

## تأخیر در تشخیص سندروم ترنر: معضلی در درمان کوتاهی قد مبتلایان

دکتر رحیم وکیلی<sup>۱</sup>

### خلاصه

این مطالعه به منظور بررسی متوسط سن تشخیص، تظاهرات بالینی و کاریوتیپ بیماران مبتلا به سندروم ترنر انجام شده است. پرونده پزشکی ۴۰ بیمار با تشخیص نهایی سندروم ترنر در مدت ۷ سال در مرکز غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا (ع) مشهد مورد بررسی قرار گرفت. هر چند لنف ادم کلید تشخیص بیماری در دوره نوزادی است ولی در هیچکدام از بیماران مورد مطالعه در دوره نوزادی و شیرخوارگی بیماری تشخیص داده نشده بود. متوسط سن تشخیص بیماران در این مطالعه ۱۳/۴ سال به دست آمد. علت اصلی مراجعه بیماران مذکور کوتاهی قد بود و در ۱۴ نفر آنها تأخیر بلوغ نیز وجود داشت. نتیجه کشت کروموزومی در ۵۰٪ موارد به صورت 45X در ۲۲/۵٪ حالت موزائیسیم و در ۱۵٪ ایزوکروموزوم گزارش شده بود. ناهنجاری های نادرتر در ۱۲/۵٪ موارد وجود داشت. تشخیص دیر هنگام سندروم ترنر سبب اختلال در درمان کوتاهی قد بیماران می گردد. در معاینه فیزیکی دختران در دوره نوزادی توصیه می شود که به ادم پشت دست و پا، وجود بالشتک در پشت گردن و در سنین بالاتر به علایم بالینی نظیر کوتاهی قد، گردن کوتاه، پره گردنی، خط رویش مو پایین تر از معمول در ناحیه پس سری، خال های متعدد پوستی و .... توجه شده و به محض شک بالینی کشت کروموزومی درخواست گردد.

واژه های کلیدی: سندروم ترنر، کوتاهی قد، درمان با هورمون رشد

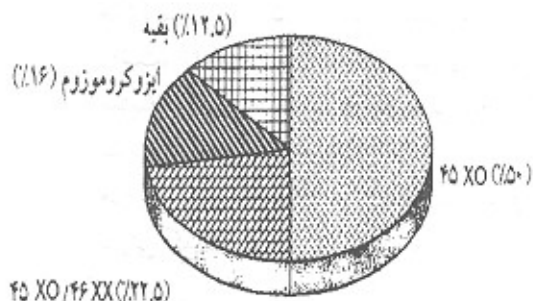
۱- دانشیار بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مشهد

## مقدمه

بیمار کمتر از صدک ۳ منحنی های استاندارد رشد برای دختران بوده است. همچنین تأخیر بلوغ به عدم بروز صفات ثانویه جنسی بعد از ۱۳ سالگی اطلاق شده است. از فرمول های رایج آمار توصیفی و آزمون های کای مربع برای تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شده و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

## نتایج

در مدت انجام این مطالعه ۴۰ بیمار با تشخیص نهایی سندروم ترنر پذیرش شده بودند. تمام بیماران با شکایت اولیه اختلال رشد و کوتاهی قد ارجاع داده شده بودند. همچنین در ۱۴ مورد تأخیر بلوغ و عدم بروز صفات ثانویه جنسی نیز به عنوان شکایت اولیه مطرح بود. متوسط سن تشخیص نهایی در بیماران مورد بررسی ۱۳/۴ سال به دست آمد و هیچکدام از بیماران در دوره نوزادی و شیرخوارگی بیماری آنها تشخیص داده نشده بود. نتیجه کشت کروموزومی در ۵۰٪ موارد 45XO و ۲۲/۵٪ موارد موزائیسیم 45XO/46XX و در ۱۵٪ موارد به صورت ایزوکروموزوم بود (شکل ۱). کوبیتوس والگوس در ۶۲/۵٪، خط رویش مو پایین تر از معمول در ناحیه پشت سر در ۵۷/۵٪، خال های متعدد پوستی در ۵۵٪ و گردن کوتاه در ۵۲/۵٪ موارد دیده شد. هیپوتیروئیدیسیم در ۷ مورد از بیماران مشخص شده بود و هیچکدام از بیماران هیپرگلیسمی نداشتند.



نمودار ۱: نتیجه کشت کروموزومی در ۴۰ بیمار مبتلا به سندروم ترنر

سندروم ترنر یکی از اختلالات شایع کروموزومی است و شیوع آن ۱ در ۲۵۰۰ نوزاد دختر زنده متولد شده می باشد. دختران مبتلا به سندروم ترنر یا یک کروموزوم X ندارند و یا ساختمان یکی از کروموزوم هایشان غیر طبیعی است. این نقص کروموزومی سبب بروز کوتاهی قد، نارسایی تخمدان و ناهنجاری های قلبی عروقی و ... می گردد. برخلاف سایر ناهنجاری های کروموزومی معمولاً طول عمر و هوش بیماران مبتلا به سندروم ترنر طبیعی است. از این رو توصیه می شود که بیماران به موقع تشخیص داده شده و تحت درمان قرار گیرند. مطالعات متعددی در زمینه رشد مبتلایان به سندروم ترنر با یا بدون درمان انجام شده است و امروزه بر تشخیص هر چه زودتر و شروع اقدامات درمانی به منظور بهبود افزایش قد نهایی تأکید می شود (۱۲، ۱۳)، هر چند شروع اقدامات درمانی بعد از ۱۰ سالگی نیز اثر چشمگیری در بهبود قد نهایی می تواند داشته باشد (۱۴). در این مطالعه اطلاعات جمع آوری شده از پرونده ۴۰ بیمار که در مدت ۷ سال در بخش اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مشهد تشخیص داده شده اند، گزارش می شود. هدف این مطالعه تعیین شیوع علائم بالینی و پاراکلینیکی و همچنین تعیین متوسط سن تشخیص بیماران بوده است. این مقاله اولین گزارش سری بیماران مبتلا به سندروم ترنر از ایران می باشد.

## روش بررسی

این مطالعه تجزیه آینده نگر اطلاعات جمع آوری شده از پرونده بیماران پذیرش شده در بخش غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا (ع) در مشهد است که در فاصله فروردین ماه سال ۱۳۷۴ لغایت اسفند ماه سال ۱۳۸۰ با تشخیص نهایی سندروم ترنر مرخص شده اند. شکایت اصلی هنگام مراجعه، علائم بالینی و آزمایشگاهی و نتیجه کشت کروموزومی بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. آزمایش های هورمونی به روش رادیوایمونوآسی و با کیت های تجاری انجام و برای تشخیص نهایی از کشت کروموزومی لئوسیت های خون محیطی استفاده شده است. در این مطالعه کوتاهی قد و کمبود وزن به مواردی اطلاق شده است که قد و وزن

## بحث

سندروم ترنر یکی از اختلالات شایع کروموزومی در انسان بوده و از هر ۲۵۰۰ نوزاد دختر یک نفر مبتلا به این سندروم است. شیوع آن در دوران جنینی به مراتب بیشتر است و حدس زده می شود که ۹۹٪ جنین های مبتلا در سه ماهه اول حاملگی سقط می شوند (۱۰،۷). بر خلاف سایر ناهنجاری های کروموزومی، مبتلایان به سندروم ترنر معمولاً طول عمر و هوش طبیعی دارند (۱۰). از این رو با تشخیص به موقع بیماران می توان به افزایش رشد قدی بیماران کمک نمود. در واقع کوتاهی قد شایع ترین تابلوی بالینی سندروم ترنر بوده و در تمام مبتلایان دیده می شود و بدون درمان قد نهایی کمتر از ۱۴۴ سانتیمتر خواهد بود (۹،۷). در واقع اعتقاد بر این است که قد دختران مبتلا به سندروم ترنر ۲۰ سانتیمتر کوتاهتر از قد واقعی و نهایی آنها خواهد بود که با درمان مناسب می توان ۱۵ سانتیمتر از آن را جبران نمود (۱۵).

علت کوتاهی قد در سندروم ترنر به درستی شناخته نشده است و نظریه های متعددی برای آن بیان شده است. بعضی از محققین اختلال رشد را نتیجه ازدیاد فشار بافت های بدن در زندگی داخل رحمی در اثر اختلال درناژلنفاتیک و مختل شدن فعالیت ژن های خاص رشد می دانند (۴). لبل (Lebl) و همکاران در مطالعه ای که بر روی ۷۸ دختر مبتلا به سندروم ترنر انجام داده اند مقاومت به سوماتومدین ها (IGF1) را به عنوان عامل اختلال رشد مطرح کرده اند. در مطالعه مذکور میزان IGF1 در بیمارانی که درمان نشده بودند پایین تر از حد طبیعی بود؛ اما در بیمارانی که هورمون رشد تنها و یا همراه استروژن دریافت کرده بودند میزان آن به صورت مداوم بالاتر از مقادیر فیزیولوژیک رسیده است (۵). علت دیگر کوتاهی قد در این بیماران نداشتن جهش رشدی هنگام بلوغ در اثر کمبود استروئیدهای جنسی است هر چند در مطالعه ای که در آرژانتین بر روی ۱۸۷ بیمار انجام شده است یک جهش خفیف رشدی در بعضی از مبتلایان در سال های بلوغ دیده شده است (۶).

صرف نظر از عامل اختلال رشد، در دو دهه گذشته از درمان های گوناگونی برای بهبود وضعیت رشد مبتلایان به سندروم ترنر پیشنهاد شده است. در یک مطالعه چند مرکزی و آینده نگر ۷۰ دختر مبتلا به سندروم ترنر تحت

درمان با هورمون رشد به صورت تنها یا همراه با اوکساندرولون قرار گرفته اند. نتایج این مطالعه بیانگر اثرات مفید هورمون رشد بر قد نهایی مبتلایان به سندروم ترنر بوده است (۱۱). افزودن اوکساندرولون در بعضی موارد اثرات مفیدی داشته است. در مطالعه ای که توسط استانک (Stahnke) و همکاران بر روی ۹۱ بیمار مبتلا به سندروم ترنر انجام شده است؛ استفاده هم زمان از هورمون رشد و اوکساندرولون تأثیر چشمگیری بر بهبود قد نهایی بیماران داشته است و آنها استفاده از این ترکیب را توصیه کرده اند (۱۴). اما در مطالعات دیگر این مسأله تأیید نشده است و افزودن استروژن به هورمون رشد نیز تأثیری بر روی قد نهایی نداشته است (۲). نکته مهم، تشخیص زودرس بیماران به امید درمان و رساندن قد، بیماران به ۱۵۰ سانتیمتر است.

متأسفانه در مطالعه حاضر متوسط سن تشخیص بیماران ۱۳/۴ سال بود و هیچکدام از بیماران در دوره نوزادی و شیرخوارگی تشخیص داده نشده بودند. بالا بودن سن تشخیص، اقدامات درمانی برای بهبود قد نهایی را با مشکل مواجه می کند. در مطالعه ای که در بلژیک انجام شده است ۱۵٪ بیماران در دوران شیرخوارگی، ۸٪ تا چهار سالگی و بقیه بیماران در اواسط تا اواخر دوران کودکی تشخیص داده شده بودند (۸).

در یک مطالعه دیگر که بر روی ۸۱ دختر مبتلا به سندروم ترنر انجام شده است متوسط سن تشخیص بیماران ۴/۲ سال بود است و ۱۱٪ موارد در داخل رحم، ۴۰٪ در شیرخوارگی و ۳۰٪ در کودکی و ۱۹٪ در سن ۱۸-۱۲ سالگی تشخیص داده شده اند (۱۳). بیمارانی که کاریوتیپ 45XO دارند با متوسط سنی ۲/۶ سال و سایر کاریوتیپ ها با متوسط سنی ۶ سال تشخیص داده شده بودند. سن تشخیص بیماران مورد مطالعه ما به صورت بارزی با مطالعات مشابه اختلاف دارد ( $P < 0.001$ ). در مطالعه حاضر بیمارانی که کاریوتیپ موزائیسیم داشتند در سن بالاتری تشخیص داده شده بودند ولی تفاوت آن از نظر آماری با اهمیت نبود ( $P = 0.1$ ). وجود ادم در پشت دست و پا کلید تشخیصی در دوره نوزادی است ولی در هیچکدام از بیماران مورد مطالعه مورد توجه قرار نگرفته بود. به منظور تشخیص هر چه زودتر بیماران توصیه شده است که در هر دختر با کوتاهی قد، ادم دست

و پا و گردن پره دار، کشت کروموزومی درخواست گردد. راهنمای بیماریابی و تشخیص مبتلایان به سندروم ترنر در زیر آمده است (۱۳):

درخواست کشت کروموزومی برای هر دختری که یک یا چند علامت زیر را داشته باشد:

- کوتاهی قد غیر قابل توجه

- گردن پره دار

- تورم پشت دست و پا

- کوآرکتاسیون آنورت

- تأخیر بلوغ

درخواست کشت کروموزومی برای هر دختری که دو یا بیشتر از علائم زیر را داشته باشد:

- دیسپلازی ناخن

- سقف کام بلند

- متاکارب چهارم کوتاه

- استراییسم

کاریوتیپ بیماران مورد بررسی در مطالعه حاضر ۵۰٪ 45XO بود. در سایر مطالعات انجام شده این کاریوتیپ ۵۴ و ۵۴/۶٪ گزارش شده است (۱۳،۷). حالت ایزوکروموزوم 46Xi(Xq) در ۱۵٪ بیماران مورد مطالعه ما وجود داشت و در سایر مطالعات نیز شیوع این کاریوتیپ ۱۶/۶٪ گزارش شده است (۷). حالت موزائیسیم در ۲۲/۵٪ بیماران ما وجود داشت و بقیه بیماران نیز اشکال نادرتر کاریوتیپ را داشتند. در مطالعه ای که در مرکز پاتولوژی و ژنتیک دکتر کریمی نژاد بر روی ۶۶ بیمار انجام شده است کاریوتیپ بیماران به شرح زیر بوده است:

مونوزومی (۴۵X) ۳۳ مورد، موزائیسیم (XO/XX) ۱۴ مورد،

موزائیسیم (X/XXX) ۲ مورد، موزائیسیم (XO/XY) ۶ مورد،

ایزوکروموزوم بازوی بلند ۶ مورد و سایر ناهنجاری های

نادرتر در ۵ مورد (۱). از نظر آماری تفاوت کاریوتیپ

بیماران مطالعه حاضر با سایر مطالعات معنی دار نبود

( $P=0/1$ ). از نظر علائم بالینی کوتاهی قد در تمام بیماران

مورد بررسی وجود داشت و شکایت اولیه و علت ارجاع

بود. با توجه به تأخیر در تشخیص در ۱۴ مورد تأخیر بلوغ

و عدم بروز صفات ثانویه جنسی نیز به عنوان شکایت مطرح بود. علائم بالینی دیگر نظیر گردن کوتاه در ۵۲/۵٪ بیماران، خط رویش مو پایین در ناحیه پس سری در ۵۷/۵٪، خال های متعدد پوستی و چانه کوچک در ۵۵٪ بیماران مورد بررسی وجود داشت. هفت مورد از بیماران مورد بررسی گواتر و TSH بالای ۱۰  $\mu\text{Iu/ml}$  داشتند. در سایر مطالعات شیوع هیپوتیروئیدیسم ۱۰٪ بیان شده است (۷). علت شیوع بالاتر هیپوتیروئیدیسم در بیماران این مطالعه می تواند مربوط به سن بالای تشخیص و یا مسایل مربوط به کمبود آندمیک ید باشد. اختلال تست تحمل گلوکز در ۴۰٪ بیماران ممکن است وجود داشته باشد که در بیماران مورد بررسی ما تست تحمل گلوکز انجام نشده بود ولی قند خون بیماران در حالت ناشتا در حد طبیعی بود.

تشخیص زود هنگام بیماری ترنر یک نکته مهم در برنامه درمان به خصوص کوتاهی قد این افراد است و با تشخیص بیماری در اوایل زندگی پزشک معالج این امکان را دارد که والدین را از تغییرات فیزیکی آگاه ساخته و آزمون های غربالی را برای تشخیص ناهنجاری های قلبی، کلیوی، تیروئیدی و مشکلات شنوایی بیماران فراهم نماید. درمان با هورمون رشد قبل از سقوط قد کودک به زیر صدک ۳ به منظور جلوگیری از بروز اختلالات روانی ناشی از کوتاهی قد باید شروع گردد و تا رسیدن به قد نهایی بالای ۱۵۰ سانتیمتر ادامه یابد (۱۲). درمان با استروژن به منظور حفظ صفات ثانویه جنسی بعد از ۱۴ سالگی و رسیدن به حد مطلوب توصیه می شود. استفاده از استروژن در زیر ۱۲ سال توصیه نمی شود، زیرا بر روی قد نهایی تأثیر سوء خواهد داشت (۳). در نهایت پیشنهاد می شود کشت کروموزومی مطابق جدول راهنما به منظور تشخیص قطعی سندروم ترنر درخواست شده و اقدامات درمانی برای بهبود قد نهایی و جلوگیری از بروز عوارض قلبی - عروقی و همچنین اختلالات غدد درون ریز انجام شود.

**Summary****Delayed Diagnosis of Turner's Syndrome: A Problem in Treatment of Short Stature**Vakili R, MD.<sup>1</sup>

1. Associate Professor of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Mashhad, Iran

*Average age at diagnosis, clinical features, and karyotype analysis of 40 girls with turner's syndrome (TS) were studied. The medical records of 40 girls with TS were reviewed for age at diagnosis, clinical features, karyotype analysis and reasons of admission in pediatric endocrinology ward. Although lymphedema is the key to diagnosis in newborn period, none of the cases were diagnosed in infancy. The average age at diagnosis were 13.4 years. All of the cases admitted for evaluation of short stature, and 14 of them had delayed puberty too. 50 percent of the patients had a chorosomal constitution 45X, 22.5% were mosaic, 15% isochromosom and the remaining 12.5% had other karyotypes. The diagnosis of TS is often delayed, and this deranged the appropriate treatment of short stature. We recommend cytogenetic analysis of all girls with lymphedema, unexplained short stature, webbed neck, short neck, low posterior hairline and multiple nevi.*

**Key Words:** Turner's syndrome, Short stature, Growth hormone therapy*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 9(4): 203-208*

## منابع

1. کریمی نژاد، محمدحسن: اصول ژنتیک انسانی و بیماری های ارثی. چاپ اول، انتشارات مؤلف، تهران، ۱۳۷۰، ص ۴۸۰-۴۷۴.
2. Cacciari E and Mazzanti L. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone: Indications for GH Therapy alone at high doses and late estrogen therapy. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4510-4515.
3. Guarneri MP, Absurewil SA, Bernasconi S *et al*. Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(suppl 2): 959-965.
4. Haverkamp F, Wolfle J, Zerres K, *et al*. Growth retardation in Turner syndrome: Aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4578-82.
5. Lebl J, Pruhova S, Zapletalova J and Pechova M. IGF-1 resistance and Turner's syndrome. *J Pediatr endocrinol Metab* 2001; 14(1): 37-41.
6. Lejarraga H, Martinez C, Garcia Rudaz C *et al*. Height velocity in Argentinean girls with Turner's syndrome. *J Pediatr endocrinol Metab* 2001; 14(7): 883-891.
7. Lippe BM. Turner syndrome. In: Sperling MA (ed.), *Pediatric endocrinology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; PP 387-410.
8. Massa GG and Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991; 88(6): 1148-52.
9. Plotnick LP. Puberty and gonadal disorders. In: McMillan JR, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB(eds). *Oski's pediatrics principles and practice*. 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia, A Wolters kluwer, 1999; PP1775-1777.
10. Rapaport H. Hypofunction of the ovaries. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM. (ed). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed., Philadelphia, WB. Saunders, 2000; PP 1753-5.
11. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, *et al*. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132(2): 319-24.

12. Rosenfeld RG. Turner's Syndrome: A growing concern. *J Pediatr* 2000; 137(4): 443-4.
13. Savendahl L and Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137(4): 455-9.
14. Stahnke N, Keller H and Landy H. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(2): 129-136.
15. Stanhope R. How should the short stature of girls with Turner's syndrome be treated. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(2): 127-128.