

A Turner-szindróma áttekintése az újabb genetikai ismeretek és a multidiszciplináris beteggondozás tekintetében

Beniczky Nikolett Jusstina dr.¹ ■ Szücs Nikolette dr.²
Gellén Balázs dr.³ ■ Bertalan Rita Ágnes dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

A Turner-szindróma női fenotípussal járó komplex betegség, melynek oka az egyik X-kromoszóma teljes vagy részleges hiánya. Előfordulási gyakorisága leány újszülött esetén 1/2000–2500. A legújabb diagnosztikus kritériumok, a genetikai háttér egyre pontosabb ismerete, a terápiás lehetőségek fejlődése és az egyre részletesebb gondozási protokollok segítséget nyújtanak a betegség minél korábbi felismeréséhez és a betegek életminőségének nagy fokú javításához. A beteggondozás legfontosabb eleme minden életkorban a multidiszciplináris ellátás, mivel a Turner-szindrómás pácienseknél a különböző életszakaszokban más és más, de egyszerre akár több tünet, illetve betegség vagy szövődmény manifesztálódása is várható. A szindrómához társuló fenotípusbeli eltérések nagy variációt mutatnak. Leggyakoribb tünete az alacsony termet, a petefészkek dysgenesise által okozott hypogonadismus és következményes késői vagy elmaradt pubertas. Graviditás csupán 4,8–7,6%-ban fordul elő. A testi elváltozások mellett több szervrendszer érintett, így várható különböző, Turner-szindrómával összefüggő betegségek – úgymint veleszületett szív- és vesefejlődési rendellenességek, vérnyomáseltérés, fülészeti, szemészeti, pajzsmirigy-, ortopéd betegségek, neurokognitív diszfunkció, a csont-ásványanyag csökkenése és autoimmun betegségek – előfordulása is. Összefoglalónk célja, hogy segítséget nyújtson a Turner-szindrómás betegek minél korábbi diagnosztizálásához és az élethosszig tartó teljes körű beteggondozáshoz, különös tekintettel endokrinológiai és kardiológiai ellátásukra. Orv Hetil. 2024; 165(11): 416–423.

Kulcsszavak: Turner-szindróma, genetikai háttér, multidiszciplináris beteggondozás

Genetic advances and multidisciplinary patient care in Turner syndrome

Turner syndrome is a complex disease with a female phenotype, which is caused by the complete or partial absence of one of the X chromosomes. It affects approximately 1 out of every 2000 to 2500 live female birth. The latest diagnostic criteria, a more precise knowledge of the genetic background, the development of therapeutic options and increasingly detailed care protocols help to recognize the disease as early as possible and greatly improve the quality of life of patients. The most important element of patient care at all stages of life is multidisciplinary care, as patients with Turner syndrome can be expected to manifest different symptoms or diseases at different stages of life, but even at the same time. Turner syndrome is associated with a wide range of phenotypic variations. The most characteristic features are short stature, late or delayed puberty caused by ovarian dysgenesis. Due to early ovarian insufficiency, the chance of spontaneous pregnancy is 4.8–7.6%. Other common anomalies are congenital heart and kidney malformations, hypertension, diverse range of eye and ear disorders, thyroid dysfunction, orthopaedic issues, neurocognitive deficit, osteoporosis and autoimmune diseases. The aim of our summary is to provide assistance in the early recognition of patients with Turner syndrome and to present the latest recommendations for patient care.

Keywords: Turner syndrome, genetic background, multidisciplinary patient care

Beniczky NJ, Szücs N, Gellén B, Bertalan RÁ. [Genetic advances and multidisciplinary patient care in Turner syndrome]. Orv Hetil. 2024; 165(11): 416–423.

(Beérkezett: 2023. december 22.; elfogadva: 2024. január 18.)

Rövidítések

CSF2RA = (colony-stimulating factor 2 receptor subunit alpha) a granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor-2 receptorának alfa-alegysége; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; HbA_{1c} = hemoglobín-A-1c (glikált hemoglobín); IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IL3RA = (interleukin 3 receptor subunit alpha) az interleukin-3-receptor alfa-alegysége; JPX = az X-kromoszómán található, fehérjét nem kódoló RNS, XIST-aktivátor; KDM5C = (lysine [K]-specific demethylase 5C) lizinspecifikus demetiláz-5C; KDM6A = (lysine [K]-specific demethylase 6A) lizinspecifikus demetiláz-6A; PAR = pszeudoautoszomális régió; RNS = ribonukleinsav; SD = standard deviáció; *SHOX* = (short stature homeobox gene) az alacsonynövéstért felelős homeoboxgén; TIMP1 = (tissue inhibitor of metalloproteinase 1) a metalloproteináz-1 szöveti inhibitora; XIST = (X-inactive specific transcript) az X-kromoszómán található, annak inaktivációjáért felelős nem kódoló RNS

A tudomány, elsősorban a genetika fejlődése lehetővé teszi, hogy a Turner-szindrómában szenvedő beteg és családja sikeres harcot folytasson a hátrányos helyzet leküzdésére. Ahhoz, hogy a beteg számára kiegyensúlyozott, sikeres, önálló életvezetést biztosítsunk, fontos a korai diagnózis, valamint a gondozó orvos koordináló szerepvállalása, hiszen közreműködésének eredményeként nagymértékben javulhat a beteg életminősége. Ez jelenti a különböző szakterületek specialistaival való együttműködést, a szülőknek és a gyermeknek a naprakész ismeretek átadását, valamint a felnőttkori gondozásba való gondos átadás biztosítását [1].

A Turner-szindróma klinikai jellemzői és a genetikai vizsgálat javallatai

A Turner-szindróma diagnózisának felállítása világszerte átlagosan 15 éves életkorra tehető. Ebben az életkorban már számos kísérő betegség lehet jelen, ezért fontos a szindróma, illetve az azzal járó társbetegségek mielőbbi felismerése és kezelése, melyben a gondozó orvosnak kiemelten fontos szerepe van. Már a praenatalis szűrések során elvégzett ultrahangvizsgálat felkeltheti a Turner-szindróma gyanúját, amennyiben megvastagodott nyaki redő, cysticus hygroma, szív- vagy vesefejlődési rendellenesség, oligo- vagy polyhydramnion, brachycephalia vagy dystrophia észlelhető az intrauterin élet során [2–6]. Szintén felvetődhet a gyanú hármas vagy négyes kombinált szűrés (alfa-fetoprotein, humán koriongonadotropin, inhibin-A, nem konjugált ösztrogén) elvégzése során kapott kóros eredmények alapján [5, 7, 8]. Mivel jelenleg nincsen rutinszerű újszülöttkori szűrés Turner-szindrómára, ilyen esetekben a születés utáni genetikai vizsgálat elvégzése minden esetben indokolt.

Postnatalisan a Turner-szindróma gyanúját életkoronként más és más jellegzetes klinikai tünetek és betegségek kelthetik fel. Újszülöttkorban a kéz- és lábháti oedema, a széles nyaki redő, illetve a nyakon mélyen lenőtt

haj, kisgyermekkorban az alacsonynövés (≤ 2 SD), a jellegzetes fenotípusú arc, pubertaskorban a késői vagy elmaradt serdülés és a halláskárosodás jellemző lehet [5, 9] (1. táblázat). Felnőttkorban jelentkező probléma lehet a

1. táblázat | A Turner-szindrómával járó tünetek és előfordulási gyakoriságuk [5]

| Endokrinológiai rendellenességek: | Fenotípusos rendellenességek: csontrendszer |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> növekedésbeli elmaradás és alacsony felnőttkori végmagasság (95–100%) hypergonadotrop hypogonadizmus (90–95%) csökkent glükózintolerancia (15–50%) 1-es típusú cukorbetegség (ismeretlen) 2-es típusú cukorbetegség (10%) thyreoiditis és hypothyreosis (15–30%) android jellegű testzsíroszlás (ismeretlen) autoimmun betegségek (megnövekedett rizikó) | <ul style="list-style-type: none"> elmaradott csontkor, alacsonynövés (85%) csökkent csont-ásványianyagtartalom (50–80%) cubitus valgus (50%) rövidebb 4. metacarpus (35%) genu valgum (35%) veleszületett csípőluxatio (20%) scoliosis (10%) Madelung-deformitás (5%) |
| Emésztőrendszeri megbetegedések: | Fenotípusos rendellenességek: bőr, haj, köröm |
| <ul style="list-style-type: none"> emelkedett májenzimszintek (50–80%) coeliakia (8%) gyulladásos bélbetegségek (2–3%) | <ul style="list-style-type: none"> kéz- és/vagy lábfejduzzanat (lymphoedema) (25%) számos pigmentált anyajegy (25%) köröm hypoplasia/dystrophia (10%) vitiligo (5%) alopecia (5%) |
| Fenotípusos jellegzetességek: szem | Fenotípusos rendellenességek: szív |
| <ul style="list-style-type: none"> epicanthus (20%) rövidlátás (20%) strabismus (15%) ptosis (10%) | <ul style="list-style-type: none"> bicuspidalis aortabillentyű (14–34%) coarctatio aortae (7–14%) aorta dilatatio/aneurysma (3–42%) hypertonia (50%) |
| Fenotípusos jellegzetességek: fülek | Fenotípusos jellegzetességek: mellkas |
| <ul style="list-style-type: none"> középfülgyulladás (60%) halláskárosodás (30%) külsőfül-deformitások (15%) | <ul style="list-style-type: none"> széles, pajzs alakú mellkas (30%) távol ülő mellbimbók (5%) |
| Fenotípusos jellegzetességek: száj | Fenotípusos rendellenességek: vese |
| <ul style="list-style-type: none"> micrognathia (60%) gótikus szájpad (35%) fogfejlődési rendellenesség (ismeretlen) | <ul style="list-style-type: none"> patkóvese (10%) vesemedence, ureter vagy veseerek abnormális elhelyezkedése vagy duplikációja (15%) veseaplasia (5%) |
| Fenotípusos jellegzetességek: nyak | Neurokognitív/pszichoszociális problémák: |
| <ul style="list-style-type: none"> lenőtt hajvonal a tarkónál (40%) rövid nyak (40%) pterygium colli (40%) | <ul style="list-style-type: none"> érzelmi éretlenség (~40%) (nonverbális) tanulási nehézségek (~40%) pszichés és viselkedési problémák (~25%) |

meddőség, amely szintén jelentős pszichés terhet jelent a betegek számára [4, 5].

A Turner-szindróma irányában történő citogenetikai vizsgálat javallatát jelentheti önmagában egyetlen vagy két jellegzetes tünet együttes jelenléte (2. táblázat) [4]. Gyanú esetén javasolt a citogenetikai vizsgálat, a talált karyotypustól függően szükség esetén FISH-analízissel kiegészítve, bizonyos esetekben nemcsak lymphocytákból, hanem szájnnyálkahártya-sejttenyészetből is [10, 11].

A Turner-szindróma genetikai háttere

A Turner-szindróma hátterében az egyik X-kromoszóma teljes vagy részleges hiánya (aneuploidia), illetve strukturális rendellenessége (deletio, duplikáció, gyűrűkromoszóma, izokromoszóma) áll. Strukturális elváltozásoknál a betegek részleges nemikromoszóma-monoszómiával rendelkeznek. A leggyakrabban talált karyotypus a 45,X (40–50%). A mozaikformák közül a 45,X/46,XX 15–25%-ban észlelhető. Mozaik-karyotypus előfordulhat olyan sejtvonallal is, amelyben az egyik kromoszóma esetében strukturális eltérés áll fenn. A mozaikosság lehet generalizált vagy szervre lokalizált, az utóbbi csak célzott biopsziás anyagon vagy szájnnyálkahártyasejtekből történő tenyésztéssel igazolható. Az esetek akár 10–12%-ában Y-kromoszóma is található az ép X-kromoszóma mellett. 10%-ban található a normális X-kromoszóma mellett Xq-izokromoszóma vagy izodicentrikus Xp [4, 12–14]. Fontos megjegyezni, hogy az Y-kromoszóma bizonyos régióinak jelenlétekor a gonadoblastoma későbbi kialakulásának kockázata miatt szóba jön a gonadok eltávolítása még a serdülőkor kezdete előtt [4, 15]. A 46XX/XY karyotypusú, de férfi-feno-

típusú páciensek nem tartoznak a Turner-szindrómás betegcsoportba [16, 17].

Kiemelendő, hogy a legújabb ajánlások – bár nem jelentős evidenciaszinttel, de – felvetik, hogy amennyiben egy ép X-kromoszóma mellett a másik X-kromoszóma hosszú karjának csak egészen kis része hiányzik (Xq24), valamint 50 év feletti egyénnél mozaikosság esetén a 45,X-karyotypus csak 5% alatt található, akkor nem ajánlott a Turner-szindróma diagnózisának megállapítása [4, 18–20]. A kromoszómavariációk mellett egyre több tudományos kutatási eredmény számol be pontosan meghatározott gének hibájáról, illetve epigenetikai eltérések jelentőségéről, melyek a Turner-szindrómára jellemző fenotípus kialakításában játszanak szerepet. Ezek közül a legfontosabbakat soroljuk fel az alábbiakban.

Haploinsufficiencia

(génpár egyikének hibája vagy hiánya)

A Lyon-hipotézis alapján az egyik X-kromoszóma a XIST (X-inactive specific transcript, azaz az X-kromoszómán található, annak inaktivációjáért felelős nem kódoló RNS) által inaktiválódik a szomatikus sejtekben, és úgynevezett Barr-testként (kromatinrög) marad meg. Az inaktivált X-kromoszómán lévő gének 15%-a aktív minden nőben, további 10% pedig bekapcsolt állapotban van néhány egyénben [21]. A női sejtekben az X-kromoszómán lévő génekből csak egyetlen kópia íródik át. A Turner-szindrómára jellemző tulajdonságokért felelős gének az inaktiválódott X-kromoszómán aktívak maradnak, mivel a XIST velük szemben hatástalan. A Turner-szindróma jellegzetességei abból erednek, hogy a betegek bizonyos géneknek csak egy másolatával rendelkeznek, melyek az egészséges nőknél két másolatban találhatók meg mind az X-, mind az Y-kromoszómán, és elkerülük az inaktiválódást.

A *SHOX*-gén (short stature homeobox gene) a nemi kromoszómák nem inaktiválódó, pszeudoautoszomális régiójában (PAR) elhelyezkedő gén [5, 22, 23]. Az általa kódolt SHOX-protein a legnagyobb mértékben a chondrocytákban expresszáldó transzkripciósfaktor, így fontos szerepet játszik a csontok epiphysisfugájában történő növekedésben. Haploinsufficienciája más klinikai tünetek mellett alacsonynövést okoz [5, 8, 24].

A *TIMP1*- (tissue inhibitor of metalloproteinase 1) gén az X-kromoszóma nem inaktiválódó génjei közé tartozik, az aorta fejlődésében vesz részt [5, 25, 26]. Haploinsufficienciája a 22-es kromoszómán elhelyezkedő *TIMP3* bizonyos variánsának jelenlétével együtt fokozott rizikót jelent aortabillentyű-fejldési rendellenesség, illetve aortaaneurysma kialakulására [5].

A *KDM5C*- (lysine-specific demethylase 5C) gén az idegrendszer fejlődésében bizonyos neuronális gének regresszióját befolyásolja, így funkciózavara különböző neurokognitív zavarokhoz vezethet [5, 8, 26].

A *KDM6A*- (lysine [K]-specific demethylase 6A) gén a csírasejtek pluripotenciáját szabályozó gén, mely szín-

2. táblázat | A Turner-szindróma genetikai vizsgálatának indikációi [4]

| Az alábbi főbb jellegzetességek közül legalább 1 jelen van: | Az alábbiakból legalább 2 jelen van: |
|--|--|
| Hydrops (magzati folyadékgyülem) | Vese-rendellenesség (patkóvese, hiányzó vese vagy hypoplasziás vese) |
| Ismeretlen eredetű alacsony-termet | Neuropszichológiai/pszichiátriai eltérések (lásd: 1. táblázat) |
| Veleszületett balszívfél-eltérések (bicuspidalis aortabillentyű, coarctatio aortae, aortastenosis, a mitralis billentyű eltérései, hypoplasziás bal szívfél) | Számos anyajegy |
| Egyéb okkal nem magyarázható megkésett pubertas/menarche | Egyéb veleszületett szívfejlődési rendellenességek (ASD, VSD) |
| Meddőségi problémák | Halláskárosodás 40 éves életkor alatt, ha alacsonytermettel jár együtt |
| Jellegzetes fenotípusos jegyek az arcon (lásd: 1. táblázat) | |

ASD = pitvari septumdefektus; VSD = kamrai septumdefektus

tén az X-kromoszóma nem inaktíválódó régiójában helyezkedik el. Diszfunkciója szerepet játszhat a Turner-szindrómában kialakuló cardialis és nemi fejlődési rendellenességek kialakulásában, valamint felelős lehet a hyperinsulinizmusért [5, 26, 27].

Az *IL3RA*- (interleukin 3 receptor subunit alpha) gén szintén az X-kromoszóma nem inaktíválódó, PAR régiójában található, melynek eltérése a Turner-szindrómás betegek autoimmun betegségekre való fokozott fogékonyságának kialakulására jelenthet kockázatot [5, 8, 28–30].

A *CSF2RA*- (colony-stimulating factor 2 receptor subunit alpha) gén hibás működése feltételezhetően a 45,X-karyotipusú magzatok méhen belüli gyakori elhalásának egyik oka [5, 28–30].

A JPX egy fehérjét nem kódoló RNS, mely aktiválja a XIST-et, így az előbbi diszfunkciója hozzájárulhat az X-kromoszóma inaktíválódásának elmaradásához [8].

Epigenetikai mechanizmusok

Bizonyított tény, hogy a környezeti tényezők, például a tartós stresszhatás, az előrehaladott életkor, a toxikus anyagok vagy az egészségtelen táplálkozás módosíthatja a génexpressziót a DNS-szekvencia megváltozása nélkül. A külső tényezők befolyásolhatják a szülői ivarsejtek epigenetikai programozását a pra- és postnatalis időszakban, de a környezeti expozíciók a későbbi életkorban is

kifejthetik káros hatásukat. A génexpressziót érő epigenetikai módosítások bizonyos betegségekre való fokozott fogékonyságot okozhatnak. A Turner-szindrómára jellemző társbetegségek – mint például a szívfejlődési rendellenesség, a csontdysgenesis és az autoimmun betegségek – eredete a gének közötti komplex kapcsolattól, valamint a genom génexpresszióját befolyásoló transzkripció és epigenetikai tényezőktől függhet.

Napjainkban az epigenetikai vizsgálatok továbbra is intenzív kutatás tárgyát képezik, hiszen a jövőben kiemelt jelentőségük lehet ezeknek az ismereteknek a Turner-szindrómás betegek gondozása során. A különböző gének érintettsége esetén más és más szervrendszerre jellemző tünet/betegség előfordulása várható, ez pedig segítséget nyújthat a gondozó orvos számára a betegellátási stratégia kidolgozásában.

A Turner-szindrómás betegek gondozása során javasolt vizsgálatok

A Turner-szindrómás betegek multidiszciplináris ellátást igényelnek a felsorolt szakterületek képviselőitől. Ennek irányításában, megszervezésében a gondozó orvosnak fontos szerepe van. A diagnózis felállításakor az antropometriai mérések mellett szív-, hasi és kismedencei ultrahang-, audiometria, szemészeti, fogászati és bőrgyógyászati vizsgálat elvégzése is javasolt [4, 5] (3. táblázat).

3. táblázat | Ajánlás Turner-szindrómás betegek gondozásához [4]

| | A diagnózis felállításakor | Az ellenőrzések gyakorisága gyermekkorban | Az ellenőrzések gyakorisága felnőttkorban |
|--|-------------------------------|---|---|
| Testmagasság, testsúly, BMI, vérnyomás | + | Minden vizit során | Minden vizit során (kivéve: testmagasság mérése) |
| Pajzsmirigyfunkció (TSH, fT4) | + | Évente | Évente |
| Vérzsírok | – | – | Évente, amennyiben felmerül cardiovascularis rizikótényező* |
| Májfunkció (GOT, GPT, GGT, ALP) | – | 10 éves kortól évente | Évente |
| HbA _{1c} | – | 10 éves kortól évente | Évente |
| 25OH-D-vitamin | – | 10 éves kortól 2–3 évente | 3–5 évente |
| Coeliakia szűrése | – | 2 éves kortól 2 évente | Panasz esetén |
| Veseultrahang | + | – | Panasz esetén |
| Audiometria | + | 3 évente | 5 évente |
| Szemészeti vizsgálat | + | – | Panasz esetén |
| Fogászati vizsgálat | + | – | Panasz esetén |
| Bőrgyógyászati vizsgálat | + | Évente | Évente |
| Csípőszűrés | Újszülöttkorban | – | – |
| Csontsűrűségmérés (ODM) | – | – | 5 évente |
| Ortopédiai vizsgálat | – | 5–6 és 12–14 éves korban | Panasz esetén |
| Kardiológia | Az 1. és 2. ábra tartalmazza. | | |

*Hypertonia, obesitas, dohányzás, diabetes mellitus, mozgásszegény életmód

ALP = alkalikus foszfatáz; BMI = testtömegindex; fT4 = szabadtiroxin-szint; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c}; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

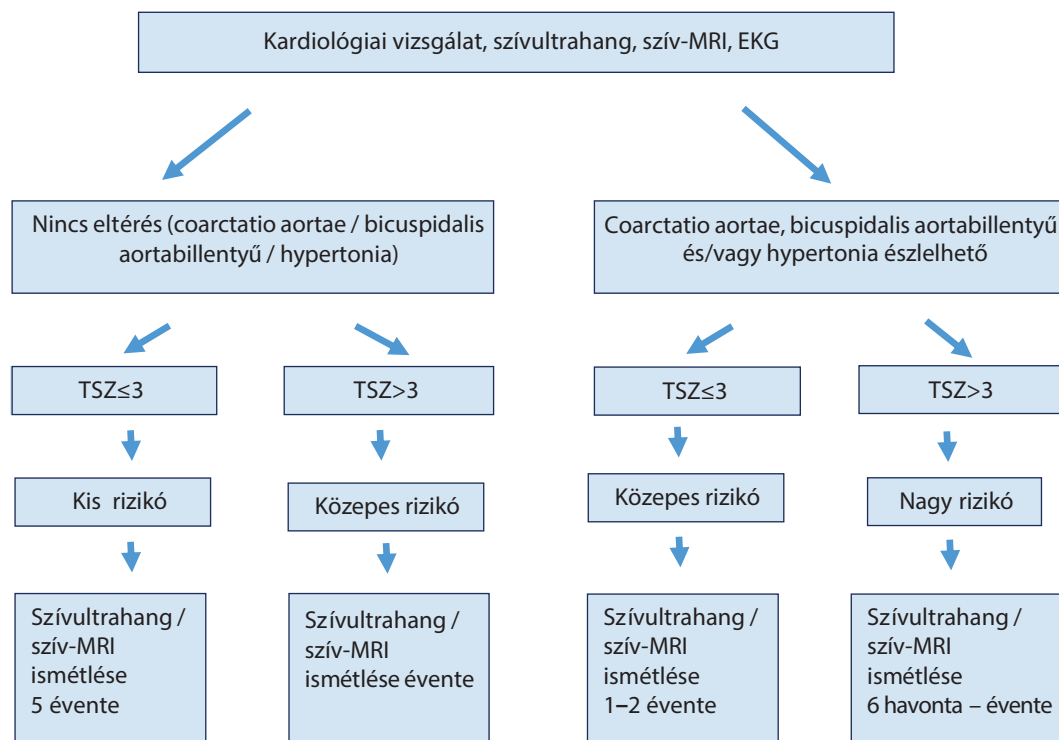
Gyermekekben évente ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése és bőrgyógyászati kontroll, háromévente audiológiai vizsgálat, 2 éves kortól kétfévente coeliakiaszűrés, valamint 10 éves kortól évente a hemoglobinszint (HbA_{1c}), a májfunkció ellenőrzése és két-három évente a D-vitamin-szint mérése. Ortopédiai vizsgálat 5–6 és 12–14 éves kor között javasolt. Felnőttkorban a szűrővizsgálatokat pozitív családi anamnézis esetén ki kell egészíteni évenkénti vérzsírszint-ellenőrzéssel, coeliakiára történő szűrés már csak panasz esetén szükséges. Audiometria és csontsűrűségmérés öt évente javasolt. Minden vizit alkalommal szükséges a testsúly és a vérnyomás mérése, valamint gyermekkorban a végső felnőttkori testmagasság eléréséig a testmagasság mérése is [4, 5]. Megemlítendő továbbá, hogy Turner-szindrómában már gyermekkorban is gyakoribb az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és a különböző pszichiátriai kórképek (például szkizofrénia, evészavarok, viselkedési zavarok, mentális visszamaradottság) előfordulása is, így a gondozó orvosnak figyelmet kell fordítania ezek felismerésére, szükség esetén pszichiátriai ellátásba való irányításra [31, 32].

A Turner-szindrómás betegek kardiológiai vonakozású gondozása

A Turner-szindrómás betegek 23–50%-ában észlelhető congenitalis szívbetegség, a leggyakrabban aortadilatáció, illetve -aneurysma (3–42%), bicuspidalis aortabillen-

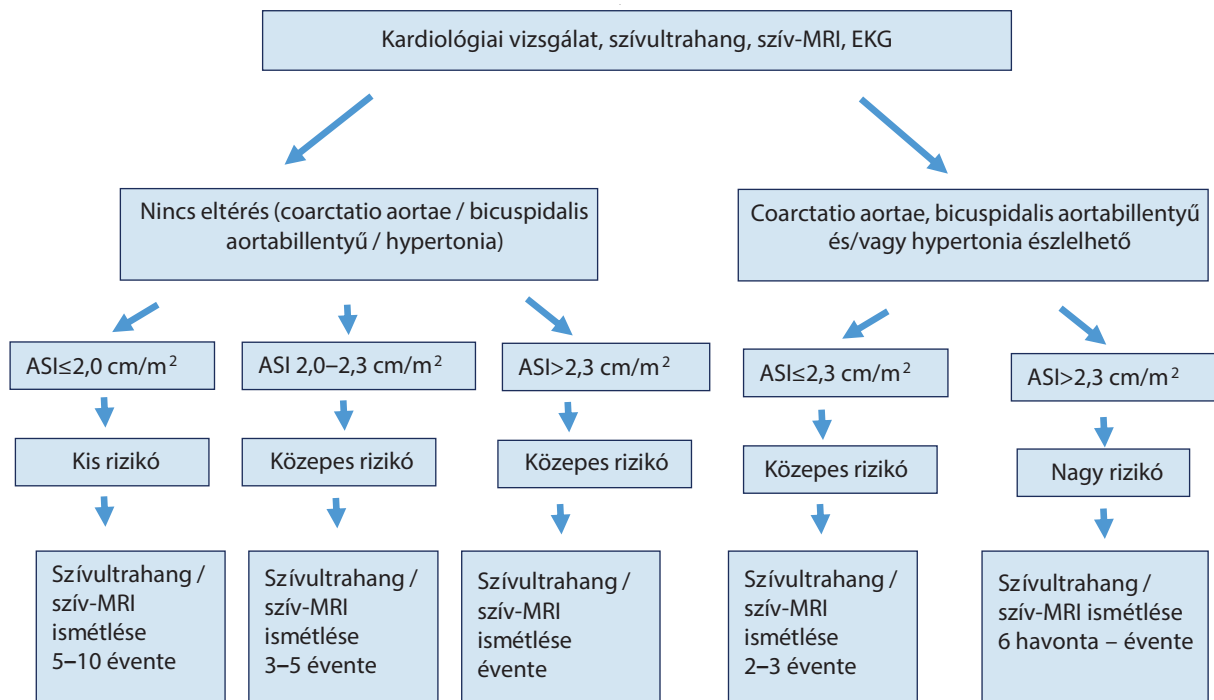
tyű (15–34%) és coarctatio aortae (7–18%) [4, 33]. Emellett leírtak más típusú szívfejlődési rendellenességeket is, mint a tüdővéna beszájadásának vagy a mitralis és a pulmonalis billentyűnek az eltéréseit, kamrai septumhiányt, perzisztáló ductus arteriosust, a koszorúerek eltérő variációit [4, 33]. A congenitalis fejlődési rendellenesség mellett, illetve attól függetlenül is jelentkezhetnek szerzett cardiovascularis betegségek, mint aortabillentyű-diszfunkció, bal kamrai hypertrophia, hypertonia, koszorúér-betegség, myocardialis infarktusz, mellkasi aneurysma, aortaectasia és -dissectio, illetve aortaruptura [4, 33].

A cardiovascularis betegségek miatt az átlagpopulációhoz képest észlelt háromszor nagyobb mortalitás mindenképpen szükségessé teszi a Turner-szindrómás betegek rendszeres kardiológiai vizsgálatát [33]. A jelenlegi ajánlások életkor szerint két csoportra osztják a betegeket: 16 év alattiakra és felettiekre. Mindegyik korcsoportban a rizikócsoportba való besorolást és a vizsgálatok gyakoriságát alapvetően meghatározza a coarctatio aortae, a bicuspidalis aortabillentyű, valamint a hypertonia jelenléte, továbbá az aortagyöki tágulat mértéke (1. és 2. ábra) [4]. Aortadissectio Turner-szindrómás betegek között 100-szor gyakrabban fordul elő, mint az átlagpopulációban [33–35]. A potenciálisan fatális szövődmény főbb klinikai tünete a hirtelen fellépő mellkasi, nyaki, háti vagy lágyéki fájdalom, esetleg diszkomfortérzés.



1. ábra Turner-szindrómás betegek kardiológiai gondozása csecsemőkortól 16 éves életkorig [4]

TSZ = Turner-szindróma-specifikus Z-szám (a mellkasi aorta szélességének mértéke); MRI = mágnesesrezonancia-képzéskészítés; EKG = elektrokardiográfia



2. ábra

Turner-szindrómás betegek kardiológiai gondozása 16 éves életkor felett [4]

ASI = (aortic size index) abszolút aortaátmérő (cm) / testfelület (m²); EKG = elektrokardiográfia; MRI = mágnesesrezonancia-képkalkotás

A Turner-szindrómás betegek endokrinológiai vonatkozású gondozása

Turner-szindrómában a betegek 95–100%-ában jelentkező növekedéshibák elmaradás mérséklésére subcutan injekció formájában alkalmazott rekombináns humán növekedési hormonnal való kezelésre az epiphysisfugák záródásáig van lehetőség. Ma a Magyarországon alkalmazott növekedési hormon engedélyezett adagja a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 0,045–0,067 mg/ttkg/nap [4]. A növekedési hormon pontos dózist az aktuális testsúly, a növekedési ütem, az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) értéke, a serdülési stádium és a csontkor alapján a gondozó endokrinológus állapítja meg. A kezelés elkezdése javasolt, ha a testmagasság a kornak és nemnek megfelelő referenciatartománytól 2 SD-vel eltér (≤ -2 SD), akár már 4 éves életkortól és az epiphysisfugák záródásáig, a hossznövekedés befejezéséig alkalmazható. A növekedéshormon-terápia célja, hogy a beteg elérje a populációs végső testmagasság alsó határát. A végső felnőttkori testmagasság függ a szülők magasságából számolt prediktív célmagasság értékétől, a növekedéshormon-kezelés kezdési időpontjától (különösen a pubertás indukciója előtti kezelési időtől), az alkalmazott dózistól és a beteg terápiához való hűségétől is. A korai életkorban elkezdett növekedéshormon-terápia egyértelműen nagyobb mértékben javítja a fejlődést és a végmagasság elérését [4, 36–38]. Irodalmi adatok alapján a növekedéshormon-kezeléstől átlagosan 5–8 cm magasság nyereség/többlet várható [4].

Bár egyes esetekben előfordul spontán serdülés és menarche, a Turner-szindrómás lányok 90–95%-ában megfigyelt elégtelen petefészkek-működés miatt női nemi hormon pótlása szükséges az uterus érése, a másodlagos nemi jelek kifejlődése, illetve a csúcscsonttömeg elérése céljából [4, 39]. A jelenlegi nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 11 éves korban 5 µg/ttkg/nap dózisban elkezdett, majd 20 µg/ttkg/nap dózis elérésig fokozatosan emelt orális ösztrogénkészítmény (a ma Magyarországon elérhető ösztadiol-hemihidráttal) alkalmazható [12, 40, 41]. A progeszteron/gesztagén bevezetése az első áttöréssel vért jelentkezők esetében általában 2–3 évvel az ösztrogén-terápia kezdete után javasolt. Amennyiben áttöréssel vért az ösztrogén-terápia elkezdése után 3–5 évvel sem jelentkezik, akkor az uterus nagysága és az endometrium vastagsága alapján mérlegelendő a progeszteron/gesztagén pótlás bevezetése [1, 25, 26]. Ma Magyarországon számos ösztrogén/gesztagén tartalmú kombinált orális készítmény érhető el és írható fel, de transzdermális tapasz gyermekkorban a Turner-szindróma indikációjában nincs engedélyezve. A kombinált nemihormon-pótlást felnőttkorban is szükséges folytatni a csonttritkulás, az érlelődés, illetve a neurokognitív és pszichoszociális zavarok kialakulásának megelőzésére legalább a várható menopausa kialakulásáig [12]. Felnőttkorban az 50–200 µg/nap transzdermális ösztadiolpótlás (mely az alkalmazott ösztadiol bioekvivalenciájától eltérő dózis is lehet) általában lehetővé teszi a betegek számára a normális felnőttkori plazmaösztadiol-koncentráció elérését [42]. Orális ösztro-

gén alkalmazása esetén a 2–4 mg ösztradiol felnőttkori pótlási dózisa normális keringő ösztradiolszinteket eredményez [12]. A nemzetközi irányelvek az ösztradiol transzdermális úton történő kezelését javasolják, tekintettel arra, hogy közvetlenül a vénás keringésbe szívódik fel, megkerülve a máj „first-pass” effektusát és a prothromboticus fehérjék túlzott termelését [12]. Felnőtt nőknél a mikronizált kristályos progeszteront 100–200 mg dózisban ciklikusan 12–14 napig adagolva vagy a medroxi-progeszteront részesítik előnyben. Kombinált hormonpótlás során a periodikusan alkalmazott progeszteron a szabályos menstruációs ciklus fenntartása és ezzel az endometriumcarcinoma megelőzése céljából fontos [43]. A felnőttkori pótlási adagok elérését követően a kezelést a várható menopause idejéig, körülbelül 51–53 éves korig kell folytatni, majd ezt követően a folytatás kockázatainak és előnyeinek arányát felmérve egyénre szabottan és évente újra kell értékelni [12, 42, 43]. A kombinált ösztrogén- és progeszteronkezelés időtartamát az emlőrák megnövekedett kockázata korlátozza, a Turner-szindrómával kapcsolatban azonban nincsenek olyan klinikai vagy epidemiológiai adatok, amelyek arra utalnának, hogy az emlőrák fokozott kockázatot jelentene [12, 42, 43].

Turner-szindróma és várandósság

Turner-szindrómás nőknél a spontán teherbe esés esélye 4,8–7,6% közé tehető, továbbá esetükben a vetélések aránya is nagyobb az átlagpopulációhoz képest (30–45% vs. 15%), aminek a hátterében a petefészek-diszfunkció, a károsodott oogenesis és folliculogenesis mellett a magzati kromoszómaaberrációk gyakoribb jelenléte áll [4, 44]. Megemlítendő, hogy a várandósság és a szülés során gyakoribbak lehetnek a különböző komplikációk (aortadissectio, hypertonia, praeeclampsia, gestációs diabetes) [4, 15, 44]. Alternatívát jelentenek meddőség esetén az asszisztált reprodukciós eljárások, a petesejt-donáció és az *in vitro* fertilizáció, valamint ígéretes megoldás a jövőre nézve a mozaik-karyotipusú Turner-szindrómások esetében a petesejt/petefészekszövet fagyasztás (krioprezerváció) is, melyről bár más alapbetegség kapcsán, de magyarországi esetbemutató is született [12, 45].

Következtetés

A Turner-szindrómás betegek egész életen át tartó multidiszciplináris gondozást igényelnek. A jellegzetes fenotípusos jelek alapján kidolgozott legújabb diagnosztikus kritériumok segítséget nyújtanak a szindróma mielőbbi diagnosztizálásában. A részletes gondozási protokollok, illetve terápiás ajánlások nagymértékben hozzájárulnak a társbetegségek, valamint a szövődmények korai felismeréséhez és megfelelő gondozással a Turner-szindrómás betegek életminőségének javításához.

Anyagi támogatás: A szerzők a cikk megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban vettek részt a közlemény megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sallai Á. Child and adolescent care of Turner syndrome patients, handing over to adult care. [Turner-szindrómás betegek gyermek- és ifjúkori ellátása, átadás a felnőtt gondozásba.] Családorv Fórum 2007; 8: 35–40. [Hungarian]
- [2] Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, et al. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther. 1992; 7: 123–131.
- [3] Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1016–1020.
- [4] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017; 177: G1–G70.
- [5] Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15: 601–614.
- [6] Papp C, Beke A, Mezei G, et al. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. J Ultrasound Med. 2006; 25: 711–717. quiz 718–720.
- [7] Ruiz C, Lamm F, Hart PS. Turner syndrome and multiple-marker screening. Clin Chem. 1999; 45: 2259–2261.
- [8] Aly J, Kruszka P. Novel insights in Turner syndrome. Curr Opin Pediatr. 2022; 34: 447–460.
- [9] Annár D, Fehér VP, Zsákai A, et al. Analysis of the relationship between the morphological characteristics, the karyotype and the type of the treatment of patients with Turner's syndrome. [Turner-szindrómások morfológiai jellegei, karyotípusa és kezelésük típusa közötti kapcsolat elemzése.] Anthropol Köz. 2018; 59: 47–54. [Hungarian]
- [10] Ujfalusi A. The genetic background of Turner syndrome. [A Turner-szindróma genetikai háttere.] Gyermekgyógy Továbbk Szle. 2017; 22: 106–109. [Hungarian]
- [11] Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. Genet Med. 2010; 12: 52–55. Erratum: Genet Med. 2012; 14: 281.
- [12] Gravholt CH, Viuff M, Just J, et al. The changing face of Turner syndrome. Endocr Rev. 2023; 44: 33–69.
- [13] Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TF, et al. The Turner syndrome life course project: karyotype-phenotype analyses across the lifespan. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 532–538.
- [14] Pinti É, Lengyel A, Sallai Á, et al. Examination of sex chromosome abnormalities in childhood. [Nemi kromoszóma-rendellenességek vizsgálata gyermekkorban.] Orv Hetil. 2018; 159: 1121–1128. [Hungarian]
- [15] Sallai A, Sólyom J, Dobos M, et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: screening of 130 patients. J Endocrinol Invest. 2010; 33: 222–227.
- [16] Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function. A retrospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E1540–E1549.
- [17] Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure. Semin Reprod Med. 2007; 25: 264–271.

- [18] Bryman I, Sylvé L, Berntorp K, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2507–2510.
- [19] El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 744–751.
- [20] Klásková E, Tüdös Z, Sobek A, et al. Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: prospective magnetic resonance imaging and ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 722–727.
- [21] Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005; 434: 400–404.
- [22] Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 3–11.
- [23] Trolle C, Nielsen MM, Skakkebaek A, et al. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in Turner syndrome. *Sci Rep*. 2016; 6: 34220.
- [24] Dávid A, Butz H, Halász Z, et al. The prevalence of SHOX gene deletion in children with idiopathic short stature. A multicentric study. [A SHOX géndeletio előfordulása idiopathiás alacsony-növésben. Multicentrikus tanulmány.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 1351–1356. [Hungarian]
- [25] Rabkin SW. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 239–265.
- [26] Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mutat*. 2013; 34: 108–110.
- [27] Gibson CE, Boodhansingh KE, Li C, et al. Congenital hyperinsulinism in infants with Turner syndrome: Possible association with monosomy X and KDM6A haploinsufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89: 413–422.
- [28] Berglund A, Cleemann L, Oftedal BE, et al. 21-hydroxylase autoantibodies are more prevalent in Turner syndrome but without an association to the autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Exp Immunol*. 2019; 195: 364–368.
- [29] Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genetics* 1986; 2: 105–110.
- [30] Lleo A, Moroni L, Caliarì L, et al. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012; 11: A538–A543.
- [31] Björln Avdic H, Butwick A, Nordenström A, et al. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord*. 2021; 13: 51.
- [32] Róka ES, Bálint S, Tombor L. A case of Turner syndrome associated with schizophrenia. [Szkizofréniával társuló Turner-szindróma.] *Orv Hetil*. 2023; 164: 753–757. [Hungarian]
- [33] Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2012; 33: 677–714.
- [34] Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16: 430–436.
- [35] Matura LA, Ho VB, Rosing DR, et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1663–1670.
- [36] Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4212–4218.
- [37] Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1936–1941.
- [38] Ságodi L, Solyom E. Possibilities to increase the efficacy of growth hormone therapy in Turner syndrome. [Lehetőség a Turner-szindrómában alkalmazott növekedési hormonkezelés hatékonyságának fokozására.] *Orv Hetil*. 1997; 138: 1501–1505. [Hungarian]
- [39] Gál V, Niederland T, Sallai Á, et al. Turner syndrome and puberty. [Turner-szindróma és serdülés.] *Gyermekegyógy*. 2006; 57: 529–534. [Hungarian]
- [40] Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103: 1790–1803.
- [41] Donaldson M, Krüström B, Ankarberg-Lindgren C, et al. Optimal pubertal induction in girls with Turner syndrome using either oral or transdermal estradiol: a proposed modern strategy. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91: 153–163.
- [42] Nordenström A, Ahmed SF, Van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022; 186: G9–G49.
- [43] Shifren JL, Gass MLS, and NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014; 21: 1038–1062.
- [44] Bernard V, Donadille B, Zenaty D, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2016; 31: 782–788.
- [45] Sükösd Z, Fancsovits P, Gács Z, et al. The pioneering case of ovarian cryopreservation in childhood in Hungary. [A termékenység megőrzése céljából gyermekkorban végzett petefészekszövet-fagyasztás első hazai esete.] *Orv Hetil*. 2023; 164: 104–109. [Hungarian]

(Beniczky Nikolett Jusztna dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: beniczky.nikolett@semmelweis.hu)