

دراسة الملامح السريرية والمخبرية لمتلازمة تيرنر في عينة من المجتمع السوري

محمد علي عجلوني*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: متلازمة تيرنر متلازمة شائعة نسبياً، تصادف معظم حالاتها في عيادات طب الأطفال والغدد الصم والعمق.

عرضها الرئيس قصر القامة، وسوء تشكل المبيضين. لها بعض الأعراض النوعية كالوذمة اللمفاوية الخلقية، والرقبة الوترية webbed neck، والصدر الدرعي.

هدف هذا البحث إلى دراسة حالات متلازمة تيرنر من حيث الشذوذات الصبغية المسببة، النمط الظاهري (الأعراض والعلامات، التشوهات الكبرى والصغرى والمخبريات)، مع التركيز على أثر الشذوذ الصبغي المرافق للمتلازمة في الجهاز التناسلي، وخاصة ما قد يسببه من التباس في تحديد جنس المصاب، وهو عرض لم يُذكر في المراجع والمقالات التي بحثت في هذا المرض.

مواد البحث وطرقه: أُجريت دراسة صبغية، وفي بعض الأحيان أضيفت دراسة وراثية خلوية جزيئية، للمرضى الذين أشتبه بإصابتهم بمتلازمة تيرنر. كان العرض الرئيس الموجه قصر القامة، وتأخر الظهور الصفات الجنسية الثانوية الأنثوية.

دُرِسَ 96 مريضاً، دُرِسَ بالتفصيل خمسون منهم من حيث الأعراض والعلامات الفيزيائية، وأجري لهم دراسة مخبرية وشعاعية، واكتفي ببقية المرضى بدراسة الشكوى الرئيسية، ونتيجة الصبغة الصبغية.

النتائج: كان متوسط أعمار المرضى نحو 10 سنوات. سيطر قصر القامة على الأعراض بنسبة 100%، تلاه سوء تكون الغدد التناسلية بنسبة 74%، وعلامات كان على رأسها الصدر الدرعي، وتباعد حلمتي الثدي، وانخفاض خط الشعر بنسبة وسطية 65%. في حين لم تزد نسبة شيوع الوذمة اللمفاوية على 16%، وكانت محصورة عند الرضع فقط.

شكل إبهام الأعضاء التناسلية ما نسبته 7%، وهي على قلتها إلا أنه يجب إضافتها إلى أعراض وعلامات متلازمة تيرنر. وقد وُجد في حال كان الشذوذ الصبغي كلاسيكياً، وفي حال كان الصبغي y مشاركاً.

الاستنتاجات: يجب الاشتباه بها في كل حالة قصر قامة مع وجود الوذمة اللمفاوية، والرقبة المجنحة، والصدر الدرعي، وانخفاض خط الشعر وفي حال وجود أي منها يجب تحري خلل تكون المبيضين شعاعياً وهرمونياً. كما يجب إضافة تشوه الأعضاء التناسلية الظاهرة كعرض قد يكون هو الذي يستدعي الاستشارة الطبية التي قد تفاجئ نتيجتها التي تؤكد الإصابة بمتلازمة تيرنر. كما أنه من الصعب الاعتماد على النمط النووي لاستنتاج الأعراض وإنذار المرض.

الكلمات المفتاحية: سوء تكون الغدد التناسلية، التباس تحديد الجنس، التزيق.

* أستاذ مساعد - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Study of Clinical and Laboratory Features of Turner's Syndrome in Syrian Patients

Mohammad Ali Ajlouni*

Abstract

Background: Turner syndrome is a relatively common disorder which is seen in most cases in pediatrics, endocrinology, and infertility clinics. Its main symptoms are short stature and gonadal dysgenesis, in addition to some specific signs such as lymphatic edema, webbed neck, and broad chest.

Objective: A study of Turner syndrome patients: the chromosomal abnormality, phenotype (symptoms and signs, major and minor malformations, and laboratory abnormalities including by X-ray and echography) with focus on the impact of the chromosomal abnormality on the reproductive system especially the ambiguity of genitalia. This symptom or malformation has not been alryet focused upon in the published literature.

Material and methodology: A chromosomal study, and in some cases molecular cytogenetics techniques are utilized, is performed to patients who were referred to cytogenetic laboratory. The presenting symptom in the majority of cases was short stature and late secondary female sexual characteristics.

96 patients were studied, 50 cases out of whom were examined physically, laboratory tested via X-ray and ultrasound. However, karyotype was performed throughout the conventional method to the 96 patients.

Results: the mean age in the specimen was about 10 years. The short stature was found in all cases, followed by donadal dysgenesis in 74% of the cases. As signs, we found webbed neck, broad chest in about 65% of patients, while the lymphatic edema was seen in only 16%, all of them in infancy. The ambiguous genitalia was present as a main symptom in 7% of the cases, all of them in infancy. The chromosomal abnormality in these patients was classic in one half and the chromosome Y was a partner in the other half.

Conclusion: We should suspect Turner syndrome in any short female especially if she had peripheral lymphedema, webbed neck, broad chest, or posterior low hair line. Then, we must examine the ovaries by ultrasound and FSH hormone. We found 7 cases that had ambiguous genitalia even in those who had the karyotype XO. Additionally, there was no clear-cut karyotype-phenotype correlation.

Key words: gonadal dysgenesis, ambiguous genitalia, mosaicism

* Assistant Professor Pediatrics Faculty Medicine, Damascus University.

المقدمة:

6-11% من مرضى متلازمة تيرنر المشخصين بالطرائق

الوراثية الخلوية المتعارف عليها².

ومن هنا تظهر مبررات البحث، وهي دراسة أعراض وعلامات متلازمة تيرنر، وإذا كان هناك ترابط بين الشذوذ الصبغي والأعراض والعلامات السريرية karyotype-phenotype correlation ومدى انتشار عرض إبهام الأعضاء التناسلية sexual ambiguity في المتلازمة.

إذ لا يتم التفكير فيه على أنه يمكن أن يكون عرضاً من أعراض المتلازمة منفرداً أو مضافاً إلى الوذمة للمفاوية والرقبة الوترية، وقصر القامة وخلل تكون المبيضين؛ وهي الأعراض الكلاسيكية للمرض.

المواد والطرائق:

دراسة وصفية لحالات شُخِّصَتْ بالصيغة الصبغية على أنها متلازمة تيرنر في مخبر الصبغيات في مستشفى الأطفال الجامعي ومخبر البحوث والاستشارات الوراثية- كلية الطب -جامعة دمشق.

أُحصِيَ 96 مريضاً بين عامي 2007 و 2015 ممن أُجريَ لهم نمط نووي كانت نتيجته تشير إلى الإصابة بمتلازمة تيرنر. ستة فقط كانت قد قبلت في مستشفى الأطفال، وحول الباقي إلى مخبر البحوث والاستشارات الوراثية عيادة الغدد الصم في مستشفى دمشق - ومن عيادات الأطفال والغدد الصم عند الأطفال الخاصة بشكوى شك متلازمة تيرنر. كان قصر القامة عند الأطفال هو المبرر الأشيع لإجراء الصيغة الصبغية، ويضاف في المرضى الأكبر عدم وجود مظاهر البلوغ أو تأخرها (غياب طمث بشكل رئيسي). أُجريت لكل مريض نمط نووي بالطريقة المتعارف عليها، وفيها يجري الزرع الخلوي للمفاويات الدم المحيطي، إذ يؤخذ 2 مل من الدم المحيطي على أنبوب معقم ومهبرن، ورُزِعَ أنبوبان على وسط زرع خاص بالصبغيات (chromosome B) من شركة Euroclone الإيطالية، يحوي كل منهما 10

متلازمة تيرنر اضطراب صبغي شائع نسبياً يصيب 1 من 2500-5000 مولودة حية، وتتجم عن فقد الجزئي أو الكامل للصبغي X، ولها طيف أعراض واسع، ففي مرحلة الوليد، ومع أن كثيراً من الولدان المصابين بالمتلازمة قد يكونون لا أعراضيين، قد يشكو المريض من نقص وزن نسبة إلى سن الحمل، ورقبة وتراء، وأذنين متبارزتين، وذمة لمفاوية في اليدين والقدمين. أمّا الأطفال الأكبر والبالغون فيشكون من قصر قامة وتشوهات جهازية متنوعة قلبية، وكلوية، وتناسلية. تكون الغدد التناسلية gonads بشكل عام أتلاماً من النسيج الليفي (خلل تكون الغدد التناسلية gonadal dysgenesis) ويغيب الطمث والصفات الجنسية الثانوية¹، وتكون الأعضاء التناسلية طفولية، وتعدُّ أحد أشيع الموجودات السريرية² إذ يعاني أكثر من 90% من المرضى من خلل تكون المبيض³؛ مما قد يؤثر في التشكل الطبيعي للأعضاء التناسلية عند المرضى بدرجات مختلفة، وهنا يبرز عرض التباس تحديد الجنس عند مرضى المتلازمة ذوي الصيغة الصبغية 45,X. تتوضع غالبية الجينات المسؤولة عن الملامح السريرية لمتلازمة تيرنر في الذراع القصير للصبغي X (Xp11.2-p22)، وتتوضع الجينات التي تسهم في وظيفة المبيض في الذراع الطويل (Xq24)².

كما يمكن لمرضى تيرنر ذوي التزيق X0/XY mosaicism أن يبدو الأعراض النموذجية للمتلازمة فضلاً عن أن هذا النمط من التزيق يمكن أن يترافق مع خنوثة ذكرية كاذبة، أو أعضاء تناسلية ذكرية أو أنثوية مترافقة مع خلل تكون غدي تناسلي مختلط، أو مع نمط ظاهري ذكري طبيعي¹. ونشير هنا إلى أهمية نسبة التزيق لكل سلالة خلوية التي تتعكس على الأعراض. تراوح نسبة انتشار التزيق مع خط خلوي مكون من الصبغي Y سواء كان طبيعياً أم شاذاً من

مستشفى الأطفال، وحُوِّلت الـ 80% من عيادة الغدد الصم في مستشفى دمشق، وحُوِّلت الـ 10% من الحالات من عيادات الأطفال الخاصة إلى مخبر البحوث والاستشارات الوراثية في كلية الطب.

أمّا من حيث استنطاب إجراء الصيغة الصبغية فشكّلت الودّات للمفاوية الخلقية ما نسبته 7% (الشكل رقم 1)، الرقبة المجنحة (الشكل رقم 2) 4%، وانقطاع طمث بدئي 3%، وقصر قامة والاشتباه بمتلازمة تيرنر 86%، وفي حالة واحدة عمرها شهر كانت شكواها الرئيسية وذمة لمفاوية، ورقبة مجنحة، وانشقاق شراع حنك. وثلاث حالات كان لديها أعضاء تناسلية ذكرية، حُوِّلت واحد منها إلى أنثى بعد نتيجة النمط النووي.

دُرِسَتْ الأعراض والتشوهات والمخبريات فقط لدى 50 مريضة من المرضى الـ 96 ممن ثبت صبغيًا إصابتهن بمتلازمة تيرنر، فكان توزع هذه الأعراض والعلامات والمخبريات على الشكل الآتي مبينًا بالجدول رقم (1):

الجدول رقم 1: العلامات المشاهدة عند مرضى متلازمة تيرنر

العلامة	النسبة المئوية
قصر القامة	100%
عسر تكون المبيضين *	74%
الصدر الدرعي	70%
انخفاض خط الشعر	60%
قصر السنع أو المشط الرابع	37%
الرقبة المجنحة	31%
تشوه كلوي	25%
تشوه قلبي	20%
مرفق أرواح	18%
الوذمة للمفاوية	16%
أعضاء تناسلية مبهمه (عدم إمكانية تحديد الجنس)	7%

مل من الوسط، ووضعها في الحاضنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية مدة 72 ساعة. يضاف في النصف ساعة الأخيرة 120 مكرولتراً من الكولشيسين لكل أنبوب ثم يجري التنبيد centrifugation 1700 دورة /د مدة 7 دقائق في المنبذة Hermle الألمانية. يرمى الطافي 10 مل من محلول الصدمة (KCL) المسخن لدرجة 37 درجة مئوية، ويحضن مدة نصف ساعة ثم يضاف 1 مل من محلول التثبيت المبرد نقطة نقطة مع رج الأنبوب بلطف، ومن ثمّ ينبذ ويرمى الطافي. نضع 10 مل من محلول التثبيت في كل أنبوب، ويترك مدة 10 دقائق في جو الغرفة ثم ينبذ. تعاد العملية مرتين إضافيتين إذ نحصل في النهاية على رسابة بيضاء، هي الكريات البيضاء المكثرة يعلوها سائل رائق. توضع في درجة حرارة 4-8 درجة مئوية، ويجري في اليوم التالي فرش الخلايا على صفائح مجهرية زجاجية مغسولة ومبردة. تسخن إلى درجة 60 مئوية مدة 16 ساعة قبل التلوين بطريقة GTG. تدرس 12 خلية من عدة صفائح لكل مريض، وفي حال الشبهة بالتزيق يرفع عدد الخلايا المدروسة إلى 20. مع أنه موصى بدراسة 20 خلية ترفع إلى 30 في حال الشك بالتزيق.

وضعت استمارة لكل مريض ذكر فيها الاسم والعمر والسكن والشكوى الرئيسية، والمخبريات والإجراءات الشعاعية والتشوهات الصغرى والكبرى في حال وجودها، ونتيجة الصيغة الصبغية. إذ يجري للمرضى FSH، TSH، وفي بعض الحالات أجري أصداد تراسغلوتاميناز لنفي الداء الزلاقي، وإيكو بطن مع التركيز على المبيضين، وإيكو قلب.

النتائج:

راوحت أعمار المرضى بين أسبوع و25 سنة بعمر وسطي 10,3 سنة. 10% من الحالات قبلت أو حُوِّلت من

* : عدم رؤية المبيضين أو كانا خطيين بالإيكو



الشكل رقم 1: الوذمة اللمفاوية في اليدين والقدمين



الشكل رقم 2: يُظهر الرقبة المجنحة، تباعد الحلمتين، الصدر الدرعي

وفيما يأتي نعرض في الجدول رقم 2 نتائج التحاليل المخبرية لدى المريضة اللواتي أُجري لهن تلك التحاليل

الجدول رقم 2: يعرض الاضطرابات الهرمونية المشاهدة عند المريضات

الهرمون	النسبة المئوية
ارتفاع FSH *	%80
ارتفاع TSH	%21
ارتفاع أزداد ترانس غلوتاميناز	%16

*القيم الطبيعية لهرمون FSH:

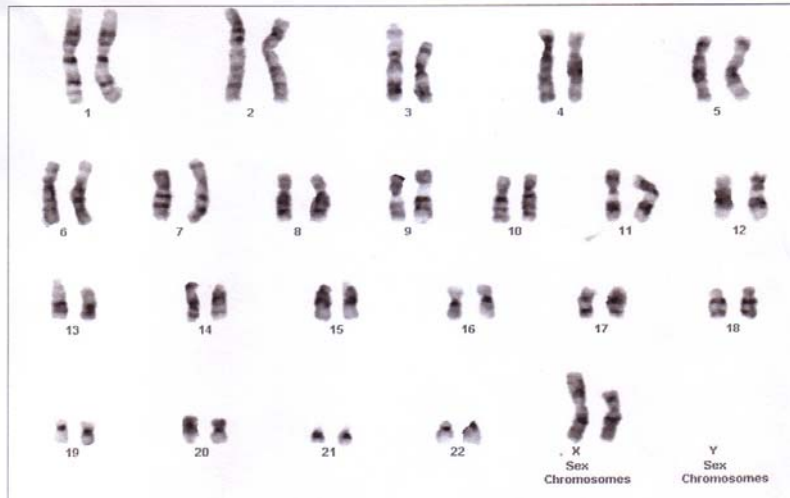
قبل البلوغ	خلال البلوغ	خلال سن الطمث
وحدة ال 5-0	10-3	35-3

أما فيما يتعلق بنتيجة النمط النووي karyotype الذي أجري للحالات الـ 96 فيعرضه الجدول رقم 3.

الجدول رقم 3: يعرض نتائج الدراسة الصبغية لعينة الدراسة الـ 96:

النسبة المئوية	النتيجة
%58	45,X
%12	mos,45,X/46,X,i(Xq)
%11	46,X,i(Xq)
%7	mos,45,X/46,XY
%4	mos,45,X/46,XX
%2	46,X,del(Xq)
%2	mos,45,X/47,XXY/46,XY
%1	mos,45,X[5]/47,XXX[10]
%1	mos,45,X[5]/46,X,add(Xp)[5]
%1	mos,45,X[2]/47,XXY[7]/46,XY[3]
%1	mos,45,X/46,X,del(Xq)

UNIVERSITY OF DAMASCUS
FACULTY OF MEDICINE
UNITY OF CYTOGENETICS



الشكل رقم 3: نمط نووي يُظهر الصبغي المتساوي الأذرع في الذراع الطويل للصبغي X.

الجدول رقم 4: يبين الترابط بين النمط النووي والنمط الظاهري لدى 50 مريضة:

نمط الظاهري في الصبغي X	تزيق مع تشوه صبغي	تزيق دون تشوه صبغي	نمط النووي	نمط الظاهري
تشيوه بنوي في الصبغي X	تشيوه بنوي في الصبغي X	تشيوه بنوي في الصبغي X	تشيوه بنوي في الصبغي X	تشيوه بنوي في الصبغي X
الغالبية على خط 25 مئوي	الغالبية على خط 25 مئوي	الغالبية على خط 25 مئوي	الغالبية على خط 25 مئوي	الغالبية على خط 25 مئوي
95% صغيران	60% صغيران	50% صغيران	90% صغيران	10% صغيران
0	60%	37%	84%	0
0	50%	25%	73%	0
0	29%	33%	66%	0
تقص كثافة العظم	0	0	43%	0
0	20%	0	43%	0
0	0	0	40%	0
0	0	0	15%	0
0	20%	0	23%	0
0	0	0	26%	0
0	0	57% مع y	43%	0

المناقشة:

بعد قصر القامة، وقد درس المبيضان بجهاز فائق الصوت ultrasound، ومن هنا يجب التركيز على هذا العرض بعد قصر القامة، والبحث عنه شعاعياً وهرمونياً، وقد وُجد أيضاً ارتفاع هرمون FSH لدى نسبة مهمة من المرضى. تلا كل من انخفاض خط الشعر والصدر الدرعي بتواتر متقارب (نحو 65%) كعرضين موحين للإصابة بالمتلازمة يصادفان بنسبة مرتفعة نسبياً. في حين كان تواتر الصدر الدرعي وانخفاض خط الشعر أكثر من 80% حسب³. ولم تشاهد الوذمة اللمفاوية إلا بنسبة 16% من مرضى عينة دراستنا، وكانت جميعها في سن أقل من عام، وهذا يتنافى مع ما هو في المرجع³ الذي يذكر أن الوذمة اللمفاوية الخلقية تصادف في متلازمة تيرنر في غالبية الحالات، وفي الأعمار جميعها ولو بدرجة أقل مع تقدم العمر، في حين لم يُذكر ذلك في بقية المراجع والدراسات، ومن ثمّ نتضم نتيجتنا إلى الدراسات التي تشير إلى عدم شيوع الوذمة اللمفاوية في مرضى تيرنر. أمّا فيما يتعلق بإبهام الأعضاء التناسلية، وهو هدف رئيس لهذه الدراسة بسبب عدم ذكره في أي من الدراسات والمراجع، فقد وُجد بنسبة 7% (7 حالات) خمس منها بعمر بين أسبوع- شهرين، تشخص معظم حالات متلازمة تيرنر بعمر متأخر نسبياً (10 سنوات) [2,9 سنة]⁵ ويكون العرض الموجه للمرض قصر القامة في غالبية الحالات الذي يزداد وضوحاً مع تقدم عمر المصاب، أضف إلى ذلك قلة تواتر التشوهات الجهازية الكبيرة. كما هو في الدراسات جميعها المستشهد بها في هذا البحث^{1,2,3,6} كان هناك سيطرة تامة لقصر القامة، ولم يأت هذا البحث بجديد في هذا المجال إذ كان في هذه الدراسة موجود في الحالات جميعها حتى من عمر أسبوع. ويدعم هذا التوجه النسبة الضئيلة (أقل من 10%) من مرضى العينة التي قبلت في المستشفى لتشوه كبير احتاج إلى إجراءات مستشفوية مبكرة، في حين كانت النسبة العظمى تدبر كمرضى عيادة outpatients حيث كان استنطاب إجراء الدراسة الصبغية الاشتباه بمتلازمة تيرنر بسبب قصر القامة، أو تأخر ظهور الصفات الجنسية الثانوية الأنثوية. أمّا بالنسبة إلى بقية أعراض المتلازمة المصادفة عادة فشكل خلل تكون المبيضين العرض الثاني من حيث التواتر (74% شعاعياً، أكثر من 90% حسب المرجع³ دون ذكر أي إجراء تم الحصول على هذه النسبة)

الحالات (25%) كان الصبغي Y مشاركاً في نصفها تقريباً، أي 12%. ذكر في بعض الدراسات أن نسبة مشاركة الصبغي Y في متلازمة تيرنر المزيقة تراوح ضمن المجال 6-11%، وهذا ما يتماشى مع نتائج دراستنا مع التأكيد أنه حُصل على النسب المذكورة في كل من الدراستين بالطريقة المخبرية التقليدية. لم نصادف في هذه الدراسة التي امتدت ثماني سنوات الصبغي X الحلقي، في حين شوهد خبن deletion الذراع الطويل لصبغي X عند مريضتين من مرضى العينة كشنوذ وحيد، وفي حالة الثالثة كان هذا الشذوذ مشاركاً لخطين خلويين آخرين.

الاستنتاجات:

تراجع معظم حالات متلازمة تيرنر العيادات سواء عيادات الأطفال أو الغدد الصم أو الإخصاب المساعد، وعرضها الرئيسي قصر القامة، وتأخر البلوغ عند الفتيات، إذ تأتي متلازمة تيرنر كأشيع سبب لقصر القامة بعد قصر القامة الوراثي أو البنيوي. يجب الاشتباه بها في حال وجود الودمة للمفاوية، والرقبة المجنحة، والصدر الدرعي، وانخفاض خط الشعر، وفي حال وجود أي منها يجب تحري خلل تكون المبيضين شعاعياً وهرمونياً. كما يجب إضافة تشوه الأعضاء التناسلية الظاهرة كعرض، قد يكون هو الذي يستدعي الاستشارة الطبية التي قد تفاجئ بنتيجتها التي تؤكد الإصابة بمتلازمة تيرنر.

وواحدة بعمر سنة ونصف. ثلاث من الحالات الست كانت نتيجة الدراسة الصبغية 45,X والأربع الباقية كانت النتيجة تزيقاً mosaicism مع وجود الصبغي Y. ذكر في بعض المراجع¹ أن وجود الصبغي Y كخط خلوي مرافق لأحادية الصبغي X قد يترافق مع أعراض متلازمة تيرنر النموذجية، كما أنه من الممكن أن يترافق مع خنوثة ذكرية كاذبة، أو أعضاء تناسلية ذكرية أو أنثوية مترافقة مع عسر تكون غدي تناسلي مختلط mixed gonadal dysgenesis. ولكن لم يُذكر في أي مرجع أو دراسة عن عرض التباس تحديد الجنس عند مريض متلازمة تيرنر نمطه النووي 45,X. في الحقيقة، قد يكون ما شاهدناه في هذا البحث صحيحاً بنسبة عالية؛ لأن الطريقة المختبرية التي أجرينا لهم فيها الدراسة الصبغية، كما مرضى العينة جميعاً، كانت الطريقة التقليدية المتعارف عليها، وكان عدد الخلايا المدروسة 12 خلية لكل مريض، وهي تنفي التزيق بنسبة 90%، ولم يبحث عن الصبغي Y بطرائق أخرى كـ FISH إلا في حالتين كانت النتيجة فيهما mos,45,X/46,XY/47,XYY غير جنس مريضين من المرضى ذوي الأعضاء التناسلية الملتبسة. ننتقل إلى مناقشة نتائج الدراسة الصبغية لمجمل العينة الـ 96 إذ لم تكن هذه النتائج مفاجئة بالمقارنة بالدراسات والمراجع الأخرى التي درست متلازمة تيرنر. فقد شكلت الصيغة 45,X النسبة الرئيسية (58%) في دراستي هذه، وكانت نحو 45% حسب^{2, 6}. شكلت التزيق نحو ربع

References

- 1- Kliegman Stanton, St Geme, Schor ,Nelson Textbook of Pediatrics, sex chromosome abnormalities, 621-622 , Elsevier, edition 20, 2016, Philadelphia
- 2- Harlod Chen, atlas of genetic, diagnosis and counseling, Springer, second edition, 2012, New York, USA
- 3- Kenneth Lyons Jones, Marilyn Crandall Jones, Miguel Del Campo Casanelles, Smith`s, Recognizable patterns of human malformation, Elsevier,Saunders, edition 7, 2013, Philadelphia
- 4- Mark A. Sperling, pediatric endocrinology, third edition, 2008, Turner syndrome, 615-624.Saunders,Elsevier, Philadelphia
- 5-Chang P1, Tsau YK, Tsai WY, Renal malformations in children with Turner's syndrome, J Formos Med Assoc. 2000 Oct;99(10):796-8.
- 6- Virginia P. Sybert, Elizabeth McCauley: Turner syndrome, N Engl J Med 2004; 351:1227-1238September 16, 2004

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2015/12/2.
تاريخ قبوله 2018/2/11.