Ülle Jakovlev

- Sündinud 1960 Tartus
- Põhikool ja keskkool Pärnus
- Lõpetanud Tartu Ülikooli Ravi eriala 1986
- Endokrinoloogia eriala õppinud Tartu Ülikoolis 1989 – 1991
- Töötanud endokrinoloogina alates 1992
- Naistekliiniku konsultant alates 1995
- Endokrinoloogiakeskuse juhataja alates 2002
- Abielus, kolm last, kaks lapselast

Täiskasvanud Turneri sündroomiga patsient

Ülle Jakovlev

AS ITK Endokrinoloogiakeskus

Hästi toimiv ravikorraldus lapseeas
Täiskasvanu eas mitmed terviseriskid

Ajaloost

- 1768 – Giovanni Morgagni: postmortem kirjeldus lühikesekasvulisest naisest neerude ja gonaadide düsgeneesiga
- 1902 – Funke: 15 tüdruk gonaadide düsgenees, lühike kasv, puberteedi puudumine, kaasasündinud lümfödeem, lühike ja lai kael
- 1930 – Ullrich: selge TS kliinilise pildi kirjeldus, millele järgnes kinnitus karüotüpiseerimise läbi aastaid hiljem
- 1938 – Henry Turner: kliinilise pildi kirjeldus 7 TS naisel. Oli esimene, kes kasutas östrogeen asendusravi

M Elsheikh et al Endocrine Reviews 2002 23(1): 120-140

Turneri sündroomi definitsioon (TS)

TS diagnoosi peaksid saama kõik fenotüübilt naised
kelle karüotüüp sisaldab ühte X kromsoomi ja täielikku või osalist teise sugukromosoomi puudumist, millega kaasneb üks või mitu kliinilist manifestatsiooni (lühike kasv, gonaadide düsgenees)

Table 1 Type and frequency of chromosome abnormalities in Turner syndrome.

Karyotype	%	Description
45,X	40–50	Monosomy X
45,X/46,XX	15–25	
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Mosaicism with 'Triple X'
45,X/46,XY	10–12	Mixed gonadal dysgenesis
46,XX, del(p22.3); 46,X,r(X)/46,XX		Deletion Xp22.3 Ring X chromosome
46,X i(Xq); 46,X,idic(Xp)	(10%)	Isochromosome Xq; isodicentric Xp
X-autosome translocation, unbalanced	Rare	Various
46,XX,del(q24)		Not TS; premature ovarian failure
46,X,idic(X)(q24)		Not TS; isodicentric Xq24

Turneri sündroomi definitsioon (TS)

TS diagnoosi <u>ei peaks saama naised</u>

- **kellel on üks terve X kromosoom ja teises X kromosoomis deletsioon distaalsemal kui Xq24**
- **üle 50 a vanused naised, kellel on vähem kui 5% 45,X mosaiiksust**
- **<u>fenotüübilt mehed, kellel karüotüüp 45,X/46,XY jmt variandid</u>**

Clinical Practice Guideline | C H Gravholt and others | Turner syndrome clinical practice guideline | 177:3 | G9

Table 1 Type and frequency of chromosome abnormalities in Turner syndrome.

Karyotype	%	Description
45,X	40–50	Monosomy X
45,X/46,XX	15–25	
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Mosaicism with 'Triple X'
45,X/46,XY	10–12	Mixed gonadal dysgenesis
46,XX, del(p22.3); 46,X,r(X)/46,XX		Deletion Xp22.3 Ring X chromosome
46,X i(Xq); 46,X,idic(Xp)	(10%)	Isochromosome Xq; isodicentric Xp
X-autosome translocation, unbalanced	Rare	Various
46,XX,del(q24)		Not TS; premature ovarian failure
46,X,idic(X)(q24)		Not TS; isodicentric Xq24

Üldine informatsioon

- Üks X-kromosoom puudub kas osaliselt või täielikult
- Esineb 1:2000 naise kohta
- Diagnoosimata patsientide hulk on märkimisväärne
- Elavad kaua ja suhteliselt tervelt → kui saavad vajaliku ravi ja teostatakse vajalikud tervisekontrollid
- Preventsioon oluline

Diagnoosimise aeg

- Sünnil – kui vastsündinul on tüüpilised stigmad → pediaater
- Varases lapseeas – kasvab aeglaselt, eakaaslastest oluliselt lühem
- Puberteedieas – sekundaarsed sugutunnused puuduvad, menarchet ei teki
- Hiljem – terviseprobleemid erinevad → perearst, günekoloog, kardioloog, endokrinoloog, KNK, nefroloog

→ Täiskasvanute käsitlus väga killustatud, terviseprobleemid väga erinevad

Table 2 Detailed list of more common abnormalities associated with Turner syndrome and their approximate prevalence (see also Table 7).

Feature	Frequency (%)
Growth failure and reduced adult height	95–100
Failure to thrive during first year of life	50
Endocrinopathies	
Glucose intolerance	15–50
Type 2 diabetes	10
Type 1 diabetes	?
Thyreoiditis and hypothyreosis	15–30, ann. incidence ~3%
Hypertension	50
Android body composition	?
Gastrointestinal and hepatic disorders	
Elevated hepatic enzymes	50–80
Celiac disease	8
Inflammatory bowel disease	2–3
Phentypic charateristics	
Eyes	
Epicanthus	20
Nearsightedness	20
Strabismus	15
Ptosis	10
Ears	
Infection of middle ear	60
Hearing defects	30
Deformity of external ear	15
Mouth	
Micrognathia (small mandibular bone)	60
High-arched palate	35
Abnormal dental development	?
Neck	
Low posterior hairline	40
Broad short-appearing neck	40
Pterygium colli (webbed neck)	25
Thorax	
Broad chest (shield chest)	30
Inverted nipples	5
Skin, nails, and hair	
Increased skin ridge count	30
Increased skin ridge count	30
Lymphedema of hands and feet	25
Multiple pigmented naevi	25
Nail hypoplasia/dystrophy	10
Vitiligo	5
Alopecia	5
Skeleton	
Bone age delay	85
Decreased bone mineral content	50–80
Cubitus valgus	50
Short fourth metacarpal	35
Genu valgum	35
Congenital hip luxation	20
Scoliosis	10
Madelung deformity	5
Heart	
Bicuspid aortic valve	14–34
Coarctatio aorta	7–14
Aortic dilation/aneurysm	3–42
Kidneys	
Horseshoe kidney	10
Abnormal positioning or duplication of renal pelvis, ureters or vessels	15
Renal aplasia	3
Neurocognitive and psychosocial issues[a]	
Emotional immaturity	~40
Specific (nonverbal) learning disorder	~40
Psychological and behavioral problems	~25

[a]The data are inconsistent, and the given percentages should be viewed with caution.

TS patsiendi üleminek pediaatrilt täiskasvanute võrgustikku

- Lastearstide poolt üle antud patsiendid kõige paremini koolitatud/ravitud
- Hilinenud diagnoosiga noored naised – ei ole saanud ravi GH-ga, lapseeas vajakajäämised ka muus ravis, psühhosotsiaalne toetus, teadlikkus oma haigusest puudulik
- Täiskasvanu eas diagnoositud naised – TS-ga kaasnevad komplikatsioonid on diagnoosimata ja ravimata

Kardiaalsed probleemid

- **Kaasasüninud südamerikked 23-40%:**
  - Bikuspiidne aordiklapp (BAV 16%)
    - BAV patsientidel suurem risk aordi stenoosi väljakujunemiseks ja rekurgitatsiooniks
    - Infektsioonide risk suurem
  - Aordi koarktatsioon (11%)
  - Aordi stenoos/regurgitatsioon (3.4%)
  - Kopsuveenide anomaaliad (2.3%)

→ Ehhokardiograafia

→ MRI

Kardiaalsed probleemid

- Aordi dissektsioon
  - 2/3 algab ülenevas aordis (tüüp A) ja 1/3 alanevas aordis
  - Dissektsioon on tavaliselt äge, kaasneb valu rindkeres, kaelas ja/või seljas; sageli tekib ruptuur, hemoperikard ja tamponaad
  - Tekib noores eas – 20-39 a vanuselt (Taani uuring)
  - Enamasti lõpeb surmaga
  - Sageli jääb õigel ajal diagnoosimata – ei mõelda selle peale
  - Esmaabi käsiraamatutes ei ole TS nimetatud aordi dissektsiooni riskifaktorite seas
- Aordisuistiku dilatatsioon(50%)
    - BAV + dilatatsioon+ kõrge vererõhk seostud sagedamini aordi dissektsiooniga

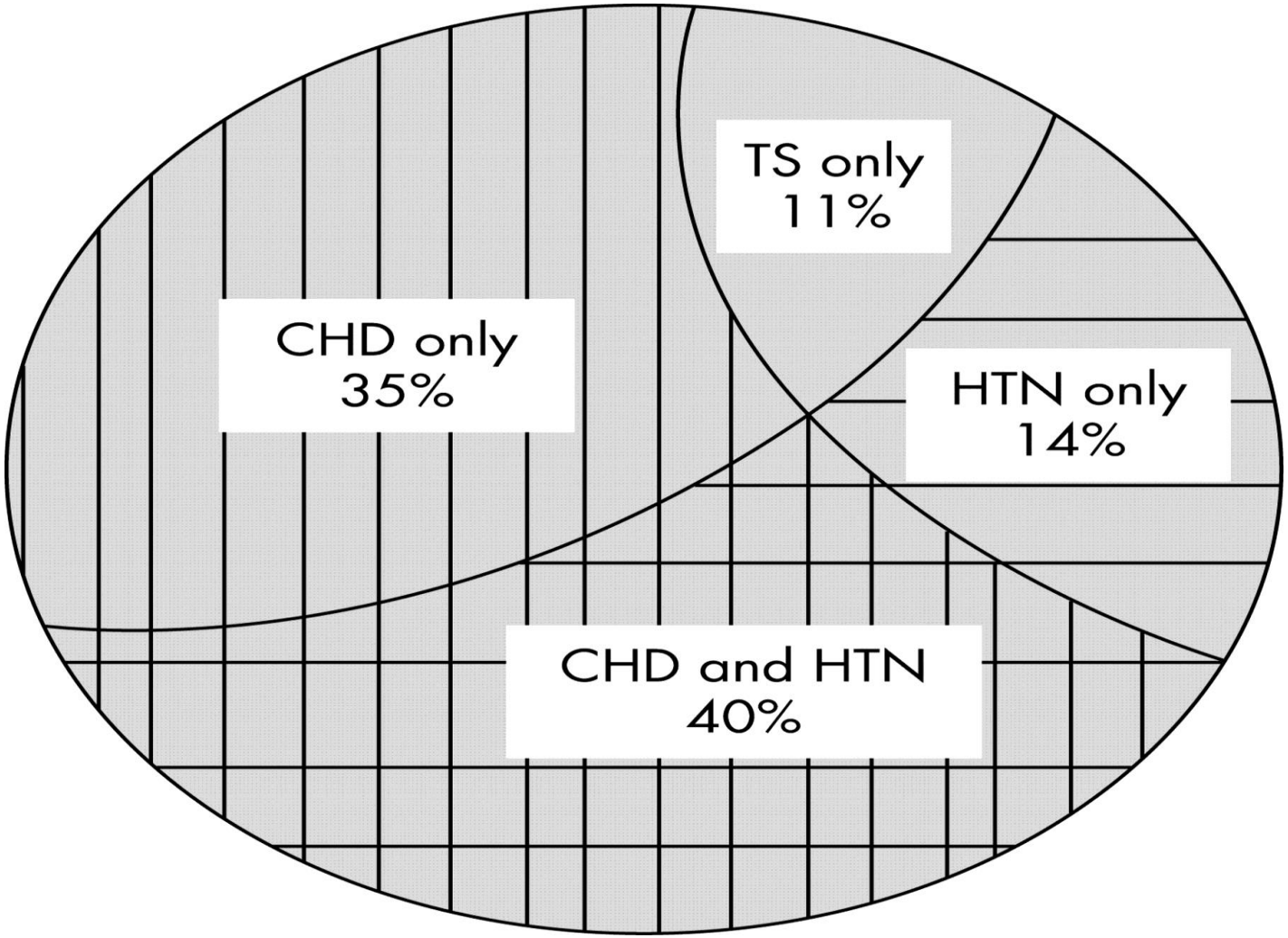
Carolyn A Bondy Curr Opin Cardiol. 2008 November; 23(6): 519-526;
www.eje-online.org

Hüpertensioon

- Hüpertensiooni diagnoos lastel 7-17%, täiskasvanutel kuni 50% noortel TS patsientidel
- Iseloomulik muutus – vererõhu ööpäevane rütmika kaob varakult
- Ravimata hüpertensioon tõstab aordi dissektsiooni riski oluliselt
- Soovitus on ravida hüpertensiooni nii vara kui võimalik
- Hüpertensiooni ravi eesmärgid:
  - Trikuspiidse aordiklapi korral, süstoolne vererõhk < 140 mmHg
  - Bikuspiidse aordiklapi korral < 120 mmHg

  - Kasutada vajadusel beeta-blokaatoreid, sest siinustahhükardia on TS patsientidel tavaline

Venn diagram of 65 people with TS who had aortic dissection where signs of congenital heart disease (CHD) or systemic hypertension (HTN) were explicitly considered.



M Carlson, and M Silberbach J Med Genet 2007;44:745-749

©2007 by BMJ Publishing Group Ltd

TS Euroopa ravijuhises:

- Kardivaskulaarsed probleemid väga tõsised
- Kellel rohkem stigmasid ja karoütüüp 45,X - neil kõrgem KV risk
- QTc aeg – mitte kasutada seda prolongeerivaid ravimeid
- Vererõhu ravi rakendada sõltumata vanusest, eesmärk 135/85 mmHg
- Kui lähevad IVF-le siis ainult ühe embrüo siirdamine lubatud
- Kui ASI > 2.5 cm või anamneesis aordi dissekstioon/koarktatsioon – IVF vastunäidustatud uues ravijuhendis
- Ilma riskifaktoriteta TS rasedatel ehho 20 rasedusnädalal

Ülekaalulisus/Rasvumine

- Lühikese kasvuga inimestel on kalorite põletamise võime madalam
  → normaalse kaalu hoidmine TS patsiendil on raske
- Dieedinõustamine ja füüsiline aktiivsus oluline lapseeast alates
- Sageli füüsiline aktiivsus ei ole saanud elu osaks kuna kooli ajal ei tegelenud sellega
- Soovitav on kerge füüsiline koormus 1 tund 2-3 korda nädalas
- Kaalu raske langetada kui ravimata hüpotüreoosi või mõnede hormoonasendusravi vormide korral
- Ülekaaluga seonduvalt lisandub hüpertensiooni ja diabeedi risk

Gerard S Conway Clinical Endocrinology (2010) 73, 696-699 doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03861.x

Diabeet, erinevate organite patoloogiad

- Prediabeet 50%, 2 tüüpi diabeet - insuliin resistentsus, harvem insuliini defitsiitsus
- Neerude struktuuri ja veresoonte väärarenguid 25-43%
- Ebaselge põhjusega gamma-GT ja transaminaaside tõus; tsöliaakia
- Düslipideemia oluliselt nooremas eas
- Silmaprobleemid 63% - strabism, ptoos, ambüaapia ja värvide nägemise nõrkus
- 27% rohkesti sünnimärke, kuid pahaloomustumine ei ole kõrge

M Elsheikh et al Endocrine Reviews 2002 23(1): 120-140

Kuulmisnõrkus

- Kuulmislangus on sage ja aladiagnoositud
- Keskkõrva põletikud lapseeas 60-80%
- Sensoneuraalne kuulmislangus on tavaline ja progresseeruv täiskasvanu eas

→ Audiogrammid iga 3-5 aasta tagant

Gerard S Conway Clinical Endocrinology (2010) 73, 696-699 doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03861.x

Osteoporoos ja hormoonasendusravi

- Osteoproosi ravi peaks olema enesestmõistetav kui iga teine ravi
- Östrogeenasendusravi peaks kestma kuni 50 eluaastani

→ Densitomeetria teha tavapäraselt 3-5 aasta tagant

→ peale osteoporoosi ravi alustamist igal aastal

Gerard S Conway Clinical Endocrinology (2010) 73, 696-699 doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03861.x

Kilpnäärme funktsioon

- Täiskasvantud TS patsientidel 25-30%, sagedus tõuseb vanusega (Tavapopulatsioonis 1.5%)
- 50% kõrged kilpnäärme autoanikehad
- Graves'i haiguse esinemissagedus ei ole tõusnud

→ TSH, TPO-AK

M Elsheikh et al Endocrine Reviews 2002 23(1): 120-140

Fertiilsus

- Spontaanne rasedus < 5%, suur risk rasedust kaotada
- TS patsiente nõustada – fertiilsus langeb aastatega väga kiiresti
- Mosaiiksetel TS patsientidel soovitav rasestuda noorelt
- Munarakke säilitamiseks mitte võtta enne 12 eluaastat
- Soovitatakse IVF doonoriga, adopteerimist, (surrogaatemadust) - juriidilised probleemid, adekvaatne nõustamine
- IVF raseduste õnnestumise protsent sama, mis tervetel
- Oluliselt rohkem kardiovaskulaarseid tüsistusi
- Rasedust peaks juhtima multidistsiplinaarne meeskond, k.a. kogemusega kardioloog, endokrinoloog

Claus H Gravolt et al www.eje-online.org DOI:10.1530/EJE-17-0430

Kardiovaskulaarsete haiguste diagnostika enne fertiilsust taastavat ravi

- 2 aastat enne planeeritavat rasedust teha rinnaaorti ja südant visualiseeriv ehhokardiograafia ja KT/MRI uuring
- Spontaanset rasedust ja IVF peaks vältima kui alaneva aordi suuruse indeks (ASI) > 2.5 cm/m2 või kui ASI on 2.0-2.5 cm/m2 ja kaasnevad aordi dissektsiooni (AoD) riskifaktorid (bikuspiidne aordiklapp, aordikaare elongatsioon, aordi koarktasioon ja hüpertensioon)
- AoD anamneesiga patsiente nõustada mitte rasestuma
- AoD riskifaktoritega rasedatel ehho iga 4-6 nädala tagant, ka postpartum

Sotsiaalsed aspektid

- Saavad sotsiaalselt rahuldavalt hakkama; töötavad, kuid varem pensionile kui teised
- Vähem sõpru, harvem abielus, rohkem isoleeritust, enesesse sulgumist
- Varane ovariaalne puudulikkus ja infertiilsus tekitavad mitmeid probleeme
- Vajavad tugigruppi, nõustamist

Gerard S Conway Clinical Endocrinology (2010) 73, 696-699 doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03861.x

Ravi/jälgimse strateegia

- Baasanalüüsid
  - Karüotüüp, väikese vaagna ja neeru USG uuring, ehhokardiograafia, kilpnäärme funktsioon ja antikehad, gonadotropiinid
- Igaaastane jälgimine
  - Läbivaatus (KMI, vererõhk, südame parameetrid), kilpnäärme funktsioon, paastuglükoos ja –lipiidid, maksafunktsioon, neerufunktsioon
- Iga 3-5 aasta tagant
  - Ehhokardiograafia (MRI), densitomeetria, audiogramm, tsöliaakia

M Elsheikh et al Endocrine Reviews 2002 23(1): 120-140

Testida erinevaid vanusegruppe

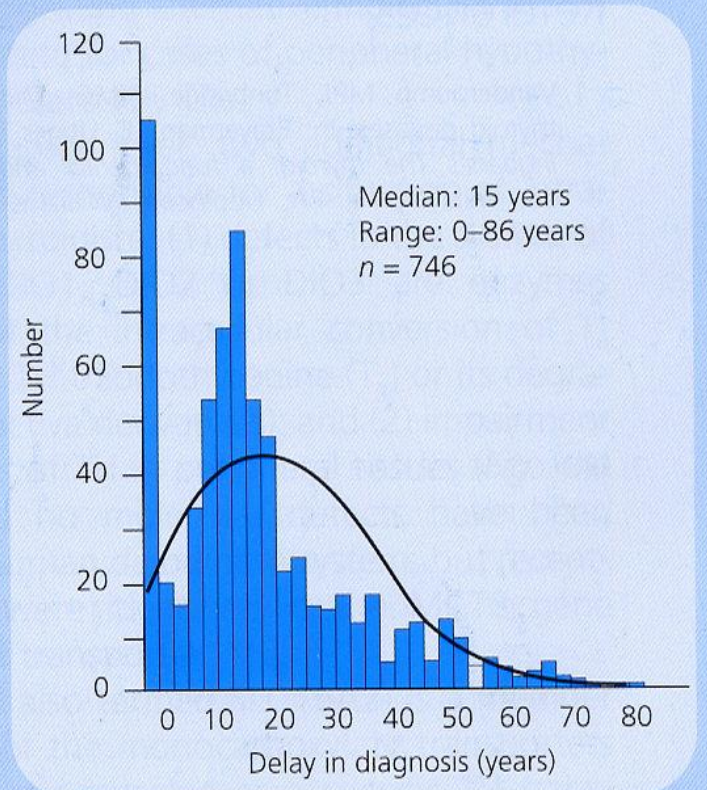


Figure 1: Delay in diagnosis from birth. From: Gravholt CH. Eur J Endocrinol 2004;151:657–87.

Table 3 Indications for chromosome analysis to diagnose Turner syndrome.

As the only clinical feature:
Fetal cystic hygroma, or hydrops, especially when severe
Idiopathic short stature
Obstructive left-sided congenital heart defect[a]
Unexplained delayed puberty/menarche
Couple with infertility
Characteristic facial features in a female[b]
At least two of the following:
Renal anomaly (horseshoe, absence, or hypoplasia)
Madelung deformity
Neuropsychologic problems, and/or psychiatric issues
Multiple typical or melanocytic nevi
Dysplastic or hyperconvex nails
Other congenital heart defects[c]
Hearing impairment <40 years of age together with short stature

Tänan Teid!