

# Zespół Turnera w aspekcie współistniejących zaburzeń neurologicznych

## Turner syndrome in terms of comorbid neurological disorders

Aneta Gawlik \*<sup>id</sup>, Agnieszka Tokarska\*\*<sup>id</sup>, Justyna Paprocka\*<sup>id</sup>

\*Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

\*\* Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

DOI:10.20966/chn.2021-2022.60.479

### STRESZCZENIE

Zespół Turnera (ang. Turner's syndrome, łac. syndroma Turner) spowodowany jest całkowitym lub częściowym brakiem jednego z chromosomów X we wszystkich komórkach organizmu lub w pewnej ich części. Występuje u 1 na 2000 – 2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej. Jest jedną z najczęstszych aberracji chromosomowych. Szerokie spektrum problemów zdrowotnych w tym zespole nakłada obowiązek zapewnienia pacjentce wielospecjalistycznej opieki medycznej

Artykuł oparty jest na przeglądzie najnowszej literatury, a jego celem jest zwrócenie uwagi na to, że zaburzenia neurologiczne w tym neuropsychiatryczne oraz neuropsychologiczne, choć nie stanowią objawów osiowych w zespole to opracowywanie procedur medycznych dla tych nieprawidłowości powinno być uwzględnione w optymalnym modelu opieki nad pacjentkami z zespołem Turnera. Przeprowadzenie dalszych prac badawczych i poszerzenie wiedzy w tej dziedzinie może spowodować rozwój metod terapeutycznych, których zastosowanie z pewnością korzystnie wpłynie na codzienne funkcjonowanie chorych i poprawi ich jakość życia.

**Słowa kluczowe:** zespół Turnera, dzieci, objawy neurologiczne

### ABSTRACT

Turner's syndrome is caused by the complete or partial absence of one of the X chromosomes in all or part of the body's cells. It occurs in 1 in 2000 - 2500 live-born female babies and is one of the most common chromosome aberrations. The wide spectrum of health problems in this syndrome makes it necessary to provide the patient with multi-specialist medical care.

The article is based on a review of the recent literature and its aim is to draw attention to the fact that the development of medical procedures for neurological, including neuropsychiatric and neuropsychological disorders, although they do not constitute axial symptoms in the syndrome, should be included in the optimal model of care for patients with Turner syndrome. Conducting further research and expanding knowledge in this field may lead to the development of therapeutic methods, the application of which will certainly have a beneficial effect on the daily functioning of patients and improve their quality of life.

**Key words:** Turner syndrome, children, neurological symptoms.

### WPROWADZENIE

W populacji żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej, szacuje się, że co roku w Polsce rodzi się około stu dziewcząt z rozpoznaniem zespołu Turnera (ZT) [1], a liczbę chorych na tę chorobę w Polsce można szacować na około dziesięć tysięcy osób, z których blisko trzy tysiące stanowią dziewczynki przed osiemnastym rokiem życia [2]. Na całym świecie liczba pacjentek z zespołem Turnera wynosi półtora miliona [3]. Szerokie spektrum problemów zdrowotnych w tym zespole nakłada obowiązek zapewnienia pacjentce wielospecjalistycznej opieki medycznej [4]. Przez wiele lat badania koncentrowały się przede wszystkim na kluczowych kwestiach, takich jak niski wzrost, opóźnienie dojrzewania czy towarzyszące zaburzenia kardiologiczne, nefrologiczne, ortopedyczne czy laryngologiczne. Dopiero niedawno zaczęto zdawać sobie sprawę z istotnego wpływu deficytów neurokognitywnych na komfort życia pacjentek z ZT. Zaburzenia neurologiczne w populacji dziewczynek z zespołem Turnera występują stosunkowo rzadko, większość przypadków stanowi padaczka i guzy ośrodkowego układu nerwowego. Częstsze są nieprawidłowości neuropsychologiczne takie jak trudności poznawcze, zwłaszcza umiejętności wzrokowo-przestrzenne i matematyczne,

a także problemy neuropsychiatryczne, w tym zaburzenia lękowe, zaburzenia ze spektrum autyzmu, nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi czy schizofrenia.

Mechanizm wpływu aberracji chromosomowych na rozwój somatyczny jest lepiej znany od wpływu tychże aberracji na rozwój psychospołeczny. Chromosom X oprócz określania płci, od dawna uważany jest za odgrywający kluczową rolę w rozwoju mózgu i inteligencji. Rola niewydolności hormonalnej wydaje się także istotna w nieprawidłowych stanach neurologicznych oraz neuropsychologicznych.

Artykuł oparty jest na przeglądzie najnowszej literatury, a jego celem jest zwrócenie uwagi na to, że zaburzenia neurologiczne w tym neuropsychiatryczne oraz neuropsychologiczne, choć nie stanowią objawów osiowych w zespole to opracowywanie procedur medycznych dla tych nieprawidłowości powinny być uwzględnione w optymalnym modelu opieki nad pacjentkami z zespołem Turnera. Przeprowadzenie dalszych prac badawczych i poszerzenie wiedzy w tej dziedzinie może spowodować rozwój metod terapeutycznych, których zastosowanie z pewnością korzystnie wpłynie na codzienne funkcjonowanie chorych i poprawi ich jakość życia.

**ZESPÓŁ TURNERA – DEFINICJA, EPIDEMIOLOGIA I SYMPTOMATOLOGIA**

W publikacji autorstwa Laugela i wsp. [7], w której przeanalizowano 144 przypadki obniżonego napięcia mięśniowego w okresie niemowlęcym, u 2 pacjentów z hipotonią o charakterze obwodowym potwierdzono podłoże metaboliczne obserwowanych zaburzeń. Analizując choroby metaboliczne jako przyczynę wiotkości

Zespół Turnera (ang. Turner's syndrome, łac. syndroma Turner) spowodowany jest całkowitym lub częściowym brakiem jednego z chromosomów X we wszystkich komórkach organizmu lub w pewnej ich części. Występuje u 1 na 2000 – 2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej [1,5-7]. Jest jedną z najczęstszych aberracji chromosomowych. Ocenia się, że występuje u 3% wszystkich ludzkich płodów. Jednakże tylko 1% spośród tych płodów dożywa porodu [8]. Tym samym, zespół ten odpowiada za około 7-10% spontanicznych poronień. Szczególnie duża liczba płodów z zespołem Turnera nie przeżywa pierwszego trymestru ciąży [9].

O rozpoznaniu zespołu możemy mówić u pacjentki z charakterystycznymi cechami fenotypowymi powiązanymi z całkowitym lub częściowym brakiem chromosomu X w badaniu cytogenetycznym. U ponad połowy chorych z zespołem Turnera stwierdza się monosomię 45,X. U 20–30% obecny jest kariotyp mozaikowy, na który składają się co najmniej dwie różne linie komórkowe, u pozostałych natomiast występują inne anomalie strukturalne [10]. Chromosom pierścieniowy X oraz izochromosom Xq to częste aberracje strukturalne występujące u pacjentek z klinicznymi cechami zespołu. Ich fenotyp najczęściej nie różni się znacząco od pacjentek z monosomią 45,X [11]. Warto jednak zaznaczyć, że ten pierwszy predysponuje do wyższego ryzyka wystąpienia upośledzenia umysłowego [12].

Zespół Turnera coraz częściej rozpoznawany jest prenatalnie [3]. Do postawienia rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji kosmówki lub amniopunkcji oraz oznaczenie kariotypu w uzyskanym materiale [1].

Zmapowanie chromosomu X i poznanie części jego genów stworzyło możliwość powiązania niektórych cech zespołu z zaburzeniem funkcji określonych genów. Okazało się również, że zmienność obrazu cytogenetycznego przekłada się na zmienność fenotypu pacjentek z zespołem Turnera, co ma istotne znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby (np. ograniczenie zdolności neurokognitywnych-haploinsuficjencja genów VSPA locus Xp22.33, STS locus Xp22.3, NLGN4X locus Xp22.3 [13,14]. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych objawów związane jest z genotypem, ale korelacja pomiędzy fenotypem a genotypem nie jest łatwa do przewidzenia, zwłaszcza gdy płód ma kariotyp mozaikowy [15].

Najważniejsze cechy występujące u osób z zespołem Turnera to: niski wzrost, słabo zaznaczone cechy żeńskie i wrodzona dysgenезja gonad powodująca w większości przypadków bezpłodność.

Niskorosłość występuje w blisko 100% przypadków [9]. Zespół Turnera w krajach zachodnich jest najczęstszą, po konstytucjonalnie niskim wzroście i rodzinnym niskim wzroście, przyczyną niskorosłości u dziewczynek [16].

Tempo wzrastania w dzieciństwie jest wolniejsze i nie obserwuje się skoku pokwitaniowego. Zwolnienie szybkości wzrostu można stwierdzić już w 18 miesiącu życia [9]. Średni ostateczny wzrost osiągany przez pacjentki z zespołem Turnera wynosi 143 cm i jest o około 22 cm niższy niż przeciętna wzrostu kobiet w danej populacji [17]. Proporcje ciała chorych są nieprawidłowe: budowa ciała jest krępa, szyja krótka, a kończyny dolne skrócone w stosunku do długości tułowia. W zdecydowanej większości przypadków pacjentki z zespołem Turnera mają dysgenetyczne gonady. Mają one postać pasm łącznotkankowych i nie pełnią one właściwej jajnikom funkcji (pierwotna niewydolność jajników-infantyilizm płciowy). Dojrzewanie płciowe jest opóźnione lub nie występuje samoistnie i zazwyczaj musi być wywoływane sztucznie w toku terapii hormonami płciowymi. Łącznie z infantyilizmem płciowym, pierwotnym brakiem miesiączki i niepłodnością występuje u około 70-80% chorych. Rzadko kobiety z zespołem Turnera mają zachowaną czynność jajników, prawidłowo wykształcając drugorzędowe cechy płciowe i są płodne.

W zespole spotyka się charakterystyczne cechy o charakterze małych wad wrodzonych (cech dysmorficznych), takich jak: poduszeczkowate obrzęki limfatyczne dłoni i stóp w okresie noworodkowym i niemowlęcym (22%) [18], krótka czwarta kość śródreżca (37%) [18], koślawość łokci (47%) [18] i kolan (35%) [9], wysokie, „gotyckie” podniebienie (38%) [18], płetwista szyja (25%) [9,18], liczne znamiona barwnikowe (25%) [18], nisko osadzone, zrotowane ku tyłowi uszy, uszy dysplastyczne, odstające (15%), antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, zmarszczka nakątna (epicanthus) (20%) [9], hiperteloryzm, zez (15%) [9], wady zgryzu, mikrognacja (60%) [9,18], niska linia tylna włosów (42%) [18], krótka szyja (40%) [9], szeroko rozstawione brodawki sutkowe, wciągnięte brodawki sutkowe (5%) [9], szeroka, puklerzowata klatka piersiowa (30%) [9], dysplazja paznokci (13%) [18], skolioza (11%) [18], opadanie powiek (ptoza) (10%) [9]. Zwykle u jednego pacjenta występuje kilka takich cech, nie spotyka się natomiast wszystkich cech u jednej osoby.

Wiele chorób i zaburzeń może współtowarzyszyć zespołowi Turnera: choroby serca i układu krążenia, nerek i układu moczowego, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, choroby skóry, zaburzenia narządów sensorycznych, przerost migdałków, a także otyłość, zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzyca i nowotwory gonad. W okresie dojrzwania, a także w życiu dorosłym jednym z głównych problemów często staje się osteoporoza. Schorzenia te pojawiają się kilkakrotnie lub nawet kilkunastokrotnie częściej niż w ogólnej populacji kobiet.

U 23-40% chorych występują wrodzone wady serca [18]. Większość z tych wad dotyczy lewej części serca. Najczęstszą wadą jest dwupłatkowa zastawka aorty i koarktacja aorty. Stwierdzono ponadto trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [19].

U 25-43% obecne są wrodzone anomalie nerek: nerka podkowiasta (10-16%) [18], zdwojenie układu moczowego (5-11%) [18], anomalie ułożenia nerek (6-8%) [18], ek-

topia nerki (2,5-3,5%) [18], torbielowatość nerek czy jednostronna agenezja nerki (2-5%) [18,20,21].

W porównaniu ze zdrową populacją, pacjentki z zespołem Turnera częściej chorują na autoimmunologiczne choroby tarczycy, zwłaszcza na zapalenie typu Hashimoto. Niedoczynność tarczycy stwierdzono u 15-30% chorych [16,22]. Zauważono korelację między występowaniem chorób z autoimmunizacji a kariotypem z izochromosomem X [23]. W grupie chorych jaką stanowią pacjentki z zespołem Turnera zapadalność na cukrzycę typu 2 jest od 2 do 4 razy większa niż w zdrowej populacji. Stwierdza się także predyspozycję do otyłości przypuszczalnie mającej związek z niedoborem estrogenów. Kobiety z zespołem Turnera dwukrotnie częściej zapadają na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna. Częstsze jest także występowanie celiakii. Ryzyko wystąpienia marskości wątroby jest do 5 razy wyższe niż w ogólnej populacji [24]. Przynajmniej w części ma to związek z częstszym występowaniem pierwotnej marskości żółciowej [25].

Osteoporoza rozpoznawana jest u większości pacjentek z zespołem Turnera. Przyczyn redukcji masy kostnej i zmian osteoporotycznych upatruje się w niskim stężeniu estrogenów, hormonu wzrostu i IGF1 w surowicy.

Choroby ucha środkowego, które występują u 50–85% dziewcząt i kobiet z ZT, zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie [26]. Problemy ze słuchem są powszechnym zaburzeniem i korelują z kariotypem [27]. Ubytek słuchu ma charakter czuciowy i manifestuje się obniżeniem progu czucia słuchowego, może wystąpić już w wieku 6 lat [28]. Często występują też problemy z mową, być może związane z malformacjami podniebienia i żuchwy. W życiu dorosłym problem niedosłuchu czuciowo-nerwowego dotyczy aż 25% chorych z ZT [1]. Zez i nadwzroczność występują u 25–35% pacjentek i stanowią istotny czynnik ryzyka niedowidzenia [1].

W przypadku chorych z mozaicyzmem z obecnością chromosomu Y wyższe jest ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe gonad (gonadoblastoma, dysgerminoma). Ryzyko szacuje się od 7 do 30% [22]. Spośród innych nowotworów stwierdzono znacząco częstsze występowanie raka jelita grubego, co prawdopodobnie wynika z niedoborów estrogenów. Hormonalna terapia zastępcza redukuje ryzyko [29].

W przeciwieństwie do rozwoju somatycznego, rozwój intelektualny dzieci z zespołem Turnera jest na ogół prawidłowy. Opóźnienie umysłowe stwierdza się u około 5% chorych [17]. Nierzadkie są natomiast zaburzenia osobowości, instynktu poznawczego i rozwoju emocjonalnego.

Badania epidemiologiczne wykazały trzykrotnie wyższą śmiertelność w grupie pacjentek z ZT w porównaniu do populacji zdrowych kobiet, przy czym u 41% przyczyną są zaburzenia związane z układem krążenia (choroba niedokrwienna serca-11%, choroby naczyń mózgowych-11%, tętniak aorty-8%, wrodzone wady serca-8%) [23].

Kompleksowa terapia w zespole Turnera podąża w dwóch głównych kierunkach: poprawy wzrastania oraz wywołania feminizacji. Leczenie przyczynowe jest niemożliwe, jednak odpowiednio wczesne wdrożenie lecze-

nia objawowego może w znaczący sposób poprawić jakość życia chorych. Należy podkreślić, że u chorych z ZT nie występuje niedobór hormonu wzrostu (GH) [30, 31], a jego sekrecja jest prawidłowa, natomiast nie jest on we właściwy sposób wykorzystywany (oporność receptora hormonu wzrostu) [32]. Rozpoczęcie estrogenoterapii w 12 roku życia celem stymulacji rozwoju drugorzędowych cech płciowych ma pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy, tkankę kostną i funkcję wątroby [33, 34].

#### NIEPRAWIDŁOWOŚCI STRUKTURALNE I MORFOLOGICZNE W OUN W ZESPOLE TURNERA

Od dawna uważa się, że Chromosom X, który zawiera około 4% ludzkiego genomu, oprócz określania płci, odgrywa kluczową rolę w rozwoju mózgu. Poważne wrodzone zaburzenia w strukturze ośrodkowego układu nerwowego w populacji kobiet z zespołem Turnera są rzadkie, natomiast często występują dyskretne strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości. Obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (MR) jest przydatne w identyfikacji nieprawidłowości związanych z ZT.

Badania za pomocą obrazowania strukturalnego u dzieci, nastolatków i dorosłych pacjentek z ZT ujawniły zmienioną neuroanatomie, ale nie są w stanie określić, kiedy w rozwoju powstają różnice. Ponadto nie bez znaczenia jest potencjalny wpływ hormonu wzrostu i/lub egzogennej terapii estrogenowej na rozwój neurologiczny. Davenport i wsp. [16], wykazali w badaniu, że typowy profil neuroanatomiczny obserwowany u osób starszych z ZT, charakteryzujący się zmniejszoną objętością istoty szarej w korze przedcuchowej, somatosensorycznej i ciemieniowo-potylicznej, jest obecny już w 1 roku życia, co sugeruje stabilny fenotyp, a zmiany mogą zachodzić w okresie prenatalnym lub noworodkowym.

Badania *in vivo* rezonansu magnetycznego (MR) zidentyfikowały kilka regionów mózgu, które wydają się rozwijać nieprawidłowo w ZT [100]. Stwierdzono, że kora przedczołowa, wyspa [36], ciało migdałowate oraz górne zakręty skroniowe [36], wykazują różnice anatomiczne pomiędzy ZT a zdrową populacją. Wyniki te są interesujące w świetle obserwowanych trudności w sferze społecznej w ZT [37].

W literaturze opisano pięć przypadków agenezji ciała modelowego [19, 38-41]. Przedstawiono rzadkie przypadki guza rzekomego mózgu [23], zespołu Dandy-Walkera [42] oraz malformacji Chiari typu I [18].

U pacjentów z towarzyszącą padaczką w obrazie MR stwierdzono takie nieprawidłowości jak: obustronną hipoplazję okołosylwialną [21], obustronną drobnozакrętość czołową [20], dysgenezję korową mózgu-pachygyrię i lissencefalię [43] oraz hiperintensywność w sekwencji FLAIR okołokomorowej i podkorowej istoty białej [22].

Na podstawie wyników badań można przypuszczać o ewentualnej roli chromosomu X w morfogenezie korowej. Dalsze badania mogą pomóc w zrozumieniu związku między obserwowanymi różnicami w morfologii okolicy ciemieniowej w stosunku do obserwowanych trudności poznawczych w ZT.

Subtelne neurologiczne deficyty w przetwarzaniu przestrzennym i społeczno-poznawczym u pacjentów z ZT wiążą się ze specyficznymi zmianami w rozwoju trajektorii włókien nerwowych istoty białej łączących różne części mózgu [44]. Zmiany neurorozwojowe w połączeniach neuronalnych w niektórych regionach mózgu przypisuje się niedoborom estrogenów w okresie przed i po porodzie [29]. Część autorów wykorzystano zaawansowane techniki obrazowania, takie jak DTI (obrazowanie tensora dyfuzji, od ang. diffusion tensor imaging) czy techniki obrazowania objętościowego, aby wykazać rozległe zmiany w istocie białej oraz zmiany objętościowe struktur OUN w ZT [45, 46]. Deficyty społeczno-poznawcze oraz deficyty pamięci przypisywane są zmniejszonej objętości ciała migdałowatego i hipokampa [47,48]. Zmniejszona objętość ciała modzelowatego, mostu, VI i VII płatków robaka mózdzku oraz poszerzenie czwartej komory mózgu obserwowane u dziewcząt z ZT, sugerują obecność nieprawidłowości w strukturach tylnojamowych niezależnie od zmian nadnamiotowych [49]. Oprócz nieprawidłowości w istocie białej, stwierdza się także zmiany wolumetryczne w istocie szarej [33,50-52]. Odnotowano wzrost objętości w istocie szarej mózdzku, korze przedczołowej oraz zakrętach skroniowych górnych i środkowych [47,51]. Badanie płata ciemieniowego, przy użyciu strukturalnego MR, zobrazowało nieprawidłowe zwiększenie objętości istoty białej lewego górnego regionu ciemieniowego. Analiza objętości mózgu przy użyciu rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości wykazała również obustronnie zmniejszenie istoty szarej płata ciemieniowego i istoty białej płata potylicznego powiązane ze zwiększoną gęstością istoty szarej mózdzku [53]. Zauważono również zwiększenie objętości zarówno istoty szarej, jak i białej prawego górnego zakrętu skroniowego [54,55]. Inne regiony mózgu, w których zanotowano zmniejszenie objętości w ZT, obejmują potyliczną istotę białą, hipokamp i wzgórze.

Technikę spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego wykorzystano do wykazania nieprawidłowości w składzie chemicznym miąższu mózgu. Stwierdzono niższe stężenie asparaginyanu N-acetylu w dolnym płacie ciemieniowym i wyższe stężenie choliny w hipokampie [51,56]. Przyjmuje się, że obserwowane u pacjentek z zespołem Turnera zaburzenia poznawcze odzwierciedlają zmiany w układach neurobiologicznych.

Zmiany w regionie płata ciemieniowego skutkują: niepodzielnością uwagi, niezdolnością do skupiania wzroku na określonym miejscu, trudnościami w orientacji przestrzennej i w integracji wrażeń wzrokowych w jedną całość oraz koordynacji ruchu oczu i rąk, niezdolnością do celowego działania wymagającego ruchu, problemom w troszczeniu się o siebie, niezdolnością do odróżnienia kierunków (lewy płatek), trudnościami w liczeniu i matematyce, problemami z czytaniem, brakiem świadomości części ciała (prawy płatek), trudnościami w rysowaniu i konstruowaniu obiektów oraz zaburzeniom osobowości (zwykle lewe ciemieniowo-skroniowe) [57], dysfunkcje te często dotyczą pacjentek z zespołem Turnera.

Ciało migdałowate odgrywa natomiast kluczową rolę w zachowaniach i pamięci opartej na skojarzeniach emocjonalnych, odpowiada za generację negatywnych emocji, agresji oraz reakcje obronne, ponieważ pobudza układ współczulny. Odgrywa ważną rolę w przetwarzaniu informacji w sferze kontaktów międzyludzkich. W jednym z badań u kobiet z ZT gorsze wyniki w zadaniu rozpoznawania mimiki twarzy wyrażającej strach były skorelowane ze zwiększoną aktywnością w prawej części ciała migdałowatego [58, 59].

Reis i in. dokonali oceny monozygotycznych bliźniąt płci żeńskiej (pierwszy bliźniak z kariotypem 46,XX; drugi bliźniak z kariotypem 45,X) [60]. Cechy fizyczne u dziewczynki z ZT były stosunkowo łagodne w odniesieniu do pełnego spektrum wad fizycznych i niepełnosprawności związanych z zespołem. Porównano fenotypy neurobehawioralne bliźniąt. Mimo, że obie siostry uzyskały prawidłowy zakres inteligencji, to u dotkniętej chorobą bliźniaczki niewerbalny IQ był o 18 punktów niższy niż u jej siostry, podczas gdy werbalny IQ wykazał jedynie 3-punktową różnicę pomiędzy nimi. Ocena behawioralna wskazywała na większe problemy z uwagą, nadpobudliwością i lękiem u chorej bliźniaczki. Ilościowa analiza strukturalna mózgu ujawniła dowody zarówno ogólnego, jak i regionalnego wpływu monosomii X na rozwój neurologiczny. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego była większa o 25% u dziewczynki z ZT w porównaniu z jej siostrą, z odpowiadającym zmniejszeniem objętości istoty szarej. Prawy czołowy, prawy ciemieniowo-potyliczny i lewy ciemieniowo-okołosylwalny region wykazały największą rozbieżność pomiędzy siostrami. Różnice odnotowano także w tylnym dole czaszki: 50% wzrost objętości czwartej komory i zbiornika wielkiego u bliźniaczki z zespołem Turnera.

#### NIEPRAWIDŁOWOŚCI FUNKCJONALNE

Zespół Turnera jest stanem genetycznym, który pozwala na bezpośrednie badanie złożonych interakcji pomiędzy genami, hormonami, zachowaniem i rozwojem mózgu. Wyniki badań pokazują istnienie nieprawidłowej morfologii mózgu już na początku rozwoju w ZT, ale sugerują również obecność neurorozwojowych zmian sieci neuronalnych w niektórych regionach, które mogą być potencjalnie konsekwencją niedoboru estrogenów, zarówno przed, jak i po porodzie.

W badaniach przy użyciu funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (fMRI) w trakcie wykonywania zadań śledzenia wielu obiektów [61], zadań oceny orientacji liniowej [62] i zadania Go/NoGo [63] wykazano nietypową aktywność mózgu u dziewcząt z ZT. Nieprawidłowe zaangażowanie obszarów ciemieniowych i przedczołowych podczas określonych zadań. W badaniach fMRI stwierdzono również wizualno-przestrzenne zaburzenia pamięci operacyjnej [64-66].

Wiele wczesnych zaburzeń neurodynamicznych występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Obejmują one zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD), zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), antyspołecz-

ne zaburzenia osobowości, dysleksję, opóźnienie mowy oraz zespół Tourette'a. Ekspresja genów zlokalizowanych w chromosomie X oraz wczesna ekspozycja na hormony gonadalne (androgeny i estrogeny) wydają się być najważniejszymi czynnikami determinującymi zróżnicowanie płciowe mózgu. Monosomia chromosomu X oraz niedobór estrogenów w ZT może tłumaczyć częstsze występowanie tych zaburzeń w zespole w porównaniu do populacji zdrowych kobiet. Wreszcie, istnieją wstępne dowody, że genomowy imprinting, hormony płciowe i hormon wzrostu mają znaczący wpływ modulacyjny na dojrzewanie mózgu w tym zespole. Podczas gdy ZT jest wyraźnie zdefiniowanym zespołem genetycznym, istnieje kilka różnych mechanizmów, które wydają się przyczyniać do zaburzeń neurologicznych. Obejmują one niedobór steroidów gonadalnych, haploinsufficjencję genów na chromosomie X, imprinting genów.

### ZABURZENIA NEUROLOGICZNE W ZESPOLE TURNERA

Zaburzenia neurologiczne w populacji dziewczynek z zespołem Turnera występują stosunkowo rzadko, większość przypadków stanowi padaczka i guzy ośrodkowego układu nerwowego.

#### Padaczka związana z zespołem Turnera

Padaczka towarzysząca zespołowi Turnera występuje rzadko i u większości pacjentek stwierdza się wady rozwojowe kory [67]. Istnieje tylko kilka doniesień o przypadkach pacjentów z ZT, u których wystąpiły zaburzenia napadowe [20-22, 43, 56, 68-72]. W literaturze opisano 11 przypadków. Większość (81,8%) stanowiły bardzo młode osoby, których wiek w momencie wystąpienia napadów nie przekraczał 12 lat. U 63,6% pacjentów analiza kariotypu wykazała mozaikowość. Około 45% przypadków miało napady mieszane. U wszystkich stwierdzono nieprawidłowości w badaniu encefalograficznym (EEG), wiele z nich wykazało zespół iglica-fala. Około 54% przypadków ujawniło nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego.

U pacjentów z ZT i objawową padaczką zaobserwowano korowe wady rozwojowe, w tym pachygyrię i lissencefalię [43], obustronną polimikrokrogyrię czołową [20], obustronną drobnozakrętowość okołosylwialną [21]. W innych przypadkach nie stwierdzono nieprawidłowości w budowie anatomicznej mózgu [56, 70, 71]. Anomalie chromosomowe obejmowały 45,X [21]; 45,X/46,XX [20,56]; 45,X/47,XXX [43]; delecję całego krótkiego ramienia chromosomu X [72] i kariotyp mozaikowy (45,X/46,XXp+/47,XXp+Xp+) [73]. Grosso i wsp. dokonali przeglądu napadów i zapisów EEG u 43 pacjentów z poliploidią/aneuploidią chromosomu X, z których 11 pacjentów miało rozpoznany ZT (dwóch z mozaiką 45,X/46,XX nie miało padaczki [74]). Większość miała złożone napady częściowe. Obserwowano różne rodzaje napadów: od nieświadomości, przez częściowe do uogólnionych, z dobrą reakcją na standardowe leczenie przeciwdrgawkowe. Padaczka występowała głównie u osób z trisomią chromosomu X. Około 15% pacjentów

z zespołem 47,XXX ma zaburzenia napadowe [75]. Trisomia chromosomu X prawdopodobnie zwiększa częstość występowania napadów, zwłaszcza uogólnionej padaczki toniczno klonicznej. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia o występowaniu napadów w ZT z mozaikowością 45,X/46,XX/47,XXX, prawdopodobnie dlatego, że ten kariotyp obejmuje tylko 3% wszystkich chorych z ZT [76]. Około 81,8% przypadków było leczonych wieloma lekami przeciwpadaczkowymi.

Ze względu na rzadkość choroby patofizjologia padaczki w ZT nadal jest niejasna. Zmiany strukturalne w OUN u pacjentek z ZT wiążą się z dysfunkcją poznawczą, mogą one być również częściowo odpowiedzialne za patogenezę padaczki. Badania histopatologiczne u pacjentów z padaczką MR-ujemną wykazały dyskretne nieprawidłowości, tj. stwardnienie hipokampalne, mikrodysgenezę lub ogniskową dysplazję korową [75], wskazując, że napady padaczkowe mogą być obecne także przy prawidłowym obrazie w MR. Ponadto wydaje się, że rola niewydolności w zakresie wydzielania hormonów płciowych wpływa na występowanie padaczki w ZT. Badania wykazały, że poprzez zmianę pobudliwości neuronalnej hormony mogą wpływać na progi i wzorce napadów [77].

Podsumowując, związek epilepsji z ZT jest rzadki, a w ciągu ostatnich 20 lat opublikowano tylko kilka raportów. Istnieją jednak dowody na to, że padaczka może być nietypowym objawem zespołu Turnera. Nieprawidłowości chromosomu X mogą być odpowiedzialne za równoczesne występowanie tych dwóch jednostek chorobowych. Kariotyp mozaikowy z 47,XXX prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia padaczki, ale do wyciągnięcia wniosków potrzeba więcej badań. Stwierdzono również, że w zespole trisomii chromosomu X pacjenci z padaczką mają wyższy stopień niepełnosprawności intelektualnej niż pacjenci bez padaczki [74, 78]. Leczenie lekami przeciwpadaczkowymi często nie jest całkowicie skuteczne w tym zespole. Potrzebne są dalsze badania dotyczące mechanizmu i postępowania z padaczką u pacjentów z ZT.

#### Zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Ze względu na towarzyszące zespołowi Turnera zaburzenia kardiologiczne, w tym nadciśnienie tętnicze i metaboliczne (cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość) oraz stosowaną terapię estrogenowo-progesteronową, pacjentki wymagają szczególnej uwagi w celu zapobiegania niepożądanym zdarzeniom mózgowonaczyniowym. Podnosi się możliwy związek między udarami mózgu a zespołem Turnera.

W literaturze opisano kilka przypadków udaru mózgu w ZT, prawdopodobnie związanych z miażdżycą naczyń. Irioka i wsp. zgłosili przypadek 37-letniej kobiety z wtórnym brakiem miesiączki, u której wystąpił nagły niedowład spowodowany udarem niedokrwiennym. W badaniu radiologicznym stwierdzono wewnątrzczaszkowe zwężenia tętnic, a na podstawie badań laboratoryjnych rozpoznano cukrzycę oraz dyslipidemię. Kariotypowanie ujawniło delecję krótkiego ramienia chromosomu X. Stwierdzono, że przyczyną udaru mózgu była przedwczesna miażdżycza

[79]. W innym przypadku opisano niedowład połowiczy prawy i przeczulicę po prawej stronie ciała u 21-letniej pacjentki z rozpoznaniem w 9 roku życia zespołem Turnera, leczonej przez 6 lat rekombinowanym hormonem wzrostu. Mimo leczenia przeciwzkrzepowego postępował niedowład połowiczy. Rezonans magnetyczny mózgu w sekwencjach DWI i T2WI wykazał zmianę o średnicy 1,5 cm w odnodze tylnej lewej torebki wewnętrznej oraz moście. W angiografii MR i TC-CFI zobrazowano 50% zwężenie w prawej tętnicy środkowej mózgu. Nie stwierdzono angiopatii, koagulopatii i innych klasycznych czynników ryzyka zawału mózgu. Patogeneza zespołu Turnera mogła odegrać rolę w rozwoju zawału mózgu u tej pacjentki [80].

Chociaż odnotowano niewiele przypadków krwawienia śródmózgowego, przypuszczalną przyczyną krwawień było nadciśnienie tętnicze, niemniej jednak w niektórych przypadkach zgłaszane są również nieprawidłowości nacyniowe w mózgu. Rozwarstwienie aorty w ZT jest często zgłaszane, natomiast rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej jest rzadkością. Opisano kilka przypadków zespołu moyamoya (niedrożność dużych tętnic wewnątrzczaszkowych, szczególnie końcowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy środkowej i przedniej mózgu) przebiegającego pod postacią udaru mózgu lub krwotoku śródmózgowego [81].

### Guzy mózgu

Nowotwory OUN w ZT występują z większą częstością w porównaniu z populacją ogólną, co sugeruje możliwą tendencję do onkogenezy w tym zespole. W literaturze opisano trzynaście przypadków oponiaka z towarzyszącymi objawami neurologicznymi, w tym incydentalnie bezobjawowymi [82], kilka przypadków glejaka wielopostaciowego [24, 25], i czaszokogardlaka [28]. Część przypadków oponiaka wiąże się ze stosowaną terapią zastępczą estrogenami.

Głównym objawem zgłaszanym przez pacjentki był ból głowy głównie w okolicy czołowej i ciemieniowej. Co wskazuje, że u pacjentek z bólem głowy należy rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego głowy, aby wykluczyć poważne nieprawidłowości strukturalne.

### Zaburzenia nerwowo-mięśniowe

U dziewczynek z zespołem Turnera obserwuje się opóźnienie rozwoju ruchowego, szczególnie w pierwszych latach życia. Jest ono spowodowane dysfunkcją analizatora kinestetyczno-ruchowego. Tworzy go analizator skórno-kinestetyczny-część czuciowa, który odbiera informacje z powierzchni skóry (dotyk, ucisk) oraz od poruszających się części ciała, kończyn, narządów mowy (czucie ruchu). Zbudowany jest z: receptora (odbiór bodźców), drogi dośrodkowej (włókna nerwowe przewodzące impulsy do kory mózgowej) oraz ośrodka korowego, do którego docierają impulsy z obwodu (pola pierwszorzędne - uświadomienie wrażeń dotyku i ruchu, pola drugorzędne - analiza i synteza odebranych bodźców skórnych i kinestetycznych) oraz część ruchowa-pole 4 ruchowe (tzw. pole piramidowe) daje początek drodze odśrodkowej

(droga piramidowa), która przewodzi impulsy nerwowe z kory mózgowej do mięśni i umożliwia wykonywanie prostych ruchów dowolnych. Układ pozapiramidowy (pozostałe pola czuciowo-ruchowe i drogi pozapiramidowe oraz powiązane z nimi części mózgu), który realizuje ruchy półautomatyczne, towarzyszące ruchom dowolnym. Pola drugorzędowe - ruchowe biorą udział w wykonywaniu złożonych i precyzyjnych czynności ruchowych, ich organizowaniu się, nadawaniu im płynności, tworzeniu się złożonych nawyków ruchowych. Pola trzeciorzędowe-płaty czołowe mózgu, szczególnie ich przednie części są ściśle związane z pozostałymi okolicami kory i częściami mózgu, integrują one czynności mózgu i odgrywają istotną rolę w planowaniu działania, porównywaniu wyników z zamierzeniami, ich kontrolowaniu i korygowaniu. Obie części: czuciowa i ruchowa, ściśle ze sobą współpracują na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Analizator odbiera bodźce związane z ruchem i położeniem ciała przekazywane przez receptory znajdujące się w skórze, narządzie równowagi, mięśniach, ścięgnach i stawach. Dzięki tym informacjom jednostka może uświadomić sobie, co dzieje się z jej ciałem oraz regulować wykonywane przez siebie ruchy [83].

Zaburzenia w rozwoju ruchowym przejawiają się zazwyczaj w ogólnej niezręczności ruchowej oraz obniżonej sprawności manualnej. Ich najczęstszymi objawami są: opóźnione nabywanie sprawności lokomocyjnych w okresie wczesnego dzieciństwa-siadania, wstawania, chodzenia, skakania, biegania. Mała precyzja czynności ruchowych i niski stopień automatyzacji ruchów, co łatwo można zauważyć w trakcie czynności samoobsługowych, zabaw konstrukcyjnych i ruchowych oraz podczas rysowania. Zakłócenia koordynacji wzrokowo-ruchowej w czynnościach, w których ruch odbywa się pod kontrolą wzroku a także obniżenie precyzji czynności manualnych (tzw. koordynacji oko-ręka). Trudności w opanowywaniu czynności wykonywanych za pomocą rąk, takich jak np. zapinanie guzików, wiązanie sznurowadeł, jedzenie łyżką, rysowanie, lepienie z plasteliny, budowanie z klocków, cięcie nożyczkami itp. Trudności w nauce pisania [84]. Wells i wsp. twierdzą, że u chorych z zespołem Turnera mogą występować objawy zwiększonego zmęczenia mięśni przy wykonywaniu krótkich serii aktywności. Jednak szybkość metabolizmu odzyskiwania homeostazy wydaje się być porównywalna ze zdrowymi [83].

W zespole Turnera stwierdza się różne deficyty ruchowe. Dziewczynki wykazują lepsze wyniki w testach kończyn górnych, natomiast gorsze w testach angażujących mięśnie kończyn dolnych i tułowia. Bardziej masywna górna część ciała powoduje prawie dwukrotnie większą wytrzymałość izometryczną mięśni tej części ciała. Z drugiej strony, mięśnie brzucha testowane podczas siadów z leżenia oraz próby skoczności okazały się słabsze w porównaniu ze zdrowymi [85]. Wy tłumaczeniem mogą być zaburzenia wzrokowoprzestrzenne, proporcji ciała (krótsze kończyny dolne względem tułowia), siły mięśniowej w poszczególnych odcinkach ciała oraz wady postawy.

W ocenie drobnych funkcji motorycznych oraz równowagi ciała pacjentki z zespołem Turnera wypadają gorzej,

zwłaszcza w przypadku kobiet leczonych HTZ, aniżeli w grupie kontrolnej. Ciekawe jest to, że im większy stosunek obwodu talii do bioder, tym gorsze wyniki zarówno równowagi ciała, jak i drobnych funkcji motorycznych [86]. El-Mansoury i wsp. badali równowagę ciała dziewczynki z ZT z wykorzystaniem zmodyfikowanego testu Bruninks-Oseretsky. W skład tego testu wchodziły następujące próby: test Romberga z otwartymi oczami, test Romberga z zamkniętymi oczami, stanie na jednej nodze z otwartymi oczami, stanie na jednej nodze z zamkniętymi oczami, chodzenie po równoważni. Analizie poddano 75 kobiet. Chore uzyskały gorsze wyniki w porównaniu z grupą kontrolną. Pogorszenie wyników powodowały złamania oraz stosowanie aparatów słuchowych, natomiast występowanie mozaicyzmu wpływało na osiągnięcie lepszych wyników [87].

Saad i wsp. zidentyfikowali zaburzenia neurologiczne, które mogą wpłynąć na sposób poruszania się osób z zespołem Turnera. W wynikach badań przeprowadzonych u grupy 53 dziewcząt z zespołem Turnera w wieku od 3 do 16 lat, u 17% odnotowali zmniejszone napięcie mięśniowe oraz zmniejszoną siłę mięśniową [88]. W przypadku osób z kariotypem 45,X podczas neuroobrazowania stwierdza się często zmiany morfologiczne w obrębie płata ciemieniowego, potylicznego oraz w regionach mózdzku, co również może wpływać na zaburzenia zdolności motorycznej [53]. Badania neuroobrazowe wskazują, że zaburzenia motoryczne w zespole Turnera mają swoje źródło w budowie mózgu. Lepage i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań u 17 chorych z zespołem Turnera z kariotypem 45,X, stwierdzili odmienną pobudliwość kory ruchowej w stosunku do zdrowych kobiet [89]. Koordynacja ruchowa w dużej mierze uwarunkowana jest prawidłowym działaniem układu nerwowego.

Literatura donosi o możliwych odchyleniach w zespole Turnera i występowaniu deficytów w umiejętnościach wizualno-przestrzennych oraz wykonawczych [90]. Jako przyczynę podaje się dwie hipotezy. Pierwsza z nich dotyczy ewentualnych wad w obrębie prawej półkuli mózgowej, druga wad w obrębie obu półkul. Jednak dotychczas żadna z hipotez nie została potwierdzona [91]. Autorzy sugerują, że charakterystyczny obraz problemów wzrokowo-przestrzennych może mieć pewne związki z strukturami neuroanatomicznymi, genotypem oraz zaburzeniami hormonalnymi występującymi w zespole Turnera [92]. Spotykane w zespole Turnera liczne odstępstwa w budowie ciała, jak np. koślawienie stawów kolanowych i stóp, asymetrie w obrębie tułowia oraz obniżona siła mięśniowa obręczy biodrowej, mogą wpływać na zdolności poruszania się chorych.

Współistnienie zespołu Turnera i chorób recesywnych sprzężonych z chromosomem X jest niezwykle rzadkie, najczęściej występujące to dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD; OMIM#310200) oraz hemofilia A i B (OMIM#306700 i OMIM# 306900).

Udokumentowanych zostało kilka przypadków DMD u pacjentek z zespołem Turnera [26,27,93-95], nie wszystkie z nich zostały przeanalizowane cytogenetycznie i molekularnie. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a może wystą-

pić u dziewczynek z zespołem Turnera, niemniej współistnienie tych dwóch jednostek chorobowych jest niezmiernie rzadkie. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera (łac. dystrophia progressiva pseudohypertrophica, DMD/BMD) jest dziedziczną recesywnie chorobą sprzężoną z chromosomem X (mutacje w allelu recesywnym położonym na chromosomie X-prążek Xp21), powodującą postępujący i nieodwracalny zanik mięśni. Są to różne mutacje genu DMD kodującego białko dystrofinę. Dystrofina wraz z kompleksem innych białek łączy włókna aktynowe z błoną komórkową, a także bierze udział w przekazywaniu sygnałów w komórkach. Jej brak powoduje uszkodzenia błony komórkowej i nekrozę komórek mięśniowych. W DMD mutacje powodują przesunięcie ramki odczytu i całkowity brak dystrofiny w mięśniach, natomiast w BMD występuje skrócona wersja dystrofiny, dzięki czemu choroba ma lżejszy przebieg. Ze względu na sposób dziedziczenia zapadają na nią niemal wyłącznie chłopcy. W związku z występowaniem jednego chromosomu X, istnieją pojedyncze przypadki wystąpienia DMD u dziewczynek z zespołem Turnera [26].

W 2016 roku Kaczorowska i wsp. opisali przypadek 4,5-letniej dziewczynki z klasycznym zespołem Turnera (45,X), u której wystąpiły również objawy dystrofii mięśniowej Duchenne'a wywołane mutacją punktową w genie dystrofiny (c.9055delG) [96,97]. Pacjentka od okresu noworodkowego prezentowała charakterystyczne dla zespołu Turnera cechy dysmorfii. Równocześnie obserwowano wczesny początek objawów dystrofii mięśniowej manifestujący się między innymi opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego oraz przerostem mięśni łydek. Badania obrazowe ujawniły obecność nerki podkowiastej i łagodnej koarktacji aorty. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipertransaminazemię (AST 300 U/l, ALT 92 U/l), zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej (CPK 3781 IU/l) i subkliniczną niedoczynność tarczycy. Od szóstego miesiąca życia zanotowano stopniowy wzrost stężenia zarówno CPK (20451 IU/l), jak i aminotransferaz (AST 450 U/l, ALT 348 U/l). Przesiewowe badania metaboliczne przy użyciu Tandem GC/MS nie wykazały patologii. W badaniu neurologicznym stwierdzono znaczne opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, zez zbieżny oraz przerost mięśni łydek. Pacjentka była w stanie siedzieć, ale wstawała tylko przy wsparciu lub pomocy rąk (objaw Gowera'a), szybko się męczyła i nie umiała wchodzić po schodach. Miała zaburzony stereotyp chodu (chód kołyszący). Głowa opadała z powodu osłabienia siły mięśni szyi. Mówiła kilka niewyraźnych słów. Nie zgłaszała potrzeb fizjologicznych. Była nadpobudliwa i miała epizody agresji. Analiza histopatologiczna wycinka mięśnia czworogłowego uda wykazała miopatię z cechami dystrofii mięśniowej i znaczący spadek ekspresji dystrofiny. W elektromiografii (EMG) kończyn górnych i dolnych stwierdzono zapis miogenny. Przewodnictwo nerwowe mieściło się w zakresie normy. Inni naukowcy-Ferrier i wsp. w 1965 roku opisali dziewczynkę z kariotypem mozaikowym 45,X/46,XX, która prezentowała objawy dystrofii mięśniowej w wieku sześciu lat [26]. Miała problemy ze wspinaniem się po schodach, łatwo się

mężczyła. Objawy kliniczne postępowały powoli. Rozpoznanie DMD opierało się na cechach klinicznych (osłabieniu mięśni, przerzucie rzekomym mięśni tydek, wysokim stężeniu CPK w surowicy, biopsji mięśni). Diagnozy nie potwierdzono molekularnie, ponieważ gen odpowiedzialny za chorobę nie był jeszcze znany. Chelly i in. w 1986 roku przedstawili kobietę z kariotypem 45,X i wczesnym początkiem DMD [93]. Natomiast Sano i in. w 1987 roku opisali dziewczynkę z mozaiką 45,X/46,XX i stosunkowo późną prezentacją kliniczną DMD [27]. Jej rozwój motoryczny był normalny do 5 roku życia, następnie pojawiły się problemy z poruszaniem. Podobnie jak w poprzednim przypadku, diagnoza opierała się na cechach klinicznych. Ou i in. w 2010 roku opisali dziewczynkę o kariotypie 46,X,i(X)(q10) [95]. Zaczęła chodzić o czasie, ale łatwo się przewracała, nie skakała i nie biegała. W wieku 4 lat miała typowe cechy DMD.

Z przeglądu poprzednio opublikowanych prac wygląda na to, że dziewczynki z monosomią chromosomu X mają ciężki przebieg choroby, nawet w porównaniu z typowym przebiegiem choroby u chłopców [98, 99]. Nie tylko wcześniej występują zaburzenia, ale też choroba postępuje szybciej. U dziewczyn z mozaikowym kariotypem przebieg choroby jest łagodniejszy. Przypuszczalnie rodzaj mutacji w genie dystrofiny może również wpływać na fenotyp. Nie można tego analizować na podstawie przeprowadzonych badań, ponieważ tylko dwie na sześć pacjentek miały wykonaną ocenę molekularną genu DMD. Niepełnosprawność intelektualna jest zgłaszana u 30-50% dzieci z DMD, a jej obecność nie zależy od warunków społeczno-ekonomicznych, wykształcenia lub nasilenia objawów oraz czasu trwania choroby [100]. Niemniej jednak, niektórzy autorzy [101] opisywali zróżnicowanie w poziomie inteligencji wśród dzieci z DMD. Przypuszczalnie bardzo wczesne pojawienie się klinicznych cech DMD jest konsekwencją współistnienia monosomii chromosomu X. Współistnienie choroby recesywnej sprzężonej z chromosomem X należy rozważyć u kobiet dotkniętych zespołem Turnera wykazujących dodatkowe nietypowe cechy kliniczne.

#### ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE W ZESPOLE TURNERA

Kobiety z zespołem Turnera są szczególnie narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia niektórych zaburzeń neurodegeneracyjnych. W jednym z badań autyzm obserwowano u 5 na 150 osób z ZT (3%) [102]. W czasie, gdy ta obserwacja została opublikowana w latach 90-tych, częstość występowania autyzmu w normalnej populacji kobiet była uważana za 1:10 000, obecnie jest ona szacowana na 4:10 000 (Chakrabarti i Fombonne 2001, Fombonne 2005, Baird i in. 2006), dając osobom z ZT 75-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu. ADHD zaobserwowano u 24% dziewcząt w wieku szkolnym z ZT, co stanowi 18-krotny wzrost w porównaniu z dziewczętami w populacji ogólnej (1,3%) [103]. Istnieje również zwiększone ryzyko wystąpienia schizofrenii [104].

Zespół Turnera nie wiąże się typowo z chorobami neuropsychiatrycznymi, natomiast niektóre zaburzenia zostały

dobrze udokumentowane [45]. Opisano zaburzenia nastroju (depresja i zaburzenia dwubiegunowe), lęk oraz zaburzenia odżywiania [105]. Istnieją badania, które wiążą mutacje genów na chromosomie X z zaburzeniami obsesyjno kompulsywnymi (OCD) w rodzinach z licznymi przypadkami OCD [106].

#### Spektrum zaburzeń autystycznych (ASD od ang. autism spectrum disorder)

Rozwój intelektualny u większości pacjentek z zespołem Turnera przebiega prawidłowo. Charakterystyczny jest jednak nieharmonijny profil umiejętności poznawczych z istotną przewagą zdolności werbalnych nad niewerbalnymi [107]. Osoby z zespołem Turnera często wykazują trudności społeczne, które przypominają te związane z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD). Badania podkreślają znaczenie genów sprzężonych z chromosomem X w manifestacji fenotypu autystycznego. Obecnie, kiedy deficyty społeczne są stwierdzane częściej, pojawia się pytanie, czy deficyty te są zgodne z diagnozą ASD. Co najmniej jedno badanie wykazało, że częstość występowania autyzmu nie jest większa w ZT [108], podczas gdy starsze badanie sugerowały znacznie zwiększoną częstość, oceniając że 5% pacjentów z ZT jest dotkniętych zaburzeniami ze spektrum autyzmu [102].

ASD stanowi grupę zaburzeń neurorozwojowych, która charakteryzuje się trudnościami w komunikacji oraz społecznym funkcjonowaniu, a także powtarzalnymi, stereotypowymi zainteresowaniami i aktywnościami. W zależności od badanej populacji rozpowszechnienie ASD w populacji ogólnej wynosi od 0,1 do 1,5%. Badacze z Centers for Disease Control and Prevention z Atlanty podali, że w 2012 roku u 1 na 68 dzieci w wieku 8 lat rozpoznano ASD. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosi średnio 4,5:1. Wydaje się, że w ujawnieniu się fenotypu ASD odgrywają rolę różne geny, chociaż istotny jest również udział czynników środowiskowych. Mogą one wpływać na płodowy lub wczesny rozwój mózgu już po urodzeniu dziecka w sposób bezpośredni lub poprzez modyfikacje epigenetyczne. Chociaż ASD są opisywane w powiązaniu z wieloma różnymi zespołami genetycznymi, nie jest jasne, czy ich współwystępowanie jest wynikiem tych samych układów genów włączonych w rozwój obu jednostek chorobowych, czy też niepełnosprawność intelektualna związana z takimi zespołami imituje objawy ASD [109]. Istnienie w obrębie chromosomu X tzw. genu lub genów podlegających piętnu genomowemu i ich istotna rola w poznaniu społecznym była po raz pierwszy opisywana przez Skuse i wsp. w 1997 roku.

Ważne jest, aby lekarze znali typowe deficyty stwierdzane w ZT i jednocześnie pamiętali o możliwości współistnienia zaburzeń ze spektrum autyzmu. Dlatego dzieci z ZT, które mają deficyt umiejętności społecznych, powinny otrzymać takie same badania przesiewowe w kierunku ASD jak dzieci bez ZT. Diagnoza ASD wymaga zarówno stwierdzenia zaburzeń dotyczących interakcji społecznych, jak i powtarzalnych wzorców zachowań (RRB). RRB są zazwyczaj rzadziej spotykane w zespole Turnera. Wiele



opartych na dowodach naukowych programów nauczania umiejętności społecznych opracowanych dla dzieci i młodzieży z ASD, może być również pomocnych w rozwiązywaniu niektórych trudności społecznych w ZT.

### Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD od ang. attention-deficit hyperactivity disorder)

Biologiczne i środowiskowe mechanizmy leżące u podstaw ryzyka ADHD są wieloczynnikowe, złożone i niejednorodne oraz jak dotąd słabo zdefiniowane. Istnieją dowody na to, że ADHD jest związane z nieprawidłowościami strukturalnymi i funkcjonalnymi w wielu regionach mózgu, zwłaszcza ze zmniejszoną objętością zwojów podstawnych, kory czołowej i ciemieniowej oraz zaburzoną łącznością między tymi regionami.

W zespole Turnera stwierdza się większe ryzyko wystąpienia ADHD (24%) w stosunku do ogólnej populacji kobiet (1,3%) [103]. Dziewczęta z ZT i ADHD wykazują wyraźną nadpobudliwość porównywalną do poziomów obserwowanych w idiopatycznym ADHD u chłopców i częściej rozpoznaje się u nich nadpobudliwą prezentację choroby [103]. Ich reakcje emocjonalne są niewspółmiernie silne w porównaniu z wywołującymi je bodźcami, gwałtowne i zmienne. Deficyty uwagi i funkcji wykonawczych są jednak również widoczne w tej populacji i wydają się być niezależne od innych deficytów poznawczych charakterystycznych dla tej populacji, takich jak upośledzenie widzenia i ogólne zdolności poznawcze [110].

W ZT całkowita objętość mózgu wydaje się porównywalna z objętością mózgu u osób zdrowych, natomiast opisuje się zmniejszenie objętości kory mózgowej szczególnie w regionach ciemieniowych i potylicznych, hipokampie, wzgórzu i zwojach. Podobnie struktura płata ciemieniowego i jego łączność z innymi regionami korowymi zwłaszcza korą czołową wydają się różnić między osobami z ZT a zdrową populacją [34, 35, 111, 112]. Łącznie dane te stanowią możliwy mechanizm leżący u podstaw problemów z uwagą i nadpobudliwością.

Prawdopodobnie zwiększenie częstości ADHD w zespole Turnera wynika z faktu, że osoby te, podobnie jak mężczyźni, są funkcjonalnie hemizygotami dla niektórych lub wszystkich genów zlokalizowanych na chromosomie X. W związku z tym mutacje lub polimorfizmy związane z chromosomem X, które wywołują fenotypy charakterystyczne dla ADHD, będą widoczne i nie będą moderowane przez skutki drugiego allelu. W ZT dochodzi także do zaburzeń hormonalnych, do zmian stężeń hormonów płciowych, hormonów tarczycy czy hormonu wzrostu. Ważnym pytaniem pozostaje, czy objawy związane z ADHD i deficyty poznawcze w ZT, są przede wszystkim skutkiem bezpośrednich nieprawidłowości genetycznych, czy w patogenie biorą udział zaburzenia hormonalne czy może równy udział tych dwóch elementów.

Nie było konkretnych badań naukowych na temat leczenia ADHD u osób z ZT, uważa się że standardowe zalecenia dotyczące leczenia i wsparcia w ADHD powinny być stosowane także w tym zespole, ale z pewnymi dodatkowymi względami. W podejmowaniu decyzji o rodzaju

stosowanych leków trzeba brać pod uwagę aktualny stan kardiologiczny czy jednoczesną terapię hormonalną ze względu na możliwe skutki uboczne.

### Inne zaburzenia psychiatryczne

Czynniki psychologiczne, środowiskowe i osobowościowe pacjentek z ZT mogą usposabiać do występowania zaburzeń afektywnych [105]. Współwystępujące zaburzenia nastroju wiążą się m.in. z pojawieniem się myśli i zamiarów samobójczych. Sporadycznie zdarzają się doniesienia o przypadkach współistnienia ZT i schizofrenii. Żaden ze zdefiniowanych stanów psychiatrycznych nie jest tradycyjnie związany z ZT i nie jest wymieniony w DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), klasyfikacji zaburzeń psychicznych [113].

Sporadycznie zdarzają się doniesienia o przypadkach współistniejącej schizofrenii z zespołem Turnera. Co ciekawe większość dotyczy kobiet mających kariotyp mozaikowy (45,X/46,XX) [114].

McCauley i wsp. wykonali badania cytogenetyczne u pacjentów przewlekłe psychotycznych, wśród 6483 pacjentów znalazło się 11 przypadków z zespołem Turnera, było ich trzy razy więcej niż oczekiwano [115]. Naukowcy wykazali, że polimorfizm genu HOPA w obrębie Xq13 określanego jako HOPA(12bp) jest związany ze schizofrenią, opóźnieniem umysłowym i niedoczynnością tarczycy [116]. Przepuszczalnie można upatrywać w tym przyczyny częstszego występowania schizofrenii w zespole Turnera.

Słopień i wsp. opisali przypadek pacjentki z rozpoznaniem w 5 roku życia zespołem Turnera (45,X). Z powodu niskorosłości chora do 16 roku życia otrzymywała hormon wzrostu. W kolejnych latach życia zdiagnozowano u niej celiakię, nietolerancję laktozy oraz niedoczynność tarczycy. Pacjentka nigdy nie stosowała substancji psychoaktywnych. W MR obraz mózgowia był prawidłowy. W zapisie badania elektroencefalogramem (EEG) nie stwierdzano odchyleń. Badanie słuchu oraz wzroku nie wykazało nieprawidłowości. W rodzinie pacjentki krewny I stopnia chorował na zaburzenie afektywne, prawdopodobnie dwubiegunowe, popełnił samobójstwo. Ze względu na problemy z koncentracją uwagi oraz problemy grafomotoryczne pacjentka we wczesnym okresie szkolnym została objęta opieką poradni psychologiczno-pedagogicznej. Rozpoznano specyficzne trudności w uczeniu się. Narastały problemy edukacyjne. Obserwowano wolniejsze tempo mówienia, słabe umiejętności przewidywania zdarzeń i planowania działania, trudności w zakresie pamięci wzrokowej i koordynacji wzrokowo-ruchowej. Pacjentka wykazywała istotne trudności w rozumieniu standardów zachowania oraz złożonych sytuacji społecznych. Obserwowane w trakcie rozwoju liczne nieprawidłowości w zakresie komunikacji społecznej i funkcjonowania społecznego oraz ograniczone, powtarzalne wzorce zachowań i aktywności rodzice początkowo wiązali wyłącznie z obrazem klinicznym ZT, chorobami towarzyszącymi (np. celiakia) oraz wahaniami nastroju. Odrzucali argumenty wskazujące na możliwość występowania ASD. Ze względu na częste wahania nastroju, nasilenie problemów z koncentracją uwagi,

impulsywność została objęta opieką psychiatryczną. W 18 roku życia postawiono rozpoznanie autyzmu atypowego (wg klasyfikacji ICD-10). Następnie zaobserwowano u niej istotne obniżenie nastroju, niechęć do nawiązywania kontaktów nawet z najbliższą rodziną. Pacjentka wypowiadała myśli samobójcze, zgłaszała treści urojeniowe, które występowały wyłącznie w okresie obniżonego nastroju. Z powodu zamiarów samobójczych zaistniała konieczność hospitalizacji pacjentki. Rozpoznano ciężki epizod depresji z objawami psychotycznymi [117].

Zaburzenia chromosomów płciowych związane są z różnymi formami zaburzeń neuropsychiatrycznych, takimi jak schizofrenia. Zarówno ZT, jak i schizofrenia są stosunkowo rzadkimi schorzeniami. W konsekwencji, osoby cierpiące na obie choroby są rzadkością. Czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę w rozwoju schizofrenii. Ryzyko tej choroby jest trzy razy większe u osób z lekką niepełnosprawnością intelektualną niż w populacji ogólnej, a nieprawidłowości chromosomalne są u tych osób wykrywane częściej. Ogólnie rzecz biorąc, ZT występuje około trzy razy częściej u schizofrenicznych kobiet niż w ogólnej populacji. Zespół Turnera jest jedną z najczęstszych aberracji chromosomowych zatem istnienie jednocześnie takiego zespołu psychiatrycznego ma praktyczne konsekwencje zarówno dla pacjentek jak i leczących je lekarzy. Potrzebne są dalsze badania naukowe aby określić częstość i epidemiologię współistnienia tych dwóch jednostek chorobowych, aby zrozumieć ich biologiczne podstawy, a co najważniejsze aby uniknąć stygmatyzacji i określić optymalne strategie leczenia. Rozpoznanie we wczesnym dzieciństwie zespołu Turnera, nie zwalnia od dalszej obserwacji stanu somatycznego i psychicznego pacjenta.

### Zaburzenia lękowe i depresja

Niewiele jest badań dotyczących obszaru zaburzeń psychicznych współwystępujących z zespołem Turnera, a wyniki są często sprzeczne. Mogą pojawić się objawy lękowe, niepokój oraz depresja, które najczęściej wynikają z niskiej samooceny, świadomości swojej fizycznej odmienności i niepłodności, braku doświadczeń seksualnych [30], jak również towarzyszących zespołowi zaburzeń ogólnomedycznych. Choroba trzewna często jest wiązana z pojawianiem się, nawet u dzieci w wieku przedszkolnym, objawów lękowych i depresyjnych, zachowań agresywnych, a także problemów ze snem [118]. Dobrze opisanym zaburzeniem, w którym w obrazie klinicznym obserwujemy objawy lękowe oraz depresyjne jest niedoczynność tarczycy [119].

Kobiety, u których późno rozpoznano zespół Turnera, mają zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia objawów depresji od łagodnej do ciężkiej [120]. Częstość występowania lęku lub depresji w ZT w ciągu całego życia wynosi 52% i jest znacznie większa w porównaniu z częstością występowania tych schorzeń u kobiet w populacji [94, 115]. Zgłoszono wiele podtypów lęku, w tym lęk uogólniony, lęk społeczny, fobie i zachowania obsesyjno-kompulsywne [115]. W ocenie lęku i depresji u dziewczynek z ZT, należy uwzględnić wzajemne oddziaływanie

deficytów społecznych oraz aspektów psychologicznych i medycznych. Słabe relacje z rówieśnikami mogą zwiększyć niepokój społeczny, a to niestety może zaburzać kontakty społeczne i stać się błędnym kołem prowadzącym do większej izolacji społecznej i objawów depresji. Jeśli uwaga i trudności z matematyką utrudniają funkcjonowanie w środowisku szkolnym, niepokój związany z edukacją może nasilać zaburzenia lękowe, a następnie również zmniejszyć zdolności w zakresie koncentracji uwagi i/lub wyników w nauce. Ze względu na ich potrzeby medyczne, osoby z zespołem Turnera mogą również doświadczać lęku związanego z leczeniem lub zdrowiem. Częste zabiegi medyczne, wizyty lekarskie, pobieranie krwi do badań laboratoryjnych lub codzienne zastrzyki z rekombinowanym hormonem wzrostu mogą wywoływać lęki, fobie lub objawy depresji.

Techniki psychologiczne oparte na terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) są skuteczne u dzieci, młodzieży i dorosłych z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi [118]. Podobnie jak w przypadku leków stosowanych w leczeniu ADHD, ważne jest uwzględnienie historii choroby przy podejmowaniu decyzji o rodzaju stosowanych leków przeciwlękowych, ponieważ niektóre z nich mogą mieć skutki uboczne, takie jak np. wydłużenie odstępu QT. Mogą występować znaczne różnice w nasileniu zaburzeń poznawczych, społecznych i emocjonalnych wśród osób z zespołem Turnera, a czynniki medyczne, genetyczne i środowiskowe leżące u podstaw tej zmienności są obszarami aktywnych badań.

### ZABURZENIA NEUROPSYCHOLOGICZNE W ZESPOLE TURNERA

Niepełnosprawność intelektualna jest wynikiem złożonych procesów mających wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego. Szacuje się, że 25–35% przypadków niepełnosprawności intelektualnej ma podłoże genetyczne. Uważa się, że rozwój neuronów, funkcjonowanie mózgu i zachowanie są zakodowane na poziomie genów, ale dziedziczenie większości fenotypów neuronalnych jest poligenowe i bardzo złożone. Także środowisko ma ogromny wpływ na mózg i zachowanie poprzez modyfikacje aktywności synaps i szlaków neuronalnych, a także poprzez epigenetyczne modyfikacje DNA i chromatyny. Zmiany genetyczne i epigenetyczne w neuronach mogą w znacznym stopniu zaburzyć rozwój, funkcjonowanie i plastyczność mózgu, co może prowadzić do zaburzeń neurologicznych i psychicznych [121].

Problemy rozwojowe w zespole Turnera upatruje się w ubytku części materiału genetycznego w wyniku aberracji chromosomów płciowych, co powoduje między innymi zmiany w strukturze mózgu i komunikacji między jego częściami. Przyczyny natury hormonalnej, czynniki środowiska rodzinnego, szkolnego, rówieśniczego i zawodowego, które współkształtują charakterystyczny dla ZT profil osobowości, mogą wpływać na sprawność procesów pamięci, czas reakcji, sprawność funkcji neuromotorycznych oraz na zachowanie [44, 84, 109].

Badania wykazują, że niepełnosprawność intelektualna nie występuje w zespole częściej niż w ogólnej popula-

cji, z wyjątkiem pacjentek mających mały, pierścieniowy chromosom X, u których ryzyko jej wystąpienia jest większe i wynosi około 30% [122-124]. Inteligencja większości dziewczynek i kobiet z ZT jest w normie.

Dziewczęta z zespołem Turnera mają charakterystyczny profil neuropoznawczy. W profilu tym nie występują deficyty w jednej, konkretnej lokalizacji mózgu, lecz charakteryzuje się on wieloogniskową dysfunkcją mózgu, której skutkami są najczęściej: zaburzenia koncentracji, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz wzrokowo-przestrzennej [125]. Trudności w rozwiązywaniu problemów niewerbalnych, zaburzenia pamięci niewerbalnej oraz trudności z abstrakcyjnym myśleniem mogą powodować, zwłaszcza w okresie szkolnym, problemy w nauce przedmiotów ścisłych, głównie słabsze wyniki w matematyce [125,126]. Dyskalkulia występuje u około 3-6% dzieci i mogą jej towarzyszyć zaburzenia czytania i/lub uwagi [127]. Natomiast w skalach słownych testów inteligencji kobiety z ZT uzyskiwały lepsze wyniki niż kobiety zdrowe. Lepiej czytały, lepiej przyswajały słownictwo i rozumiały rzadko używane słowa, były dokładniejsze [125]. Według Wikierzy i Noczyńskiej u dziewcząt z zespołem występują naturalne zdolności do nauki języków, zarówno języka ojczystego, jak i języków obcych [125]. W sferze poznawczej nakładają się często negatywne czynniki psychologiczne (niska samoocena, zaniżone poczucie własnej wartości, poczucie inności) i społeczne (brak akceptacji, odrzucenie), które mogą pogłębiać zaburzone funkcje poznawcze.

### Zaburzenia emocjonalne

W opisach funkcjonowania emocjonalnego dziewcząt i kobiet z zespołem Turnera zwraca się uwagę na takie cechy jak: niedojrzałość emocjonalna, trudności w kontrolowaniu emocji, skłonność do wycofywania się, poczucie osamotnienia, podwyższony poziom lęku i nieśmiałość. Problemy emocjonalne nasilają się wraz z wiekiem. Badania przeprowadzone przez Skuse i in. w 1994 roku [59] wykazały, że w okresie dorastania co czwarta dziewczynka miała problemy z emocjonalnym przystosowaniem się i wymagała pomocy psychologicznej.

Pomimo że, rozwój psychospołeczny dziewczynek z zespołem Turnera jest spowolniony, to w wieku dorosłym wiele kobiet dotkniętych tym zespołem nie ujawnia zaburzeń emocjonalnych, jest dobrze przystosowana społecznie i prowadzi satysfakcjonujące życie rodzinne i zawodowe.

### Zaburzenia funkcjonowania społecznego

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na niski poziom kompetencji społecznych dziewczynek z zespołem Turnera, którego przejawami są trudności w nawiązywaniu interakcji społecznych, utrzymywaniu trwałych relacji koleżeńskich oraz budowaniu przyjacielskich więzi z rówieśnikami [128]. Wymienione problemy nasilają się w okresie dorastania. Badania poziomu wykształcenia, wielkości zarobków i statusu rodzinnego kobiet z zespołem Turnera przeprowadzone w latach 90 we Francji, Włoszech, USA i Japonii wykazały, że kobiety z zespołem Turnera

są podobnie, a nawet lepiej wykształcone w porównaniu z członkami rodziny lub z ogólną populacją kobiet w tych krajach. W świetle przedstawionych wyników bardzo zasmuca fakt, że w Polsce, jak się szacuje, blisko 50% kobiet z zespołem Turnera pozostaje bez pracy i utrzymuje się z rent socjalnych lub innych form pomocy społecznej. Pomimo, że polskie kobiety z zespołem Turnera posiadają co najmniej równy, jeśli nie wyższy poziom wykształcenia, w porównaniu z populacją ogólną, to ciągle nie są w stanie przełamać mocno zakorzenionych w świadomości społecznej stereotypów [84, 125]. Genetyczny patomechanizm wad wrodzonych w ZT, niekorzystne rokowanie dotyczące rozwoju płciowego i oczywisty deficyt zdrowia fizycznego są podstawą pesymistycznej prognozy w odniesieniu do funkcjonowania psychospołecznego dziewczynek i kobiet z ZT. Prognoza ta uwikłana jest w szczególnie antropologiczno-kulturowy kontekst. Choroby genetyczne niepokoją, budzą społeczne uprzedzenia i prowadzą do stygmatyzacji [113].

Ogromną rolę w rozwoju poznawczym dziewcząt z ZT może odegrać odpowiednia pomoc pedagogiczna. Wiele spośród deficytów poznawczych można skorygować poprzez regularne ćwiczenie zaburzonych funkcji, motywowanie do pracy oraz wzmacnianie poczucia własnej wartości. Niezwykle istotnym aspektem leczenia dziewcząt i kobiet z ZT jest przekazanie im pełnej i rzetelnej informacji na temat choroby, a także powinny one zostać objęte wsparciem psychologicznym. Idealną terapię stanowi współpraca zespołu medycznego z zespołem psychologiczno-pedagogicznym [129]. Zrozumienie pierwotnych deficytów w ZT jest ważne, aby można było opracować konkretne interwencje terapeutyczne, w tym ćwiczenia neuropsychologiczne ukierunkowane na poprawę podstawowych deficytów, jak również nauczanie alternatywnych strategii w obszarach słabości. Istnieje potrzeba lepszego zrozumienia wpływu czynników hormonalnych, genetycznych, środowiskowych i rodzinnych jako predyktorów różnic w neurorozwoju dzieci z Zespołem Turnera i dzieci zdrowych.

### PODSUMOWANIE

Rozwój diagnostyki prenatalnej przyczynił się do tego, że zespół Turnera coraz częściej rozpoznawany jest już w życiu płodowym. W okresie noworodkowym podejrzenie tego zespołu nasuwa obecność poduszczkowatych obrzęków na stopach i dłoniach oraz wad układu krążenia (koarktacja aorty). W późniejszym wieku zespół najczęściej diagnozowany jest na podstawie niedoboru wzrostu, który bada się w oparciu o siatkę centylowe. U pozostałych dziewcząt choroba wykrywana jest w wieku nastoletnim z powodu braku dojrzewania i pierwszej miesiączki lub jeszcze później, kiedy młoda kobieta ma trudności z zajściem w ciążę. Najczęstszą przyczyną zgłoszenia się do lekarza jest niskorosłość dziecka. Należy pamiętać, że zespół Turnera może objawiać się również chorobami towarzyszącymi, które są mniej charakterystyczne i nie przywodzą od razu na myśl tego zespołu. Zaburzenia neurologiczne w populacji dziewczynek z zespołem Turnera występują stosunkowo rzadko, większość przypadków stanowi pa-

daczka i guzy ośrodkowego układu nerwowego, opisywano także przypadki zaburzeń mózgowonaczyniowych oraz nerwowo-mięśniowych. Pacjentki mogą mieć również szereg problemów neuropsychiatrycznych, w tym zaburzenia lękowe, zaburzenia ze spektrum autyzmu, nadpobudliwość psychoruchową z deficytem uwagi czy schizofrenię.

Zespół Turnera ma charakterystyczny profil neuropoznawczy. Dziewczynki mają specyficzne braki w zdolnościach wizualno-przestrzennych, wzrokowo-przestrzennych, funkcji motorycznych, pamięci niewerbalnej, funkcji wykonawczej i zdolności koncentracji uwagi. Obserwowane deficyty mogą być spowodowane czynnikami genetycznymi lub endokrynologicznymi. Pomimo trudności 80% pacjentek uzyskuje średnie lub wyższe wykształcenie.

Oprócz określania płci, chromosom X od dawna uważany jest za odgrywający kluczową rolę w rozwoju mózgu i inteligencji. Zespół Turnera jest jedną z najczęstszych nieprawidłowości chromosomów płciowych i jako taki stanowi ważny problem zdrowotny. Spowodowany jest brakiem jednego z chromosomów X lub jego części, tak więc badania przeprowadzone w tej populacji mogą pomóc nam modelować wpływ genów zlokalizowanych na chromosomie X oraz wpływ hormonów płciowych na wczesny etap rozwoju mózgu, a tym samym lepiej zrozumieć różnice w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego u mężczyzn i kobiet. Rozdzielenie udziału hormonów steroidowych i czynników genetycznych jest jednak trudne. Ponadto ten paradygmat badawczy stworzył już nowatorskie teorie, takie jak teoria rodzicielskiego imprintingu w patogenezie autyzmu.

Historia badań nad zespołem Turnera jest stosunkowo krótka. Kolejne wyniki badań przynoszą nowe informacje. Istnieją również kwestie sporne inaczej przedstawiane przez różnych badaczy. W związku z tym zespół Turnera jest chorobą, która do dzisiaj pozostaje w kręgu zainteresowań naukowców. Potrzebne są dalsze badania dotyczące zaburzeń neurologicznych, w tym neuropsychiatrycznych oraz neuropsychologicznych w zespole Turnera. Nie tylko mogą one dostarczać cennych informacji w zrozumieniu wpływu genów i hormonów na rozwój układu nerwowego człowieka, ale przede wszystkim wskazywać kierunek w odpowiednim leczeniu dziewczynek z zespołem Turnera. Nowe odkrycia powinny być uwzględnione w optymalnym modelu opieki nad pacjentkami z monosomią chromosomu X, aby w jak najlepszym stopniu zapewnić im stan fizycznego, umysłowego i społecznego dobrostanu.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Bondy C. A.: Clinical practice guideline. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
- [2] Wiśniewski A., Romer T.: Zespół Turnera. „IMED Standardy Medyczne”.
- [3] Tabor A., Starzyk J., Schlegel-Zawadzka M.: Interdisciplinary nature of the integrated care model for children with Turner Syndrome. *Probl Hig Epidemiol* 2006; 87: 372-381.
- [4] Gawlik A., Antosz A., Wilk K.: Opieka medyczna w zespole Turnera – z praktycznego punktu widzenia. *Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Endokrynol Ped* 2013; 3(44): 55-70.
- [5] Pinsker J. E.: Turner syndrome: Updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 994-1003.
- [6] Stocholm K., Juul S., Juel K., et al.: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome; *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 10-25.
- [7] Wiśniewski A.; Zespół Turnera; *Klinika Pediatriczna* 1997; 5, 3, 249-253
- [8] Stratakis C.A., Rennert O.M.: Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine, and other clinical manifestations and their management. *Endocrinologist* 1994; 4: 442-453. DOI: 10.1097/00019616-199411000-00007.
- [9] Gravholt C.H.: Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 657-687.
- [10] Davenport M.L.: Approach to the patient with Turner syndrome; *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487-1495.
- [11] Ferguson-Smith M.A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2: 142-155.
- [12] Elsheikh M., Wass J.A.H., Conway G.S.: Autoimmune thyroid syndrome in woman with Turner's syndrome – the association with karyotype; *Clin Endocrinol* 2001; 55: 223-226.
- [13] Ross J.L., Roeltgen D., Kushner H., et al.: The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 672-681.
- [14] Zinn A.R., Roeltgen D., Stefanatos G., et al.: Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 2007; 3: 24.
- [15] Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S., et al.: Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome, *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 86: 3061-3069.
- [16.] Davenport M.L., Cornea E., Xia K., et al.: Altered Brain Structure in Infants with Turner Syndrome. *Cereb Cortex*. 2020 Mar 21; 30(2): 587-596.
- [17] Łącka K., Zespół Turnera – korelacja pomiędzy kariotypem a fenotypem. „Endokrynologia Polska”, 2005: 56. 6; 986-983.
- [18] Harsha K.J., Nair J. S.: Chiari I Malformation Associated with Turner Syndrome. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Apr-Jun; 8(2): 277-280.
- [19] Araki K., Matsumoto K., Shiraiishi T., et al.: Turner's syndrome with agenesis of the corpus callosum, Hashimoto's thyroiditis and horseshoe kidney. *Acta Paediatr Jpn*. 1987; 29: 622-626.
- [20] Tombini M., Marciani M.G., Romigi A., et al.: Bilateral frontal polymicrogyria and epilepsy in a patient with Turner mosaicism: A case report. *J Neurol Sci*. 2003; 213: 83-86.
- [21] Striano S., Striano P., Tortora F., et al.: Intractable epilepsy in Turner syndrome associated with bilateral perisylvian hypoplasia: One case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005; 108: 56-59.
- [22] Jhang K.M., Chang T.M., Chen M., et al.: Generalized epilepsy in a patient with mosaic Turner syndrome: A case report. *J Med Case Rep*. 2014; 8: 109.
- [23] Sybert V.P., Bird T.D., Salk D.J.: Pseudotumour cerebri and the Turner syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48: 164-166.
- [24] Naydenov E., Tzekov C., Minkin K., et al.: Malignant progression of anaplastic supratentorial glioblastoma into glioblastoma multiforme in a patient with turner syndrome. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012; 73: 253-255.
- [25] Hanaei S., Habibi Z., Nejat F., et al.: Pediatric glioblastoma multiforme in association with Turner's syndrome: A case report. *Pediatr Neurosurg*. 2015; 50: 38-41.
- [26] Ferrier P., Bamatter F., Klein D.: Muscular Dystrophy (Duchenne) in a Girl with Turner's Syndrome. „*J Med Genet*”. 1965; 2 (1); 38-46.
- [27] Sano M., Saito F., Yamamoto K., et al.: Duchenne Muscular Dystrophy in Female with 45,X/46,XX Chromosome Constitution. *Jpn J Human Genet*. 1987; 32: 257-262.
- [28] Farooque A., Atapattu N., Amarasena S., et al.: An association of craniopharyngioma in Turner syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 7-9.
- [29] Lepage J.F., Mazaika P.K., Hong D. S. et al.: Cortical brain morphology in young, estrogen-naive, and adolescent, estrogen treated girls with Turner syndrome. *Cereb Cortex*. 2013; 23: 2159-2168.
- [30] Carel J.C., Ecosse E., Bastie-Sigeac I., et al.: Quality of life determinants in young women with Turner's Syndrome after growth hormone treatment: Results of the StaTur Population-based Cohort Study, w: *Journal Clin. Endocrinol. Metabolism*, April 2005; 90(4); pp.1992-1997.
- [31] Carel J.C., Elie C., Ecosse E., et al.: Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome -Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population Based Cohort Study, w: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 91, No. 8, 2972-2979.
- [32] Ranke M.B.: Turner Syndrome, *European Journal of Endocrinology* 1999; 141: 216-217.

- [33] Raznahan A., Cutter W., Lalonde F., et al.: Cortical anatomy in human X monosomy. *Neuroimage*. 2010; 49: 2915–2923.
- [34] Green T., Chromik L.C., Mazaika P.K., et al.: Aberrant parietal cortex developmental trajectories in girls with Turner syndrome and related visual-spatial cognitive development: A preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014; 165B: 531–540.
- [35] Raznahan A., Lee Y., Stidd R., et al.: Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 16988–16993.
- [36] Marzelli M.J., Hoeft F., Hong D.S., et al.: Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. *Neuroimage*. 2011; 55: 439–447.
- [37] Lawrence K., Campbell R., Swettenham J., et al.: Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*. 2003; 41(8): 894–905.
- [38] Kimura M., Nakajima M., Yoshino K.: Turner syndrome with agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet*. 1990; 37: 227–228.
- [39] Abd S.E., Wilson L., Howlin P., et al.: Agenesis of the corpus callosum in Turner syndrome with ring X. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39: 119–124.
- [40] Lee Y.Y., Hung J., Chang T.Y., et al.: Agenesis of the corpus callosum in Turner's syndrome: Report of a case and review of the literature. *Acta Neurol Taiwan*. 2008; 17: 194–198.
- [41] Pereira E., Polo M.R., López J.M., Quijano T.A., et al.: Agenesis of the corpus callosum in a newborn with Turner mosaicism. *Pediatr Rep*. 2014; 6: 5112.
- [42] Baxi L.V., Walsh C.A.: Cerebral venous sinus thrombosis, Dandy-Walker malformation and polymicrogyria in Turner syndrome: An unreported association. *Prenat Diagn*. 2009; 29: 899–900.
- [43] Terao Y., Hashimoto K., Nukina N., et al.: Cortical dysgenesis in a patient with Turner mosaicism. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38: 455–460.
- [44] Molko N., Cachia A., Riviere D., et al.: Brain anatomy in Turner syndrome: Evidence for impaired social and spatial-numerical networks. *Cereb Cortex*. 2004; 14: 840–850.
- [45] Yamagata B., Barnea-Goraly N., Marzelli M.J., et al.: White matter aberrations in prepubertal estrogen naive girls with monosomic Turner Syndrome. *Cereb Cortex*. 2012; 22: 2761–2768.
- [46] Bray S., Hoeft F., Hong D.S., et al.: Aberrant functional network recruitment of posterior parietal cortex in Turner syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2013; 34: 3117–3128.
- [47] Kesler S.R., Garrett A., Bender B., et al.: Amygdala and hippocampal volumes in Turner syndrome: A high-resolution MRI study of X-monosomy. *Neuropsychologia*. 2004; 42: 1971–1978.
- [48] Murphy D.G., DeCarli C., Daly E., et al.: X-chromosome effects on female brain: A magnetic resonance imaging study of Turner's syndrome. *Lancet*. 1993; 342: 1197–200.
- [49] Fryer S.L., Kwon H., Eliez S., et al.: Corpus callosum and posterior fossa development in monozygotic females: A morphometric MRI study of Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45(5): 320–324.
- [50] Zhao Q., Zhang Z., Xie S., et al.: Cognitive impairment and gray/white matter volume abnormalities in pediatric patients with Turner syndrome presenting with various karyotypes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26: 1111–1121.
- [51] Cutter W.J., Daly E.M., Robertson D.M., et al.: Influence of X chromosome and hormones on human brain development, A magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study of Turner syndrome. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 273–283.
- [52] Lepage J.F., Clouchoux C., Lassonde M., et al.: Cortical thickness correlates of socioemotional difficulties in adults with Turner syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 44: 30–34.
- [53] Brown W.E., Kesler S.R., Eliez S., et al.: Brain development in Turner syndrome: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2002; 116: 187–196.
- [54] Kesler S.R., Blasey C.M., Brown W.E., et al.: Effects of X-monosomy and X-linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in Turner syndrome. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 636–646.
- [55] Reiss A.L., Mazzocco M.M., Greenlaw R., et al.: Neurodevelopmental effects of X monosomy: A volumetric imaging study. *Ann Neurol*. 1995; 38: 731–738.
- [56] Vulliamos S., Dahoun S., Seeck M.: Bilateral temporal lobe epilepsy in a patient with Turner syndrome mosaicism. *Seizure*. 2007; 16: 261–265.
- [57] Mózg, umysł i zachowanie, [www.is.umk.pl](http://www.is.umk.pl) [dostęp 2017-11-26] (pol.).
- [58] Bickart, K. C., Wright, C. I., Dautoff, R. J., et al.: Amygdala volume and social network size in humans. *Nature Neuroscience* 2011; 14(2): 163–164.
- [59] Skuse D.H., Morris J.S., Dolan R.J.: Functional dissociation of amygdala-modulated arousal and cognitive appraisal, in Turner syndrome. *Brain*. 2005 Sep; 128(Pt 9): 2084–2096.
- [60] Reiss A.L., Freund L., Plotnick L., et al.: The effects of X monosomy on brain development: monozygotic twins discordant for Turner's syndrome. *Ann Neurol*. 1993 Jul; 34(1): 95–107.
- [61] Beaton E.A., Stoddard J., Lai S., et al.: Atypical functional brain activation during a multiple object tracking task in girls with Turner syndrome: Neurocorrelates of reduced spatiotemporal resolution. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010; 115: 140–156.
- [62] Kesler S.R., Haberecht M.F., Menon V., et al.: Functional neuroanatomy of spatial orientation processing in Turner syndrome. *Cereb Cortex*. 2004; 14: 174–180.
- [63] Tamm L., Menon V., Reiss A.L., Abnormal prefrontal cortex function during response inhibition in Turner syndrome: Functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 107–111.
- [64] Haberecht M.F., Menon V., Warsofsky I.S., et al.: Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in Turner syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2001; 14: 96–107.
- [65] Bray S., Dunkin B., Hong D.S., et al.: Reduced functional connectivity during working memory in Turner syndrome. *Cereb Cortex*. 2011; 21: 2471–2481.
- [66] Hart S.J., Davenport M.L., Hooper S.R., et al.: Visuospatial executive function in Turner syndrome: Functional MRI and neurocognitive findings. *Brain*. 2006; 129(Pt 5): 1125–1136.
- [67] Trevisol-Bittencourt P.C., Sander J.W.: Epilepsy and Turner's syndrome: report of a case and review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; 48: 360–365.
- [68] Magara S.I., Kawashima H., Kobayashi Y., et al.: Rub epilepsy in an infant with Turner syndrome. *Brain Dev* 2014 Dec 2. pi: S0387 7604 (14) 00265-4.
- [69] Zeng Y.J., Yang X.S., Tian F.F., et al.: A case of Turner syndrome combined with epilepsy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 29: 364.
- [70] Puusepp H., Zordania R., Paal M., et al.: Girl with partial Turner syndrome and absence epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 289–292.
- [71] Bartocci A., Striano P., Mancardi M.M., et al.: Partial monosomy Xq (Xq23 qter) and trisomy 4p (4p15.33 pter) in a woman with intractable focal epilepsy, borderline intellectual functioning, and dysmorphic features. *Brain Dev* 2008; 30: 425–429.
- [72] Joost K., Tammur P., Teek R., et al.: Whole Xp deletion in a girl with mental retardation, epilepsy, and biochemical features of OTC deficiency. *Mol Syndromol* 2011; 1: 311–315.
- [73] Daly R.F., Patau K., Therman E., et al.: Structure and Barr body formation of an Xp + chromosome with two inactivation centers. *Am J Hum Genet* 1977; 29: 83–93.
- [74] Grosso S., Farnetani M.A., Di Bartolo R.M., et al.: Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21:2 49–253.
- [75] Tartaglia N.R., Howell S., Sutherland A., et al.: A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 11; 5: 8.
- [76] Sybert V.P., McCauley E.: Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227–1238.
- [77] Gersak K., Veble A.: Low-level X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 399–403
- [78] Roubertie A., Humbertclaude V., Leydet J., et al.: Partial epilepsy and 47, XXX karyotype: report of four cases. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 69–74.
- [79] Irioka T., Mizusawa H.: Ischemic stroke in a young adult with Turner syndrome. *Neurol Sci*. 2011; 32: 317–319.
- [80] Terasaki T., Hashimoto Y., Miyashita F., et al.: A case of Turner syndrome complicated with brain infarction. *Rinsho Shinkeigaku*. 2002 Feb; 42(2): 145–148. Japanese.
- [81] Manjila S., Miller B.R., Rao-Frisch A., et al.: Moyamoya disease associated with asymptomatic mosaic Turner syndrome: a rare cause of hemorrhagic stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 May Jun; 23(5): 1242–1244.
- [82] Amelot A., Lemaistre G., Cornu P., et al.: Multiple meningiomas in patients with Turner syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157 :621–623.
- [83] Wells G.D., O'Gorman C.S., Rayner T., et al.: Skeletal muscle abnormalities in girls and adolescents with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun; 98(6): 2521–2527.
- [84] Twardowski A., Łącka K., Ławniczak M.: Wspomaganie psychospołecznego rozwoju osób z zespołem Turnera, (w:) A. Twardowski (red.), Wspomaganie rozwoju dzieci z rzadkimi zespołami genetycznymi, Wydawnictwo „GEN”, Poznań 2009.

- [85] Milde K., Sienkiewicz E., Domino G., et al.: Analysis of selected strength variables in girls with Turner's syndrome. *Papers on Anthropology University of Tartu* 2003; 12: 167-172.
- [86] Amundson E., Boman U.W., Barrenäs M.L., et al.: Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Mar; 95(3): 1355-1359.
- [87] El-Mansoury M., Barrenäs M.L., Bryman I., et al.: Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2009; 71(2): 273-278.
- [88] Saad K., Abdelrahman A.A., Abdel-Raheem Y.F et al.: Turner syndrome: review of clinical, neuropsychiatric, and EEG status: an experience of tertiary center. *Acta Neurol Belg* 2014; 114(1): 1-9.
- [89] Lepage J., Clouchoux C., Lassonde M., et al.: Abnormal motor cortex excitability is associated with reduced cortical thickness in X monosomy. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 936-944.
- [90] Hong D., Scaletta Kent J., Kesler S.: Cognitive profile of Turner syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15(4): 270-278.
- [91] Ganou M., Grouios G.: Cerebral laterality in Turner syndrome: a critical review of the literature. *Child Neuropsychol* 2008 Mar; 14(2): 135-147.
- [92] Nijhuis-van der Sanden M.W., Eling P.A., Otten B.J.: A review of neuropsychological and motor studies in Turner syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2003 Sep; 27(4): 329-338.
- [93] Chelly J., Marlhnes F., Le Maarec B., et al.: De novo DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet.* 1986; 74: 193-196.
- [94] Lesniak-Karpiak K, Mazzocco MM, Ross JL. Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2003 Feb; 33(1): 55-67.
- [95] Ou Z., Li S., Chen X., et al.: Duchenne Muscular Dystrophy in Female Patient with a Karyotype of 46,Xi(X)(q10). *Tohoku J Exp Med.* 2010; 222: 149-153.
- [96] Kaczorowska E., Zimowski J., Cichoń-Kotek M., et al.: Co-incidence of Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy -an important problem for the clinician. *Dev Period Med.* 2016; 20(4): 273-278.
- [97] Kaczorowska E., Poysky J., Shapiro F., et al.: DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis and pharmacological and psychosocial management. *LancetNeurol.* 2010; 9: 77-93.
- [98] Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., et al.: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *DMD Care Considerations Working Group Lancet Neurol.* 2010 Jan; 9(1): 77-93.
- [99] Darras B.T., Miller D.T., Union D.K.: Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [Updated 2014 Nov 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- [100] Felisari G., Martinelli Boneschi F., Bardoni A., et al.: Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; 55: 559-564.
- [101] Voudouris N. J., Greenwood K. M.: Duchenne muscular dystrophy: Full-scale, verbal and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43: 497-501, cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 144-149.
- [102] Catharine S., Creswell & David H.: Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders, *Neurocase*, 5: 6, 511-518,
- [103] Russell H.F., Wallis D., Mazzocco M.M., Moshang T., et al.: Increased Prevalence of ADHD in Turner Syndrome with No Evidence of Imprinting Effects. *J Pediatr Psychol.* 2006; 31: 945-55.
- [104] Kawanishi C., Kono M., Onishi H., et al.: A case of Turner syndrome with schizophrenia: genetic relationship between Turner syndrome and psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997; 51(2): 83-85.
- [105] Catinari S., Vass A., Heresco-Levy U.: Psychiatric manifestations in Turner Syndrome: a brief survey. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2006; 43(4): 293-295.
- [106] Knickmeyer R.C., Davenport M., Turner syndrome and sexual differentiation of the brain: implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord.* 2011; 3(4): 293-306.
- [107] Kesler S.R. et al.: Turner Syndrome Article Literature Review (PDF Available) in *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, August 2007; 16(3): 709-722.
- [108] Lepage J. F., Lortie M., Deal C. L., et al.: Empathy, autistic traits, and motor resonance in adults with Turner syndrome. *Soc Neurosci.* 2014; 9(6): 601-609.
- [109] Moss J., Howlin P.: Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res.* 2009 Oct; 53(10): 852-873.
- [110] Pierpont E. I., Tworog-Dube E., Roberts A. E.: Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57: 385-392.
- [111] Brown W. E., Kesler S. R., Eliez S., et al.: A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2004; 46: 607-609.
- [112] Holzapfel M., Barnea-Goraly N., Eckert M.A., et al.: Selective Alterations of White Matter Associated with Visuospatial and Sensorimotor Dysfunction in Turner Syndrome. *J Neurosci.* 2006; 26: 7007-7013.
- [113] Dolega Z., Irzyniec T.: The social context of the atypical development of girls and women with Turner syndrome. *Psychological Journal*, 2015;21:65-72
- [114] Carlone C., Pompili E., Silvestrini C., et al.: Aripiprazole once-monthly as treatment for psychosis in Turner syndrome: literature review and case report. *Riv Psichiatr.* 2016 Jul-Aug; 51(4): 129-134. English.
- [115] Cardoso G., Daly R., Haq N. A., et al.: Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19(6): 313-319.
- [116] Roser P, Kawohl W.: Turner syndrome and schizophrenia: a further hint for the role of the X-chromosome in the pathogenesis of schizophrenic disorders. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 239-242.
- [117] Słopeń A., Salagierska J., Domowicz K., et al.: Psychotic depression with Turner's syndrome and autism spectrum disorder, *Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2017; 12, 1: 38-46
- [118] Smith E. N., Romero C., Donovan B., et al.: Emotion theories and adolescent well-being: Results of an online intervention. *Emotion.* 2018 Sep; 18(6): 781-788.
- [119] Bathla M., Singh M., Relan P.: Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug; 20(4): 468-474.
- [120] Gabrielle E., Reimann B. S., Martha M. et al.: Psychosocial Characteristics of Women with a Delayed Diagnosis of Turner Syndrome. *J Pediatr.* 2018 Aug; 199: 206-211.
- [121] Wei-Dong Y., Chun-Fang W.: Exploring the Genetic Underpinnings of Brain and Behavioral Disorders, „*Journal of Neurogenetics*”, 28 (1-2), 2014: 1-4.
- [122] Hall J. G., Sybert V., Williamson R. A., et al.: Turner's Syndrome (specialty conference). „*The Western Journal of Medicine*”, 1982; 137: 32-44.
- [123] Leppig K. A., Sybert V. P., Ross J. L., et al.: Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases, „*American Journal of Human Gene-tics*”, 2004; 128: 276-284.
- [124.] Siegel P, Clopper R., Stabler B.: The psychological consequences of Turner Syndrome and Review of the National Cooperative Growth Study Psychological Substudy, „*Official Journal of the American Academy of Pediatrics*”, 1998; 102: 488-491.
- [125] Wikiera B., Noczyńska A.: Dziecko z zespołem Turnera, *Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wzrostowego, Akademia Medyczna Wrocław* 2009.
- [126] Jeż W.: Kobiety z zespołem Turnera. Pomiar jakości życia, próba zastosowania pomocy, *Wydawnictwo Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice* 1999.
- [127] Bruandet M., Molko N., Cohen L., et al.: A cognitive characterization of dyscalculia in Turner Syndrome, „*Neuropsychologia*”, 2004; 42: 288-298.
- [128] Mazzocco M. M.: A process approach to describing mathematics difficulties in girls with Turner syndrome, „*Official Journal of the American Academy of Pediatrics*”, 1998; 102, 3: 492-496.
- [129] Zadrozna I.: Zespół Turnera, *Nieznane? Poznane Zaburzenia rozwojowe u dzieci z rzadkimi zespołami genetycznymi i wadami wrodzonymi, wydawnictwo naukowe UAM, Poznań* 2013.

**Adres do korespondencji:**

Justyna Paprocka mail: [jpaprocka@sum.edu.pl](mailto:jpaprocka@sum.edu.pl) ORCID 0000-0003-4135-2996

Aneta Gawlik mail: [agawlik@mp.pl](mailto:agawlik@mp.pl) ORCID 0000-0002-9309-4741

Agnieszka Tokarska mail: [agnieszka.tokarska.13@gmail.com](mailto:agnieszka.tokarska.13@gmail.com)