

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Successful pregnancy outcome in a woman with Turner's syndrome and bicuspid aortopathy. Clinical case report.

Saulė Starkauskaitė¹, Eglė Ereminienė²

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

²*Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Women with Turner's syndrome (TS) have a high incidence of various pathologies of the cardiovascular and endocrine system, autoimmune diseases. In most of the TS patients primary ovarian insufficiency causes infertility thus *in vitro* fertilization (IVF) is an effective treatment option for those willing to conceive. Anyway, women who become pregnant after IVF have an increased risk of aortic dilatation, dissection and rupture. This risk is especially high in TS patients with a bicuspid aortic valve or coarctation of the aorta. To avoid these life-threatening complications careful cardiovascular assessment, intensive multidisciplinary antenatal monitoring and individualized delivery planning is very important. We report the clinical case of a 29 year old TS patient with bicuspid aortic valve and worsening aortic dilatation in a second semester of pregnancy, achieved after IVF. Despite the pathologies a healthy newborn was delivered after cesarean section with good maternal and fetal outcomes.

Keywords: Turner's syndrome, aortic dilatation.

Sėkmingas nėštumo atvejis, sergant Ternerio sindromu ir dvibure aortopatija. Klinikinio atvejo analizė.

Saulė Starkauskaitė¹, Eglė Ereminienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų unversitetas, Kardiologijos skyrius, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Ternerio sindromu (TS) sergančioms moterims būdingos įvairios širdies ir kraujagyslių (ŠKS), endokrininės sistemos patologijos, autoimuninės ligos. Dėl ankstyvo kiaušidžių funkcijos išsekimo dauguma šia liga sergančių moterų yra nevaisingos ir norėdamos pastoti renkasi apvaisinimą mėgintuvėlyje, panaudojant donorines kiaušialąstes. Vis dėlto pagalbinio apvaisinimo pagalba pastojusioms TS pacientėms labai padidėja aortos išsiplėtimo, atsisluoksniavimo ir plyšimo rizika. Ji ypač didelė dviburį aortos vožtuvą ar aortos koarktaciją turinčioms moterims. Norint išvengti šių gyvybei pavojingų komplikacijų yra būtinas atidus vaisiaus ir moters būklės stebėjimas, ŠKS vertinimas, individualus gimdymo priežiūros plano sudarymas. Aprašomas klinikinis atvejis apie 29 metų *in vitro* fertilizacijos būdu pastojusią TS pacientę su įgimta dvibure aortopatija ir kylančiosios aortos ryškėjančia dilatacija antroje nėštumo pusėje. Nepaisant patologijos, užtikrinus tinkamą nėščiosios priežiūrą, nėštumas buvo sėkmingai užbaigtas cezario pjūvio operacijos (CPO) būdu, be neigiamų pasėkmių moters ar vaiko sveikatai.

Raktiniai žodžiai: Ternerio sindromas, aortos dilatacija.

1. Įvadas

Ternerio sindromas - tai įgimtas genetinis susirgimas, kuriam būdingi moteriškosios X lytinės chromosomos struktūriniai pokyčiai ar jos nebuvimas –monosomija. Pirmą kartą šį sindromą 1938 metais aprašė endokrinologas H.Terneris, kurio vardu ir pavadinta liga.

Kitaip nei daugelio kitų chromosominių ligų atveju, Ternerio sindromu sergančioms moterims nebūdingas protinis atsilikimas, jos turi pilnai išsivysčiusius lytinius organus ir gimdą, tačiau dėl pirminio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo savaime pastoti gali tik 2 proc. moterų ir didelė TS pacienčių dalis renkasi įvairius pagalbinio apvaisinimo metodus. [4]

Vis dėlto šių moterų nėštumas yra komplikuotas dėl įgimtų širdies ir kraujagyslių sistemos patologijų, iš kurių dažniausios – dviburis aortos vožtuvas, aortos koarktacija ir aortos dilatacija. Šie sutrikimai labai padidina nėščiųjų hipertenzijos, preeklampsijos ir, svarbiausia, aortos atsiskuoksnavimo ir plyšimo riziką. Pasak M.Karnis *et al.* TS sergančių moterų mirtingumas dėl minėtų komplikacijų nėštumo metu siekia net 2 proc. ir yra 100 kartų didesnis lyginant su bendra populiacija. [11]

Dėl šių priežasčių tik atidi nėščiosios būklės stebėseną ir priežiūrą viso nėštumo metu gali užtikrinti geras perinatalines išėitis.

2. Klinikinis atvejis

29 metų pacientė serganti Ternerio sindromu (TS) pastojė in vitro fertilizacijos (IVF) būdu, apvaisinimui panaudojusi donorinę kiaušialąstę. 45 chromosomos monosomija pacientei diagnozuota 9 metų amžiuje, atlikus kariotipo tyrimą. Vaizdiniais širdies tyrimais vaikystėje nustatytas įgimtas

dviburis aortos vožtuvas. Kitomis lėtinėmis ligomis nesirgo, iki pastojimo jokių nusiskundimų neturėjo, jautėsi gerai.

Iki nėštumo mergina svėrė 55kg, buvo 153cm ūgio (KMI – 23,50). Savaiminių menstruacijų nebuvo, vartojo nenutrūkstamos sudėtinės pakaitinės hormonų terapijos (PHT) preparatą – Trisequens, kurio vartojimas buvo nutrauktas po pastojimo. Nėštumo metu nekraujavo, nekarščiavo, antibiotikų nevartojo. Nerūkė.

Pacientė anksčiau negimdžiusi, neturėjusi persileidimų, nesivystančių nėštumų ar nėštumo nutraukimų. Niekada neoperuota. Neturinti alergijų ar nepalankios šeiminės anamnezės.

Nėštumo metu kasdien gėrė folio rūgštį, preeklampsijos prevencijai vartojo aspiriną (100mg 1 kartą per parą) bei metoprololį (12,5mg 1 kartą per parą), siekiant išvengti tachikardijos ir palaikyti normalų arterinį kraujo spaudimą.

Vadovaujantis ultragarsinio tyrimo, atlikto 13-tą, 20-tą, 26-tą ir 31-ą nėštumo savaitę, duomenimis, vaisiaus vystymasis buvo normalus, atitinkantis nėštumo dydį, vaisiaus vandenų kiekis pakankamas, virkštelės kraujotaka normali. Jokia patologija nestebėta. Atliktas kombinuotasis testas padidintos rizikos vaisiaus Dauno, Edvardso, Patau ir Ternerio sindromams tai pat nenustatė.

14 nėštumo savaitę atlikus gliukozės tolerancijos mėginį (GTM) diagnozuotas gestacinis diabetas (išmatuota glikemija nevalgius – 5,64mmol/l). Diabetas viso nėštumo metu buvo sėkmingai kontroliuojamas paskirta dieta, poreikio gydymui insulinu nebuvo.

20 nėštumo savaitę pacientė pradėjo skųstis stipriu širdies plakimo pojūčiu vakarais, dusuliu. Atliktas

širdies echoskopijos tyrimas. Jo metu nustatytas dviburis aortos vožtuvas ir I-II laipsnio aortos vožtuvo regurgitacija, pagreitėjusi kraujotaka be stenozavimo požymių. Aorta prasiplėtusi ties sinusais – iki 34mm, kylančiojoje dalyje - 37mm, lanke - 29mm. Pratęstas gydymas beta adrenoblokatoriais minimaliomis dozėmis palaikant normalų kraujospūdį ir kontroliuojant tachikardiją. Paskirtas tausojantis režimas.

Širdies echoskopijos tyrimas kartotas 24 nėštumo savaitę. Aortos vožtuvo nesandarumas nežymiai padidėjo iki II laipsnio. Nežymiai prasiplėtė aorta: ties sinusais – 34mm, aortos kylančioji dalis – 39mm, lankas – 32mm. Apskaičiuotas kylančiosios aortos dalies indeksas – 25,49 mm/m².

Atsižvelgus į didelę kardiovaskulinės sistemos riziką, pacientė aptarta daugiadalykinės komandos konsiliume. Skirta ultragarsinė širdies ir aortos kontrolė kas 4 savaites. Gimdymas numatomas 34 nėštumo savaitę cezario pjūvio operacijos būdu.

28 nėštumo savaitę pakartojus širdies echoskopijos tyrimą stebėta neigiama dinamika – aortos kylančioji dalis per 4 savaites prasiplėtė nuo 39mm iki 44mm, o kylančiosios dalies indeksas - nuo 25,49 mm/m² padidėjo iki 28,76 mm/m². Stebėta išplonėjusi aortos sienelė. Aortos vožtuvo nesandarumas esminiai nekito.

Atliktas širdies ritmo stebėjimas Holterio monitoravimo metodu – nustatyta daug skilvelinių ekstrasistolų, todėl Metoprololio dozė padidinta iki 25mg vartojant 2 kartus per parą.

32 nėštumo savaitę atlikus širdies echoskopiją nustatyta, jog aortos matmenys nekinta, aortos vožtuvo yda neprogresuoja. Pacientė stacionarizuota į LSMU KK Akušerijos skyrių ištyrimui ir stebėjimui, esant sunkiai kardiologinei patologijai.

Nuspręsta pacientę ruošti cezario pjūvio operacijai, kuri buvo atlikta kardiochirurginėje operacinėje.

Galvos pirmeiga per planinę cezario pjūvio operaciją gimė 33 savaitių ir 6 dienų gestacinio amžiaus vyriškos lyties 2165g svorio naujagimis. Pagal Apgar po 1 minutės įvertintas 7, po 5 minučių - 9 balais. Vaisiaus vandenys skaidrūs. Robsono grupė 10.

Operacija atlikta tipiniu būdu, spinalinėje nejautroje, praėjo sklandžiai. Komplikacijų nebuvo.

Kitą dieną po gimdymo atliktas širdies echoskopijos tyrimas siekiant įvertinti širdies ir kraujagyslių būklę dinamikoje. Nustatytos normalaus dydžio širdies ertmės, normali kairiojo skilvelio funkcija. Kylančiosios aortos dalies diametras esminiai nepakitęs. Išliko vidutinis ekscentrinis aortos vožtuvo nesandarumas link mitralinio vožtuvo priekinės burės. Nustatyta gera mitralinio ir triburio vožtuvo funkcija. Tyrimas kartotas dinamikoje dešimtą parą po gimdymo - aortos matavimai išliko be dinamikos, apskaičiuotas kylančiosios aortos indeksas – 29,4 mm/m².

Numatyta kardiologo stebėseną po gimdymo praėjus 4-6 savaitėms ir po 6 mėnesių, atliekant širdies ultragarsinį ir MRT tyrimą, bei planinę ginekologo konsultaciją po 6-8 savaitių.

3. Literatūros apžvalga

Ternerio sindromas – pati dažniausia lytinių chromosomų anomalija nustatoma moterims. [6] 45,X monosomija būdinga 1 iš 2000 naujagimių mergaičių. [1] Vis dėlto svarbu paminėti, jog net 15% spontanių persileidimų ankstyvame gestaciniame laikotarpyje įvyksta dėl šios chromosominės anomalijos. [2] Ternerio sindromas diagnozuojamas atliekant kariotipo nustatymo tyrimą. Nors vadovaujantis pakitimais, matomais

ultragarsinio tyrimo metu (pvz.: vaisiaus limfedema), šio sindromo diagnostika galima ir prenataliniame laikotarpyje, tačiau didžiajai daliai moterų jis nustatomas vaikystėje, vėlesniame nei 9 metų amžiuje. [3]

Ternerio sindromu sergančioms mergaitėms būdingi tam tikri klinikiniai požymiai: žemas ūgis, plati krūtinės ląsta, platus kaklas, žema plaukų augimo linija, aukštas ir siauras gomurys. Vaikystėje jos dažnai serga pasikartojančiomis infekcinėmis ausų ligomis. Taip pat joms būdingos įgimtos širdies ir kraujagyslių sistemos patologijos. 15 proc. sindromu sergančių merginų nustatomas dviburis aortos vožtuvas, 10 proc. - aortos koarktacija, 8-42 proc. būdingas aortos išsiplėtimas, todėl šioms moterims aortos disekacijos ar plyšimo rizika yra ypač didelė. [7] Daugiau nei pusei jų išsivysto hipertenzija bei įvairios autoimuninės ligos, tokios kaip diabetas, hipotiroidizmas ar vitiligo.

Dauguma šia liga sergančių moterų yra nevaisingos dėl išsekusios kiaušidžių funkcijos ankstyvame amžiuje. O. Hovatta *et al.* tyrimo duomenimis tik maždaug 10 proc. sindromą turinčių merginų pilnai lytiškai subręsta ir tik 2 proc. jų savaime pastoja. [4] Tai reiškia, jog net 90 proc. moterų sergančių TS praranda didžiąją dalį lytinių ląstelių iki lytinės brandos ir yra nevaisingos. Dėl šios priežasties norinčios pastoti moterys renkasi apvaisinimą mėgintuvėlyje, panaudojant donorines arba anksčiau užšaldytas pacientės kiaušialąstes. Nors savų lytinių ląstelių užšaldymas suteikia galimybę išsaugoti moters genetinę medžiagą ir šį būdą neretai renkasi vėžiu sergančios moterys prieš chemoterapiją ar spindulinį gydymą, tačiau TS atveju šis metodas taikomas retai. Kiaušialąsčių užšaldymas efektyvus mozaikinį kariotipą 46,XX/45,X turinčioms TS pacientėms, kadangi jos turi daugiau išlikusių pirminių folikulų ir yra didesnė užšaldymo

galimybė, tačiau moterims su 45,X genotipu šis apvaisinimo metodas nėra veiksmingas. [5,6] Tai lemia, jog joms dažniausiai taikoma in vitro fertilizacija panaudojant donorines kiaušialąstes.

Vis dėlto nemažai tyrimų nurodo, jog IVF būdu apvaisintoms TS pacientėms rizika širdies ir kraujagyslių sistemai stipriai išauga, lyginant su natūraliai pastojusiomis moterimis. [8,9] Visų pirma, joms būdingas didesnis preeklampsijos pavojus – dalis jų serga pregestaciniu diabetu, hipertenzija, yra pirmakartės, todėl pagalbinis apvaisinimas dar labiau padidina preeklampsijos riziką. Jai sumažinti viso nėštumo metu turėtų būti skiriamos mažos aspirino dozės. [10] Taip pat labai padidėja aortos išsiplėtimo, disekacijos ar net plyšimo rizika. Ji ypač didelė dviburį aortos vožtuvą ar aortos koarktaciją turinčioms moterims. Dažniausias autopsijos metu joms nustatomas pakitimas – židininis medijos sluoksnio lygiųjų raumenų ląstelių branduolių praradimas, vadinamas cistine medijos nekroze, dėl kurios plonėja ir silpnėja aortos sienelė. [12] Nėštumo metu auganti gimda spaudžia aortą, didėja kraujagyslių pasipriešinimas, širdies susitraukimo dažnis, padidėja į aortą išstumiamo kraujo tūris ir tai pažeidžia suplonėjusią aortos sienelę. Šie pakitimai ryškiausi nėštumo pabaigoje, todėl ir rizika aortos disekacijai ar plyšimui didžiausia antroje nėštumo pusėje. [11]

Dėl šios priežasties ypač svarbi tinkama nėščiosios priežiūra. Visų pirma, reikalinga griežta hipertenzijos kontrolė. Gydymui turi būti skiriami beta adrenoblokatoriai (BAB) ir arterinis kraujospūdis nuolat sekamas ambulatoriškai. Galimas BAB skyrimas net ir esant normaliam kraujospūdžiui, hipertenzijos ir tachikardijos prevencijai. [14]

Vadovaujantis užsienio šalių rekomendacijomis širdies echoskopinis tyrimas turėtų būti atliekamas

pirmo ir antro nėštumo trimestro pabaigoje ir kas mėnesį trečiame nėštumo trečdalyje. Indeksuoto kylančiosios aortos diametro padidėjimas virš 25mm/m² ar >35mm, arba jei diametras išsiplečia >10 proc. lyginant su ankstesniu ultragarsiniu tyrimu, laikoma, jog aortos disekacijos rizika didelė. Tokiu atveju privaloma dažna ŠKS būklės kontrolė atliekant širdies echoskopiją, pacientė turi būti hospitalizuojama, apžiūrėta akušerių-ginekologų, kardiologų bei kardiochirurgų, planuojama cezario pjūvio operacija. [14]

Jei moters būklė nėštumo metu gera, o indeksuotas kylančiosios aortos diametras išlieka mažiau 25mm/m² ir nesiekia 35mm, nėštumą patariama tęsti ir priklausomai nuo pacientės būklės užbaigti cezario pjūvio operacijos būdu kuo arčiau numatyto gimdymo termino. Natūraliais gimdymo takais gimdyti rekomenduojama retai.

Kadangi pagimdžius disekacijos rizika išlieka, svarbu atlikti echoskopinį širdies tyrimą pirmosiomis paromis po gimdymo ir toliau sekti pacientės būklę dar bent pusę metų.

4. Išvados

Šis klinikinis atvejis patvirtina teoriją, jog Turnerio sindromu sergančioms moterims, apvaisintoms IVF būdu ir turinčioms dviburį aortos vožtuvą, aortos dilatacijos rizika yra labai didelė. Vis dėlto tinkama nėščiosios būklės stebėseną ir priežiūrą suteikia galimybę šia liga sergančioms moterims sėkmingai išnešioti vaisių ir susilaukti sveikų palikuonių.

5. Šaltiniai

1. Stochholm K. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *JClinEndocrinolMetab* 2006;91:3897–3902
2. Curtis M. Glass' Office Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins. 2014; p. 226. ISBN 9781608318209.
3. McCarthy K. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2008;3(6):771-775.
4. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2012;9(Suppl 2):713–717.
5. Karnis M. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertility and Sterility*. 2012;98(4):787-791.
6. Oktay K. Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016;29(5):409-416.
7. Church E. Successful pregnancy outcome in a woman with Turner's syndrome. *Obstetric Medicine*. 2014;7(3):126-127.
8. Bodri D. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2016; 21:829–832.
9. Chevalier N. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with

- poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E260–E267.
10. NICE Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
 11. Karnis M. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertility and Sterility*. 2003;80(3):498-501.
 12. Mimasaka S. Sudden death of a young woman due to aortic dissection caused by Turner's syndrome. *Pathology International*. 2007;57(4):219-223.
 13. Cabanes L. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;152(1):18-24.