

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Σύνδρομο Turner και κύηση υψηλού κινδύνου μετά από δωρεά ωαρίων

Σ. Τζιτζιμιάς^{1,2}
 Τρ. Τσαλίκη¹
 Αθ. Παπαδόπουλος^{1,2}
 Α. Καραβίδα^{1,2}

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 38 ετών, με σύνδρομο Turner και εγκυμοσύνη τρίτου τριμήνου μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με δωρεά ωαρίων. Το σύνδρομο Turner διαγνώσθηκε στην ηλικία των 20 ετών μετά από ανάλυση του καρυότυπου. Η κύηση χαρακτηρίστηκε ως υψηλού κινδύνου λόγω προεκλαμψίας και συνδρόμου Turner. Αποφασίσθηκε και πραγματοποιήθηκε καισαρική τομή. Οι ζωτικές λειτουργίες του νεογνού και η μετεγχειρητική πορεία της μητέρας ήταν φυσιολογικές. Με αφορμή αυτή την περίπτωση, πραγματοποιείται βιβλιογραφική μελέτη της σχέσης συνδρόμου Turner και εγκυμοσύνης.

Όροι ευρετηρίου: εγκυμοσύνη, σύνδρομο Turner, δωρεά ωαρίων, προεκλαμψία, εμβρυομεταφορά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περιγράφεται περίπτωση εγκυμοσύνης με ιστορικό συνδρόμου Turner μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση με δωρεά ωαρίων. Η γοναδική δυσγενεσία ή σύνδρομο Turner (XO) είναι χρωμοσωματική ανωμαλία, η οποία χαρακτηρίζεται από την πλήρη ή μερική έλλειψη φυλετικής χρωματίνης, ενώ η πιο συχνή εκδήλωση εμφανίζεται με καρυότυπο 45 XO. Τα σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται με κλινική εικόνα απόφραξης λεμφικών αγγείων, καρδιαγγειακές και σκελετικές ανωμαλίες, καθώς και με μεταβολικές διαταραχές και δυσγενεσία γονάδων. Λόγω του συνδρόμου Turner και της προεκλαμψίας, η κύηση κρίθηκε ως υψηλού κινδύνου και η επίτοκος υποβλήθηκε σε καισαρική τομή. Η μετεγχειρητική πορεία της γυναίκας ήταν ομαλή και τέθηκε σε σχήμα αντιυπερτασικής αγωγής.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με σύνδρομο Turner (XO), στην οποία επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη με εμβρυομεταφορά μετά από δωρεά ωαρίων. Από το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό της ασθενούς αναφέρεται πρωτοπαθής αμηνόρροια και έλλειψη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, ενώ ο υπερηχογραφικός γυναικολογικός έλεγχος δεν κατέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Η ασθενής στο παρελθόν υποβλήθηκε σε δύο προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με δωρεά ωαρίων. Στην πρώτη προσπάθεια επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη, η οποία κατέληξε κατά την 8^η εβδομάδα σε πα-

¹Κλινική «Άγιος Λουκάς», Πανόραμα, Θεσσαλονίκη

²Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
 Παπαδόπουλος Αθανάσιος
 Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
 Περιφερειακή Οδός, Ν. Ευκαρπία
 54603, Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 420314
 E-mail: athapap@panafonet.gr
 Κατατέθηκε: 10/07/06
 Εγκρίθηκε: 20/10/06

Πίνακας 1. Συγκριτική μελέτη ασθενών με σύνδρομο Turner και εγκυμοσύνη με δωρεά ωαρίων

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Αριθμός επιτυχόντων κυήσεων	Αριθμός αποβολών	Αριθμός επιπλοκών
Delbaere A, et al (2002)	9	5(55,5%)	2(22,2%)	1(11,1%)
Karnis MF, et al (2003)	146	101(69,2%)	5(3,4%)	2(1,4%)
Bordi D, et al (2006)	21	17(81%)	7(33,3%)	5(23,8%)

λίνδρομη κύηση, λόγω της μη συμμόρφωσης της ασθενούς στη λήψη των φαρμάκων της ορμονικής υποστήριξης. Η δεύτερη προσπάθεια εμβρυομεταφοράς ήταν ανεπιτυχής. Στην τρίτη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη, μετά από προετοιμασία του ενδομητρίου με χορήγηση 17-β οιστραδιόλης (E2) σε αυξανόμενες δόσεις από 1mg έως 6mg ημερησίως. Μετά την ωοληψία της δότριας, στην ασθενή χορηγήθηκε θεραπευτικό σχήμα προγεστερόνης σε δόση 3X200mg κολπικά και 1X100mg από το στόμα, για χρονικό διάστημα 5 ημερών. Μετά την επιβεβαίωση της κύησης η χορήγηση του σχήματος συνεχίστηκε για 10 εβδομάδες.

Κατά την 32^η εβδομάδα κύησης η ασθενής αναφέρει εμμένουσα αρτηριακή υπέρταση (160/105mmHg) μη ρυθμιζόμενη με αντιυπερτασική αγωγή ενός σκευάσματος και για αυτό τέθηκε σε σχήμα με μεθυλ-δοπα, κλονιδίνη (διεγέρτης αδρενεργικών υποδοχέων) και απενολόλη (καρδιοεκλεκτικός β1- αποκλειστής). Από τον κλινικό εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές σακχάρου, ουρικού οξέος και ασβεστίου στο αίμα, ενώ οι τιμές της ουρίας, της κρεατινίνης και του λευκώματος ούρων 24ώρου ήταν φυσιολογικές.

Στη συνέχεια εισήχθη για νοσηλεία και παρακολούθηση μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης της λόγω εμφάνισης συμπτωματολογίας προεκλαμψίας, όπου και έτυχε αγωγής με βενζοδιαζεπίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ ακολούθησε σχήμα πνευμονικής ωρίμανσης με κορτικοστεροειδές, συνολικής δόσης 36mg σε διάστημα 6 ημερών.

Κατά την 38^η εβδομάδα εγκυμοσύνης, ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος κατέδειξε μη ικανοποιητική διαφοροποίηση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού και διενεργήθηκε καισαρική τομή.

Η καισαρική τομή πραγματοποιήθηκε με τομή Pfannenstiel υπό γενική αναισθησία και πραγματοποιήθηκε χαμηλή εγκάρσια τομή επί της μήτρας. Πραγματοποιήθηκε εκμείωση ενός ζώντος ώριμου άρρενος νεογνού, σωματικού βάρους 2.800gr. και διενεργήθηκε δακτυλική αποκόλληση πλακούντα, βάρους 400gr. Ακολούθησε επιμελής αιμόσταση και συρραφή των ανατομικών δομών κατά στρώματα. Τόσο η διούρηση, όσο και η ανάνηψη στο χειρουργείο ήταν καλή. Η ασθενής εισή-

χθη προς παρακολούθηση στη ΜΕΘ για 48 ώρες και στη συνέχεια περάτωσε το υπόλοιπο της νοσηλείας της στο μαιευτικό τμήμα. Η μετεγχειρητική της πορεία ήταν ομαλή και εξήλθε με αντιυπερτασική αγωγή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Turner (XO) χαρακτηρίζεται από την πλήρη ή μερική απουσία του χρωμοσώματος X, ενώ η πιο συχνή γοναδική δυσγενεσία είναι το 45 XO. Αποτελεί την πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία, σε συχνότητα 3% στα θήλεα έμβρυα, ενώ στο γενικό πληθυσμό των γυναικών εμφανίζεται σε ποσοστό 1/2.000¹. Τα σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner συνίστανται κυρίως σε: α) απόφραξη των λεμφικών αγγείων, όπως το λεμφοίδημα άκρων, δερματικές πτυχές στο λαιμό και υπερτροφία δέρματος στον αυχένα, β) σκελετικές ανωμαλίες, όπως βραχυλαιμία, βλαισό αντιβράχιο, μικρογναθία και θολωτή υπερώα, γ) καρδιαγγειακές ανωμαλίες, όπως η στένωση αορτής και η ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση σε ποσοστό 25% και δ) ανωμαλίες νεφρών, όπως ο πεταλοειδής νεφρός.

Επίσης, υπάρχει συσχέτιση του συνδρόμου με αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Σε ποσοστό 10 έως 30% των ασθενών εμφανίζεται πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός, ενώ πολλές ασθενείς παρουσιάζουν μη ανοχή στη γλυκόζη με ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία^{2,3}.

Οι γυναίκες με σύνδρομο Turner σε συχνότητα 95% εμφανίζουν ωοκύτταρα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, τα οποία εκφυλίζονται στο πρώιμο στάδιο της μειωτικής πρόφασης και αντικαθίστανται από λεπτές ταινίες, οι οποίες περιέχουν ωθητικό στρώμα και πυλαία κύτταρα αγνώστου προέλευσης. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η απουσία παραγωγής στεροειδών στο στάδιο της εφηβείας^{5,6}. Σε περιπτώσεις μωσαϊκισμού στον καρύοτυπο, εμφανίζεται έμμηνος ρύση λόγω της ύπαρξης έστω και μικρού αριθμού ωοθυλακίων. Σε συχνότητα 5 έως 25% παρατηρείται η ύπαρξη δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, ενώ η έμμηνος ρύση συναντάται σε 2 έως 5%, η οποία και καταλήγει σε πρόωρη εμμηνόπαυση⁴.

Οι Albir και συν αναφέρουν ότι σε ασθενείς με

σύνδρομο Turner συνιστάται έναρξη χορήγησης αυξητικής ορμόνης (GH) σε ηλικία από 2 έως 5 ετών, με στόχο την επίτευξη φυσιολογικού ύψους μετά από την ανάπτυξη και ωρίμανση των επιφυσιακών πλακών. Η θεραπεία με ορμονική αποκατάσταση έχει ως σκοπό την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων¹⁷. Οι Lippe και Saenger συνιστούν στην ηλικία των 12 έως 15 ετών τη χορήγηση χαμηλών δόσεων συζευγμένης οιστραδιόλης σε τιμές από 0,3 έως 0,625mg ημερησίως, για χρονικό διάστημα από 6 έως 12 μήνες και ακόλουθη σταδιακή αύξηση της δόσης σε 0,9 έως 1,25mg με προσθήκη σχήματος κυκλικής θεραπείας με προγεστερόνη για την πρόκληση εμμηνορροϊκής. Οι ασθενείς με σύνδρομο Turner εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα καταγμάτων, λόγω της χαμηλής τους οστικής πυκνότητας και γι' αυτό η συνεχής λήψη ορμονικής υποκατάστασης για χρονικό διάστημα πλέον των 20 ετών κρίνεται απαραίτητη^{2,18}. Οι Elsheikh και συν θεωρούν ότι η ορμονική υποκατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στη ρύθμιση της ανοχής στη γλυκόζη και στο λιπιδαιμικό προφίλ των γυναικών με σύνδρομο Turner¹⁹.

Ο Lutjen το 1984 περιγράφει την πρώτη επιτυχή εγκυμοσύνη σε ασθενή με σύνδρομο Turner μετά από δωρεά ωαρίων⁷. Έχουν προταθεί σειρά πρωτοκόλλων που αφορούν στην προετοιμασία ωρίμανσης του ενδομητρίου μετά από εμβρυομεταφορά με δωρεά ωαρίων. Σε ορισμένες μελέτες ακολουθείται η χορήγηση μεγάλων δόσεων οιστρογόνων και χαμηλών προγεστερόνης²⁰, ενώ αντίθετα σε άλλες συνιστάται η χορήγηση 4mg 17-β οιστραδιόλης που αυξάνεται σταδιακά μετά από ανεύρεση ενδομητρίου μεγέθους μικρότερου των 7mm⁷. Σε ασθενείς μετά από πρόκληση εμμηνορροϊκής προτείνεται αύξηση της χορηγούμενης δόσης σε 4 έως 8mg 17-β οιστραδιόλης, αρχίζοντας από την 2^η ημέρα της εμμήνου ρύσεως, για διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Μετά από ικανοποιητική ανάπτυξη του ενδομητρίου, απαιτείται δόση κολπικής προγεστερόνης από 900mg έως 1.200mg ημερησίως, για διάστημα 3 έως 5 ημερών πριν από τη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς. Εάν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, η ορμονική υποστήριξη συνεχίζεται για τουλάχιστον 10 εβδομάδες⁶. Περιπτώσεις με αυτόματη εγκυμοσύνη μετά από χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης περιγράφονται στο 2% των γυναικών με σύνδρομο Turner και με μέσο όρο ηλικίας τα 24 έτη⁷. Παρόλα αυτά, το ποσοστό των εμβρυικών ανωμαλιών, η θνησιγένεια και οι αποβολές κυμαίνονται σε υψηλές τιμές. Εγκυμοσύνη με εμβρυομεταφορά μετά από δωρεά ωαρίων επιτυγχάνεται στο 24 έως 47% των ασθενών, παρά την εμφάνιση επιπλοκών για τις οποίες ευθύνονται ανατομικές ανωμαλίες, όπως η

ελαττωμένη αιμάτωση της μήτρας και η υποπλαστική μορφή της. Επίσης, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές που εμφανίζονται κυρίως σε συγγενή στένωση της αορτικής και διγλώχινο τύπο της αορτικής βαλβίδας είναι οι κυριότερες αιτίες θνησιγένειας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{8,9,10}. Περιγράφονται 4 περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο Turner και εγκυμοσύνη μετά από δωρεά ωαρίων, όπου κατέληξαν στο θάνατο λόγω πλήρους διατομής της αορτής¹⁵.

Οι Delbaere και Englert δημοσίευσαν αποτελέσματα μελέτης σε αριθμό 9 γυναικών με σύνδρομο Turner στις οποίες επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη μετά από δωρεά ωαρίων και αναφέρουν ότι η εκλεκτική μεταφορά ενός και μόνο εμβρύου μειώνει σημαντικά το ποσοστό επιπλοκών που παρατηρούνται στις πολλαπλές κύσεις¹². Κάποιοι ερευνητές πιστεύουν ότι η εμφάνιση εικόνας προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης μετά από εμβρυομεταφορά, όπως συμβαίνει στις γυναίκες με σύνδρομο Turner, οφείλεται στη διαταραχή της ανοσοπροστασίας της εμβρυοπλακουντικής μονάδας λόγω της σύντομης έκθεσής της σε μη μητρικά αντιγόνα¹¹.

Στις περιπτώσεις κύησης με ιστορικό συνδρόμου Turner η καισαρική τομή αποτελεί την προτεινόμενη λύση, λόγω των ιδιαίτερων σωματομετρικών στοιχείων, όπως το μικρό μέγεθος της πυέλου¹⁴.

Η επιλογή της περιοχικής επισκληριδίου αναισθησίας κατά την καισαρική τομή πλεονεκτεί έναντι της γενικής αναισθησίας, λόγω της δυσχερούς ενδοτραχειακής διασωλήνωσης των επιτόκων με σύνδρομο Turner (βραχυλαμία, δυσμορφίες αεραγωγών), ενώ αποτρέπει από τον κίνδυνο αναγωγής και εισρόφησης¹³.

Σε έγκυες γυναίκες με σύνδρομο Turner συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επιμελής παρακολούθηση και σειρά εξετάσεων, όπως υπερηχογράφημα καρδιάς, αγγειακή απεικόνιση μέσω μαγνητικού συντονισμού, εξέταση ανοχής στη γλυκόζη, έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών και διερεύνηση για αυτοάνοσα νοσήματα¹⁵.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με σύνδρομο Turner μπορεί να επιτευχθεί εγκυμοσύνη μετά από δωρεά ωαρίων, ενώ πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής κλινικός και απεικονιστικός έλεγχος της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Στο μέλλον οι γυναίκες αυτές είναι δυνατό με την τεχνική της κρυοσυντήρησης του ωθηθικού ιστού μετά από λήψη ανώριμων ωοθυλακίων, πριν την έναρξη της πρώιμης εμμηνοπαύσης, να οδηγηθούν σε εγκυμοσύνη, εφόσον γνωρίζουμε ότι η παρακαταθήκη ωοθυλακίων κατά τη γέννησή τους είναι ικανοποιητική¹⁶.

Summary

Tzitzimikas S, Tsalikis Tr, Papadopoulos Ath, Karavida A

Turner's syndrome and high risk pregnancy after oocyte donation**Helen Obstet Gynecol 19(4):413-416, 2007**

We present a case of a patient 38 years old, in the third trimester of pregnancy, after in vitro fertilization with oocyte donation. Diagnosis of the Turner's syndrome was established at the age 20 years old, after karyotype test. The pregnancy was considered as high risk because of developed preclampsia and Turner's syndrome. Cesarean delivery with use of general anesthesia was carried out. The postsurgical outcome of the mother and the vital signs of the infant were normal. Literature review of the Turner's syndrome effecting the pregnancy is presented.

Key words: pregnancy, Turner's syndrome, oocyte donation, preclampsia, IVF.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. The sex chromosomes and their abnormalities. Genetics in Medicine, Philadelphia 1991; 1:239-243.
2. Saenger P. Turner's syndrome. N Engl J Med 1996; 335:1749-1754.
3. Bondy CA. New Issues in the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2005; 6:269-280.
4. Novak AZ, Kokai GK, Popovic VP. Interphase cytogenetics on paraffin-embedded sections of ovary for detection of genomic constitution in a patient with Turner's syndrome and chromosomal mosaicism. Human Genet 1995; 95:293-298.
5. Tarani L, Lampariello G, Raguso F. Pregnancy in patients with Turner's syndrome. Gynecological Endocrinology 1998; 12:83-87.
6. Speroff L, Class RH, Kase NC. Assisted reproduction. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 1999; 2:1144.
7. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. Annual Medicine 1999; 31:106-110.
8. Pados G, Camus M, Van Steirteghem A, Bondulle M. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. Human Reproduction 1994; 9:538-542.
9. Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. Fertility and Sterility 1995; 64:995-998.
10. Bordi D, Vernaev V, Figueras F. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. Human Reproduction 2006; 21(3):829-832.
11. Salha O, Sharma V, Dada T. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. Human Reproduction 1999; 14:2268-2273.
12. Delbaere A, Englert Y. Turner's syndrome and oocyte donation. Gynecologic Obstetrique & Fertilité 2002; 30:970-978.
13. Mashour G, Neelakantan S, Martin A. Anesthetic management of Turner syndrome: a systematic approach. Journal of Clinical Anesthesia 2005; 15:128-130.
14. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. Human Reproduction 1999; 14:532-535.
15. Karnis MF, Zimon EA, Lalwani IS, Timmreck SL. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a national survey. Fertility and Sterility 2003; 80:489-501.
16. Wood CE, Shaw JM, Trounson AO. Cryopreservation of ovarian tissue, Potential "reproductive insurance" for women at risk of early ovarian failure. Medical Journal Aust 2001; 166:366-369.
17. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. Human Reproduction 2001; 7:603-610.
18. Lippe B. Turner syndrome. Pediatric Endocrinology 1996; 387-421.
19. Elsheikh M, Bird R, Casadei B. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in woman with Turner's syndrome. Clin Endocrinol Metab 2000; 85:614-618.
20. Sauer MV, Paulson RJ. Human oocyte and preembryo donation an evolving method for treatment of infertility. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1421-1424.