

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Endocrine and metabolic aspects of Turner syndrome – literature review

Gerda Jackutė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background: Turner syndrome is a genetic disorder caused by the complete or partial absence of one X chromosome in females. It is a relatively common syndrome, occurring in approximately 1 in 2,500 live female births. This genetic anomaly leads to a diverse range of medical and physiological difficulties, many of which are associated with endocrine and metabolic abnormalities.

Aim: to conduct a literature review on Turner syndrome, focusing on its' endocrine and metabolic manifestations.

Methods: a literature review was conducted on the PubMed database using the keywords: “Turner syndrome”, “infertility”, “hormone replacement therapy”. Articles written in English and published in the last 5 years were selected for the analysis.

Results: Turner syndrome often involves endocrine and metabolic disorders, including growth hormone deficiency, thyroid problems, insulin resistance, and lipid abnormalities. Moreover, women with Turner syndrome frequently have ovarian insufficiency which leads to infertility and a lack of secondary sexual characteristics at puberty. Treatment of Turner syndrome typically involves growth hormone to address short stature and sex hormone replacement therapy for gonadal dysfunction. Additionally, lifestyle modifications and careful monitoring help to reduce the risk of obesity and other related metabolic complications.

Conclusions: individuals with Turner syndrome often suffer from numerous endocrine and metabolic conditions, leading to a higher mortality rate when compared to the general population. Detecting these health issues early and providing multidisciplinary care are vital not only for addressing medical concerns but also for enhancing patients' overall well-being and life quality.

Keywords: Turner syndrome, infertility, hormone replacement therapy.

Ternerio sindromo endokrininiai ir metaboliniai aspektai – literatūros apžvalga

Gerda Jackutė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas: Ternerio sindromas – tai įgimta chromosominė liga, kurią lemia lytinės X chromosomos trūkumas arba jos struktūriniai pokyčiai. Sindromu serga tik moterys ir jis yra diagnozuojamas 1 iš 2500 gimusių mergaičių. Nors ši liga pažeidžia įvairias organų sistemas, didelė dalis sergančiųjų sveikatos problemų kyla dėl endokrininių ir metabolinių sutrikimų.

Tikslas: atlikti Ternerio sindromo literatūros apžvalgą, aptariant jo endokrininį ir metabolinį pasireiškimą.

Metodika: Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „Ternerio sindromas“, „nevaisingumas“, „pakaitinė hormonų terapija“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinkti paskutinių 5 metų straipsniai, publikuoti anglų kalba.

Rezultatai: sergantieji Ternerio sindromu dažnai susiduria su endokrininės sistemos ir medžiagų apykaitos sutrikimais, tokiais kaip augimo hormono trūkumas, skydliaukės ligos, rezistencija insulinui ir dislipidemija. Be to, sergančioms moterims būdingas kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, kuris lemia antrinių lytinių požymių nepasireiškimą brendimo metu ir nevaisingumą. Ternerio sindromo gydymui paprastai naudojamas augimo hormonas bei pakaitinė lytinių hormonų terapija, esant lytinių liaukų disfunkcijai. Taip pat nuolatinis pacientų sveikatos būklės stebėjimas bei sveikas gyvenimo būdas padeda sumažinti nutukimo ir kitų susijusių metabolinių komplikacijų riziką.

Išvada: Ternerio sindromas sukelia įvairias endokrinines ir medžiagų apykaitos ligas, o tai lemia didesnę sergančiųjų mirtingumą, lyginant su bendrąja populiacija. Ankstyva diagnostika ir multidisciplininis gydymas yra svarbiausi komponentai sprendžiant šių pacientų sveikatos problemas bei gerinant jų gyvenimo kokybę.

Raktažodžiai: Ternerio sindromas, nevaisingumas, pakaitinė hormonų terapija.

1. Įvadas

Ternerio sindromas yra viena dažniausių chromosominių ligų, kuri diagnozuojama 1 iš 2500 gimusių mergaičių (1). Genetinė sindromo išraiška yra heterogeniška. 40-50% pacientų nustatomas klasikinis 45,X kariotipas, o 20-30% mozaikiniai kariotipai 45,X/46,XX ar 45,X/47,XXX. Likusiais atvejais randami X chromosomos struktūriniai pakitimai, pvz.: Xq izochromosoma ar žiedinė X chromosoma (1,2). Ternerio sindromo fenotipas yra labai įvairus ir priklauso nuo genetinių individo savybių, o ligos diagnostika remiasi citogenetiniu kariotipo tyrimu bei klinikinių simptomų vertinimu (1). Sindromui būdingi endokrininiai ir metaboliniai sutrikimai, dažnai lemiantys ir kitų organų sistemų pažeidimus, o tai kelia diagnostikos bei gydymo sunkumų.

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „Ternerio sindromas“ (angl. Turner syndrome), „nevaisingumas“ (angl. infertility), „pakaitinė hormonų terapija“ (angl. hormone replacement therapy). Atrinktos paskutinių 5 metų publikacijos, parašytos anglų kalba. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 27 moksliniais straipsniais, publikuotais 2018-2023 m.

3. Rezultatai

3.1 Augimo ir skeleto sistemos sutrikimai

Vienas iš pagrindinių Ternerio sindromo bruožų yra žemas ūgis. Dėl sulėtėjusio augimo, galutinis suaugusių moterų ūgis yra maždaug 20 cm mažesnis už prognozuojamą (3). Žemam pacientų ūgiui turi įtakos įvairūs veiksniai, įskaitant nepakankamą SHOX geno ekspresiją (1). Šis genas kontroliuoja chondrocitų

proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę bei yra atsakingas už tinkamą augimo plokštelių vystymąsi (4). Dėl genetinių defektų mergaitėms neįvyksta pubertetinis augimo šuolis ir augimo greitis brendimo metu labai sumažėja (1). Tai lemia neproporcingą kūno sudėjimą – pacientės turi trumpas galūnes, o jų liemens apimtis yra palyginti didelė (5). Taip pat sergant Ternerio sindromu pasireiškia kaulų tankio sumažėjimas. Pacientėms osteoporozė išsivysto daug anksčiau negu įprastai būdinga moterims po menopauzės. Tai lemia X chromosomos anomalijos, priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, estrogeno trūkumas paauglystėje ir sindromui būdingos gretutinės ligos, pavyzdžiui, nutukimas (1,6). Dėl sumažėjusio kaulų mineralinio tankio padidėja kaulų trapumas ir lūžių rizika, ypač vaikystėje bei virš 45 m. (6).

3.2 Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir nevaisingumas

Mergaitės, sergančios Ternerio sindromu, turi didelę priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo (PKN) riziką – ši būklė nustatoma apie 95% sergančių moterų (1,7). Pagreitėjusi folikulų atrezija prasideda nuo 14-18 nėštumo savaitės ir tęsiasi tol, kol visiškai išsenka kiaušidžių rezervas, paprastai vaikystėje ar ankstyvoje paauglystėje (8). Mažo kiaušidžių rezervo požymiai pastebimi brendimo laikotarpiu. Tik 30% mergaičių pradeda spontaniškai vystytis krūtys ir 10-15% prasideda mėnesinės (9). Kiaušidžių funkcija priklauso ir nuo kariotipo – PKN rizika didesnė pacientėms, turinčioms klasikinę X chromosomos monosomiją, lyginant su mozaikiniais kariotipais (7). Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos išsekimas lemia nepakankamą kiaušialąsčių kiekį ir nėštumui reikalingų hormonų gamybą (1). Natūraliu būdu pastoja tik 2-14% moterų, o pastojus išlieka

aukšta persileidimo, raidos defektų, intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimo ir priešlaikinio gimdymo rizika (9,10). Ternerio sindromas taip pat gali sukelti gimdos struktūros ir funkcijos pakitimų, turinčių įtakos apvaisintų kiaušialąsčių implantacijai ir augimui. Tik ketvirtadalis sergančių moterų gimda yra pilnai išsivysčiusi, normalios formos bei dydžio (1). Manoma, kad mažesnis gimdos dydis ir nesubrendusi jos forma yra vieni iš faktorių, lemiančių didesnę persileidimų dažnį (11). Be to, vaisingumui įtakos turi ir lytinių hormonų disbalansas. Kiaušidžių nepakankamumas ir sutrikęs kiaušidžių grįžtamasis ryšys lemia žemą androgenų bei padidėjusį FSH ir LH lygį (1).

3.3 Diabetas ir metabolinis sindromas

Sutrikęs gliukozės metabolizmas gana dažnai pasitaiko tarp Ternerio sindromu sergančių pacientų. Hiperglikemijos pasireiškimas gali būti įvairus: nuo gliukozės toleravimo sutrikimo iki cukrinio diabeto (12,13). 1 tipo cukrinis diabetas nustatomas rečiau nei 2 tipo, o padidėjusi jo rizika siejama su bendrai didesniu Ternerio sindromo pacientų sergamumu autoimuninėmis ligomis (13). 2 tipo diabeto išsivystymą lemia keletas faktorių, o vienas iš jų – rekombinantinio augimo hormono terapija. Augimo hormonas skiriamas siekiant padidinti sergančių asmenų ūgį, tačiau jis taip pat gali sutrikdyti įprastą insulino sekreciją ir gliukozės reguliaciją. Didelės augimo hormono dozės mažina gliukozės pasisavinimą raumenyse, skatina gliukoneogenezę ir didina rezistenciją insulinui (14). Taip pat moterims su Ternerio sindromu yra būdingas nutukimas, padidėjusi juosmens apimtis ir riebalinio audinio kiekis. Šie veiksniai dar labiau didina cukrinio diabeto riziką (12,14). Be to, sergantieji susiduria ne tik su gliukozės apykaitos sutrikimais, bet ir su

dislipidemija. Šioms moterims būdingas aterogeniškas lipidų profilis: padidėjusi MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje bei sumažėjęs DTL cholesterolio kiekis (2). Hipercholesterolemija nustatoma 37-50% pacienčių, o tam įtakos turi augimo hormonas, androgenai ir pakaitinė estrogenų terapija. Ternerio sindromui būdinga dislipidemija prisideda prie metabolinio sindromo, 2 tipo cukrinio diabeto, kardiovaskulinių ir kepenų ligų išsivystymo bei yra svarbus veiksnys, lemiantis didesnę pacienčių sergamumą ir mirtingumą (15).

3.4 Skydliaukės ligos

Sergantieji Ternerio sindromu dažnai susiduria su autoimuninėmis skydliaukės ligomis – jos diagnozuojamos 38 % pacienčių (16,17). Antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę randami 41-45 % moterų, o Hašimoto tiroiditas yra dažniausiai nustatomas skydliaukės susirgimas. Greivso liga sutinkama rečiau, tačiau vis tiek yra labiau paplitusi nei bendrojoje populiacijoje (2). Nors autoimuninės skydliaukės ligos stebimos tarp pacienčių su įvairiais kariotipais, keletas mokslinių tyrimų parodė, jog autoimuniniai sutrikimai dažniau pasireiškia moterims su Xp delecija ar Xq izochromosoma (2,17). Tikėtina, kad taip yra todėl, jog šioms chromosomų anomalijoms būdingas imuninės sistemos atsaką reguliuojančių genų nepakankamumas. Kiti galimi faktoriai yra motininė X chromosomos kilmė, hipogonadizmas bei citokinų disbalansas (18,19).

3.5 Gydymas

Nors Ternerio sindromas nesukelia augimo hormono trūkumo, stebimas geras pacientų atsakas į gydymą juo. Būtina nuolat sekti Ternerio sindromu sergančių pacienčių ūgį, o

augimo hormono terapiją pradėti, kai vaiko ūgis yra žemiau 5 procentilės pagal amžių ir lytį (20). Anksčiau pradėta bei didesnių dozių augimo hormono terapija lemia spartesnę augimą prepubertertiniu laikotarpiu ir normalų ūgį suaugus (3). Be to, augimo hormonas gali padėti išvengti metabolinio sindromo, kadangi jis slopina lipogenezę riebaliniame audinyje bei skatina raumenų masės augimą (1). Taip pat svarbu, jog augimo hormono terapija veikia ne tik ūgį, kūno sudėtį bei medžiagų apykaitą, bet ir turi teigiamą poveikį gimdos tūriui, kartu ir sėkmingam pastojimui bei nėštumui (3,21).

Mergaitėms augant, pagrindiniu sveikatos priežiūros tikslu tampa ne normalaus ūgio užtikrinimas, bet tinkama pakaitinės lytinių hormonų terapijos pradžia (22). Remiantis Ternerio sindromo gairėmis, pakaitinė hormonų terapija turėtų būti pradėta 11-12 m. mergaitėms su pirmine ar antrine amenorėja ir tęsiama iki įprastinio menopauzės amžiaus (23). Siekiant imituoti natūralų brendimą, rekomenduojama laipsniškai didinti pradinę dozę per 2-3 m., kol bus pasiekta suaugusio asmens dozė. Prioritetas teikiamas transderminei estrogenų formai, o galutinė dozė yra 100 µg 17b-estradiolio per dieną (11,24). Pakaitinė hormonų terapija yra būtina norint inicijuoti brendimą, išsaugoti antrinius lytinius požymius, užtikrinti pakankamą gimdos augimą ir kaulų masę. Be to, šis gydymas teigiamai veikia kūno sudėtį ir neurokognityvines funkcijas. Pastebėta, jog estrogenais gydytos moterys žymiau mažiau vartoja antidiabetinių, antihipertenzinių bei skydliaukės veiklą reguliuojančių vaistų ir rečiau būna hospitalizuojamos dėl insulto ar osteoporotinių lūžių (2,23).

Kadangi Ternerio sindromui būdingas priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, sergančios moterys susiduria su

nevaisingumo problema. Vaisingumo išsaugojimui naudojamas kiaušialąsčių arba kiaušidžių audinio šaldymas (25). Nors kiaušialąsčių krioprezervacija yra galima, ją atlikti įmanoma tik toms pacientėms, kurioms jau įvyko lytinis brendimas – dažniausiai su 45,X/46,XX mozaikiniu kariotipu (26). Kitu atveju, vienintelis būdas išsaugoti vaisingumą mergaitėms iki lytinio brendimo yra kiaušidžių audinio šaldymas (25,26). Šio metodo tinkamumas vertinamas pagal kiaušidžių rezervą. Folikulų buvimas yra labiau tikėtinas pacientėms su patvirtintu mozaicizmu, prasidėjusiu lytiniu brendimu ir normaliu folikulą stimuliuojančio hormono (FSH) bei antimulerinio hormono (AMT) lygiu (9). Visgi nemaža dalis šių folikulų gali būti pakitę, todėl toks vaisingumo išsaugojimo metodas turėtų būti taikomas tik atrinktoms pacientėms (26).

Moterys, sergančios Ternerio sindromu, turi didesnę nutukimo, diabeto, hipertenzijos ir autoimuninio tiroidito riziką, todėl būtinas nuolatinis jų sveikatos būklės stebėjimas (22). Norint laiku nustatyti metabolinį sindromą, rekomenduojama kasmet atlikti glikozilinto hemoglobino (HbA1C) tyrimą ir lipidogramą, jei yra bent vienas kardiovaskulinės rizikos veiksnys (20,27). Skydliaukės funkcijos vertinimui kasmet nuo 4 m. turi būti tiriamas tirotrpinis hormonas (TTH) ir laisvas tiroksinas (T4) (20). Taip pat norint išvengti nutukimo ir kitų metabolinių komplikacijų svarbu tinkamai laikytis hormonų terapijos režimo, suvartoti pakankamai kalcio ir reguliariai atlikti fizinius pratimus su svoriais (22).

4. Išvados

Ternerio sindromas yra siejamas su padidėjusiu sergamumu ir mirtingumu dėl tarp sergančiųjų paplitusių skydliaukės funkcijos sutrikimų,

cukrinio diabeto, autoimuninių ligų ir osteoporozės. Kadangi Turnerio sindromas gali sukelti įvairių endokrininių ir metabolinių komplikacijų, būtinas multidisiplininis gydymas, kuris užtikrintų tinkamą pacienčių augimą ir vystymąsi bei leistų gyventi pilnavertį gyvenimą.

Literatūros šaltiniai

1. Yoon SH, Kim GY, Choi GT, Do JT. Organ Abnormalities Caused by Turner Syndrome. *Cells*. 2023 May 11;12(10):1365.
2. Clemente EG, Penukonda SK, Doan T, Sullivan B, Kanungo S. Turner Syndrome. *Endocrines*. 2022 Jun;3(2):240–54.
3. Kriström B, Ankarberg-Lindgren C, Barrenäs ML, Nilsson KO, Albertsson-Wikland K. Normalization of puberty and adult height in girls with Turner syndrome: results of the Swedish Growth Hormone trials initiating transition into adulthood. *Front Endocrinol* 2023; 14.
4. Gherlan I, Braha E, Manole DC, Radomir L, Nedelcu I, Popa O, et al. Rare Dosage Abnormalities – Copy Number Variations Flanking The Shox Gene. *Acta Endocrinol Buchar*. 2023;19(1):115–24.
5. Kardelen Ad, Şükür M, Özturan Ek, Öztürk Ap, Poyrazoğlu Ş, Baş F, et al. Body proportions in patients with Turner syndrome on growth hormone treatment. *Turk J Med Sci*. 53(2):518–25.
6. Szybiak W, Kujawa B, Miedziaszczyk M, Lacka K. Effect of Growth Hormone and Estrogen Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Women with Turner Syndrome: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2023 Sep;16(9).
7. Hagen CP, Fischer MB, Mola G, Mikkelsen TB, Cleemann LH, Gravholt CH, et al. AMH and other markers of ovarian function in patients with Turner syndrome – a single center experience of transition from pediatric to gynecological follow up. *Front Endocrinol*. 2023 Jun 29;14:1173600.
8. Nadesapillai S, Mol F, Broer SL, Stevens Brentjens LBPM, Verhoeven MO, Heida KY, et al. Reproductive Outcomes of Women with Turner Syndrome Undergoing Oocyte Vitriification: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 2023 Oct 13;12(20):6502.
9. TurnerFertility trial: fertility preservation in young girls with Turner syndrome by freezing ovarian cortex tissue—a prospective intervention study - *ClinicalKey*. 2023 Aug 4.
10. Bedoschi G, Gastaldo G, Bianco B, Christofolini DM, Barbosa CP, Roque M, et al. Live birth after single euploid frozen embryo transfer in a 39-year-old woman with high-grade mosaic Turner syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec 15;36(2):2261064.
11. Current Recommended Estrogen Dosing for Pubertal Induction in Turner Syndrome Results in Normal Uterine Growth | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic. 2023 Nov 2.
12. Mitsch C, Alexandrou E, Norris AW, Pinnaro CT. Hyperglycemia in Turner syndrome: Impact, mechanisms, and areas for future research. *Front Endocrinol*. 2023 Feb 15;14:1116889.
13. Mondal S, Gargari P, Bose C, Chowdhury S, Mukhopadhyay S. Prevalence and Predictors of Prediabetes in Adolescents and Young Adults with Turner Syndrome: A Cross-Sectional Study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023;27(4):335–45.
14. Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G, et al. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Front Endocrinol*. 2019 Feb 7;10:49.

15. Sandahl KJ, Just J, Erlandsen M, Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. A Prospective Study of Lipids in Adult Women With Turner Syndrome. *J Endocr Soc.* 2023 Oct 10; 7(11).
16. Mobini M, Jafarzadeh Esfehiani reza, Vakili S, Zarifian A, Vakili R. Thyroid Disorders in Paediatric Patients with Turner Syndrome; A 16 Years Experience. *Int J Pediatr.* 2021 Mar.
17. Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes.* 2018 Nov 29;11:842.
18. De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2019 Sep 6;90(3):341–4.
19. Stoklasova J, Zapletalova J, Frysak Z, Hana V, Cap J, Pavlikova M, et al. An isolated Xp deletion is linked to autoimmune diseases in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 May 1;32(5):479–88.
20. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
21. Mondal S, Gargari P, Nagendra L, Mandal S, Kumar RC, Shah P, et al. Growth hormone therapy is associated with improved uterine dimensions in girls with Turner syndrome prior to oestrogen replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023 Aug 9.
22. Singh P, Seth A. Transition of Care of Pediatric Patients with Special Needs to Adult Care Settings: Children with Diabetes Mellitus and Other Endocrine Disorders. *Indian J Pediatr.* 2023 Nov 1;90(11):1134–41.
23. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Feb 1;105(2):468–78.
24. Gawlik AM, Hankus M, Szeliga K, Antosz A, Gawlik T, Soltysik K, et al. Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls—A Longitudinal Study. *Front Endocrinol.* 2018 Feb 8;9:23.
25. Jeve YB, Gelbaya T, Fatum M. Time to consider ovarian tissue cryopreservation for girls with Turner’s syndrome: an opinion paper. *Hum Reprod Open.* 2019 Jun 20;2019(3):hoz016.
26. Dunlop C, Jack S, Telfer E, Zahra S, Anderson R. Clinical pregnancy in Turner syndrome following re-implantation of cryopreserved ovarian cortex. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Oct;40(10):2385–90.
27. Parra Villasmil MG, Ryckman KK, Norris AW, Pinnaro CT. Screening for Turner Syndrome-Associated Hyperglycemia: Evaluating Hemoglobin A1c and Fasting Blood Glucose. *Horm Res Paediatr.* 2023 Oct 3;1–9.