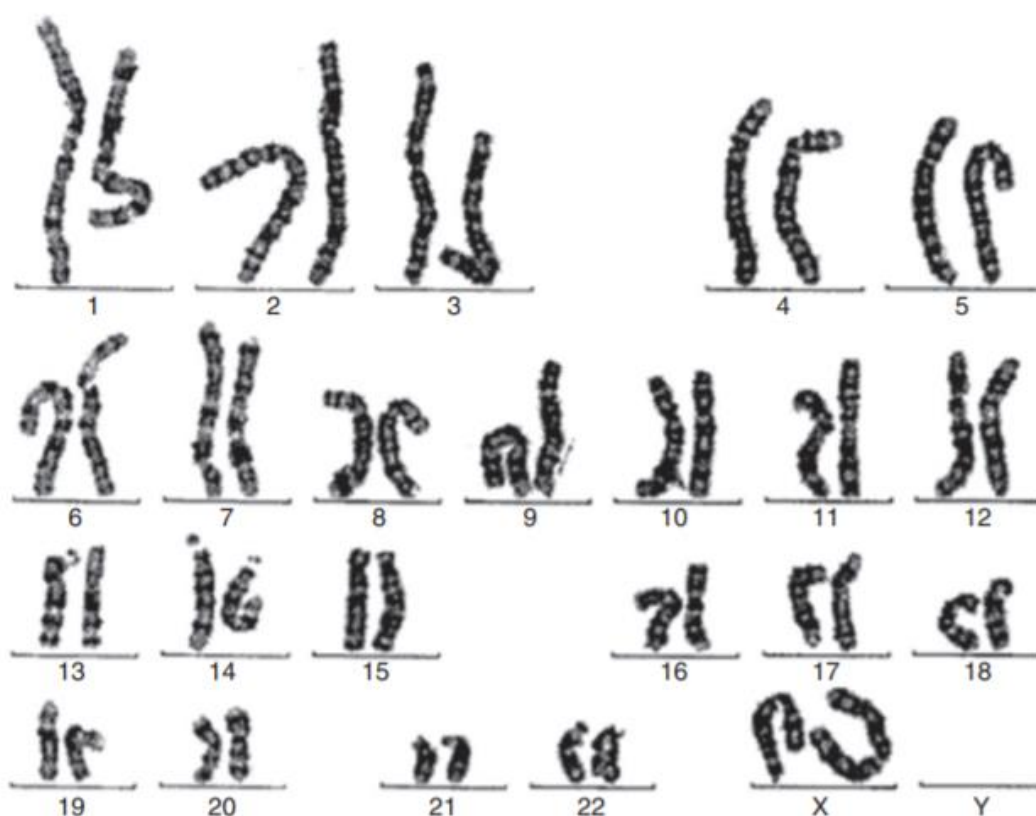
Εκτός της αριθμητικής ανωμαλίας, παραλλαγές του συνδρόμου Turner προκαλούνται και από δομικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος X. Σε αυτή την περίπτωση στην μετάφαση θα μετρηθούν 46 χρωμοσώματα: 44 αυτοσωματικά και 2 χρωμοσώματα X, όμως το ένα από αυτά θα φέρει δομική ανωμαλία.



Εικόνα 4.1: Συχνές δομικές ανωμαλίες που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X και παρατηρούνται στο σύνδρομο Turner: 1. Φυσιολογικό Χρωμόσωμα, 2. Ισοχρωμόσωμα Xq, 3. Απώλεια Xp, 4. Ενδιάμεση διαγραφή στο Xp, 5. Ενδιάμεση διαγραφή στο Xq, 6. Απώλεια Xq ή Ισοχρωμόσωμα Xp (σχεδόν ταυτόσημες ζώνες & δύσκολο να διακριθούν). Ανάκτηση και τροποποίηση από Catoνιό (2005)

Το ισοχρωμόσωμα i(Xq) που αποτελείται από δύο μεγάλους βραχίονες παρουσιάζεται συχνότερα από το ισοχρωμόσωμα i(Xp) που αποτελεί τη σύντηξη των δύο μικρών βραχιόνων του X χρωμοσώματος. Άλλοτε εντοπίζονται σε μωσαϊκισμό και άλλοτε αποτελούν τη μοναδική κυτταρική

σειρά. Ο αμιγής καρυότυπος 46,X,i(Xq) εντοπίζεται στο 7-17% των περιπτώσεων συνδρόμου Turner σύμφωνα με τους Gürsoy and Erçal (2017). Οι ασθενείς με ισοχρωμόσωμα i(Xq) παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά (συμπεριλαμβανομένου του κοντού αναστήματος) με τους ασθενείς που φέρουν τον κλασικό καρυότυπο 45,X, με εξαίρεση μια τάση για ελαττωμένη συχνότητα καρδιαγγειακών ανωμαλιών που προκύπτει από μειωμένο επιπολασμό της διγλώχιν αορτικής βαλβίδας. Επίσης οι ασθενείς που φέρουν το ισοχρωμόσωμα Xq παρουσιάζουν μειωμένο επιπολασμό αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου και σοβαρής απώλειας ακοής σε σχέση με τους ασθενείς με μονοσωμία 45,X. (Cameron- Pimblett et al. 2017)



Εικόνα 4.2: Απεικόνιση του καρυότυπου 46,X,i(Xq). Το 2^ο ισοχρωμόσωμα X παρατηρείται μεγαλύτερο καθώς αποτελείται από δύο μεγάλους βραχίονες q. Ανάκτηση από Cuesta Hernández et al. (2015)

4.2.4 Turner-like με Καρυότυπο 46,Xr(X)

Το χρωμόσωμα X σε μορφή δακτυλίου (ring X) είναι συνήθως αποτέλεσμα δύο ακρινών σπασμάτων στους δύο βραχίονες του X χρωμοσώματος, ακολουθούμενα από τη σύντηξη των σπασμένων άκρων. Τα ακρινά τμήματα συνήθως εξαφανίζονται με αποτέλεσμα μερική μονοσωμία για το χρωμόσωμα X. Ο καρυότυπος 46,Xr(X) εντοπίζεται περίπου στο 6-7% των ασθενών με σύνδρομο Turner, γενικά σε μωσαϊκισμό με τη 45,X κυτταρική σειρά. (Gürsoy and Erçal 2017)

Από την υπόθεση της Lyon, κατά τη φυσιολογική ανάπτυξη των θήλεων θηλαστικών, σε κάθε σωματικό κύτταρο ένα από τα δύο X χρωμοσώματα απενεργοποιείται. (Lyon 1961) Το *XIST* (X-inactive-specific transcript) γονίδιο εντοπίζεται στο μακρύ βραχίονα του ανθρώπινου X χρωμοσώματος, εκφράζεται μόνο από το απενεργοποιημένο X και είναι απαραίτητο για την έναρξη της απενεργοποίησης. Μετά την έναρξη της απενεργοποίησης από το παράγωγο RNA του *XIST*, η δομή της χρωματίνης του υπο-απενεργοποίηση X χρωμοσώματος αλλάζει και αντιγράφεται με αργό ρυθμό. Αν και τα δύο X χρωμοσώματα είναι φυσιολογικά, η απενεργοποίηση είναι συνήθως τυχαία. Όμως αν το ένα εκ των δύο X χρωμοσωμάτων, είναι δομικά ανώμαλο (π.χ. ισοχρωμόσωμα X, έλλειμα στο X ή X ring), το μη φυσιολογικό X επιλέγεται και απενεργοποιείται.

Σε σύγκριση με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ο δακτύλιος X παρουσιάζει σοβαρότερο φαινότυπο, μη τυπικό του συνδρόμου Turner. Το ευρύ φάσμα των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών στα άτομα με r(X) δακτύλιο θα μπορούσε να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες όπως τον τρόπο που γίνεται η X απενεργοποίηση σύμφωνα με την υπόθεση της Lyon (έκταση και ποια γονίδια περιλαμβάνει) και το ποσοστό παρουσίας της r(X) κυτταρικής σειράς. Ενώ στους ασθενείς με κλασική μονοσωμία 45,X η διανοητική καθυστέρηση εντοπίζεται περίπου στο 10% των περιπτώσεων, στους φέροντες r(X) μωσαϊκισμού η συχνότητα παρουσιάζεται σημαντικά υψηλότερη γύρω στο 30%. Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 21 κορίτσια και γυναίκες με το συγκεκριμένο μωσαϊκισμό, οι εννιά παρουσίαζαν διανοητική καθυστέρηση. Άλλα τυπικά συμπτώματα του Turner που αναδείχθηκαν από τη μελέτη είναι κυρίως το κοντό ανάστημα, οι διαταραχές στην ακοή, καρδιακές και νεφρικές ανωμαλίες, θυροειδική νόσος και σπανιότερα οίδημα. Μη τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner που εμφανιζόταν στις ασθενείς της μελέτης είναι η υπομελάνωση ITO, απλή συνδακτυλία ή/και πολυδακτυλία και δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου (διαφορετικά από αυτά που είναι κοινά στο Turner). Ειδικά για τη συνδακτυλία εντοπίστηκε και σε κορίτσια χωρίς διανοητική καθυστέρηση και πιστεύεται πως ίσως είναι σχετικά ειδική για την r(X) χρωμοσωμική ανωμαλία καθώς παρουσιάζεται στο 10-15% των περιπτώσεων παρουσίας 46,X,r(X) κυτταρικής σειράς. Όλα τα κορίτσια με φυσιολογική νοημοσύνη είχαν το *XIST* γονίδιο ενεργό στο r(X) χρωμόσωμα, έδειξαν μεθυσίωση του υποδοχέα των ανδρογόνων στο r(X) καθώς και αντιγραφή του με αργό ρυθμό, παρατηρήσεις ενδεικτικές της r(X) απενεργοποίησης και του ηπιότερου φαινοτύπου. (Leppig et al. 2004)

Καθώς τα χαρακτηριστικά του Turner πιθανώς προκαλούνται από απλοανεπάρκεια γονιδίων, θα περίμενε κανείς πως η παρουσία του δακτυλίου που διατηρεί γονίδια που ρυθμίζουν την απενεργοποίηση του X και γονίδια δοσοεξαρτώμενα, θα προστάτευε από την εκδήλωση μερικών χαρακτηριστικών του Turner. Απεναντίας φαίνεται ότι η συνύπαρξη της 45,X κυτταρικής σειράς με τη 46,X,r(X) περιπλέκει την κατάσταση και τέτοια προστασία δε σημειώνεται σε όλες τις περιπτώσεις.

Γενικά, υπάρχουν δύο φαινότυποι που προκύπτουν από την παρουσία ή την ενεργότητα του *XIST* γονιδίου στο $r(X)$. Άτομα με $r(X)$ χρωμόσωμα και χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner, συχνά παρουσιάζουν ενεργό το *XIST* και απενεργοποιείται έτσι το μη φυσιολογικό $r(X)$ χρωμόσωμα. Αντίθετα, σε άτομα με σοβαρό φαινότυπο (που περιλαμβάνει διανοητική καθυστέρηση και συγγενείς ανωμαλίες μη τυπικές του Turner), το *XIST* γονίδιο απουσιάζει ή δεν είναι ενεργό στο $r(X)$ εμποδίζοντας έτσι την απενεργοποίησή του. Δηλαδή ο σοβαρότερος φαινότυπος φαίνεται να προκύπτει σε κάποιες περιπτώσεις από γονίδια που εδράζονται στο $r(X)$ και φυσιολογικά απενεργοποιούνται, αλλά λόγω της μη ενεργότητας του *XIST* παραμένουν ενεργά με αποτέλεσμα τη διπλή έκφραση τους και από τα δύο X χρωμοσώματα (λειτουργική δισωμία ή functional disomy). Υπάρχουν, ωστόσο, εξαιρέσεις και μερικές φορές το πρότυπο απενεργοποίησης του $r(X)$ δεν είναι αρκετό ώστε να εξηγήσει τους φαινοτύπους που προκύπτουν. Σε πολλές περιπτώσεις, ο φαινότυπος δε μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την απουσία ή τη μη ενεργότητα του *XIST* γονιδίου στο $r(X)$ αλλά φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλες παραμέτρους όπως είναι το μέγεθος του $r(X)$, ποια γονίδια περιλαμβάνει, το ποσοστό μωσαϊκισμού, το ρυθμό αντιγραφής του $r(X)$ καθώς και τη κατάσταση μεθυλίωσης του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR). Για παράδειγμα, ορισμένα άτομα από τα οποία απουσιάζει το *XIST* από το $r(X)$ χρωμόσωμα παρουσιάζουν ήπιο φαινότυπο, που μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δακτυλίου που φέρουν ή στο χαμηλό ποσοστό παρουσίας του στους διάφορους ιστούς. Δεν έχουν όλα τα $r(X)$ χρωμοσώματα το ίδιο μέγεθος καθώς ορισμένα μπορεί να προκύπτουν όχι από δύο, αλλά από πολλαπλά σπασίματα και συντήξεις και έτσι είναι διαφορετικό και το περιεχόμενό τους σε γονίδια. Αντίστοιχα, ασθενείς με διανοητική καθυστέρηση έφεραν το *XIST* γονίδιο στο $r(X)$ χρωμόσωμα και έδειξαν μεθυλίωση του υποδοχέα των ανδρογόνων, ενδεικτική της $r(X)$ απενεργοποίησης. Ωστόσο, στα ίδια άτομα το $r(X)$ χρωμόσωμα σε μερικές περιπτώσεις αντιγράφεται με γοργό ρυθμό, πιθανώς λόγω ατελούς απενεργοποίησης του $r(X)$. (Leppig et al. 2004)

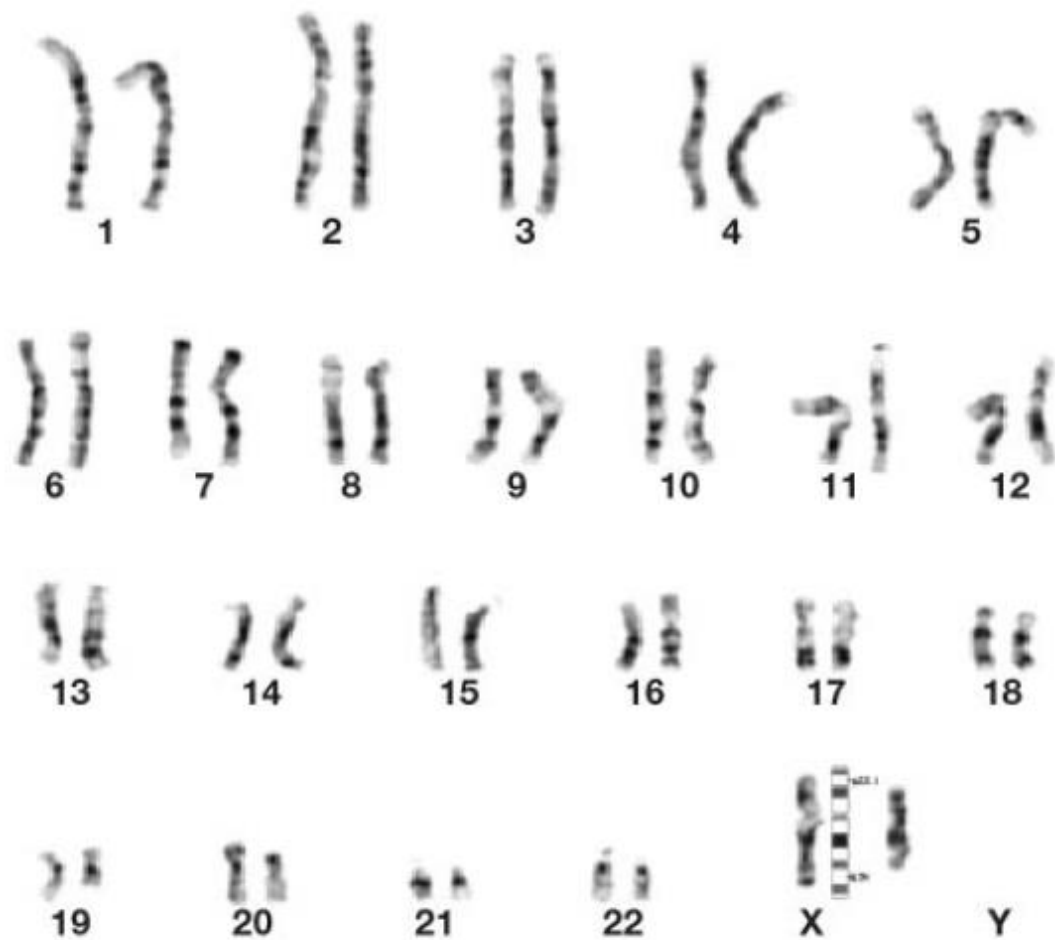
4.2.5 Turner-like με Καρούτυπο 46,Xdel(X) [del(Xp) ή del(Xq)]

Αποτελεί το 10% περίπου των περιπτώσεων συνδρόμου Turner. (Akbas et al. 2012) Ανάλογα με την έκταση και την θέση της διαγραφής στο μικρό (Xp) ή μεγάλο βραχίονα (Xq), ο φαινότυπος ποικίλει. (Akbas et al. 2012) Γενικά διαγραφή του μικρού βραχίονα Xp σχετίζεται με συμπτωματολογία τυπική του συνδρόμου Turner (όπως κοντό ανάστημα και άλλες συγγενικές ανωμαλίες) ενώ ελλείμματα στο μεγάλο βραχίονα Xq σχετίζονται συχνά με δυσγενεσία των ωοθηκών χωρίς τη συνοδεία άλλων τυπικών δυσμορφικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου. (Tobias et al. 1993)

Η συχνότητα εντοπισμού μιας διαγραφής del(Xp) στο Χρωμόσωμα X στις περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο Turner είναι περίπου 2-5%. Όπως έχει προαναφερθεί το *SHOX* γονίδιο που σχετίζεται με την ανάπτυξη και το ανάστημα εδράζεται στο ακριανό τμήμα του μικρού βραχίονα των X

(Χρ22.33) και Υ (Υρ11.32) χρωμοσωμάτων, σε ψευδο-αυτοσωμικές περιοχές που κατά κανόνα διαφεύγουν της απενεργοποίησης του δεύτερου Χ χρωμοσώματος. Το γονίδιο αυτό είναι δοσοεξαρτώμενο και επομένως διαγραφή του τμήματος που εμπεριέχεται στο ένα εκ των δύο Χ χρωμοσωμάτων (απλοανεπάρκεια) θα έχει ως αποτέλεσμα επιβράδυνση της ανάπτυξης και κοντό ανάστημα. (Gürsoy and Erçal 2017) Το *SHOX* εκφράζεται, επίσης, δυναμικά κατά την εμβρυική ανάπτυξη των άκρων και έτσι η απλοανεπάρκεια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εκδηλώσεις τυπικές του συνδρόμου Turner όπως παραμόρφωση Madelung, cubitus valgus, μικρογναθία, θολωτή υπερώα. (Elsheikh et al. 2002) Επιπλέον, γονίδια στο Χρ (αλλά και Υρ) βραχίονα είναι σημαντικά για τη φυσιολογική ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος και είναι γνωστές οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες που επιβαρύνουν τον φαινότυπο Turner και μπορούν ακόμα να οδηγήσουν σε αποβολή ή θάνατο μεταγεννητικά. (Gürsoy and Erçal 2017) Ενώ οι αυθόρμητες εγκυμοσύνες είναι σπάνιες και εμφανίζονται σε περίπου 2-8% του συνόλου των ασθενών με σύνδρομο Turner και τις παραλλαγές του (κυρίως σε περιπτώσεις μωσαϊκισμού και με προϋπόθεση την υποτυπώδη λειτουργία των ωοθηκών και την παρουσία αναπτυγμένης μήτρας που μπορεί να υποστηρίξει κύηση), έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις πολύ ακριανών διαγραφών του Χρ. (Periquito et al. 2016) Για παράδειγμα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιστατικά με διαγραφή του Χρ22.33 που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά του Turner συμπεριλαμβανομένου του κοντού αναστήματος, αλλά εμφανίζουν φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών και είναι πιθανό να επιτύχουν αυθόρμητη εγκυμοσύνη αλλά και να μεταφέρουν τη διαγραφή στις επόμενες γενιές. (D'Ambrosio et al. 2019)

Από κυτταρογενετικές μελέτες είναι γνωστό πως η περιοχή μεταξύ Χq13 και Χq28 είναι σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών. Διαγραφές στη Χq13-q21 περιοχή είναι συνήθως συμβατές με φυσιολογική εμμηνόρροια και γονιμότητα, αλλά ενδιάμεσες ή ακρινές διαγραφές στη Χq23-q28 περιοχή είναι κυρίως υπεύθυνες για πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Το γονίδιο *FMR1*, το οποίο είναι σημαντικό στην λειτουργία των ωοθηκών, εδράζεται μέσα στη περιοχή αυτή και συγκεκριμένα στη θέση Χq27.3. (Gürsoy and Erçal 2017)



Εικόνα 4.3: Απεικόνιση καρυοτύπου 46,X,der(X)del(X)(p22.1)del(X)(q26). Ανάκτηση από Akbas et al. (2012)

4.2.6 Turner-like με Καρυότυπο 45,X/46,XY

Οι Huang et al. (2002) σε μια μελέτη 38.698 δειγμάτων αμνιακού υγρού, εντόπισαν 71 έμβρυα που έφεραν την κυτταρική σειρά 45,X και μόλις 7 περιπτώσεις που έφεραν το μωσαϊκισμό 45,X/46,XY. Αυτό σημαίνει πως η συχνότητα των εμβρύων με μωσαϊκισμό 45,X/46,XY είναι περίπου το ένα δέκατο εκείνης των εμβρύων με καρυότυπο 45,X (πρέπει εδώ να σημειωθεί πως η αναλογία μεταγεννητικά θα αλλάξει καθώς δεν επιβιώνουν όλα τα έμβρυα έως τη γέννηση). (Huang et al. 2002) Ο μωσαϊκισμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα φυσιολογικές γυναίκες, φυσιολογικούς άνδρες, άτομα με ατελή σεξουαλική διαφοροποίηση ή γυναίκες και άνδρες με συμπτώματα ενδεικτικά του συνδρόμου Turner. Έτσι ένα άτομο με καρυότυπο 45,X/46,XY μπορεί να έχει φυσιολογικό ή κοντό ανάστημα.

Οι περιπτώσεις 45,X/46,XY βρίσκονται στο ευρύ φάσμα του συνδρόμου Turner καθώς μοιράζονται την κυτταρική σειρά 45,X με τα θήλα με Turner. Η παρουσία της 46,XY κυτταρικής σειράς τροποποιεί το φαινότυπο και τους πιθανούς κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι φέροντες του

συγκεκριμένου μωσαϊκισμού. Μάλιστα η διαφορετική διαχείριση που πιθανώς απαιτείται εξαιτίας διαφορών επιπλέον των ομοιοτήτων με τη κλασική μονοσωμία 45,X, έχει οδηγήσει στην πρόταση για αναγνώρισή του ως ξεχωριστό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την απουσία δεύτερου φυλετικού αλλά Y χρωμοσώματος (σε αντιστοιχία με την απουσία δεύτερου X χρωμοσώματος στο Turner). Στους διάφορους ιστούς που ελέγχονται (γονάδες, δέρμα, αίμα κ.λπ.), η αναλογία των δύο κυτταρικών σειρών ποικίλει και πιθανώς καθορίζει την ανάπτυξη και τη λειτουργία τους. Μπορεί να υπάρξει ιστός που φέρει αποκλειστικά τη μία από τις δύο κυτταρικές σειρές και να καθοριστεί έτσι ο αντίστοιχος φαινότυπος, συνηθέστερα όμως εντοπίζεται ένας συνδυασμός των δύο κυτταρικών σειρών με τη μια να υπερτερεί. Για παράδειγμα, κυριαρχία της 46,XY κυτταρικής σειράς έναντι της 45,X στις γονάδες θα οδηγήσει πιθανώς σε λειτουργικούς όρχεις, έκκριση τεστοστερόνης και σε ποικίλου βαθμού αρρενοποίηση. Αντίθετα, ποσοστιαία κυριαρχία της 45,X κυτταρικής σειράς θα οδηγήσει σε ταινιοειδείς ωοθήκες (streak ovaries) σε συνδυασμό με ελαττωμένο ή μηδενικό βαθμό αρρενοποίησης, οδηγώντας σε ένα φαινότυπο Turner-like. Δηλαδή κλινικά χαρακτηριστικά, συγγενείς ανωμαλίες και άλλες νοσηρότητες τυπικές του συνδρόμου Turner, μπορεί να προκύψουν από κυριαρχία της μιας ή της άλλης κυτταρικής σειράς στον επηρεαζόμενο σωματικό ιστό και στις γονάδες.

Στα θήλεα με καρυότυπο 45,X/46,XY τα χαρακτηριστικά και οι συγγενείς ανωμαλίες του συνδρόμου Turner είναι πιο ευδιάκριτα από ότι στους άρρενες που φέρουν τον ίδιο μωσαϊκισμό. Το κοντό ανάστημα είναι και σε αυτή την περίπτωση κύρια εκδήλωση. Σε σύγκριση με κορίτσια με μονοσωμία 45,X, τα θήλεα με το συγκεκριμένο μωσαϊκισμό εμφανίζουν αυξημένη παρουσία καρδιακών ανωμαλιών. Συχνά φαινοτυπικά θήλεα παρουσιάζουν αρρενωπή συμπεριφορά και δηλώνουν ανδρική ταυτότητα φύλου, μια παρατήρηση που ίσως δικαιολογείται από την επικράτηση της 46,XY κυτταρικής σειράς στον εγκέφαλο και την επακόλουθη προγεννητική έκθεση σε ανδρογόνα. Σχετικά με τα εξωτερικά γεννητικά όργανα των φαινοτυπικά θήλεων, παρουσιάζουν συχνά αμφίβολα γεννητικά όργανα με δύο γεννητικές πτυχώσεις, σημάδια αρρενοποίησης (σύντηξη, μελάγχρωση) και μια δομή φαλλού. Από μια μελέτη εννιά κοριτσιών με καρυότυπο 45,X/46,XY για τα έσω γεννητικά τους όργανα προέκυψε ότι όλα έφεραν μήτρα και σάλπιγγες. Επιπλέον όλα τα θήλεα είχαν μια ταινιοειδή γονάδα από την μία πλευρά και από την άλλη πλευρά τρία κορίτσια έφεραν «υπολείμματα» ορχικού ιστού και οι υπόλοιπες έξι έφεραν ανώριμο, δυσγενές ή φυσιολογικό όρχι (αποτελούν περιπτώσεις μικτής γοναδικής δυσγενεσίας). Φαίνεται πως ο φαινότυπος παρουσιάζει ποικιλομορφία, ανάλογη της εκκρινόμενης από τον όρχι τεστοστερόνης προγεννητικά. (Tosson et al. 2012) Σε κάθε περίπτωση παρουσίας χρωμοσωμικού υλικού προερχόμενο από το Y χρωμόσωμα ή SRY γονιδίου, πρέπει να αξιολογείται το ρίσκο και να γίνεται προφυλακτική γοναδεκτομή διότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στις γονάδες. Έπειτα προτείνεται ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy ή HRT)

δηλαδή χορήγηση οιστρογόνων μετά τη λαπαροσκοπική γοναδεκτομή και ανεξάρτητα από την ηλικία. (Esposito et al. 2015)

Για την περίπτωση των αγοριών, έφηβων και ενήλικων ανδρών, η πλειονότητα συνήθως εμφανίζει κοντό ανάστημα, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κυτταρογενετική διερεύνηση είναι αρκετά πιθανό να προταθεί από έναν ειδικό. Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις όπου το κοντό ανάστημα αποτελεί τη μοναδική ένδειξη υποκείμενου συνδρόμου. Πρόκειται για κατά τ' άλλα φυσιολογικά αγόρια, που δεν εκδηλώνουν τυπικά συμπτώματα Turner και ίσως παραμένουν αδιάγνωστα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Σε μελέτη του 2004 που συμπεριέλαβε 6 αγόρια με το συγκεκριμένο μωσαϊκισμό, το κοντό ανάστημα ήταν η μοναδική ένδειξη. Οι 2 από τους ασθενείς είχαν διαγνωστεί προγεννητικά ύστερα από αμνιοπαρακέντηση, ενώ οι υπόλοιποι 4 μεταγεννητικά λόγω κοντού αναστήματος. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις μεταγεννητικής διάγνωσης κατορθώνονται εξαιτίας κάποιων κλινικών ενδείξεων όπως είναι και το κοντό ανάστημα. Υπολογίζεται πως το 90% των περιπτώσεων προγεννητικής διάγνωσης οδηγούν στη γέννηση φυσιολογικού άρρενος βρέφους και άρα θεωρείται ότι μια σημαντική μερίδα αρρένων με φυσιολογικό φαινότυπο και μωσαϊκισμό 45,X/46,XY δεν διαγιγνώσκονται καθώς η εξέταση του καρυοτύπου επιλέγεται συνήθως για άρρενες με συγγενείς ανωμαλίες που αποδίδονται σε χρωμοσωμικά ευρήματα. Προτείνεται, λοιπόν, και η ανάλυση του καρυοτύπου στα αγόρια με ανεξήγητα κοντό ανάστημα για τα δεδομένα της οικογένειά τους (προβλεπόμενο ύψος κάτω από το κατώτατο όριο εύρους του MPH), καθώς είναι ύψιστης σημασίας η έγκαιρη διάγνωση για την διαχείριση του κοντού αναστήματος και τον πρώιμο εντοπισμό πιθανών άλλων νοσηροτήτων που θα προκύψουν κατά την εφηβεία ή την ενήλικη ζωή των ασθενών. Από τη μελέτη προέκυψε πως στα 5 από τα 6 αγόρια, όπως και στα κορίτσια, η θεραπεία με αυξητική ορμόνη είχε θετική επίδραση στην αύξηση του ύψους. Το έκτο παιδί διαγνώστηκε καθυστερημένα, στα 14,5 έτη, και η θεραπεία δεν φάνηκε να είχε σημαντική επίδραση στο τελικό του ύψος. Σχετικά με τη γοναδεκτομή -που προτείνεται σε κορίτσια με το συγκεκριμένο μωσαϊκισμό για την πρόληψη κακοηθειών των γονάδων- δεν υπάρχει αρκετή διαθέσιμη πληροφορία για το αν οι φαινομενικά φυσιολογικοί άρρενες κινδυνεύουν να εκδηλώσουν κακοήθειες με το πέρασμα των ετών. Σε άρρενες με 45,X/46,XY και κρυπορχία ή/και υποσπαδία, που παραπέμφθηκαν για βιοψία γονάδων ή γοναδεκτομή, έχουν εντοπιστεί προ-καρκινικές ιστολογικές αλλοιώσεις. Συνεπώς προτείνεται στενή παρακολούθηση μετά την εφηβεία ώστε να αξιολογηθεί το όφελος και η κλινική χρησιμότητα μιας βιοψίας των γονάδων (ιδιαίτερα στις περιπτώσεις κρυπορχίας ή/και υποσπαδία). (Richter-Unruh et al. 2004)

5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Κατά την παιδική ηλικία, η διαχείριση του συνδρόμου Turner εστιάζει στο κοντό ανάστημα και την επίτευξη σωματικής αύξησης με χορήγηση ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης (rGH) και οξανδρολόνης σε μερικές περιπτώσεις. Τα σκευάσματα rGH αυξάνουν τον ρυθμό αύξησης ύψους και έχουν ως αποτέλεσμα μέτρια αύξηση του τελικού αναστήματος ασθενών με σύνδρομο Turner κατά 5-8 cm, έχει όμως παρατηρηθεί αύξηση που φτάνει έως και τα 15 cm. Αυτό συμβαίνει επειδή η απόδοση της χρήσης rGH είναι μεταβαλλόμενη και εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων όπως είναι το MPH, η ηλικία έναρξης της θεραπείας, η διάρκεια της θεραπείας πριν την εφηβεία, η χορήγηση της κατάλληλης δοσολογίας, η συχνότητα χορήγησης, το αρχικό ύψος πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και η συμμόρφωση στην αγωγή. Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να συμβεί πολύ νωρίς στα 4-6 έτη αν η αιτία πρόκλησης του κοντού αναστήματος έχει εντοπιστεί και υπάρχει αποδεδειγμένη καθυστέρηση στην ανάπτυξη (π.χ. χαμηλός ρυθμός αύξησης (HV) παρατηρούμενος για παραπάνω από 6 μήνες). Με την τόσο έγκαιρη παρέμβαση, επιτυγχάνεται μεγαλύτερο κέρδος ύψους και είναι πιο πιθανό το παιδί να φτάσει και να μιμηθεί τους φυσιολογικούς ρυθμούς αύξησης, την ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και την μετάβαση στην εφηβεία όπως οι υγιείς συνομήλικοί του. Η χορήγηση είναι προτιμότερο να ξεκινά πριν τα 12-13 έτη και τουλάχιστον 4 χρόνια πριν την εφηβεία για να παρέχεται το χρονικό περιθώριο που απαιτείται πριν την εφηβεία ώστε να έχει η θεραπεία αυξημένη δράση και να είναι αποδοτική. (Gravholt et al. 2017)

Στην Ευρώπη η συνιστώμενη δοσολογία είναι 45-50 μg/kg βάρους σώματος ημερησίως και εξαρτάται από την βαρύτητα του φαινοτύπου, την ηλικία και το περιθώριο αύξησης. Πιθανές παρενέργειες ενδεχομένως τροποποιήσουν τη δόση. Εάν η αρχική δόση δεν αποδίδει το βέλτιστο, η χορήγηση, που γίνεται υποδόρια, δύναται να αυξηθεί έως τα 68 μg/kg βάρους σώματος ημερησίως σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες και μετά από προσεχτική συζήτηση για την αναλογία κινδύνου-οφέλους. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως ότου το πάσχων παιδί με σύνδρομο Turner ή Turner-like είναι ικανοποιημένο με το ύψος του ή όταν διαφαίνεται μικρό περιθώριο περαιτέρω αύξησης (BA ≥ 14 έτη και HV < 2 cm/ έτος). Κατά την μεταβατική περίοδο από την εφηβεία στην ενηλικίωση, δεν υπάρχει αποδεδειγμένος λόγος για συνέχιση της θεραπείας. (Gravholt et al. 2017)

Για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αυξητική ορμόνη και για την αξιολόγηση της προόδου της αύξησης, κάθε 4-6 μήνες θα πρέπει να μετριέται το ύψος των ασθενών. Γενικά παράγοντες όπως το αρχικό ύψος του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας και η διαφορά από το MPH είναι χρήσιμοι για την απόκτηση ρεαλιστικής άποψης για το περιθώριο αύξησης του αναστήματος του ασθενούς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Αύξηση του ύψους κατά 1 cm ανά έτος είναι λογική και αναμενόμενη. Για την ασφάλεια της θεραπείας με GH, θα πρέπει να μετριέται ετησίως και η IGF-1. (Gravholt et al. 2017)

Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε, η θεραπεία με αυξητική ορμόνη ελλοχεύει και μερικούς κινδύνους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας τα κορίτσια με σύνδρομο Turner σε σχέση με παιδιά που πάσχουν από άλλες αναπτυξιακές διαταραχές έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ενδοκράνια υπέρταση και επιφυσιολίσθηση μηριαίας κεφαλής (Slipped Capital Femoral Epiphysis) εξαιτίας της απότομης αύξησης στην ταχύτητα ανάπτυξης και ανάπτυξη ή εξέλιξη της σκολίωσης. Μπορεί ακόμα να παρουσιάσουν παγκρεατίτιδα και διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Αναφορές για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας που να σχετίζεται με χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με Turner μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν. (Gravholt et al. 2017)

Αν η διάγνωση του συνδρόμου καθυστερήσει ή η τυπική δόση rGH δεν έχει ικανοποιητική επίδραση στο τελικό ύψος ενήλικα, συστήνεται μετά την ηλικία των 10 ετών η χορήγηση οξανδρολόνης σε συνδυασμό με GH. Χορηγούνται 0,03 mg οξανδρολόνης/ kg βάρους σώματος ημερησίως και η δοσολογία πρέπει να διατηρείται κάτω από 0,05 mg/ kg βάρους σώματος ημερησίως. Η οξανδρολόνη οδηγεί σε μια περαιτέρω αύξηση του ύψους της τάξεως των 2-5 cm στο τελικό ύψος ενήλικα αλλά η χορήγησή της απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς υπάρχει πιθανότητα για ανεπιθύμητα αποτελέσματα όπως η καθυστερημένη ανάπτυξη του στήθους και η διαμόρφωση δευτερευόντων χαρακτηριστικών αρρένων (π.χ. κλειτοριδομεγαλία, ακμή, εμβάθυνση φωνής). (Gravholt et al. 2017)

5.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Για την αντιμετώπιση του υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού (Hypergonadotropic Hypogonadism) και της πρωτογενούς ή δευτερογενούς αμηνόρροιας που είναι αποτέλεσμα της γοναδικής δυσγενεσίας που παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων κοριτσιών με σύνδρομο Turner, απαιτείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για την πρόκληση εφηβείας, τη διατήρηση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, την ενίσχυση της οστικής μάζας, την ομαλή ανάπτυξη της μήτρας και συνεπώς για την μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. (Gravholt et al. 2019) Ο σκοπός της θεραπείας είναι να μιμηθούν τα κορίτσια με σύνδρομο Turner την εφηβεία όπως τη βιώνει μία μέση έφηβος και να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι που παραμονεύουν.

Κατά την εφηβεία οι περισσότερες έφηβες με σύνδρομο Turner παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH/ Follicle Stimulation Hormone) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH/ Luteinizing Hormone) και συνεπακόλουθα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης (E2), παρατηρήσεις ενδεικτικές της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, για την επίτευξη αρχικά έμμηνου ρύσεως, απαιτείται χορήγηση οιστρογόνων με αυξανόμενο ρυθμό. (Gravholt et al. 2019) Το οιστρογόνο που προτείνεται είναι η οιστραδιόλη (E2) και η υποδόρια χορήγησή της. Η χορήγηση πρέπει να ξεκινά στα κορίτσια με Turner γύρω στα 11-12 έτη, μια ηλικία η οποία μπορεί να τροποποιηθεί με βάση την παρούσα πρόοδο εφηβείας και τις προοπτικές σωματικής αύξησης. Η

αρχική δοσολογία πρέπει να είναι χαμηλή (ξεκινά με 3-7 mg/ ημέρα) προκειμένου να διατηρηθεί το περιθώριο αύξησης ύψους καθώς χαμηλή δόση E2 δεν επεμβαίνει στην αύξηση που επάγεται από τη χορηγούμενη αυξητική ορμόνη. Η δοσολογία αυξάνεται κάθε 6 μήνες σε ένα ποσοστό 25-100% έως ότου 2-3 χρόνια αργότερα φτάσει την τελική ενήλικη τιμή (πάνω από 100 mg/ ημέρα). (Shankar Kanakatti and Backeljauw 2018) (Gravholt et al. 2017) Εάν υπάρχει πιθανότητα για περαιτέρω αύξηση ύψους, η δοσολογία μπορεί να παραμείνει σε χαμηλότερα επίπεδα για μεγαλύτερο των 6 μηνών χρονικό διάστημα. Αντίθετα αν το μέγεθος της μήτρας παρουσιάζεται μικρότερο του φυσιολογικού, ίσως απαιτηθεί μεγαλύτερη δόση νωρίτερα. Σε κάθε περίπτωση τα οφέλη και το ρίσκο πρέπει να εξετάζονται τακτικά και να ζυγίζονται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της ορμονικής θεραπείας. Αφού επέλθει έμμηνος ρύση ή αφού η συχνότητα και η ένταση των εμμήνων ρύσεων αρχίσουν να ελαττώνονται ή δύο χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με οιστρογόνα, στην αγωγή προστίθεται και η προγεστερόνη με τη θεραπεία να γίνεται πλέον κυκλική. (Gravholt et al. 2017) Από τις γυναίκες που θα εμφανίσουν φυσιολογικά εμμηνορροια και εμμηνορροϊκούς κύκλους, η πλειονότητα θα εισέλθει νωρίς στην εμμηνόπαυση και συνεπώς σε δευτερογενή ωοθηκική ανεπάρκεια μετά από λίγα χρόνια. Και σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη για τη μίμηση της φυσιολογικής αναπαραγωγικής φάσης μιας μέσης γυναίκας. (Gravholt et al. 2019) Η προγεστερόνη συμβάλλει στην εγκαθίδρυση της έμμηνου ρύσεως και μειώνει το κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του ενδομήτριου που προκαλείται από την παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα. Όταν οι δοσολογίες φτάσουν τελικά τις τιμές ενηλίκων, το ρίσκο για κάθε γυναίκα πρέπει να εξατομικεύεται και η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται ώσπου οι κίνδυνοι να ξεπερνούν πλέον τα οφέλη της θεραπείας, εκεί γύρω στην εμμηνόπαυση. (Gravholt et al. 2017) Η θεραπεία με οιστρογόνα δε κάνει μια γυναίκα με μη λειτουργικές ωοθήκες και μηδενικό απόθεμα ωοκυττάρων γόνιμη αλλά συμβάλλει στη διατήρηση της υγείας της μήτρας (για διατήρηση των αναπαραγωγικών επιλογών μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης), την πρόκληση έμμηνου ρύσεως και την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου.

5.3 ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ, ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Οι γυναίκες με μονοσωμία 45,X έχουν στην πλειονότητά τους απλασία ή υποπλασία των ωοθηκών τους (ταινιοειδείς ωοθήκες) και έτσι είναι δύσκολο να επιτευχθεί σύλληψη φυσιολογικά. Ακόμα η πλειονότητα αυτών των γυναικών φέρουν υποπλαστική μήτρα ενώ στη βιβλιογραφία καταγράφονται και μερικές σπάνιες περιπτώσεις αγενεσίας με αποτέλεσμα την αδυναμία κυοφορίας εμβρύου. Στη βιβλιογραφία επίσης αναφέρονται λίγες περιπτώσεις γυναικών με μονοσωμία 45,X που κυοφόρησαν αυθόρμητα, ωστόσο σε μερικές από αυτές τις γυναίκες μετά από εκτενή κυτταρογενετική διερεύνηση εντοπίστηκε χαμηλού βαθμού μωσαϊκισμός. (Birkebaek et al. 2002) Η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για επαρκές χρονικό διάστημα συμβάλλει στην ανάπτυξη της μήτρας στην ασθενή που ίσως μελλοντικά υποστηρίξει μια επιτυχή εγκυμοσύνη ύστερα από εξωσωματική γονιμοποίηση. Λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους της μήτρας των

γυναικών με σύνδρομο Turner, ακόμη και μετά από ορμονική θεραπεία για την εξασφάλιση επαρκούς ανάπτυξης της μήτρας, συνιστάται να μεταφέρεται μόνο ένα έμβρυο ανά κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. (Folsom and Fuqua 2016)

Η αυτόματη εμμηναρχή που παρατηρείται κυρίως σε περιπτώσεις μωσαϊκισμού έχει συσχετιστεί με φυσιολογική σε μέγεθος μήτρα. (Bakalov et al. 2007) Οι γυναίκες ασθενείς που επιτυγχάνουν αυθόρμητη εγκυμοσύνη είναι πιο πιθανό να φέρουν δύο κυτταρικές σειρές (45,X/46,XX) με την παθολογική κυτταρική σειρά 45,X να μη ξεπερνά το 10%. Από μελέτη που συμπεριέλαβε 410 γυναίκες με σύνδρομο Turner (200 είχαν καρυότυπο 45,X, 95 έφεραν δύο κυτταρικές σειρές 45,X/46,XX με το 2^ο X χρωμόσωμα να φέρει δομική ανωμαλία, 78 γυναίκες έφεραν δύο ή τρεις κυτταρικές σειρές 45,X/46,XX ή 45,X/46,XX,47XXX και 37 γυναίκες είχαν καρυότυπο 46,XX με το 2ο X να παρουσιάζει δομική ανωμαλία), 31 γυναίκες (7.6%) επέτυχαν τουλάχιστον μια αυθόρμητη κύηση. Από τις 200 γυναίκες με κλασικό σύνδρομο Turner, καμία γυναίκα δεν επέτυχε αυθόρμητη εγκυμοσύνη και μόλις μία γυναίκα απέκτησε παιδί μέσω δωρεάς ωαρίου. Αυθόρμητη εγκυμοσύνη επέτυχαν 26/78 γυναίκες με δύο ή τρεις κυτταρικές σειρές (45,X/46,XX ή 45,X/46,XX,47XXX) και μία γυναίκα με καρυότυπο 45,X/46,XX απέκτησε δίδυμα μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με τα δικά της ωάρια. Πέντε ακόμα γυναίκες με καρυότυπο 46,XX και δομική ανωμαλία στο 2^ο X χρωμόσωμα κυοφόρησαν αυθόρμητα. (Birkebaek et al. 2002)

Υπολογίζεται πως μόλις το 4,8-7,6% των πασχουσών γυναικών θα επιτύχουν εγκυμοσύνη με δικά τους ωάρια, καθώς ακόμα και στις περιπτώσεις γόνιμων γυναικών με Turner, οι περισσότερες θα μεταβούν στην εμμηνόπαυση πρόωρα. Η συχνότητα των αποβολών είναι επίσης αυξημένη (30,8-45,1% των κυήσεων θα καταλήξουν σε αποβολή) (Gravholt et al. 2017) είτε επειδή το έμβρυο είναι μη βιώσιμο είτε λόγω παρουσίας υποπλαστικής ή δίκερου μήτρας και λεπτού ενδομήτριου που δεν μπορούν να υποστηρίξουν την κύηση και παρατηρούνται συχνά σε έγκυες γυναίκες με σύνδρομο Turner. Για τις κυήσεις που θα καταλήξουν σε γέννηση ζωντανού νεογνού ο κίνδυνος για σύνδρομο Turner, σύνδρομο Down ή άλλη συγγενή ανωμαλία είναι αυξημένος. Για παράδειγμα σε περιπτώσεις μωσαϊκισμού που διατηρούν τη γονιμότητα τους, υπάρχει περίπτωση ορισμένα από τα ωάρια της ασθενούς με Turner να μη φέρουν το X χρωμόσωμα ή να φέρουν ένα X με δομική ανωμαλία. Εάν τα συγκεκριμένα ωάρια γονιμοποιηθούν και δημιουργήσουν ένα βιώσιμο ζυγωτό θα γεννηθεί κορίτσι με σύνδρομο Turner ή κάποια παραλλαγή αυτού. Η πλειονότητα των περιπτώσεων συνδρόμου Down προκαλούνται από μη διαχωρισμό του ζεύγους ομόλογων χρωμοσώματων στη μείωση I κατά το σχηματισμό των γαμετών της μητέρας. Φαίνεται πως οι γυναίκες με Turner είναι πιο επιρρεπείς σε ανευπλοειδικά συμβάντα με αποτέλεσμα ωοκύτταρα που φέρουν περίσσεια αριθμού χρωμοσωμάτων που αν τελικά γονιμοποιηθούν θα οδηγήσουν σε γέννηση παιδιών με σύνδρομο Down. (Gravholt et al. 2017)

Έχοντας κατά νου την πρόωρη (πρωτογενή ή δευτερογενή) ωθηκική ανεπάρκεια που παρατηρείται στις περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο Turner και την επακόλουθη δραματική μείωση της πιθανότητας φυσιολογικής σύλληψης με την αύξηση της ηλικίας, πρέπει χωρίς καθυστέρηση να συζητηθεί η προοπτική της εξωσωματικής γονιμοποίησης, είτε με αυτόλογα ωάρια (αν είναι διαθέσιμα) είτε με ωάρια δότριας. Ύστερα από συμβουλευτική για το ρίσκο που αντιμετωπίζει η μητέρα και το έμβρυο σε κάθε διαφορετική και πιθανή περίπτωση εγκυμοσύνης, πρέπει να δίνονται στις γυναίκες ή στους συνοδούς των ανήλικων κοριτσιών και εφήβων οι επιλογές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Μπορεί να προταθεί για κάθε κορίτσι με σύνδρομο Turner που έχει συμπληρώσει το 12^ο έτος της ηλικίας της, η κρυσυντήρηση ωθηκικού ιστού ή αυτόλογων ωαρίων ύστερα από υπερδιέγερση των ωθηκών (ιδιαίτερα σε μωσαϊκά με ωθηκική επάρκεια). Βιβλιογραφικά δεδομένα για την έκβαση της κρυσυντήρησης σε περιπτώσεις Turner δεν έχουν αναφερθεί, καθώς οι πάσχουσες είναι ακόμα νέες και δεν επιχείρησαν εγκυμοσύνη. Μια άλλη εναλλακτική για τις γυναίκες με Turner που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν είναι μέσω ωαρίου δότριας. Η απόκτηση παιδιού μέσω παρένθετης μητέρας, υπό προϋποθέσεις, μπορεί επίσης να προταθεί και να εξεταστεί. Στις γυναίκες με σύνδρομο Turner που ακολουθούν θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης με αυτόλογα ωάρια (αλλά και ωάρια δότριας) θα πρέπει να παρέχεται ενημέρωση για τη δυνατότητα προεμφυτευτικού γεννητικού ελέγχου για την πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών. (Gravholt et al. 2017)

Η δωρεά ωαρίων είναι πολλές φορές ο μοναδικός τρόπος για να επιτευχθεί μια βιώσιμη κύηση, με τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης να είναι παρόμοια με εκείνα των απολύτως υγιών παραληπτριών δωρηθέντων ωαρίων (επιτυχία γύρω στο 16-40%). Στις γυναίκες που ενδιαφέρονται για εξωσωματική γονιμοποίηση μέσω δωρεάς ωαρίων πρέπει να γίνεται ξεκάθαρος ο κίνδυνος για επιπλοκές που φέρει η επιλογή τόσο για τις ίδιες όσο και για τα έμβρυα. Αρχικά, υπερτασικές διαταραχές, που είναι ήδη πιο κοινές στα άτομα με σύνδρομο Turner σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, στην εγκυμοσύνη εμφανίζονται πιο συχνά από κάθε άλλη επιπλοκή σε μονήρεις (επίπτωση 35-67%) και σε πολύδυμες κυήσεις (έως και 100%). Προεκλαμψία παρουσιάζεται σε μονήρεις κυήσεις σε συχνότητα 18-44% και στις πολύδυμες κυήσεις σε 75-100%. Ακόμα παρατηρείται γέννηση με καισαρική τομή στην πλειονότητα των περιπτώσεων κυήσεων γυναικών με σύνδρομο Turner ύστερα από δωρεά ωαρίων και τα νεογνά γεννιούνται συχνά πρόωρα και με χαμηλό βάρος γέννησης. (Gravholt et al. 2017)

Σε μια αναδρομική μελέτη που έλαβε δεδομένα από τρεις σκανδιναβικές χώρες για μία εικοσαετία, συμπεριλήφθηκαν 106 γυναίκες με σύνδρομο Turner που μετά από δωρεά ωαρίων και συνολικά 122 γέννες (113 μονήρεις και 9 πολύδυμες κυήσεις, κάποιες γυναίκες κυοφόρησαν με δωρεά ωαρίου πάνω από μία φορά). Στο 35% των γυναικών αυτών παρατηρήθηκαν υπερτασικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας. Απειλητικές για τη ζωή τους επιπλοκές παρουσιάστηκαν μόλις σε 4 γυναίκες (3.3%) και δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος. Τα

αποτελέσματα για τα νεογνά ήταν καθυστερημένα καθώς πρόωρη γέννηση παρατηρήθηκε στο 8% των μονηρών κυήσεων και χαμηλό βάρος γέννησης στο 8.8%, ενώ στις πολύδυμες κυήσεις τα ποσοστά προφανώς ήταν πολύ μεγαλύτερα. Συνολικά μόλις το 3.8% των νεογνών παρουσίασε μείζονες συγγενείς ανωμαλίες. (Hagman et al. 2013)

Ακόμα και αν η μήτρα μιας γυναίκας με σύνδρομο Turner καταφέρει να υποστηρίξει μια κύηση έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος για θάνατο της πάσχουσας εγκυμονούσας από ρήξη αορτής, ο οποίος υπολογίζεται στο 2% και έτσι απαιτείται στενή παρακολούθηση από ειδικό. Φαίνεται ωστόσο πως λιγότερο από τις μισές από τις γυναίκες που καταλήγουν εξαιτίας της αορτικής ρήξης, ελέγχθηκαν πριν την εμβρυομεταφορά για καρδιακές ανωμαλίες με ηχοκαρδιογράφημα και μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Ο κίνδυνος για ρήξη αορτής παρουσιάζεται, επίσης, πενταπλάσιος στις πολύδυμες κυήσεις σε σχέση με τις μονήρεις, και για αυτό υπάρχει ισχυρή σύσταση για μεταφορά ενός μοναδικού εμβρύου στις γυναίκες με σύνδρομο Turner/ Turner-like που ακολουθούν εξωσωματική γονιμοποίηση είτε με δικά τους είτε με δωρηθέντα ωάρια. (Gravholt et al. 2017)

Η καισαρική τομή επιλέγεται σε περιπτώσεις διασταλμένης αορτής αν και είναι πιθανό να προκαλέσει αιμοδυναμικές αλλαγές. Αν συμβεί ρήξη αορτής σε στάδιο εγκυμοσύνης που δεν είναι συμβατό με την επιβίωση του εμβρύου, η ασθενής μεταφέρεται εσπευσμένα στο χειρουργείο για τη διαχείριση του ρήγματος. Αντίθετα, αν η ρήξη συμβεί σε στάδιο εγκυμοσύνης που είναι συμβατή με επιβίωση του εμβρύου, συστήνεται να προηγηθεί καισαρική τομή και έπειτα το χειρουργείο. Οποσδήποτε ο τοκετός γυναικών με σύνδρομο Turner πρέπει σε όλες τις περιπτώσεις να παρακολουθείται από μαιευτήρα, καρδιολόγο και αναισθησιολόγο, όλοι ειδικευμένοι στη διαχείριση μητέρων που πάσχουν από καρδιοπάθεια. (Gravholt et al. 2017)

5.4 ΜΕΡΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ FOLLOW-UP

5.4.1 Περίπτωση 13χρονου Turner-like κοριτσιού με καρυότυπο 45,X/46,XY

Δεκατριάχρονο κορίτσι προσήλθε σε παιδο-ενδοκρινολογική κλινική για αξιολόγηση του κοντού αναστήματος. Είχε ύψος 139.3 cm, ζύγιζε 41.2 kg και δεν υπήρχαν σημεία αρρενοποίησης στα εξωτερικά γεννητικά όργανά της. Η εξέταση αποκάλυψε και άλλα χαρακτηριστικά του Turner όπως αυχενικό πτερύγιο και cubitus valgus. Η χρωμοσωμική ανάλυση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος αποκάλυψε καρυότυπο 45,X[30]/46,XY[25]. Μετά από υπέρηχο, MRI και τελικά ερευνητική λαπαροτομία αποφάνθηκε ότι πρόκειται για μια περίπτωση υποπλαστικής μήτρας, με ταινιοειδή αριστερή ωοθήκη και έναν ακανόνιστο όγκο 3 cm στη δεξιά ωοθήκη (δυσγερμίνωμα). Ύστερα από αφαίρεση και ιστολογική εξέταση και των δύο ωοθηκών αποκαλύφθηκε και στην αριστερή και στη δεξιά (γειτονικά του δυσγερινώματος) παρουσία γοναδοβλαστώματος. Κατά τη διερεύνηση, η μήτρα και οι σάλπιγγες ήταν φυσιολογικές και δεν υπήρξε ένδειξη κακοήθειας ή άλλης ανωμαλίας στα πυελικά όργανα. Η ασθενής πήρε εξιτήριο μετά από μία μετεγχειρητική εβδομάδα καλής

πορείας. Ακολούθησαν αξονικές τομογραφίες για αναζήτηση μεταστάσεων αλλά δεν αποκαλύφθηκε καμία. Σχεδιάστηκε ένα πλάνο follow-up για διερεύνηση κακοηθειών ανά τρεις μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε έξι μήνες στη συνέχεια. Παράλληλα ξεκίνησε χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης για τη διατήρηση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και την παρεμπόδιση οστικής απώλειας. Η ασθενής παραπέμφθηκε σε ψυχίατρο και γυναικολόγο γιατί η ίδια και η οικογένειά της είχαν πολλές ερωτήσεις σχετικά με τη γονιμότητα και την ταυτότητα φύλου της. Επειδή η ασθενής ήταν ανήσυχη για το πώς θα μπορέσει να αποκτήσει παιδιά ως ενήλικη, συζητήθηκαν οι επιλογές της υιοθεσίας και της εξωσωματικής γονιμοποίησης μέσω δωρεάς ωαρίων. Για τα επόμενα δύο μετεγχειρητικά χρόνια δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές. (Yüce et al. 2015)

5.4.2 Περίπτωση μητέρας & κόρης με καρυότυπο 45,X/46,Xr(X)

Σε δεκατετράχρονο κορίτσι με κοντό ανάστημα, απουσία δευτερευόντων χαρακτηριστικών φύλου και αμηνόρροια, αναφέρθηκε επίσης cubitus valgus, αυχενικό πτερύγιο και ευρύ στήθος. Η χρωμοσωμική ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία δύο κυτταρικών σειρών 45,X/46,Xr(X) και άμεσα ξεκίνησε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Κατά τη θεραπεία η ασθενής είχε κανονικούς εμμηνορροϊκούς κύκλους και στην ηλικία των 21 ετών βρέθηκε ότι είναι έγκυος. Στις 34 εβδομάδες κύησης εξαιτίας αποκόλλησης του πλακούντα οδηγήθηκε σε επείγουσα καισαρική τομή και απέκτησε ένα υγιές αγόρι με καρυότυπο 46,XY. Στην ηλικία των 24 ετών, ενώ ήταν ακόμα σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, πέτυχε ξανά εγκυμοσύνη η οποία όμως οδηγήθηκε σε αυτόματη αποβολή στις 12 εβδομάδες. Η ορμονική θεραπεία διακόπηκε. Σε follow-up μετά από τέσσερις μήνες βρέθηκε ξανά έγκυος στην 12^η εβδομάδα. Επειδή οι γυναίκες με χρωμοσώματα σε μορφή δακτυλίου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδιά με ποικιλία παραγώγων του αρχικού δακτυλίου λόγω της σχετικής αστάθειας των χρωμοσωμάτων αυτών τόσο στη μίτωση όσο και στη μείωση, αποφασίστηκε να γίνει χρωμοσωμικός έλεγχος μέσω αμνιοπαρακέντησης. Εντοπίστηκε καρυότυπος 45,X/46,Xr(X), η ασθενής επέλεξε να συνεχίσει την εγκυμοσύνη και γέννησε στις 42 εβδομάδες ένα υγιές κορίτσι. Σε ηλικία 27 ετών, άρχισε να εμφανίζει πρῶιμα σημάδια εμμηνόπαυσης, όπως ακανόνιστους κύκλους, ξαφνική αιμορραγία, εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις.

Η κόρη που κληρονόμησε ένα ακριβές αντίγραφο r(X) από τη μητέρα της, είχε φυσιολογικό βάρος και μήκος κατά τη γέννηση, το ηχοκαρδιογράφημα και το υπερηχογράφημα νεφρών ήταν φυσιολογικά. Μετά από έξι μήνες οι μετρήσεις συνέχιζαν να είναι φυσιολογικές και το βρέφος συνέχιζε να αναπτύσσεται φυσιολογικά. Κατά την κλινική εξέταση από ειδικούς, δεν ανιχνεύτηκε αυχενικό πτερύγιο και cubitus valgus όπως στη μητέρα, αλλά αποκαλύφθηκε χαμηλή πρόσφυση των μαλλιών στον αυχένα, προεξέχον μέτωπο, βλεφαρόπτωση στο αριστερό μάτι και μικρογναθία. Επίσης είχε φυσιολογικά γεννητικά όργανα, σπονδυλική στήλη και δέρμα. Σε επανεξέταση στους 30

μήνες συνέχιζε να έχει φυσιολογικές μετρήσεις: παρουσίαζε μέσο ύψος και βάρος για το γενικό πληθυσμό και βρισκόταν στο ανώτερο άκρο της αναπτυξιακής καμπύλης για τους ασθενείς με σύνδρομο Turner. (Blumenthal and Allanson 1997)

5.4.3 Περίπτωση ασθενούς με καρυτότυπο 45,X/47,XXX

Κορίτσι 5 ετών παρουσίασε καθυστέρηση στην ανάπτυξη και διαγνώστηκε με καρυτότυπο 45,X[52]/47,XXX[48]. Κατά την παιδική ηλικία δεν είχε συγκεκριμένο follow-up, μετέβη φυσιολογικά στην εφηβεία και είχε κανονικούς εμμήνους κύκλους. Παρουσιάστηκε στην Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» στην ηλικία των 21 ετών όπου βρέθηκε έγκυος στην 7^η εβδομάδα κύησης. Η αμνιοπαρακέντηση στην 16^η εβδομάδα κύησης αποκάλυψε καρυτότυπο 46,XX και δεν εντοπίστηκαν υπερηχογραφικά ευρήματα. Ο καρδιολογικός έλεγχος, που απαιτείται στις εγκύους με Turner και Turner-like σύνδρομο, δεν έδειξε καρδιαγγειακές ανωμαλίες ούτε ανησυχητικά σημεία σε κανένα από τα τρία τρίμηνα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, ακολουθήθηκε δεκαπενθήμερη παρακολούθηση. Η καισαρική τομή προγραμματίστηκε στις 38 εβδομάδες και οδήγησε στη γέννηση ενός υγιούς κοριτσιού βάρους 2630 g. (Mavridi et al. 2018)

Το κοινό σημείο των περιστατικών που περιεγράφηκαν είναι ότι ενώ το κοντό ανάστημα ήταν εμφανές από πολύ νωρίς, η διάγνωση καθυστέρησε ή δε λήφθηκε σοβαρά υπόψη με αποτέλεσμα να χαθεί το περιθώριο αύξησης του αναστήματος και η διαχείριση να ξεκινήσει αφού παρουσιάστηκαν συμπτώματα ωθητικής ανεπάρκειας. Γίνεται επίσης αντιληπτό πως στο σύνδρομο Turner και τις παραλλαγές του, η κάθε περίπτωση είναι μοναδική και έτσι πρέπει να είναι και η διαχείριση της. Ασθενείς με ελάχιστες πιθανότητες επίτευξης κύησης, αποκτούν υγιή παιδιά και ασθενείς με μικρό ποσοστό 45,X κυτταρικής σειράς μπορεί να εμφανίζουν κλασικό φαινότυπο Turner. Με έγκαιρη διάγνωση, συμβουλευτική, κατάλληλη θεραπεία και στενή παρακολούθηση, μπορούν οι ασθενείς να αυξήσουν σημαντικά το ύψος τους, να μεταβούν έγκαιρα στη φάση της εφηβείας, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις να διατηρήσουν τις επιλογές τους για αναπαραγωγή και να έχουν κανονικό προσδόκιμο ζωής.

5.5 ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

Οι σύμβουλοι που εργάζονται με άτομα, ζευγάρια ή οικογένειες που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο Turner, πρέπει να κατανοούν τη μοναδικότητα κάθε περίπτωσης και η θεραπευτική προσέγγιση να προσαρμόζεται κατάλληλα. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτοποίηση του συνδρόμου συμβεί προγεννητικά, ειδικοί σύμβουλοι παρέχουν ενημέρωση στους γονείς για την ποιότητα ζωής και τα πιθανά προβλήματα υγείας που θα αντιμετωπίζει το παιδί τους μετά τη γέννηση, καθώς και ψυχολογική υποστήριξη προκειμένου να αποφασίσουν οι ίδιοι αν θα συνεχίσουν τη κύηση. (Clark 2015)

Οι γονείς και κυρίως οι μητέρες φαίνεται να ανησυχούν ιδιαίτερα και να νιώθουν ενοχές για τον αργό τρόπο με τον οποίο αναπτύσσεται το παιδί τους μεταγεννητικά. (Culen et al. 2017) Για τον καθησυχασμό της οικογένειας μπορούν να συμβάλλουν τα διαγράμματα αύξησης τα οποία έχουν αναπτυχθεί ειδικά για κορίτσια με σύνδρομο Turner (Βλ. Εικόνα 5.1).

Τα παιδιά με κοντό ανάστημα που διαγιγνώσκονται με Turner στην παιδική ηλικία πρέπει να υποβληθούν σε μια πλήρη αρχική εξέταση και αξιολόγηση από παιδο-ενδοκρινολόγο, καρδιολόγο ειδικευμένο στις συγγενείς καρδιοπάθειες, γενετιστή, δερματολόγο, ακτινολόγο, ωτορινολαρυγγολόγο, νεφρολόγο, οφθαλμίατρο, ορθοπαιδικό χειρουργό, οδοντίατρο και αργότερα ορθοδοντικό, ψυχολόγο, εργοθεραπευτή και λογοθεραπευτή αν κριθεί απαραίτητο. Μετά την πρώτη αξιολόγηση της συνολικής εικόνας της ασθενούς, σχεδιάζεται ένα follow-up ανάλογα με τη βαρύτητα του φαινοτύπου, τη κατάσταση και τις ανάγκες της ασθενούς και της οικογένειας. (Bondy 2007)

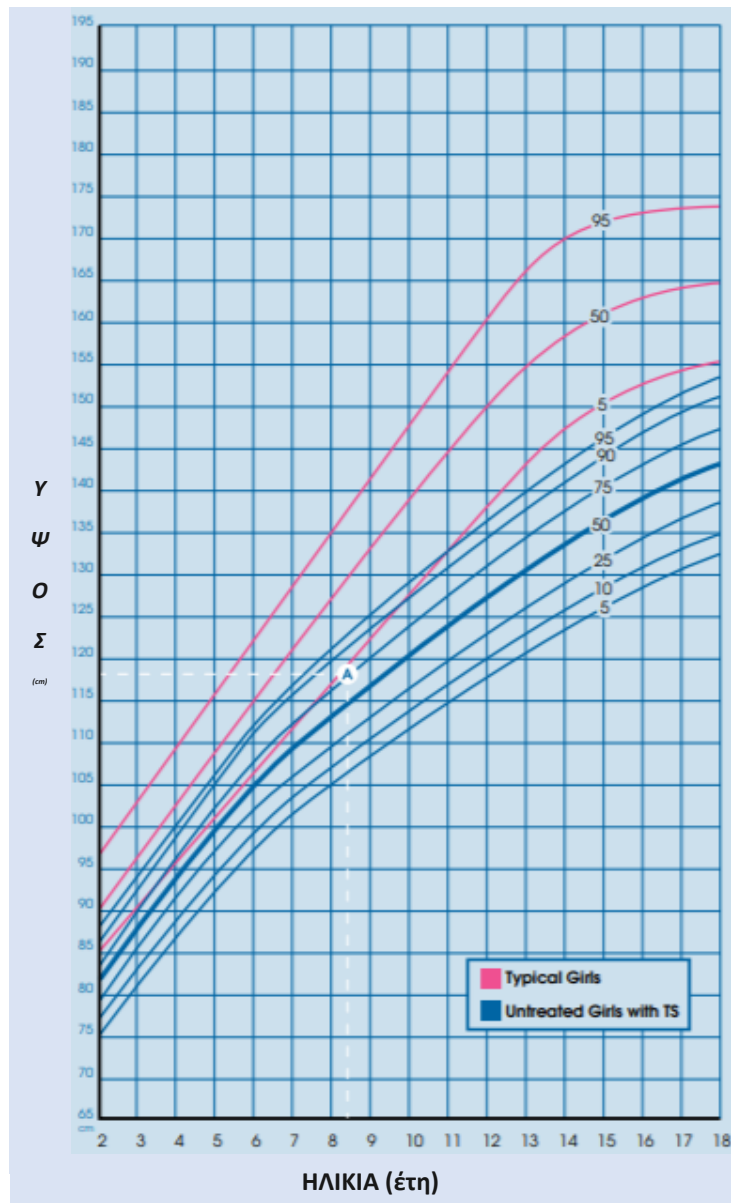
Συμβουλευτική θα πρέπει επίσης να παρέχεται στους γονείς όταν τίθεται το θέμα χορήγησης αυξητικής ορμόνης και αργότερα ορμονικής θεραπείας για την επαγωγή της εφηβείας. Θα πρέπει να γνωστοποιείται στους γονείς ότι η αυξητική ορμόνη θα επιτρέψει μια μέση αύξηση του ύψους κατά 7 cm και ότι έχει σπάνιες αλλά πιθανές παρενέργειες όπως κεφαλαλγίες, επιδείνωση σκολίωσης, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. (Culen et al. 2017) Εξαιτίας της χορήγησης αυξητικής ορμόνης και του χρονικού περιθωρίου που δίνεται ώστε να δράσει στο βέλτιστο, η επαγωγή της εφηβείας με τη χορήγηση οιστρογόνων καθυστερεί και το παιδί στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν εμφανίζει δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου και δεν περνάει στην εφηβεία την ίδια χρονική περίοδο με τους συνομηλίκους του. Αυτό οδηγεί το παιδί σε χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνικό άγχος, απομόνωση ακόμα και εκφοβισμό ή παρενόχληση από το σχολικό περιβάλλον του. Ο ειδικός που συμβουλευείται η οικογένεια την συγκεκριμένη περίοδο θα πρέπει να είναι σε θέση να διαχειριστεί τα άγχη των γονέων αλλά και τις ανεξάρτητες ανάγκες του εφήβου. (Clark 2015)

Η μετάβαση από την παιδιατρική στην ενήλικη υγειονομική περίθαλψη πρέπει να είναι σταδιακή και να ολοκληρώνεται έως τα 18 έτη, συνήθως με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης και στο τέλος της εφηβείας. Ξεκινώντας από τα 12 έτη, τη περίοδο δηλαδή που το κέντρο της προσοχής γίνεται η επαγωγή εφηβείας και όχι η αύξηση του ύψους, η έφηβος με σύνδρομο Turner πρέπει να ξεκινήσει να ενημερώνεται για την κατάσταση της και να μετατοπιστεί σταδιακά η ευθύνη και η φροντίδα από τον γονέα στην ίδια την ασθενή. Κατά τη μετάβαση αυτή, είναι η πιο κατάλληλη στιγμή για την ενημέρωση της ασθενούς για τους πιθανούς κινδύνους νοσηρότητας που φέρει λόγω του συνδρόμου και για την ανάγκη υιοθέτησης ενός υγιούς τρόπου ζωής με υγιεινές διατροφικές συνήθειες, άσκηση και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους. Ο παιδο-ενδοκρινολόγος σε συνεργασία με τον ενδοκρινολόγο ενηλίκων θα πρέπει να αναπτύξει ένα πλάνο για την εξασφάλιση τακτικής παρακολούθησης της ασθενούς ως ενήλικης πλέον. (Bondy 2007) Από την ηλικία των 16 ετών η παρακολούθηση και από ένα εξειδικευμένο γυναικολόγο κρίνεται απαραίτητη ώστε να

παρέχονται στις ασθενείς πληροφορίες σχετικά με τις τρέχουσες βέλτιστες πρακτικές στην θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και τις επιλογές εξωσωματικής γονιμοποίησης αλλά και υιοθεσίας. (Culen et al. 2017)

Αν και δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα επιτυχίας της μεθόδου, υποστηρίζεται ότι σε νεαρά κορίτσια που διαγιγνώσκονται με σύνδρομο Turner πρέπει άμεσα να προτείνεται και να συζητείται με την οικογένεια και την ασθενή, εάν βρίσκεται σε ηλικία που μπορεί να κατανοήσει και να αποφασίσει, η κρυσυντήρηση ωοθηκικού ιστού ή ωαρίων. Εξαιτίας της πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας που παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών, η μέθοδος ίσως είναι η μοναδική επιλογή διατήρησης της γονιμότητάς τους. (Jevc et al. 2019)

Ως ενήλικες οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται επίσης σε τακτικό έλεγχο όπως έχει καθοριστεί από τους ειδικούς και με βάση τη βαρύτητα του φαινοτύπου τους. (Bondy 2007) Οι γυναίκες με Turner και Turner-like που διαθέτουν μήτρα και με οποιοδήποτε τρόπο καταφέρουν να κυοφορήσουν, πρέπει να εξετάζονται στενά καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυρίως για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Για την αποφυγή καρδιαγγειακών επιπλοκών, κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχει ισχυρή σύσταση για μεταφορά ενός και μοναδικού εμβρύου. Εξαιτίας αυξημένου κινδύνου απόκτησης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία, συστήνεται προγεννητικός έλεγχος (ακόμα και προεμφυτευτικός εάν υπάρχει απόθεμα γονιμοποιημένων ωαρίων). (Gravholt et al. 2017)



Εικόνα 5.1: Πρότυπο Διάγραμμα Ύψους συναρτήσει Ηλικίας για κορίτσια 2-18 ετών με σύνδρομο Turner. Με μπλε απεικονίζονται τα κορίτσια με σύνδρομο Turner που δεν έχουν λάβει θεραπεία και με κόκκινο τα υγιή κορίτσια. Ανάκτηση και τροποποίηση από Rieser and Davenport (n.d.)

6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα μεγάλο ποσοστό, 10-50%, των παιδιών που παραπέμπονται από παιδίατρος σε παιδο-ενδοκρινολόγους δεν είναι στην πραγματικότητα κοντά και το πραγματικό τους ύψος είναι μεταξύ των χαμηλότερων φυσιολογικών ευρών μεταξύ -1 και -2 SDS. (Saengkaew et al. 2017) (Essaddam et al. 2020). Προκύπτει λοιπόν ότι είναι σημαντικό να μειωθεί ο αριθμός των παιδιών που παραπέμπονται λανθασμένα σε ειδικούς ενώ έχουν φυσιολογικό ανάστημα προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των άσκοπων διερευνήσεων και συνεπώς το κόστος των εξετάσεων και θεραπειών.

Σύμφωνα με έρευνα (Saengkaew et al. 2017), όταν το κοντό ανάστημα οφείλεται σε παθολογικό αίτιο είτε οι γονείς είτε ο παιδίατρος παρατηρούν την απόκλιση πιο σύντομα, γύρω στα 1,5 έτη, σε αντίθεση με τα παιδιά με μη παθολογικό κοντό ανάστημα που εντοπίζεται αργότερα, γύρω στα 4,5 έτη. Παρόλα αυτά, και στις δύο περιπτώσεις οι γονείς ζητούν βοήθεια γύρω στα 8 έτη, δηλαδή σχετικά αργοπορημένα για τα παιδιά που θα χρειαστούν χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Ο παιδίατρος οφείλει να είναι ιδιαίτερα προσεχτικός στην καταγραφή των μετρήσεων της αύξησης του παιδιού ώστε οποιαδήποτε παρέκκλιση από το αναμενόμενο να εντοπιστεί και να αντιμετωπιστεί άμεσα. Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνει στις ετήσιες συστάσεις που εκδίδει την τελευταία εικοσαετία να γίνεται παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη την βρεφική και παιδική ηλικία έως την ηλικία των 21 ετών. (American Academy of Pediatrics. Bright futures 2020)

Για την εκτίμηση του ρυθμού αύξησης, ακριβείς μετρήσεις κάθε 6 με 12 μήνες απαιτούνται ώστε από τη μια πλευρά, να μην υποβληθούν παιδιά άσκοπα σε μη απαραίτητη και δαπανηρή εργαστηριακή διερεύνηση και από την άλλη, μια αναπτυξιακή διαταραχή να μην παραμείνει αδιάγνωστη για πολύ καιρό. (Paradimitriou et al. 2012) Έχει επισημανθεί πολλές φορές πως η έγκαιρη παρέμβαση δίνει περισσότερες πιθανότητες στο παιδί να φτάσει το ύψος-στόχο.

Στις περιπτώσεις παθολογικού χαμηλού αναστήματος είναι πιθανό μετά από ένα εύρος κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων, σε ένα παιδί να μην προκύψει διάγνωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις τίθεται το θέμα για το πότε είναι ορθό και σε ποιες περιπτώσεις να ακολουθήσει κυτταρογενετική διερεύνηση. Δεδομένου ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ιδίως το σύνδρομο Turner και οι παραλλαγές του, όπως προέκυψε από μελέτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, αποτελούν μόλις το 1-5% των περιπτώσεων κοντού αναστήματος και γνωρίζοντας ότι η συχνότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας στα θήλα με αποκλειστικό χαρακτηριστικό το κοντό ανάστημα είναι χαμηλή, υπάρχει αμφισβήτηση σχετικά με το αν ένας καρυότυπος ρουτίνας θα οδηγήσει σε σημαντικό αριθμό μη απαραίτητων διαγνωστικών διαδικασιών ή αν τα οφέλη υπερτερούν καθώς μερικοί ασθενείς θα οδηγηθούν σε διάγνωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας που αλλιώς δεν θα έχει ανιχνευτεί. (Moreno-Garcia et al. 2005) Αντιλαμβάνεται κανείς την ανάγκη ανάπτυξης ενός ακριβούς προγράμματος διερεύνησης του χαμηλού αναστήματος που θα έχει επαρκή ειδικότητα (specificity) ώστε να

αποφεύγει την αναφορά υγιών ατόμων και επαρκή ευαισθησία (sensitivity) ώστε να ταυτοποιεί τις αναπτυξιακές διαταραχές. (Polidori et al. 2020)

Ο καρυότυπος προτείνεται συνήθως σε θήλεα με κοντό ανάστημα, συμμετρικό για το πάνω και κάτω μέρος του σώματος, στα οποία έχουν προηγηθεί κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις και δεν έχει εντοπιστεί αιτία του κοντού αναστήματος. Το πρόβλημα αρχίζει από το γεγονός ότι ενώ είναι εύκολο να συστηθεί καρυότυπος σε ένα κορίτσι με χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner, Down ή άλλου καλά χαρακτηρισμένου συνδρόμου, σε ένα κορίτσι ή αγόρι με μοναδικό χαρακτηριστικό το κοντό ανάστημα πιθανώς να μην είναι πληροφοριακός. Γενικά συστήνεται κάθε κορίτσι με ανεξήγητο ύψος χαμηλότερο από 2 και κυρίως 3 SDS από τη μέση τιμή για την ηλικία του, να ελέγχεται για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η ανίχνευση αυξημένων επιπέδων ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) αποτελεί μια ακόμη ένδειξη για τη διεξαγωγή καρυοτύπου. (Barstow and Rerucha 2015) Συστήνεται επίσης κυτταρογενετική διερεύνηση σε φαινοτυπικά υγιείς άρρενες με ανάστημα χαμηλό, βάσει του ύψους των ατόμων της οικογένειάς του, για τους οποίους δεν έχει προηγηθεί άλλη διάγνωση, καθώς και σε εκείνους που παρουσιάζουν επιπλέον αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα. (Richter-Unruh et al. 2004)

Το σύνδρομο Turner και οι παραλλαγές του είναι με διαφορά οι κύριες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εντοπίζονται σε άτομα με κοντό ανάστημα αλλά κατά τ' άλλα φαινοτυπικά υγιή. Οι διάφοροι καρυότυποι που περιλαμβάνουν ποικίλες ανωμαλίες στο χρωμόσωμα X δεν είναι ενδεικτικοί συγκεκριμένου φαινοτύπου και έτσι δύο άτομα με την ίδια χρωμοσωμική ανωμαλία μπορεί να παρουσιάζουν φαινοτυπική ετερογένεια. Έπειτα ο μωσαϊκισμός που παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις έρχεται να προσθέσει δυσκολία και στην πρόβλεψη του φαινοτύπου. Στις έφηβες η διάγνωση αν και αργοπορημένη ίσως είναι πιο προφανής από ότι στα νεαρά κορίτσια, καθώς ένδειξη αποτελούν επίσης η καθυστερημένη εμμηναρχή ή η πρωτογενής ή δευτερογενής ωοθηκική ανεπάρκεια. Με την έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου στα κορίτσια, επιτυγχάνεται πρώιμη επέμβαση και διαχείριση προκειμένου να αντιμετωπιστεί το κοντό ανάστημα, να φτάσουν οι ασθενείς τους κανονικούς ρυθμούς αύξησης και το ύψος-στόχο και να περάσουν έγκαιρα στην εφηβεία μέσω θεραπειών αυξητικής ορμόνης και ορμονικής υποκατάστασης αντίστοιχα. Επίσης με την οριστική διάγνωση η οικογένεια λαμβάνει την κατάλληλη γενετική συμβουλευτική ώστε να υπάρξει άμεση ιατροφαρμακευτική περίθαλψη του/της ασθενούς. Με τη συμβουλευτική, πέρα από τη γνωστοποίηση των κινδύνων στον ασθενή, παρέχονται πληροφορίες για τις επιλογές αναπαραγωγής.

Εν κατακλείδι, η παρούσα διπλωματική εργασία, βασιζόμενη σε βιβλιογραφικές πηγές, εστίασε στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες που βρίσκονται πίσω από ένα μικρό ποσοστό παιδιών με κοντό ανάστημα. Προέκυψε πως το σύνδρομο Turner και οι παραλλαγές του, αλλά κυρίως η μονοσωμία 45,X είναι η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία που ανιχνεύεται σε κοντά κορίτσια. Για τα αγόρια με

κοντό ανάστημα πολύ πιο σπάνια η αιτία έχει χρωμοσωμική βάση και η χρησιμότητα του καρυοτύπου θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε αδιάγνωστη περίπτωση. Έως τώρα οι μελέτες συνηγορούν ότι για τη διερεύνηση των παιδιών με πραγματικά κοντό ανάστημα, συνιστάται πλήρης κλινική εξέταση με αναλυτικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου για ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, γενετικές εξετάσεις για επιβεβαίωση υποπτευόμενου συνδρόμου και τελικώς κυτταρογενετική διερεύνηση. Με την έγκαιρη διάγνωση και ιατροφαρμακευτική παρέμβαση, το παιδί με κοντό ανάστημα και Turner ή Turner-like σύνδρομο μπορεί να κατορθώσει αρχικά κανονικούς ρυθμούς αύξησης και ως ενήλικας να έχει μια φυσιολογική ζωή με εφικτή σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και την αναπαραγωγή.

7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adam, M. P., & Manning, M. A. (2020). The Genetics of Turner Syndrome. In P. Y. Fechner (Ed.), *Turner Syndrome*. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34150-3_2
- Akbas, E., Altintas, Z. M., Celik, S. K., Dilek, U. K., Delibas, A., Ozen, S., et al. (2012). Rare Types of Turner Syndrome: Clinical Presentation and Cytogenetics in Five Cases. *Laboratory Medicine*, 43(5), 197–204. <https://doi.org/10.1309/LMEZQXK85CDP4HYN>
- Al Alwan, I., Khadora, M., & Amir, I. (2014). Turner Syndrome Genotype and Phenotype and Their Effect on Presenting Features and Timing of Diagnosis. *International Journal of Health Sciences*, 8(2), 195–202. <https://doi.org/10.12816/0006086>
- American Academy of Pediatrics. Bright futures. (2020). Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. *Pediatrics*, 145(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0013>
- American Academy of Pediatrics. Pediatric Endocrine Society. (2020). Short Stature: A Guide for Families. <https://pedsendo.org/patient-resource/short-stature/>. Accessed 25 October 2020
- American College of Medical Genetics. (2018). Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Standards-Guidelines-Cytogenetics.pdf>. Accessed 18 December 2020
- Bakalov, V. K., Shawker, T., Cenicerros, I., & Bondy, C. A. (2007). Uterine development in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*, 151(5), 528–531.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.031>
- Barstow, C., & Rerucha, C. (2015). Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *American Family Physician*, 92(1), 43–50. <https://www.aafp.org/afp/2015/0701/afp20150701p43.pdf>. Accessed 7 December 2020
- Birkebaek, N. H., Crüger, D., Hansen, J., Nielsen, J., & Bruun-Petersen, G. (2002). Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clinical genetics*, 61(1), 35–39. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610107.x>
- Blumenthal, A. L., & Allanson, J. E. (1997). Turner syndrome in a mother and daughter: r(X) and fertility. *Clinical Genetics*, 52(3), 187–191. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1997.tb02543.x>
- Bondy, C. A. (2007). Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(1), 10–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1374>
- Cameron-Pimblett, A., la Rosa, C., King, T. F. J., Davies, M. C., & Conway, G. S. (2017). The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clinical Endocrinology*, 87(5), 532–538. <https://doi.org/10.1111/cen.13394>
- Ćatović, A. (2005). Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 5(3), 54–58. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2005.3271>
- Chaput, B., Chavoïn, J. P., Lopez, R., Meresse, T., Nadon, F., Herlin, C., et al. (2013). The “Posterior Cervical Lift.” *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 1(6), e46–e46. <https://doi.org/10.1097/GOX.0b013e3182a8c597>

- Clark, A. A. (2015). Turner Syndrome: Addressing How Misconceptions Overshadow Opportunities for a “Normal” Life. *In Ideas and research you can use: VISTAS 2015*. https://www.counseling.org/knowledge-center/vistas/by-year2/vistas-2015/docs/default-source/vistas/article_29515c21f16116603abcacff0000bee5e7. Accessed 4 January 2021
- Cuesta Hernández, M., Rueda Valencia, M. E., Pérez Rodríguez, O., & López de Lara, D. (2015). Isocromosomas X: diagnóstico tardío de síndrome de Turner. *Anales de Pediatría*, 82(1), e131–e134. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.02.020>
- Culen, C., Ertl, D.-A., Schubert, K., Bartha-Doering, L., & Haeusler, G. (2017). Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. *Endocrine Connections*, 6(4), R39–R51. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0036>
- D'Ambrosio, F., Chan, J. T., Aslam, H., Aguirre Castaneda, R., De Simone, L., & Shad, Z. (2019). Turner syndrome due to Xp22.33 deletion with preserved gonadal function: case report. *Oxford medical case reports*, 2019(5), omz028. <https://doi.org/10.1093/omcr/omz028>
- Doeker, B., Hauffa, B., & Andler, W. (1999). Psychosozialer Kleinwuchs maskiert als Wachstumshormonmangel. *Klinische Pädiatrie*, 211(05), 394–398. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1043818>
- Elsheikh, M., Dunger, D. B., Conway, G. S., & Wass, J. A. H. (2002). Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews*, 23(1), 120–140. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0457>
- Emery, A., Mueller, B., & Young, I. (2001). *Emery's Elements of Medical Genetics* (14th ed.).
- Esposito, C., Escolino, M., Bagnara, V., Eckoldt-Wolke, F., Baglaj, M., Saxena, A., et al. (2015). Risk of Malignancy and Need for Surgery in Pediatric Patients with Morris or Y-chromosome Turner Syndrome: A Multicenter Survey. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 28(5), 333–336. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2014.09.015>
- Essaddam, L., Kallali, W., Cherifi, E., Guedri, R., Mattoussi, N., Fitouri, Z., & ben Becher, S. (2020). Characteristics and etiologies of short stature in children: Experience of an endocrine clinic in a Tunisian tertiary care hospital. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 7(2), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.07.005>
- Folsom, L. J., & Fuqua, J. S. (2015). Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(4), 723–737. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.07.004>
- Gago, L. A., & Ginsburg, K. A. (2004). Premature Ovarian Failure. In L. Martini (Ed.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Vol. 2, pp. 65–72). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-475570-4/01066-0>
- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., et al. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 177(3), G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>
- Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019, October 1). Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>

- Gürsoy, S., & Erçal, D. (2017). Turner Syndrome and Its Variants. *The Journal of Pediatric Research*, 171–175. <https://doi.org/10.4274/jpr.35744>
- Hagen, C. P., Main, K. M., Kjaergaard, S., & Juul, A. (2010). FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Human Reproduction*, 25(12), 3134–3141. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq291>
- Hagman, A., Loft, A., Wennerholm, U.-B., Pinborg, A., Bergh, C., Aittomaki, K., et al. (2013). Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Human Reproduction*, 28(6), 1598–1609. <https://doi.org/10.1093/humrep/det082>
- Held, K. R., Kerber, S., Kaminsky, E., Singh, S., Goetz, P., Seemanova, E., & Goedde, H. W. (1992). Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Human Genetics*, 88(3), 288–294. <https://doi.org/10.1007/BF00197261>
- Homer, L., le Martelot, M.-T., Morel, F., Amice, V., Kerlan, V., Collet, M., & de Braekeleer, M. (2010). 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. *European Journal of Endocrinology*, 162(3), 617–623. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0750>
- Hook, E. B., & Warburton, D. (1983). 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. *Human Genetics*, 64, 24–27. <https://doi.org/10.1007/BF00289473>
- Huang, B., Thangavelu, M., Bhatt, S., J. Sandlin, C., & Wang, S. (2002). Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenatal Diagnosis*, 22(2), 105–110. <https://doi.org/10.1002/pd.242>
- Iqbal U, Mehmood S, Faisal M, & Hasnain S. (2007). Chromosomal Analysis of Girls with Short Stature and Puberty Failure. *Trends in Medical Research*, 2(4), 204–207. <https://doi.org/10.3923/tmr.2007.204.207>
- Jee, Y. H., Andrade, A. C., Baron, J., & Nilsson, O. (2017). Genetics of Short Stature. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(2), 259–281. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.001>
- Jelenkovic, A., Sund, R., Hur, Y. M., Yokoyama, Y., Hjelmborg, J. V. B., Möller, S., et al. (2016). Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. *Scientific Reports*, 6(28496). <https://doi.org/10.1038/srep28496>
- Jeve, Y. B., Gelbaya, T., & Fatum, M. (2019). Time to consider ovarian tissue cryopreservation for girls with Turner's syndrome: an opinion paper. *Human Reproduction Open*, 2019(3). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz016>
- Kaur, A., & Phadke, S. R. (2012). Analysis of short stature cases referred for genetic evaluation. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(12), 1597–1600. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0732-x>
- Kesler, S. R. (2007). Turner Syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16(3), 709–722. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.02.004>

- Leppig, K. A., Sybert, V. P., Ross, J. L., Cunniff, C., Trejo, T., Raskind, W. H., & Disteche, C. M. (2004). Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. *American Journal of Medical Genetics*, 128A(3), 276–284. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30002>
- Lindsay, R., Feldkamp, M., Harris, D., Robertson, J., & Rallison, M. (1994). Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of Pediatrics*, 125(1), 29–35. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70117-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70117-2)
- Loriaux, D. L. (2016). *A Biographical History of Endocrinology*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119205791>
- Lyon, M. F. (1961). Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*, 190(4773), 372–373. <https://doi.org/10.1038/190372a0>
- Maghnie, M., Labarta, J. I., Koledova, E., & Rohrer, T. R. (2018). Short Stature Diagnosis and Referral. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00374>
- Mahan, J. D., Warady, B. A., Fielder, P., Gipson, D. S., Greenbaum, L., Juarez-Congelosi, M. D., et al. (2006). Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: A consensus statement. In *Pediatric Nephrology*, 21, 917–930. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0020-y>
- Mavridi, A., Ntali, G., Theodora, M., Stamatelopoulos, K., & Michala, L. (2018). A Spontaneous Pregnancy in a Patient with Turner Syndrome with 45,X/47,XXX Mosaicism: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 31(6), 651–654. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.07.005>
- Mazumdar, S. (2018). Genetics. In *Surgical Anatomy: A Student's Manual*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. https://doi.org/10.5005/jp/books/14241_9
- Mehlman, C. T., & Ain, M. C. (2015). Evaluation of the Child with Short Stature. *Orthopedic Clinics of North America*, 46(4), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.06.006>
- Moreno-Garcia, M., Fernandez-Martinez, F. J., & Miranda, E. B. (2005). Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatrics International*, 47(5), 546–549. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02120.x>
- National Human Genome Research Institute. (n.d.). Talking Glossary of Genetic Terms: Karyotype. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Karyotype>. Accessed 8 January 2021
- Papadimitriou, A., Douros, K., Papadimitriou, D. T., Kleanthous, K., Karapanou, O., & Fretzayas, A. (2012). Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(3), 263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02256.x>
- Periquito, I., Carrusca, C., Morgado, J., Robalo, B., Pereira, C., & de Lurdes Sampaio, M. (2016). Familial Turner syndrome: the importance of information. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(5), 617–620. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0277>
- Plachy, L., Strakova, V., Elblova, L., Obermannova, B., Kolouskova, S., Snajderova, M., et al. (2019). High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4273–4281. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02288>

- Polidori, N., Castorani, V., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2020, June 1). Deciphering short stature in children. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. Korean society of pediatric endocrinology. <https://doi.org/10.6065/apem.2040064.032>
- Rabbani, M. W., Khan, W. I., Afzal, A. B., & Rabbani, W. (2013). Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(1), 53–57. <https://doi.org/10.12669/pjms.291.2688>
- Rappold, G. A., Fukami, M., Niesler, B., Schiller, S., Zumkeller, W., Bettendorf, M., et al. (2002). Deletions of the Homeobox Gene SHOX (Short Stature Homeobox) are an Important Cause of Growth Failure in Children with Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3), 1402–1406. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8328>
- Richmond, E., & Rogol, A. D. (2020). Testing for growth hormone deficiency in children. *Growth Hormone and IGF Research*, 50, 57–60. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.12.002>
- Richter-Unruh, A., Knauer-Fischer, S., Kaspers, S., Albrecht, B., Gillessen-Kaesbach, G., & Hauffa, B. P. (2004). Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *European Journal of Pediatrics*, 163, 251–256. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1406-0>
- Rieser, P., & Davenport, M. (n.d.). *Turner Syndrome: A Guide for Families*. Turner Syndrome Society of the United States. <https://www.turnersyndrome.org/guidelines-and-checklists>. Accessed 4 January 2021
- Rogol, A. D., & Hayden, G. F. (2014). Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 164(5), S1–S14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.027>
- Saengkaew, T., McNeil, E., & Jaruratanasirikul, S. (2017). Etiologies of short stature in a pediatric endocrine clinic in Southern Thailand. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(12), 1265–1270. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0205>
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2008). Mortality in Women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(12), 4735–4742. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1049>
- Seaver, L. H., & Irons, M. (2009). ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature. *Genetics in Medicine*. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a7e8f8>
- Shankar Kanakatti, R., & Backeljauw, P. F. (2018). Current best practice in the management of Turner syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9(1), 33–40. <https://doi.org/10.1177/2042018817746291>
- Şiklar, Z., & Berberoğlu, M. (2014). Syndromic disorders with short stature. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1149>
- Silberbach, M., Roos-Hesselink, J., Andersen, N., Braverman, A., Brown, N., Collins, R., et al. (2018). Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and precision medicine*. 11(e000048). <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000048>
- Song, K. C., Jin, S. L., Kwon, A. R., Chae, H. W., Ahn, J. M., Kim, D. H., & Kim, H.-S. (2015). Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature. *Annals of*

- Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 20(1), 34–39.
<https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.1.34>
- Sybert, V. P., & McCauley, E. (2004). Turner's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351(12), 1227–1238. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030360>
- Temtamy, S. A., Ghali, I., Salam, M. A., Hussein, F. H., Ezz, E. H. A. A., & Salah, N. (1992). Karyotype/phenotype correlation in females with short stature. *Clinical Genetics*, 41(3), 147–151. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1992.tb03652.x>
- Tobias, E. S., Connor, J. M., & Ferguson-Smith, M. A. (1993). *Essential Medical Genetics* (6th ed.). Blackwell Scientific Publications, London.
- Tosson, H., Rose, S. R., & Gartner, L. A. (2012). Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *European Journal of Pediatrics*, 171(3), 521–529. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1600-9>
- Voss, L. D., Mulligan, J., Betts, P. R., & Wilkin, T. J. (1992). Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. *BMJ*, 305(6866), 1400–1402. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6866.1400>
- Wainschtein, P., Jain, D. P., Yengo, L., Zheng, Z., Cupples, L. A., Shadyab, A. H., et al. (2019). Recovery of trait heritability from whole genome sequence data. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/588020>
- Wiktor, A. E., Bender, G., & van Dyke, D. L. (2009). Identification of sex chromosome mosaicism: Is analysis of 20 metaphase cells sufficient? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A(2), 257–259. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32625>
- Wit, J. M., Clayton, P. E., Rogol, A. D., Savage, M. O., Saenger, P. H., & Cohen, P. (2008). Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone & IGF Research*, 18(2), 89–110. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2007.11.004>
- Wolff, D. J., van Dyke, D. L., & Powell, C. M. (2010). Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in Medicine*, 12(1), 52–55. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181c684b2>
- Wood, A. R., Esko, T., Yang, J., Vedantam, S., Pers, T. H., Gustafsson, S., et al. (2014). Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nature Genetics*, 46, 1173–1186. <https://doi.org/10.1038/ng.3097>
- World Health Organization. (2007). Growth reference data for 5-19 years: 2007 WHO Reference. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/height-for-age>. Accessed 20 October 2020
- World Health Organization. (n.d.). WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS): WHO Child Growth Standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>. Accessed 20 October 2020
- Yüce, Ö., Döğler, E., Çelik, N., Emeksiz, H. C., Çamurdan, M. O., Bideci, A., & Cinaz, P. (2015). Gonadoblastoma with Dysgerminoma in a Phenotypically Turner-Like Girl with 45,X/46,XY Karyotype. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 7(4), 336–339. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2022>
- Zinn, A. R., & Ross, J. L. (2001). Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). *Seminars in reproductive medicine*, 19(2), 141–146. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15394>

Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής. (2016).
Βιβλίο Υγείας Παιδιού. <http://ygeiapediou-ich.gr/vivliario-ygeias-paidiou>. Accessed 4
December 2020