

CONTROVERSE TERAPEUTICE ÎN SINDROMULUI TURNER

Ionela PAȘCANU
Disciplina de Genetică, UMF Tg Mureș

Rezumat

Sindromul Turner (ST) este o boală genetică comună, ce apare ca urmare a absenței totale sau parțiale a cromozomului X. Se asociază cu talie finală mică și disgenezie gonadală ce determină nivelele circulatorii insuficiente ale hormonilor sexuali feminini și la infertilitate. Un număr mare de studii recente au permis achiziția de noi date epidemiologice, genetice, cardiologice dar și de metabolism și endocrinologice. Elucidarea rolului proteinei SOX explică multe dintre caracteristicile fenotipice din ST, în special legate de statura mică. Tratatamentul cu hormon de creștere pe perioada copilăriei și adolescenței permite un salt statural corespunzător dar consecințele acestuia pe termen lung nu sunt încă cunoscute. Majoritatea cazurilor necesită tratament de inducere a pubertății ca și continuarea terapiei de substituție hormonală pe o perioadă îndelungată. Există controverse legate de doza optimă, vârsta de începere dar și modalitatea de administrare a tratamentului. În concluzie ST se asociază cu numeroase boli și condiții patologice care necesită urmărire pe toată perioada vieții

Cuvinte cheie: Sindrom Turner, tratament, hormon de creștere, terapie de substituție hormonală.

Summary. Therapeutically controversies in turner syndrome. Turner syndrome (TS) is a common genetic disorder, resulting from the partial or complete absence of one sex chromosome. It is associated with reduced adult height and with gonadal dysgenesis, leading to insufficient circulating levels of female sex steroids and to infertility. A number of recent studies have allowed new insights to be gained with respect to epidemiology, genetics, cardiology, endocrinology and metabolism. Elucidation of the effects of short stature homeobox protein deficiency has explained some of the phenotypic characteristics in TS, principally short stature. Treatment with growth hormone during childhood and adolescence allows a considerable gain in adult height, although the consequences of this treatment in the very long term are not clear. Puberty must be induced in most cases, and female sex hormone replacement therapy (HRT) is given during adult years. The optimal dose of HRT has not been established and, likewise, the benefits and drawbacks of HRT have not been thoroughly evaluated. In conclusion, TS is a condition associated with a number of diseases and conditions. Individuals with TS need life-long medical attention.

Key words: Turner Syndrome, treatment, growth hormone, hormone replacement therapy

Sindromul Turner reprezintă unul dintre cele mai frecvente anomalii cromozomiale ale sexului feminin, afectând unul din 2000-2500 nou născuți de acest sex. Chiar dacă au existat de-a lungul timpului numeroase descrieri ale unor femei având caracteristicile acestui sindrom, denumirea lui a fost introdusă în anul 1938 de Henry H. Turner, trăsăturile principale ale tabloului clinic original fiind infantilismul genital, cubitus valgus și pliurile cutanate de la nivelul gâtului. Cu timpul au fost descrise și alte anomalii precum și determinismul genetic al sindromului, la ora actuală există o abordare multidisciplinară: specialiști endocrinologi, geneticieni, cardiologi, în ORL, dermatologie sau psihologie cooperând pentru creșterea calității și duratei de viață a pacientelor cu acest sindrom. Termenul de „Sindrom Turner” se referă la descrierea clinică, unii specialiști consideră că nu există nici o combinație sindromatică specifică dar majoritatea sunt de acord că stigmatul principal include: retardul în creștere cu o reducere a taliei finale însoțită sau nu alte modificări fenotipice și disgenezia gonadală cu infertilitate – caracteristică ce poate lipsi în foarte rare cazuri.

Incidența și prevalența

Prevalența prenatală a sindromului Turner este mult mai mare decât cea postnatală, ceea ce indică apariția unui număr important de produși de concepție cu monosomia totală sau parțială a cromozomului X. Acest aspect este cel mai bine ilustrat de prevalența ridicată a cariotipului specific acestui sindrom obținut la biopsia corionică. Gravholt et al [1] descrie o prevalență a sindromului Turner la biopsia corionică (efectuată în săptămâna 11 de sarcină) de 392 la 100 000 de feți de sex feminin, aceiași prevalență la amniocenteză, efectuată de regulă în săptămâna 16, fiind de 176 la 100 000 de feți de sex feminin. Această discordanță se explică prin mortalitatea intrauterină crescută a acestor produși de concepție care este maximă în primul trimestru de sarcină (săptămâna 13).

Prevalența sindromului Turner în studiile postnatale indică o rată estimativă de 25 – 210 cazuri la 100.000 de fete, cu o constantă întârziere a diagnosticului până la vârsta debutului pubertar. Un studiu din Danemarca [1] pe toată populația feminină cu sindrom Turner indică o vârstă medie la momentul diagnosticului de 15 ani cu limite între 0 și 86 de ani.

Disgenezia ovariană

Insuficiența gonadală se asociază cu valori ridicate ale hormonilor gonadotropi, LH și FSH în perioada copilăriei mici (2-5 ani) și la momentul la care ar trebui să apară debutul pubertar (aproximativ 11 ani), în perioada perinatală și între 6 și 10 ani, valorile gonadotropilor fiind similare cu cele ale fetițelor sănătoase. Concepția conform căreia apoptoza celulelor germinale la fetele cu monosomie X este totală încă de la sfârșitul primului an de viață este pusă sub semnul întrebării de două noi studii. Astfel, Hreinsson et al [2] pe biopsii ovariene de la 9 fete cu sindrom Turner, având vârste cuprinse între 12 și 19 ani, obține între 1,5-128 foliculi pe mm³ de țesut ovarian cortical. Concluzia acestui studiu indică crioprezervarea ca și opțiune terapeutică a infertilității în sindromul Turner. Un alt studiu găsește la câteva dintre fetele cu acest sindrom valori detectabile ale inhibinei A și/sau B. În timpul unui ciclu menstrual normal, concentrația inhibinei B (produsă de celulele granuloase ale foliculilor în dezvoltare), crește în faza foliculară precoce, ca răspuns la creșterea concentrației FSH, exercitând un feed back negativ la nivelul hipofizei. Concentrația inhibinei A începe să crească chiar înaintea ovulației, atinge valoarea maximă la mijlocul fazei luteale, fiind produsă de celulele granuloase ale foliculului dominant și de corpus luteum. Toate aceste date sugerează existența unor foliculi viabili chiar și în clasicul sindrom Turner, explicându-se astfel de ce aproximativ 30% din fetele cu monosomie X prezintă semne de debut și dezvoltare pubertară, făcând necesară o evaluare mai strictă a capacității reproductive la adolescentele cu acest sindrom. Nu trebuie neglijat totuși evidențele apoptozei rapide și crescute a foliculilor ovarieni încă din perioada de dezvoltare intrauterină a acestor fete pentru care există în derulare o serie de studii a unor factori de creștere implicați în menținerea funcției ovariane [3].

Efectul terapiei hormonale de substituție (THS)

O primă controversă este legată de vârsta la care trebuie începută terapia estro-progestativă. Dozele necesită o administrare progresivă începând cu doze reduse de estrogeni și introducerea unui progestativ odată cu apariția hemoragiilor de deprivare. De asemenea, terapia de substituție trebuie strict individualizată astfel încât dezvoltarea pubertată și sexualizarea să se facă coordonat cu creșterea. Majoritatea autorilor indicau o amânare a introducerii terapiei cu estradiol în situația în care se dorește o promovare mai importantă a creșterii. Studiul lui van Pareren [4] demonstrează că talia

finală la fetițele la care terapia de substituție este introdusă precoce, la vârsta fiziologică de debut pubertar – aproximativ 12 ani - nu este compromisă în situația în care terapia cu hormon de creștere a fost introdusă la vârste mici și dozele de GH sunt crescute progresiv. Un alt studiu retrospectiv, a lui Chernausek [5], în schimb demonstrează un efect de încetinire a creșterii indusă odată cu inducerea pubertății sugerând că GH are un efect de promovare a creșterii numai în primii doi ani ai terapiei estrogenice. Nu trebuie neglijat totuși efectele pozitive pentru dezvoltarea motorie, memoria verbală și nonverbală ale terapiei estrogenice în perioada pubertății, cu toate că la vârsta adultă THS nu îmbunătățește aceste deficiențe frecvent descrise la femeile cu ST.

O altă controversă este legată de modalitatea de administrare a estrogenilor- oral, transdermic sub forma de plasturi sau sub formă de gel. Un studiu recent al lui S Pippo [6] aduce dovezi asupra eficacității, siguranței, complianței ridicate a administrării percutane sub formă de gel a estrogenilor la fetele cu ST. Posibilitatea individualizării dozelor, cu creșterea lor treptată, controlul scăderii gonadotropilor sub tratament și mai ales absența efectului negativ asupra taliei finale recomandă acest tip de administrare pentru inducerea pubertății.

Un ultim aspect readus în actualitate este fertilitatea. Studiile recente legate de fertilizarea in vitro, folosind donație de oocite, disponibilă în multe țări arată rezultate încurajatoare, comparabile cu cele obținute la alte grupe de paciente. Dozele mari de estrogeni folosite pentru creșterea uterină și dezvoltarea endometrială au îmbunătățit mult șansele de reușită [7]. În viitor se speră la posibilitatea introducerii criopreservării țesutului ovarian prelevat laparoscopic la vârste mici, ca parte integrantă a programului de fertilizare in vitro. Aceasta ar necesita o cooperare cu departamentele de pediatrie, astfel încât recoltarea să se efectueze înaintea degenerării foliculare totale. Chiar dacă tehnic procedura este posibilă, considerentele de natură etică ale acestui program trebuie în schimb evaluate.

Hipotrofia staturală și axul GH-IGF 1

Creșterea în ST este ușor încetinită in utero, fiind subnormală pe toată perioada copilăriei. Saltul pubertar normal este absent chiar și la fetițele cu ST care prezintă debut pubertar. Baza genetică pentru întârzierea în creștere apărută în acest sindrom nu este pe deplin elucidată. Clonarea recentă a unei gene din regiunea pseudoautozomală (PAR 1) a cromozomului X, numită SHOX sau PHOG și studiile expresiei sale relevă implicarea sa

în creșterea longitudinală și dezvoltarea osoasă din perioada copilăriei [8]. Haploinsuficiența acestei gene, ce ar determina reducerea funcției sale într-o relație dependentă de doză, se regăsește atât în sindromul Turner cât și în discondrostenoză Leri Weil. Gena SHOX este exprimată exclusiv la nivelul extremităților în creștere, la nivelul primului și celui de-al doilea arc faringian ceea ce ar putea explica nanismul de tip mesomelic precum și alte trăsături scheletice caracteristice ST: semnul lui Archibald, cubitus valgus, micrognatismul și palatul ogival. Produsul proteic al genei SHOX este un represor a închiderii cartilajelor de creștere și maturării scheletice în partea distală a membrelor, haploinsuficiența sa ducând la închiderea prematură a acestor cartilaje [8]. Kosho et al [9] au sugerat că estrogenii exercită un efect de maturare asupra țesutului scheletic distal, ce devine astfel susceptibil la fuziunea prematură a cartilajului de creștere ca urmare a haploinsuficienței SHOX. Astfel se explică apariția unora din trăsăturile scheletice specifice ST numai la apariția pubertății spontane sau induse. Cu toate acestea haploinsuficiența SHOX nu poate explica în totalitate retardul în creștere din ST, iar fuziunea prematură a cartilajelor de creștere nu reprezintă un motiv de îngrijorare în acest sindrom deoarece vârsta osoasă este întârziată de cele mai multe ori.

Studii recente ale secreției GH la fetițe sub 9 ani, precum și la cele mai mari, sunt echivoce relevând la unele dintre ele o scădere a secreției spontane sau stimulate de GH. Bioactivitatea hormonului de creștere circulant este redusă și au fost evidențiate de către unii cercetători o prevalență a unor isoforme de GH [10], neconfirmate însă în alte studii. Totodată, excreția urinară de GH pe 24 de ore se află în limitele valorilor găsite la copiii cu deficit de GH și se normalizează sub tratament. La fetele post pubertare cu ST, deficitul relativ de androgeni poate fi reponsabil, cel puțin în parte, de aspectul neregulat al secreției de GH descris.

Există controverse legate și de nivelul principalului hormon efector al GH, IGF-1: astfel dacă unele studii au evidențiat nivele normale ale IGF-1 la fetele cu ST având vârsta cuprinsă între 4 și 9 ani și absența creșterii pubertale ale acestui hormon, alții găsesc nivele scăzute uniforme pe toată perioada copilăriei iar unele studii evidențiază valori comparabile cu cele găsite la copiii de aceeași vârstă. O altă constatare recentă se referă la IGFBP-3, a cărei proteoliză este marcat crescută în ST, fapt ce ar putea determina reducerea capacității de legare a IGF-1 și creșterea ca atare a clearance-lui. Conceptul legat de existența unei rezistențe parțiale la acțiunea GH și/sau IGF a fost lansată cu câțiva ani [11] în urmă dar nu a fost studiată în detaliu

până la acest moment. Cu toate acestea, necesitatea administrării unor doze aproape de dublul celor folosite la pacienții cu deficit de GH pentru atingerea taliei predictive, este o dovadă indirectă a existenței unei rezistențe la acțiunea GH/IGF.

Din punct de vedere istoric, anii '80, odată cu aprobarea introducerii tratamentului cu GH recombinant la cazurile de sindrom Turner, aduc și dovada relației directe dintre doză și efectul de promovare al creșterii al acestuia. Mult așteptatul studiu canadian randomizat [12] demonstrează fără drept de echivoc că tratamentul de durată cu GH duce la creșterea taliei finale la pacientele cu sindrom Turner și oferă o posibilitate de calcul realist al saltului statural. Magnitudinea creșterii statutare diferă considerabil interindividual iar cel mai important factor predictiv s-a dovedit a fi vârsta la momentul inițierii tratamentului. Controversele au apărut legate de oportunitatea introducerii unui astfel de tratament, cu costuri deosebit de ridicate, în cazul în care diagnosticul s-a făcut tardiv și ca atare se poate anticipa o creștere staturală minimă.

Un alt aspect demn de menționat este scopul creșterii staturale care se presupune a fi în stânsă legătură cu creșterea calității vieții și a stării de bine la aceste fete. Dar înălțimea finală nu poate fi folosită ca și surogat al măsurării calității vieții și multe studii au eșuat în a demonstra un efect al taliei finale asupra unor parametri psihosociale la adolescenți și adulți [13,14]. Ultima și poate cea mai importantă remarcă se referă la siguranța administrării unor doze atât de mari de GH la aceste fete. Profilul de siguranță al acestui tratament este bun cu excepții legate de riscul hipertensiunii intracraniene, al scăderii toleranței la glucoză și apariției diabetului zaharat de tip II precum și al luxației osului capital [15]. Alte două studii randomizate au demonstrat deasemenea o dublare a riscului de apariție a otitei medii odată cu tratamentul cu GH. Cu toate că infecțiile auriculare recurente [16] nu au fost asociate în mod direct cu complicații otologice sau surditate la vârsta adultă, trebuie aduse în discuție rezultatele studiului francez [14] în care unul din cei mai importanți factori predictivi ai calității vieții în strictă relație cu starea de sănătate la adulții tineri a fost patologia otologică. Ca atare, urmărirea otologică la pacientele cu Sindrom Turner, aflate în tratament cu GH, trebuie să se facă deosebit de riguros, fiind necesare totodată mai multe cercetări în domeniul fiziopatologiei problemelor ORL la aceste paciente. Un alt aspect legat de siguranța administrării hormonului de creștere este potențialul teoretic al acestui produs de a crește riscul de apariție al unei neoplazii. Conform unor date publicate [17]

tratamentul cu GH ar putea determina o creștere a frecvenței cancerului de colon sau a bolii Hodgkin. În populația generală nivelele crescute ale IGF-I sunt asociate cu o creștere a riscului de cancer în special de colon. În plus, în cazul sindromului Turner, există încă dezbateri legate de existența sau nu al unui risc mai crescut de cancer de colon decât în populația generală [3,11]. Se impune o adaptare a dozelor de GH bazată pe o monitorizare strictă a nivelului IGF-I dar și studii de urmărire pe termen lung pentru detectarea precoce al uni neoplasm intestinal [18,19].

Bibliografie

1. Gravholt CH Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2004;151(6):657-87.
2. Hreinsson JG, Ojala M et al Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(8):3618-23
3. Sybert VP, McCauley E 2004 Turner's syndrome. N Engl J Med 351:1227–1238
4. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.
5. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2439-45.
6. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3241-7.
7. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):10-25.
8. GA Rappold, JL Ross et al Understanding SHOX deficiency and its role in growth disorders. 2002 TMG Healthcare Communications Ltd
9. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4613-21.
10. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. J Endocrinol Invest. 2005 Apr;28(4):350-6.
11. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M 2004 Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet 363:1346–1353
12. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90:3360–3366.
13. Sandberg DE, Voss LD The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002, 16:449–463.
14. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J 2005 Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 90:1992–1997
15. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2001,86:1868–1870
16. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87:2033–2041
17. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA 2002 Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–85: a cohort study. Lancet 360:273–277
18. Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausek S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney PC, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. J Pediatr 1992, 121:49–55
19. Guyda HJ Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? J Clin Endocrinol Metab 1999, 84:4307–4316