

(134) Zmiany okulistyczne w zespole Turnera

Ophthalmic manifestations of Turner's syndrome

Beata Urban, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary: Authors present pathogenesis, clinical manifestations, ocular findings, diagnosis and treatment of patients with Turner's syndrome.

Słowa kluczowe: aberracja chromosomalna, objawy kliniczne ogólne, objawy okulistyczne.

Key words: chromosomal aberration, general clinical symptoms, ocular findings.

Zespół Turnera (ZT) jest chorobą wrodzoną, uwarunkowaną utratą części lub rzadziej całości materiału genetycznego jednego z dwóch chromosomów X (15). Został on opisany po raz pierwszy przez Henry'ego Turnera w 1938 roku. Chorych z ZT charakteryzują niedobór wzrostu i zaburzone proporcje ciała, dysgenезja gonad oraz wady w budowie powłok i wady narządów wewnętrznych (16). Występuje z częstotliwością jednego przypadku na 2000-3000 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej. Szacuje się, że w Polsce każdego roku rodzi się z tą chorobą ponad 100 dziewczynek.

Patogeneza

Informacja genetyczna dwóch chromosomów X jest konieczna do prawidłowego przebiegu procesów odgrywających podstawową rolę w rozwoju i funkcji tkanek pochodzenia mezodermalnego. Brak tej informacji i zaburzenie tych procesów są przyczynami powstania ZT. U około 80% dziewczynek z ZT występuje pełna monosomia chromosomów płciowych (45, X), u pozostałych występuje drugi chromosom X, który wykazuje jednak aberracje strukturalne w postaci chromosomu pierścieniowego (kariotyp 46, X, rX), delecji ramienia krótkiego (kariotyp 46, X, del (Xp)) lub długiego ramienia (kariotyp 46, X, del (Xq)) (14,15). Niektóre pacjentki mają kariotyp 45, X/46, XY, inne wykazują mozaikowość liczbową (45, X/46, XX; 45, X/47, XXX) lub strukturalną (46, X, i (Xq), 46, X, del (Xp)). Istotne znaczenie w rozwoju typowych cech dysmorficznych ZT ma mutacja (głównie delecja) genu SHOX (short stature homeobox-containing gene) odkrytego w 1997 roku, który jest zlokalizowany w pseudoautosomalnym regionie krótkiego ramienia chromosomu X (Xp22.33) (14). Innym genem, odpowiedzialnym za dysgenезję gonad w ZT jest gen DFRX (Xp11.4), który oprócz udziału w oogenezie uczestniczy także w embriogenezie narządu wzroku (14). Nie udało się stwierdzić, jaki czynnik etiologiczny powoduje powstanie aberracji chromosomalnych, będących przyczyną ZT. Nie wykazano rodzinnego przenoszenia tej anomalii.

Objawy kliniczne

Dominującą cechą kliniczną jest niedobór wzrostu, występujący u wszystkich chorych z ZT (średni wzrost w wieku dorosłym to 143

cm) (5). U 80-90% chorych z ZT występują wrodzona dysgenезja gonad (niedorozwój jajników powodujący wrodzoną bezpłodność) oraz zaburzenie rozwoju płciowego (niedorozwój wewnętrznych narządów płciowych, pierwotny brak miesiączki, opóźnione dojrzewanie płciowe) (14). U chorych z ZT znamienne jest występowanie wrodzonych wad układu moczowego (nerka podkowiasta, moczenie nocne), wrodzonych wad serca (zwężenie cieśni aorty, rozwarstwienie ściany aorty), nadciśnienia tętniczego, chorób tarczycy, zaburzeń wchłaniania, zaburzeń słuchu (11,15). Inne objawy kliniczne to obrzęki limfatyczne stóp i rąk w okresie noworodkowym, osteoporoza, znamiona barwnikowe, nowotwory szczątkowych jajników (11,15). Najczęstsze cechy dysmorficzne obserwowane u pacjentek z ZT to: wysokie czoło, niska linia owłosienia na karku, szeroka twarz, szeroka nasada nosa, szerokie brwi, gotyckie podniebienie, nieprawidłowy zgryz, nisko osadzone dysplastyczne małżowiny uszne, krótka i szeroka szyja, szyja pletwista, szeroka klatka piersiowa, duża odległość między brodawkami sutkowymi, koślawe łokcie i kolana, skrócenie długości IV i V kości śródreżca albo/ i śródstopia, dysmorficzne paznokcie stóp, wady postawy (11,14,15). Wyżej wymienione objawy są osobniczo zmienne i występują u chorych z różnym nasileniem. Schorzenia autoimmunologiczne, zwłaszcza cukrzyca, choroba Gravesa-Basedowa, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów i zapalenie tarczycy Hashimoto często współistnieją z ZT (15). Opisano również pojedyncze przypadki współistnienia ZT z zespołem Downa i zespołem Marfana (14).

Objawy okulistyczne

Od czasów, kiedy Turner opisał 7 dziewczynek z infantyлизmem, pletwistą szyją i koślawymi łokciami, pojawiło się wiele doniesień na temat występowania, objawów i leczenia zespołu Turnera, natomiast tylko sporadycznie spotyka się opisy przypadków ze zmianami ocznymi w przebiegu tego schorzenia. Nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku są zwykle niedoceniane i często lekceważone przez pediatrów, endokrynologów i ginekologów. Właściwą diagnostykę utrudnia fakt, że w zasadzie trudno mówić o patognomonicznych objawach ocznych ZT. Thomas, Cordier i Reny twierdzą nawet, że nie ma charak-

terystycznych objawów okulistycznych typowych dla ZT, a można mówić raczej o występowaniu z wyższą częstotliwością różnych wrodzonych anomalii w przebiegu tego schorzenia (wg 16). Szacuje się, że objawy ze strony narządu wzroku występują u 40% pacjentek (15). Najczęstsza zmiana dotycząca narządu wzroku to zez, który występuje u ponad 30% pacjentek (2,7). Zwykle jest on spowodowany obecnością nadwzroczności lub rzadziej krótkowzroczności, a nierozpoznany sprawia, że często pierwszym objawem stwierdzanym przez okulistę jest niedowidzenie, występujące nawet u 42% badanych. Inne objawy to opadnięcie jednej lub obu powiek, obecność zmarszczki nakątnej, szeroki rozstaw oczodołów, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, brak mięska łzowego, naczyniak powiek (2,7). Obserwowano również nakrapiane tęczęwki, paracentralne położenie źrenic, przetrwała błona źreniczną (11). Spotyka się też przypadki zaburzenia widzenia barwy zielonej-czerwonej u pacjentek z ZT 45, X, występujące z taką samą częstością jak u zdrowych osobników płci męskiej (2,7). Rzadko stwierdza się wrodzony okresowy oczopląs, porażenie nerwów okoruchowych, zespół retrakcyjny Duane'a (11). Opisano również pojedyncze przypadki takich nieprawidłowości, jak niedorozwój gruczołu łzowego, obrzęk limfatyczny spojówek, przedni stożek soczewki, melanoza gałki ocznej, mafoocze, zaćma wrodzona, *coloboma* tęczęwki lub naczyniówki (2,3,7,11). U pacjentek z ZT błękitne twardówki występują 25 razy częściej niż u osób zdrowych (8). Dacou-Voutetakis i wsp. (8) przypuszczają, że być może jest to spowodowane zaburzeniami metabolizmu kolagenu, zwłaszcza że w ZT często stwierdza się również osteoporozę.

Inną patologią spotykaną u pacjentek 45, X z ZT jest obustronny stożek rogówki, a czynnikiem predysponującym do rozwoju tej dystrofii jest być może właśnie brak chromosomu X (11,13). Nucci i wsp. (13) przypuszczają, że stopniowe cieńczenie rogówki następuje na skutek ekspresji defektu mezodermalnego. Macsai i wsp. (11), stwierdziwszy pierwsze objawy obustronnych stożków rogówki u 22-letniej pacjentki, dzięki pogłębionej diagnostyce przyczynili się do wykrycia u niej nierozpoznanego wcześniej zespołu Turnera. Inne zmiany w obrębie rogówek spotykane u osób z ZT to rogówka mała, rogówka owalna, obecność drobnych zmętnień (2,11).

Lloyd i wsp. (10) opisali 4 przypadki niemowląt płci żeńskiej z ZT, u których wystąpiła jaskra wrodzona, spowodowana dysgenезją przedniego odcinka, w tym u 2 dzieci obserwowano anomalię Riegera. U tych 4 pacjentek występowała mozaikowość, w której oprócz linii komórkowej 45, X występowała jeszcze druga nieprawidłowa linia. Autorzy uważają, że dysgenезja jest prawdopodobnie fenotypową manifestacją właśnie tej drugiej linii, dlatego dziewczynki z anomalią Riegera powinny mieć oceniany kariotyp.

Inną patologią obserwowaną u osób z ZT jest zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego (1,2,7). Może mieć ono charakter ostry lub podostry i dotyczyć jednego lub obojga oczu, a jego przebieg może być powikłany obrzękiem tarczy nerwu II i torbielowatym obrzękiem płamki. U pacjentek z ZT i *iridocyclitis* zwykle stwierdza się jednocześnie schorzenie systemowe, np. młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycę lub chorobę Crohna (1). Ponieważ u dziewczynek tych nie można w terapii stosować ogólnie steroidów ze względu na towarzyszące ZT zaburzenia endokrynologiczne, istnieje duże prawdopodobieństwo przejścia zapalenia w postać przewlekłą, której towarzyszy wówczas keratopatia taśmowata. Accorinti (1) opisał przypadek 10-letniej dziewczynki z obustronnym ostrym *iridocyclitis*, u której dopiero wykonanie szeregu badań dodatkowych łącznie z kariotypem umożliwiło rozpoznanie zespołu Turnera.

W przebiegu ZT spotyka się również zmiany na dnie oka. Gotoh i wsp. (9) opisali dwie dziewczynki z kariotypem 45, X: 19-dniową i 4-miesięczną, u których występowały jednostronnie takie anomalie, jak rozplam naczyń siatkówkowych, obszary braku perfuzji i liczne rozgałęzienia naczyń siatkówkowych z anastomozami na skroniowym obwodzie siatkówki. Beatty i wsp. (4) opisali obustronne nowotwórstwo naczyniówkowe w plamkach u osób z ZT.

Pierwszym objawem okulistycznym w przebiegu ZT może być obecność białej źrenicy. Mason i Tasman (12) opisali przypadek 2-miesięcznej dziewczynki z ZT, skierowanej do okulisty z powodu obustronnej leukokorii. Stwierdzili oni u niej obustronne odwarstwienie siatkówek przypominające 5. stadium retinopatii wcześniaków. Znany jest również przypadek 1-stronnej leukokorii u 5-miesięcznej dziewczynki z ZT, u której stwierdzono rubeozę tęczęwki, zrosty przednie, odwarstwienie siatkówki, a w obrazie USG litą zmianę w ciele szklistym (6). U dziecka tego wykonano enukleację, a na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano chorobę Coatsa. Znane są przypadki pacjentek z ZT, które miały jednocześnie rozpoznany zespół Downa czy zespół Marfana (2,7). Wówczas oprócz objawów ocznych spotykanych w ZT występowały jednocześnie zmiany okulistyczne typowe dla tych schorzeń.

Rozpoznanie

Jak najwcześniejsze ustalenie rozpoznania ZT umożliwi wykrycie i leczenie wad wrodzonych narządów wewnętrznych, zaplanowanie leczenia niedoboru wzrostu oraz ma olbrzymie znaczenie dla zapewnienia dziecku możliwie najlepszych warunków rozwoju psychicznego. O rozpoznaniu ZT rozstrzyga wyłącznie uzyskanie nieprawidłowego wyniku badania cytogenetycznego (kariotyp). Oznaczenie rodzaju aberracji chromosomalnych jest obligatoryjne, gdyż pozwala na wykrycie w genomie osób z ZT obecności chromosomu Y lub chromosomu markerowego (m) mogącego stanowić fragment chromosomu Y. U takich pacjentek występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów dysgenetycznych gonad (np. gonadoblastoma, dysgerminoma) (14). Po potwierdzeniu rozpoznania ZT należy przeprowadzić badania dodatkowe, takie jak: USG nerek i narządów miednicy małej, rtg. klatki piersiowej, EKG, ocenę słuchu, oznaczenie stężenia hormonów tarczycy i gonadotropin oraz skontrolowanie prawidłowości postawy. Wszystkie pacjentki powinny mieć również wykonane badanie okulistyczne, zwłaszcza że zdarza się, iż to właśnie okulista może pomóc w postawieniu ostatecznej diagnozy.

Leczenie

Celem leczenia ZT jest przede wszystkim zmniejszenie stopnia niedoboru wzrostu. Podstawowym lekiem jest ludzki rekombinowany hormon wzrostu (5). Po 14. roku życia pacjentkom zleca się preparaty estrogenowe, stąd konieczność pozostawiania przez całe życie pod opieką ginekologa (14). W razie stwierdzenia materiału genetycznego chromosomu Y obowiązkowym postępowaniem jest usunięcie dysgenetycznych gonad. Często pacjentki z ZT wymagają okresowej lub stałej pomocy psychologa. Większość pacjentek powinna się również znaleźć pod opieką okulisty ze względu na częste nieprawidłowości dotyczące narządu wzroku, zwłaszcza że schorzenie to może współistnieć ze schorzeniami autoimmunologicznymi, które również mogą powodować wiele poważnych zmian w narządzie wzroku. Mason i Tasman uważają, że każde dziecko z rozpoznaniem ZT powinno być jak najwcześniej zbadane przez okulistę, aby można było stwierdzić ewentualne

nieprawidłowości w tylnym odcinku (12). Pacjentki z ZT, u których stosowana jest terapia hormonem wzrostu, wymagają w czasie leczenia tym preparatem szczególnie dokładnego badania dna oczu ze względu na opisywane przypadki jatrogennego działania hormonu wzrostu, takie jak powstanie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego czy rozwój zmian siatkówkowych zbliżonych do retinopatii cukrzycowej (5).

Rozpoznanie zespołu Turnera we wczesnym okresie życia pacjentek umożliwia odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia specjalistycznego, a tym samym przyczynia się do poprawy jakości ich życia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Accorinti M., La Cava M., Speranza S., Pivetti-Pezzi P.: *Uveitis in Turner's syndrome*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2002, 240 (7), 529-532.
2. Adhikary H. P.: *Ocular manifestations of Turner's syndrome*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1981, 101, 395-396.
3. Austin M. W., Patterson A., Bates R. A.: *Conjunctival lymphoedema in Turner's syndrome*. Eye, 1992, 6, 335-336.
4. Beatty S., Black G., Rhatigan M., Bishop P.: *Bilateral subfoveal choroidal neovascularization in Turner's syndrome: coincidence or consequence?* Can. J. Ophthalmol., 1999, 34 (6), 346-348.
5. Blethen S. L.: *Complications of growth hormone therapy in children*. Curr. Opin. Pediatr., 1995, 7 (4), 466-471.
6. Cameron J. D., Yanoff M., Frayer W. C.: *Coats' disease and Turner's syndrome*. Am. J. Ophthalmol., 1974, 78 (5), 852-854.
7. Chrousos G. A., Ross J. L., Chrousos G., Chu F. C., Kenigsberg D., Cutler G. Jr, Loriaux D. L.: *Ocular findings in with Turner syndrome. A prospective study*. Ophthalmology, 1984, 91 (8), 926-928.
8. Dacou-Voutetakis C., Kakourou T.: *Psoriasis and blue sclerae in girls with Turner syndrome*. J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 35 (6), 1002-1004.
9. Gotoh M., Yamamoto M., Kawasaki T., Shigetoh M., Inomata H.: *Two cases of unilateral retinal neovascularization in Turner syndrome*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 126 (1), 144-146.
10. Lloyd I. C., Haigh P. M., Clayton-Smith J., Clayton P., Price D. A., Ridgway A. E., Donnai D.: *Anterior segment dysgenesis in mosaic Turner syndrome*. Br. J. Ophthalmol., 1997, 81 (8), 639-643.
11. Macsai M., Maguen E., Nucci P.: *Keratoconus and Turner's syndrome*. Cornea, 1997, 16 (5), 534-536.
12. Mason J. O. 3rd, Tasman W.: *Turner's syndrome associated with bilateral retinal detachments*. Am. J. Ophthalmol., 1996, 122 (5), 742-743.
13. Nucci P., Trabucchi G., Brancato R.: *Keratoconus and Turner's syndrome: a case report*. Optom. Vis. Sci., 1991, 68 (5), 407-408.
14. Ogata T.: *SHOX haploinsufficiency and its modifying factors*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2002, 15 (Suppl. 5), 1289-1294.
15. Ranke M. B., Saenger P.: *Turner's syndrome*. Lancet, 2001, 358, 309-314.
16. Sas T. C., de Muinck Keizer-Schrama S. M.: *Turner's syndrome: a paediatric perspective*. Horm. Res., 2001, 56 (Suppl. 1), 38-43.

Praca wpłynęła do Redakcji 3.03.2004 r. (579).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Beata Urban
Klinika Okulistyki Dziecięcej AM w Białymstoku
Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok