

فراوانی اختلالات آناتومیک کلیوی، تیروئیدی، کبدی و قلبی در بیماران مبتلا به سندرم ترنر

مریم ریاحی نژاد^۱، مهین هاشمی پور^۲، فهیمه جعفری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم ترنر (Turner syndrome)، شایع‌ترین نوع اختلالات کروموزومی وابسته به جنس در سراسر دنیا می‌باشد. این سندرم خود را با انواع مختلفی از ژنوتیپ بروز می‌دهد و ممکن است با اختلالات آناتومیک مختلفی همراه باشد. هدف از انجام پژوهش حاضر، ارزیابی جامع اولتراسونوگرافیک و اکوکاردیوگرافیک در بیماران مبتلا به سندرم ترنر بود.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به سندرم ترنر که تحت آزمایش کاریوتایپ قرار گرفته بودند، انجام شد. بیماران از نظر آنومالی‌های کلیوی، کبدی و تیروئیدی، تحت ارزیابی اولتراسونوگرافیک قرار گرفتند. همچنین، اکوکاردیوگرافی به منظور بررسی آنومالی‌های قلبی انجام شد.

یافته‌ها: بیماران مورد بررسی دارای میانگین سنی $5/01 \pm 15/29$ سال بودند که از میان آن‌ها، ۵۵ نفر (۷۳/۳ درصد) 45X، ۱۴ نفر (۱۸/۶ درصد) 45,X/46,XX و ۶ نفر (۸ درصد) ساختار غیر طبیعی در کروموزوم X داشتند. در مجموع، ۲۰ بیمار (۲۶/۶ درصد) مبتلا به پاتولوژی آناتومیک در سیستم کلیوی- ادراری شامل کلیه‌ی نعل اسبی در ۹ نفر (۱۲/۰ درصد)، سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دوگانه در ۸ نفر (۱۰/۷ درصد) و مالروتاسیون کلیوی در ۷ نفر (۹/۳ درصد) بودند. اکوی غیر نرمال تیروئیدی در ۱۹ نفر (۲۵/۳ درصد)، ندول تیروئیدی در ۲۱ نفر (۲۸/۰ درصد) و سودوندول تیروئیدی در ۱۵ نفر (۲۰/۰ درصد) مشاهده گردید. ۱۴ بیمار (۱۸/۶ درصد) کبد چرب داشتند. مطالعات اکوکاردیوگرافیک حاکی از آنومالی‌های ساختاری در ۴۲ بیمار (۶/۰ درصد) بود که شایع‌ترین موارد شامل دریچه‌ی آئورت دو شانه در ۱۷ نفر (۲۲/۶ درصد) و کوآرکتاسیون آئورت در ۱۰ نفر (۱۳/۳ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: جمعیت قابل توجهی از بیماران مبتلا به سندرم ترنر از اختلالات آناتومیک کلیوی، تیروئیدی، کبدی و قلبی رنج می‌برند.

واژگان کلیدی: سندرم ترنر؛ ژنوتیپ؛ نقص مادرزادی قلبی؛ کلیه؛ تیروئید؛ ناهنجاری‌های مادرزادی

ارجاع: ریاحی نژاد مریم، هاشمی پور مهین، جعفری فهیمه. فراوانی اختلالات آناتومیک کلیوی، تیروئیدی، کبدی و قلبی در بیماران مبتلا به سندرم ترنر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۲۲): ۲۸۴-۲۹۱.

مقدمه

سندرم ترنر (Turner syndrome یا TS)، شیوعی حدود ۱ مورد در هر دو هزار تولد نوزاد دختر دارد و شایع‌ترین نوع اختلال کروموزومی وابسته به جنس در سراسر دنیا می‌باشد (۱). تخمین زده می‌شود که اختلالات کروموزوم‌موال در حدود ۱ تا ۲ درصد از موارد بارداری قابل تشخیص یافت می‌گردد (۲).

TS در نتیجه‌ی مونوزومی ناقص یا کامل یکی از کروموزوم‌های X رخ می‌دهد (۳). شایع‌ترین کاریوتیپ شناسایی شده برای TS که حدود ۶۰-۴۰ درصد را شامل می‌گردد، 45XO می‌باشد که در ارزیابی ژنوتیپی

لنفوسیت‌های محیطی خون به دست می‌آید. از دیگر کاریوتیپ‌های منجر به TS، می‌توان به نقص‌های ژنتیکی مانند موزایسیسم، ایزو کروموزوم‌ها، کروموزوم‌های حلقوی (Ring chromosomes) و حذف‌های بازوی بلند و کوتاه اشاره نمود (۴).

فنوتیپ‌های TS بر اساس ژنوتیپ‌های مختلف، منجر به بروز این سندرم متنوع است و بر اساس میزان نقص در ژنتیک، می‌تواند با اختلالات بیشتری همراه باشد؛ همان‌گونه که بیشترین میزان اختلالات آناتومیک در 45XO یافت می‌شود (۴).

تاکنون اختلالات آناتومیکال متعددی در TS شناسایی شده است

۱- استادیار، گروه رادیولوژی و تصویربرداری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک کبدی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه رادیولوژی و تصویربرداری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مریم ریاحی نژاد؛ استادیار، گروه رادیولوژی و تصویربرداری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: maryam_riahinezhad@yahoo.com

سیستم کلیوی و ادراری از نظر اندازه‌ی کلیه‌ها، زاویه‌ی کلیه‌ها و سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دوگانه (Duplicated collecting system) مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه‌ی طبیعی کلیه در بیماران کمتر از ۱۰ سال، ۱۰ سانتی‌متر و در بیماران بیشتر از ۱۵ سال، ۱۰-۱۳ سانتی‌متر تعریف گردید (۶).

لوب‌های تیروئید، اکوی تیروئید و وجود ندول تیروئیدی بررسی شد. سوندول تیروئیدی (Hashimoto's changes) به عنوان بزرگ شدن گسترده‌ی تیروئیدی (Diffusely enlargement) با اکوی هتروژن ساختاری تیروئید در اولتراسونوگرافی تعریف گردید. حجم نرمال تیروئید برای زنان در دامنه‌ی ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر و برای مردان در دامنه‌ی ۱۸-۱۲ میلی‌لیتر بدون مد نظر قرار دادن ایسموس در نظر گرفته شد، مگر در مواردی که ضخامت ایسموس بیش از ۳ میلی‌لیتر بود که به مجموع حجم قبلی افزوده گردید (۷).

دیگر بررسی‌های مطالعه‌ی حاضر به اندازه‌گیری طول کبد و تغییر در چربی کبد پرداخت. تغییرات کبد چرب تحت عنوان وجود استئاتوز کبدی (Hepatic steatosis) همراه با افزایش اکوژنیسیته و خشن شدن (Coarsened) ساختاری کبد تعریف شد. شدت بیماری کبد چرب (Fatty liver disease یا FLD) نیز به صورت مرحله‌ی ۱ (Stage I): افزایش گسترده‌ی (Diffusely) اکوژنیسیته‌ی کبدی در حالی که اکوژنیسیته‌ی Periportal و دیافراگماتیک همچنان قابل ملاحظه باشد. مرحله‌ی ۲ (Stage II): افزایش گسترده‌ی اکوژنیسیته‌ی کبدی به طوری که اکوژنیسیته‌ی Periportal محو شود، اما اکوژنیسیته‌ی دیافراگماتیک قابل تشخیص باشد. مرحله‌ی ۳ (Stage III): افزایش گسترده‌ی اکوژنیسیته‌ی کبدی به گونه‌ای که اکوژنیسیته‌ی Periportal و دیافراگماتیک هر دو محو شود (۷)، شرح داده شد.

در نهایت، تمام بیماران تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. بدین ترتیب، تصاویر استاندارد پاراسترنال شامل نمای High parasternal به منظور ارزیابی وریدهای ریوی، نمای Subcostal و تصاویر ۴ حفره گرفته شد. این تصاویر به شرطی مورد قبول واقع شد که نمای کافی از دریچه‌ی آئورت ارابه نمودند. تصاویر Suprasternal notch با امواج رنگی و Pulsed یا Continuous به منظور بررسی کوآرتاسیون آئورت گرفته شد. علاوه بر این، یک نمای Modified parasternal long axis نیز جهت بررسی بیش از ۲ سانتی‌متر از آئورت صعودی در محل اتصال Sinotubular و ارزیابی از نظر دیلاتاسیون آئورت صعودی گرفته شد. اتساع آئورت بر اساس قطر بیشتر از ۲ سانتی‌متر ($Z\text{-Score} > +2$) طبق Boston nomogram در دختران کمتر از ۱۸ سال تعریف گردید (۸).

یافته‌ها به صورت میانگین، انحراف معیار، فراوانی مطلق و درصد فراوانی گزارش گردید. در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY)

که سیستم‌های فیزیولوژیک بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در بعضی موارد باعث کاهش امید به زندگی در این بیماران می‌گردد. قد کوتاه، گردن پره‌دار، کوبیتوس والگوس، فاصله‌ی زیاد نیپل‌ها، نابروری و تخمدان‌های نخ‌مانند (Streak ovaries)، از جمله شاخص‌ترین ویژگی‌های بیماران مبتلا به TS به شمار می‌روند (۵). با این وجود، موارد متعدد از اختلالات آناتومیک دیگر در بیماران مبتلا به TS وجود دارد که در پژوهش حاضر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

با توجه به شیوع بالای ناهنجاری‌های آناتومیک در بیماران مبتلا به TS و تفاوت‌های احتمالی در جوامع مختلف، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی جامع این اختلالات و بیان اهمیت بررسی‌های تصویربرداری در مکشوف‌سازی این ناهنجاری‌ها در جامعه‌ی ایران انجام گردید.

روش‌ها

این تحقیق مقطعی، به صورت سرشماری، بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به TS مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی کودکان امام حسین (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، از دی سال ۱۳۹۴ تا آذر سال ۱۳۹۷ انجام گرفت.

پروپوزال پژوهش مطابق با تعهد اخلاق Helsinki طراحی گردید و ابتدا با کد IR.MUI.MED.REC.1396.3.631، به تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید. سپس تمامی مراحل برای والدین/قیم قانونی بیماران مبتلا به TS توضیح داده شده و آنان فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی شرکت در مطالعه را امضا نمودند.

معیارهای ورود به تحقیق شامل تشخیص قطعی TS بر اساس مطالعات ژنتیکی (ژنوتیپ 45,X/46,XX، موزایسم 45,X/46,XX یا ساختارهای غیر طبیعی در کروموزوم X) و رضایت والدین/قیم قانونی کودکان جهت مشارکت در پژوهش بود. عدم رضایت والدین/قیم قانونی جهت شرکت در مطالعه و یا عدم پیگیری کودکان برای انجام بررسی‌های اکوکاردیوگرافی یا اولتراسونوگرافی نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

داده‌های دموگرافیک و شماره‌ی تماس بیماران از بایگانی بیمارستان استخراج گردید و از آنان دعوت شد جهت انجام بررسی‌های اولتراسونوگرافیک به بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه نمایند. داده‌های دموگرافیک بیماران شامل سن، جنسیت، قد (ایستاده در سنین بیشتر از ۲ سال و خوابیده در سنین کمتر از ۲ سال)، وزن و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) بود.

سپس به تمام بیماران توصیه گردید که حداقل به مدت ۶ ساعت ناشتا باشند و در مرحله‌ی نهایی، تحت اولتراسونوگرافی از سیستم کلیوی و ادراری، تیروئید و کبد و مجاری صفراوی قرار گرفتند. همه‌ی موارد اولتراسونوگرافی به منظور به حداقل رساندن سوگیری، توسط یک نفر رادیولوژیست متبحر در زمینه‌ی اولتراسونوگرافی کودکان انجام پذیرفت.

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱. ارزیابی ناهنجاری‌های کلیوی، تیروئیدی، کبدی و قلبی در

بیماران مبتلا به (TS) Turner Syndrome

متغیر	تعداد (درصد)
یافته‌های کلیوی	
اندازه‌ی غیر طبیعی	۰ (۰)
کلیه‌ی نعل اسبی	۹ (۱۲/۰)
سیستم جمع‌کننده‌ی ادرار دو گانه	۸ (۱۰/۷)
مالروتاسیون کلیوی	۷ (۹/۳)
یافته‌های تیروئیدی	
حجم غیر طبیعی	۰ (۰)
اکوی غیر طبیعی	۱۹ (۲۵/۳)
ندول تیروئید	۲۱ (۲۸/۰)
سودوندول تیروئید	۱۵ (۲۰/۰)
یافته‌های کبدی	
تغییرات کبد چرب	۱۴ (۱۸/۶)
شدت کبد چرب	
مرحله ۱	۷ (۹/۳)
مرحله ۲	۷ (۹/۳)
مرحله ۳	۰
یافته‌های قلبی	
اختلالات ساختاری قلب	
دریچه‌ی آئورت دو شانه	۱۷ (۲۲/۶)
کوآرکتاسیون به تنهایی	۱۰ (۱۳/۳)
دریچه‌ی آئورت دو شانه همراه با کوآرکتاسیون آئورت	۳ (۴/۰)
استنوز آئورت/ رگورژیتاسیون	۳ (۴/۰)
دریچه‌ی ریوی	۱ (۱/۳)
نارسایی دریچه‌ی میترال	۲ (۲/۷)
سایر اختلالات ساختاری*	۷ (۹/۳)
اختلالات غیر ساختاری قلب	
پرفشاری خون	۹ (۱۲/۰)
اختلالات هدایتی	۱ (۱/۳)
پرولاپس دریچه‌ی میترال	۳ (۴/۰)
افیوژن پریکاردی	۱ (۱/۳)

شیوع مالفورماسیون‌های کلیوی در کودکان و نوجوانان مبتلا به TS در مطالعات گوناگون، دامنه‌ای بین ۲۴ تا ۴۵ درصد داشته است (۱۱-۱۲) که با یافته‌های تحقیق حاضر مطابقت دارد، اما این شیوع سنجی بسته به نوع طراحی پژوهش، نوع مدالیته‌ی تشخیصی و نوع جمعیت مورد بررسی، متفاوت می‌باشد (۱۳)؛ به این صورت که در مطالعات بر روی جمعیت بزرگسالان مبتلا به TS، نرخ‌ی در حدود ۴۳ درصد گزارش شده است (۱۴). تحقیقات پاتوفیزیولوژیک نشان

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۷۵ بیمار مبتلا به TS شامل ۵۵ نفر (۷۳/۳ درصد) با ژنوتیپ 45X، ۱۴ نفر (۱۸/۶ درصد) با ژنوتیپ 45,X/46,XX و ۶ نفر (۸/۰ درصد) دیگر نیز با تشخیص ساختارهای غیر طبیعی در کروموزوم X مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران مبتلا به TS، $15/29 \pm 5/01$ سال (بازه‌ی سنی ۸ تا ۱۸ سال) بود. همچنین، BMI آن‌ها $21/81 \pm 3/73$ کیلوگرم بر مترمربع (دامنه‌ی ۲۸-۱۹/۵ کیلوگرم بر مترمربع) به دست آمد. کلیه‌ی تمام بیماران اندازه‌ی طبیعی داشت و در مجموع، ۲۰ بیمار (۲۶/۶ درصد) مبتلا به پاتولوژی آناتومیک در سیستم کلیوی-ادراری بودند. تمام بیماران مورد بررسی حجم طبیعی تیروئید داشتند. سایر ارزیابی‌ها حاکی از اکوی غیر نرمال تیروئیدی در ۱۹ بیمار (۲۵/۳ درصد)، ندول تیروئیدی در ۲۱ بیمار (۲۸/۰ درصد) و سودوندول تیروئیدی در ۱۵ بیمار (۲۰/۰ درصد) بود. بررسی‌های کبد نشان داد که ۱۴ بیمار (۱۸/۶ درصد) کبد چرب داشتند.

بررسی‌های اکوکاردیوگرافیک حاکی از آنومالی‌های ساختاری در ۴۲ بیمار (۵۶/۰ درصد) بود. شایع‌ترین انواع اختلالات ساختاری قلبی شامل دریچه‌ی آئورت دو شانه (Aortic bicuspid valve) در ۱۷ بیمار (۲۲/۶ درصد) و کوآرکتاسیون آئورت در ۱۰ بیمار (۱۳/۳ درصد) بود. سایر اختلالات در جدول ۱ نشان داده شده است.

بحث

پژوهش حاضر برای اولین بار در ایران، به ارزیابی یافته‌های آناتومیک بر اساس ارزیابی‌های اولتراسونوگرافی و اکوکاردیوگرافی در بیماران با تشخیص TS طبق یافته‌های ژنتیکی پرداخت. بدین ترتیب، بیشتر بیماران ژنوتیپ 45X (۷۳/۳ درصد) داشتند و پس از آن ژنوتیپ‌های 45,X/46,XX (۱۸/۶ درصد) و ناهنجاری‌های ساختاری در کروموزوم X (۸/۰ درصد) قرار گرفتند. این یافته‌ها با نتایج سایر مطالعات در این زمینه که بیشترین شیوع ژنوتیپیک را هاپلوئیدی کامل کروموزوم X دوم گزارش نمودند (۹-۱۰)، هم‌راستا بود. شیوع موارد دیگر در تحقیقات (۹-۱۰) نیز مشابه با بررسی حاضر بود.

ناهنجاری‌های کلیوی: نتایج پژوهش حاضر حاکی از بروز ۲۶/۶ درصد ابرنرمالیته در بررسی‌های اولتراسونوگرافیک سیستم کلیوی-ادراری بود که به صورت کلیه‌ی نعل اسبی (۱۲/۰ درصد)، سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دو گانه (۱۰/۷ درصد) و مالروتاسیون ادراری (۹/۳ درصد) گزارش گردید.

۲۸/۰ درصد از بیماران و سوندول به عنوان یافته‌ی مطرح کننده‌ی هاشیموتو در ۲۰/۰ درصد افراد یافت گردید.

شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به TS، اختلالات تیروئیدی می‌باشد که خود را اغلب به صورت هیپوتیروئیدی کلینیکی یا ساب‌کلینیکیال بروز می‌دهد؛ هرچند اختلالات خودایمنی نیز در این بیماران بسیار شایع است. همچنین، یافته‌های اولتراسونوگرافیک در بیماران مبتلا به TS، افزایش بروز ندول تیروئیدی یا تصاویری مبنی بر تیروئیدیت‌های خودایمنی را نشان داده است (۲۲-۲۵). نتایج پژوهش Calcaterra و همکاران حاکی از افزایش حجم تیروئید تا ۲۰ درصد در بیماران مبتلا به هاشیموتو بود (۲۶) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مغایرت داشت. نتیجه‌ی دیگر تحقیق مذکور (۲۶) با یافته‌های بررسی حاضر همسو بود و نشان داد که افراد مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، هتروژنیته در بافت تیروئید خود داشتند. همچنین، ندول تیروئیدی را نیز در ۶/۸ درصد از بیماران خود مشاهده نمودند (۲۶). برخی از پژوهش‌ها، هایپوآکوژنیسته‌ی تیروئید در ارزیابی‌های اولتراسونوگرافیک را نشان دهنده‌ی وجود اختلالات خودایمنی تیروئید در TS می‌دانند؛ اگرچه هایپوآکوژنیسته می‌تواند در افراد بدون اختلال تیروئیدی نیز یافت شود (۳۰). این در حالی است که Vitti و همکاران بر این باور بودند که هایپوآکوژنیسته نه تنها بیان‌کننده‌ی اختلالات خودایمنی تیروئیدی، بلکه مقدم بر بیماری‌های تیروئیدی نیز می‌باشد (۳۱).

استئاتوز کبدی: درگیری کبد از یافته‌های شایع در بیماران مبتلا به TS است و اختلال در تست‌های کبدی همچون افزایش در آمینوترانسفرازها، گاماگلوتامیل ترانسفراز (Gamma-glutamyl transferase یا GGT) و آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase یا ALP) در ۲۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به TS یافت می‌شود که بیشترین شیوع را در سنین بالای این بیماری دارد (۳۳-۳۲). اگرچه علل بروز استئاتوزیس در بیماران مبتلا به TS چندان با سایر افراد متفاوت نیست، عواملی مانند نیاز به درمان جایگزین استروژن و چاقی (اضافه وزن)، از جمله شایع‌ترین علل ابتلا به اختلالات کبدی در این بیماران به شمار می‌رود؛ البته این نکته لازم به ذکر است که درمان جایگزینی هورمونی، منجر به سمیت کبدی در بیماران مبتلا به TS نمی‌شود (۳۴).

تغییرات استئاتوتیک در بررسی‌های سونوگرافیک مطالعه‌ی حاضر در ۱۸/۶ درصد از بیماران مشاهده گردید که هیچ یک به درجه‌ی III نرسیده بود. شیوع استئاتوز کبدی در تحقیق حاضر کمتر از سایر پژوهش‌ها بود که شاید به علت ارزیابی بیماران در سنین پایین‌تر رخ داده است؛ چرا که افزایش سن، منجر به بروز بالاتر استئاتوز کبدی در مبتلایان به TS می‌گردد (۳۵).

بر اساس بررسی‌های صورت گرفته، مطالعات بسیار نادری به ارزیابی وضعیت اولتراسونوگرافیک کبدی در بیماران مبتلا به TS

می‌دهد که بروز مالفورماسیون‌های کلیوی در TS شاید ناشی از نقص در جوانه‌زنی حالب در مراحل اولیه‌ی بارداری باشد یا در اثر مهاجرت غیر طبیعی کلیه از پولیس به ناحیه‌ی کمر اتفاق بیفتد (۱۵، ۱۳). از مجموعه‌ی پژوهش‌ها چنین نتیجه‌گیری می‌شود که بیماران مبتلا به TS با هایپلوئیدی کامل ژن دوم کروموزم X، بیشترین اینرمالیته‌ی ساختاری کلیوی را در مقایسه با سایر افراد دارند (۴).

کلیه‌ی نعل اسبی، شایع‌ترین نوع آنومالی کلیوی در بیماران مبتلا به TS می‌باشد که شیوعی بین ۵ تا ۱۶ درصد دارد. شیوع کلیه‌ی نعل اسبی در بیماران مبتلا به TS به صورت چشمگیری بالاتر از جمعیت عمومی جامعه است که شیوعی بین ۱/۱۸۰۰-۱/۶۰۰ را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ی حاضر، ۱۲ درصد از بیماران کلیه‌ی نعل اسبی داشتند. از دیگر اینرمالیته‌های سیستم کلیوی، می‌توان به مالروتاسیون کلیوی و سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دوگانه اشاره نمود. نتایج تحقیق Ferguson و همکاران بر روی ۸۲ بیمار مبتلا به TS نشان داد که ۳۷/۸ درصد از بیماران به نوعی مبتلا به اختلالات سیستم کلیوی بودند که از میان آن‌ها، ۵۴/۹ درصد سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دوگانه، ۲۹/۰ درصد کلیه‌ی نعل اسبی و ۱۶/۱ درصد مالروتاسیون کلیوی داشتند (۱۶). پژوهش دیگری بر اساس ارزیابی‌های اولتراسونوگرافی نشان داد که ۱۰/۰ درصد از بیماران مبتلا به TS، دارای سیستم جمع‌کننده‌ی ادراری دوگانه، ۲۰/۰ درصد دارای کلیه‌ی نعل اسبی و ۵/۰ درصد نیز دارای اینرمالیته‌ی روتیشنال کلیوی بودند (۱۷). با تمام این اوصاف، عمده اختلالات کلیوی از اهمیت بالینی کمتری برخوردار می‌باشند، اما در برخی موارد می‌توانند منجر به پرفشاری خون، عفونت مکرر سیستم ادراری و هیدرونفروز گردند که در طولانی مدت بر عملکرد کلیوی اثر مخرب می‌گذارد و در نهایت، ممکن است به بیماری مزمن کلیوی تبدیل شود (۱۹-۱۸).

ناهنجاری‌های تیروئیدی: اختلالات تیروئیدی در ۳۰-۱۰ درصد از بیماران مبتلا به TS به اشکالی شامل هیپوتیروئیدی، هاشیموتو و به ندرت سندرم گریوز (Graves' disease) دیده می‌شود. مطالعات توصیه می‌نمایند که بیماران مبتلا به TS به صورت سالانه و روتین یا دو سال یکبار از نظر عملکرد تیروئیدی ارزیابی شوند (۲۰). در حالی که اختلالات تیروئیدی یافته‌ی شایعی در TS است و بسیاری از افراد مبتلا به این سندرم مجبور به درمان‌های جایگزین هورمونی می‌شوند، بررسی‌های اولتراسونوگرافیک تیروئید در این بیماران کمتر صورت گرفته است که بخشی از آن مربوط به نحوه‌ی رویکرد بالینی به بیماری‌های تیروئیدی می‌باشد که بیشتر به صورت کلینیکیال و آزمایشگاهی مدیریت می‌شوند و ارزیابی‌های تصویربرداری کمتر ارزش دارد (۲۱، ۱).

در تحقیق حاضر، حجم تیروئید در تمامی بیماران طبیعی بود، اما اکوی تیروئیدی در ۲۵/۳ درصد موارد طبیعی نبود. ندول تیروئید در

۲ تا ۶ درصد را برای آن گزارش نموده‌اند (۴۷-۴۶، ۴۰-۳۹).
دریچه‌ی میترال، دومین دریچه‌ی درگیر در بیماران مبتلا به TS است که خود را به صورت پرولاپس Leaflets، Parachute mitral valve و Cleft leaflet، Accessory leaflets (PMV) بروز می‌نماید. در تحقیق حاضر، رگورژیتاسیون دریچه‌ی میترال در ۲/۶۷ درصد از بیماران یافت گردید که با نتایج پژوهش‌های Chou و همکاران (۴۷) و Sybert و همکاران (۴۶) هم‌راستا می‌باشد. درگیری دریچه‌های سه‌لتی و ریوی به ندرت در TS اتفاق می‌افتد (۴۸). یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز حاکی از کمترین شیوع درگیری این دریچه‌ها بود.

طراحی تحقیق حاضر، تنها مبنی بر یک ارزیابی تصویربرداری کلی، آسان و در دسترس بود که بر روی جمعیت نسبتاً قابل توجهی از بیماران مبتلا به TS در یک مرکز درمانی کودکان در اصفهان انجام گرفت. بنابراین، با محدودیت‌های چشمگیری همراه بود. پژوهش به صورت مقطعی انجام شد و برای توسعه‌ی نتایج از ارزش کمتری نسبت به مطالعات هم‌گروهی برخوردار است. از طرف دیگر، جمعیت مورد بررسی، رده‌های سنی خیلی پایین بودند که تحت ارزیابی‌ها و جراحی‌های قلبی قرار گرفته‌اند و بزرگ‌ترها که اغلب استئاتوز کبدی پیشرفته تر یا اختلالات قلبی بیشتری دارند را در برنگرفت. از دیگر محدودیت‌های قابل ذکر تحقیق حاضر، عدم تطبیق یافته‌های تصویربرداری با یافته‌های بالینی، کاربوتایپ و آزمایشگاهی در تمامی زمینه‌های کلیوی، تیروئیدی، کبدی و قلبی بود.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر تلاش نمود که یافته‌های اولتراسونوگرافیک و اکوکاردیوگرافیک جمعیت قابل توجهی از بیماران مبتلا به TS را مورد ارزیابی قرار دهد و با توجه به بروز قابل توجه آنومالی‌های کلیوی، ندول و سودوندول تیروئیدی، استئاتوز کبدی و آنومالی‌های قلبی، توصیه به ارزیابی تصویربرداری مدون این بیماران و ارایه‌ی راهنما در این زمینه می‌گردد. با این وجود، مطالعات بیشتر با در نظر گرفتن شواهد بالینی و آزمایشگاهی به منظور ارایه‌ی خدمات بهتر به این جامعه‌ی کوچک از بیماران پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع با شماره‌ی ۳۹۶۶۳۱، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان از دکتر علی صفائی به جهت تلاش در آماده‌سازی این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

پرداخته‌اند. Bondy و همکاران در تحقیق خود توصیه نموده‌اند که جهت ارزیابی مکرر وضعیت کبدی در این بیماران، بررسی اولتراسونوگرافیک به صورت سالانه یا هر دو سال یک‌بار جهت بررسی از نظر بروز استئاتوز کبدی و شدت آن انجام گیرد (۳۶).

ناهنجاری‌های قلبی: افزایش خطر ابتلا به مالفورماسیون‌های قلبی، یکی از یافته‌های بسیار شایع در بیماران مبتلا به TS با شیوعی بین ۲۰ تا ۷۷ درصد است (۳۸). تفاوت‌های آماری در پژوهش‌های مختلف سراسر دنیا بیش از این که تحت تأثیر نژاد قرار گیرد، مرتبط با جامعه‌ی کوچک آماری مورد بررسی با توجه به تعداد معدود بیماران مورد بررسی در مطالعات گوناگون است (۳۹).

دریچه‌ی آئورت دو شانه، شایع‌ترین آنومالی در بیماران مبتلا به TS می‌باشد که در ۲۲/۶ درصد از بیماران مورد بررسی تحقیق حاضر به تنهایی و در ۴/۰ درصد همراه با کوآرکتاسیون آئورت یافت گردید. سایر پژوهش‌ها نیز شیوعی بین ۱۵ تا ۳۰ درصد را برای ابتلا به دریچه‌ی آئورت دو شانه گزارش نموده‌اند (۴۰، ۳۸). این مسأله می‌تواند زمینه‌ساز ابتلا به اختلالات دریچه‌ای اکتسابی مانند نارسایی دریچه‌ای یا تنگی در این بیماران گردد. به همین دلیل است که ارزیابی قلبی بیماران با روش اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک به محض تشخیص ابتلا به TS، امری الزامی است (۴۱)؛ اگرچه مطالعات پیشین حاکی از آن است که تا ۶ درصد موارد ابتلا به اختلالات دریچه‌ی آئورت دو شانه ممکن است به درستی تشخیص داده نشود (۴۲).

دیگر آنومالی قلبی شایع در بیماران مبتلا به TS، کوآرکتاسیون آئورت است که هم‌راستا با تحقیق حاضر، در ۱۶-۱۰ درصد افراد یافت گردید (۴۴). این اختلال می‌تواند همراه با دریچه‌ی آئورت دو شانه نیز بروز نماید (۴۰). پژوهش‌های قبلی تأکید می‌نمایند که حتی اگر کوآرکتاسیون آئورت تنها یافته‌ی قلبی در بیماران مبتلا به TS باشد، حتماً تمامی آئورت از نظر این عارضه ارزیابی شود. اهمیت این مسأله وقتی بهتر مشخص می‌شود که اگرچه تنها ۱۲-۵ درصد از بیماران مبتلا به کوآرکتاسیون آئورت در نهایت نیازمند به انجام اقدامات جراحی می‌شوند، اما برای ۸-۵ درصد از بزرگسالان مبتلا به کوآرکتاسیون آئورت تشخیص Occult aortic coarctation گذاشته می‌شود (۳۸). از دیگر یافته‌های جالب، ارتباط معکوس میان بروز کوآرکتاسیون آئورت و TS است؛ تا جایی که Eckhauser و همکاران پیشنهاد نموده‌اند که با توجه به شیوع حدود ۱۳ درصدی TS در نوزادان متولد شده با کوآرکتاسیون آئورت، انجام کاربوتایپ در این افراد توصیه می‌گردد (۴۵).

عمده درگیری‌های قلبی در بیماران مبتلا به TS، در سمت چپ اتفاق می‌افتد. بنابراین، یافتن ابرمالیته در دریچه‌ی آئورت مانند استنوز یا رگورژیتاسیون عجیب نیست. سایر مطالعات نیز بروزی حدود

References

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(3): G1-G70.
2. Rogol AD. Human sex chromosome aneuploidies: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020; 184(2): 313-9.
3. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006; 91(6): 513-20.
4. Al Alwan I, Khadora M, Amir I, Nasrat G, Omair A, Brown L, et al. Turner syndrome genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of diagnosis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; 8(2): 195-202.
5. Granger A, Zurada A, Zurada-Zielinska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of turner syndrome. *Clin Anat* 2016; 29(5): 638-42.
6. Rumack CM, Levine D. *Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2017.
7. Goldberg BB. *Diagnostic ultrasound*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2020.
8. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(11): e006979.
9. Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Bas F, Poyrazoglu S, Kucukemre AB, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: A multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(1): 27-36.
10. Prakash SK, Crenshaw ML, Backeljauw PF, Silberbach M, Scurlock C, Culin DD, et al. 45,X mosaicism in a population-based biobank: implications for Turner syndrome. *Genet Med* 2019; 21(8): 1882-3.
11. Kerstin A, Ranke MB. Turner syndrome in a life span perspective: Research and clinical aspects. *Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome*; 1995 May 18-21; Gothenburg, Sweden.
12. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, genetic variants and phenotypic features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(3): 256-63.
13. Yu DU, Ku JK, Chung WY. Renal problems in early adult patients with turner syndrome. *Child Kidney Dis* 2015; 19(2): 154-8.
14. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23(1): 120-40.
15. Trovo de Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: A systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2015; 33(3): 364-71. [In Portuguese].
16. Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2(2): 142-55.
17. Chang P, Tsau YK, Tsai WY, Tsai WS, Hou JW, Hsiao PH, et al. Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(10): 796-8.
18. Hamza RT, Shalaby MH, Hamed LS, Abdulla DBA, Elfekky SM, Sultan OM. Renal anomalies in patients with turner syndrome: Is scintigraphy superior to ultrasound? *Am J Med Genet A* 2016; 170A(2): 355-62.
19. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95(6): 607-29.
20. Grossi A, Crino A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 79.
21. Aversa T, Gallizzi R, Salzano G, Zirilli G, De Luca F, Valenzise M. Atypical phenotypic aspects of autoimmune thyroid disorders in young patients with Turner syndrome. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 12.
22. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome-the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2): 223-6.
23. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 71-5.
24. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84(8): 909-12.
25. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(5): 568-75.
26. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Caramagna C, Brizzi V, Albertini R, et al. Thyroid ultrasound in patients with Turner syndrome: influence of clinical and auxological parameters. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4): 260-4.
27. Valenzise M, Aversa T, Corrias A, Mazzanti L, Cappa M, Ubertini G, et al. Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2014; 81(4): 245-50.
28. Hamza RT, Raof NA, Abdallah KO. Prevalence of multiple forms of autoimmunity in Egyptian patients with Turner syndrome: relation to karyotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 545-50.
29. Cogni G, Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones*

- (Athens) 2013; 12(1): 19-29.
30. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(10): 763-9.
 31. Vitti P, Rago T. Thyroid ultrasound as a predictor of thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(7): 686-9.
 32. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2): 227-31.
 33. Wojcik M, Ruszala A, Janus D, Starzyk JB. Liver biochemical abnormalities in adolescent patients with Turner syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11(4): 395-9.
 34. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int* 2013; 33(1): 24-30.
 35. Machlab S, Miquel M, Volta T, Escoda MR, Vergara M. Turner syndrome as a cause of liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41(5): 308-9.
 36. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 10-25.
 37. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 405-10.
 38. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012; 33(5): 677-714.
 39. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(2): 454-60.
 40. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sorensen KE, Horlyck A, Pedersen EM, et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2010; 20(2): 191-200.
 41. Mortensen KH, Gopalan D, Norgaard BL, Andersen NH, Gravholt CH. Multimodality cardiac imaging in Turner syndrome. *Cardiol Young* 2016; 26(5): 831-41.
 42. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19): 1904-9.
 43. Sigakis CJG, Browne LP, Bang T, Khanna A, Prunte R, Vargas D. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Anomalies Associated With Turner Syndrome. *J Thorac Imaging* 2019; 34(3): W23-W35.
 44. Sharma J, Friedman D, Dave-Sharma S, Harbison M. Aortic distensibility and dilation in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19(6): 568-72.
 45. Eckhauser A, South ST, Meyers L, Bleyl SB, Botto LD. Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *J Pediatr* 2015; 167(5): 1062-6.
 46. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101(1): E11.
 47. Chou YY, Wang CJ, Lin CH, Chung HT, Lo FS. Association between cardiovascular anomalies and karyotypes in Turner syndrome patients in Taiwan: A local cohort study. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(2): 188-94.
 48. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: a single-center review. *Pediatr Cardiol* 2014; 35(2): 253-60.

The Frequency of Anatomical Renal, Thyroid, Hepatic, and Cardiac Abnormalities in Patients with Turner Syndrome

Maryam Riahinezhad¹, Mahin Hashemipour², Fahimeh Jaafari³

Original Article

Abstract

Background: Turner syndrome is the most common chromosomal X-linked disorder worldwide. This syndrome can be presented with diverse genotypes, and may be accompanied by various anatomical abnormalities. This study aimed to make a view to patients with Turner syndrome thorough ultrasound and echocardiographic evaluations.

Methods: The current study was conducted on 75 patients with Turner syndrome undergone karyotyping. Ultrasound study was performed to assess renal, hepatic, and thyroid anomalies. Echocardiography was done to evaluate cardiac anomalies.

Findings: The patients with Turner syndrome had the mean age of 15.29 ± 5.01 years, among which, 55 (73.3%) were 45X, 14 (18.6%) 45X/46XX, and 6 (8.0%) had structural X chromosome abnormality. Generally, 20 patients (26.6%) had anatomical urogenitry pathology, including horse-shoe kidney in 9 (12.0%), duplicated urinary collected syndrome in 8 (10.7%), and renal malrotation in 7 (9.3%) patients. Abnormal thyroid echo was found in 19 (25.3%), thyroid nodule in 21 (28.0%), and thyroid pseudonodule in 15 (20%) patients. 14 patients (18.6%) had hepatosteatitis. Echocardiographic studies revealed structural anomalies in 42 patients (56%) among which aortic bicuspid valve in 17 (22.6%) and coarctation of aorta in 10 patients (13.3%) were the most common ones, respectively.

Conclusion: A remarkable population of patients with Turner syndrome suffer from anatomical renal, thyroid, hepatic, and cardiac abnormalities.

Keywords: Turner syndrome; Genotype; Congenital heart defects; Kidney; Thyroid; Congenital abnormalities

Citation: Riahinezhad M, Hashemipour M, Jaafari F. **The Frequency of Anatomical Renal, Thyroid, Hepatic and Cardiac Abnormalities in Patients with Turner Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2021; 39(622): 284-91.

1- Assistant Professor, Department of Imaging and Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Metabolic Liver Disease Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Imaging and Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Riahinezhad, Assistant Professor, Department of Imaging and Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: maryam_riahinezhad@yahoo.com