

Turner-szindróma

Dr. Sallai Ágnes Éva

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
Budapest

Bevezetés

A Turner-szindróma a leggyakoribb gonad dysgenesis, a betegség gyakorisága a leány újszülöttekben kb. 1:2500. Magzatban sokkal gyakoribb, de a Turner-szindrómás magzatok többségét elvetélik. Magyarországon kb. 2000 beteggel számolhatunk. Hátterében nemi kromoszóma rendellenesség és a petefészkekben a folliculusok korai apoptosisa (csíkgonád) áll. Definíció szerint a betegségben a normális funkciójú X-kromoszóma mellett a második X-kromoszóma részlegesen vagy teljesen hiányzik vagy strukturálisan károsodott. A klasszikus karyotypus 45,X monoszómia, a betegek közel felében mozaicizmus mutatható ki.

Klinikai jelei: alacsonynövés, elégtelen serdülés és számos morfológiai anomália. A magzatban ultrahang vizsgálat során cisztikus hygroma észlelhető a nyakon. Újszülött kori prezentációs tünet a tarkótájékon mélyen lenőtt haj, a nyaki redő, a kéz- és lábháti oedema. Későbbi életkorban a jellegzetes tünetek rendkívül változatosak (1. táblázat). Vannak olyan lányok is, akik az alacsony termeten kívül nem mutatnak testi elváltozást, éppen ezért mindegyik alacsony leány kivizsgálásához hozzátartozik a karyotypus meghatározása. A belszervi rendellenességek a szívet/nagyereket és a vesét érintik.

Turner-szindrómás betegek egyes problémáinak ellátása

Fejlődési gondok, alacsonynövés

Csecsemőkorban gyakran vontatott a súlyfejlődés, jellemző a gastrooesophagealis reflux előfordulása, gondot okozhat a gótikus szájpad miatti szopási nehézség.



A Turner-szindrómás betegek jellemző növekedési zavar az intrauterin retardációból, a gyermekkori lelassult növekedésből (a csontok érési zónája érzéketlen a növekedési faktorokkal szemben), valamint a serdülőkori növekedés felgyorsulásának kimaradásából adódik. Kezelés nélkül az átlagos végmagasság 20–22 cm-rel alacsonyabb, az etnikum is befolyásolja, hazánkban 141–143 cm körül várható. A növekedés elmaradásának kb. ¾ része gyermekkorban alakul ki, ezért a növekedést javító kezelés korai elkezdése döntő fontosságú, optimális már 2–3 éves korban, ezáltal 7–9 cm magasságyereség várható. A felnőttkori végmagasság függ a szülők magasságától, a terápia megkezdésének idejétől és módjától. A Turner-szindrómás betegek rekombináns humán növekedési hormonkezeléséhez kidolgozott szakmai protokoll a 2. táblázatban olvasható. A terápia nyolc és tizenkét éves kor között kiegészíthető oxandrolon (anabolikus szteroid) adásával. Ideális esetben a végmagasság eléri a 150–155 cm-t, de késői (kilencéves kor utáni) azonosítás és kezelésbe vétel esetén az elért többlet magasság sokkal kevesebb (+3–5 cm).

1. táblázat: Turner-szindrómás betegek külsőleg megnyilvánuló morfológiai anomáliái

Fej, arc	Nyak, mellkas	Vázrendszer	Bőr és függelékei
epicanthus	rövid nyak	kóros felső-alsó testfél arány	cutis laxa
ptosis palpebrae	pterygium colli	scoliosis	keloidok
strabismus	pajzs alakú mellkas	cubitus valgus	multiplex pigmentfoltok
alacsonyan ülő fülek	távol ülő mellbimbók	rövid IV. metacarpusok	körömhypoplasia
dysmorphiás fülkagylók	pectus excavatum	rövid IV. metatarsusok	körömkonvexitás
micrognathia			
gótikus száypad			
mélyen lenőtt haj			

A magassághoz viszonyított túlsúly gyakori probléma, főleg a második évtizedtől jelentkezik. Az obesitas hypertóniával, valamint a szénhidrát anyagcsere zavarával szövődhet. Turner-szindrómában egyébként

is fokozott ezen betegségek kockázata, ezért különösen fontos a normális testsúly megtartása. Ezt diéta és megfelelő testmozgás biztosítja. A kövérséget sokkal nehezebb leadni, mint a kialakulását megelőzni.

2. táblázat: Szakmai protokoll Turner-szindrómás betegek növekedési hormonkezeléséhez

<p><i>Bevonási kritériumok</i></p> <p>kétéves kor elérése</p> <p>testmagasság 3 pc alá került vagy a növekedési ütem lassú</p>
<p><i>Kizárási kritériumok</i></p> <p>kezeletlen hypothyreosis</p> <p>2-es típusú diabetes mellitus</p> <p>várhatólag nem megfelelő együttműködés</p>
<p><i>A növekedési hormon adagolása</i></p> <p>kezdő adag 0,8 NE/tskg/hét napi egy s.c. injekció formájában</p> <p>egyénilag indokolt esetben az adag 1,3 NE/tskg/hét maximális adagig emelhető</p>
<p><i>A terápia befejezése</i></p> <p>a növekedési ütem <2,5 cm/év</p> <p>nem kívánatos mellékhatások jelentkeznek (pl. glukóz intolerancia, csípőízületi károsodás)</p> <p>a beteg családjának nem megfelelő az együttműködése</p> <p>a beteg vagy hozzátartozója a kezelést nem óhajtja folytatni</p>

Kardiovaszkuláris problémák

Turner-szindrómás betegeknél, főleg 45,X monoszómia esetén, az átlag populációhoz képest gyakrabban fordul elő a bal szívfél különböző fejlődési rendellenessége: bicuspidalis aorta billentyű (30%), coarctatio aortae (10%). A későbbi élet folyamán kialakulhat aortagyök dilatáció, ami aneurysma képződéshez, a legsúlyosabb esetben ruptúrához, aorta disszekcióhoz vezethet. A fentiek miatt mindegyik betegnél szükséges az *echokardiográfiás vizsgálat* elvégzése már *a diagnózis felállításakor, majd 3–5 évenként* a kardiológiai státusz ellenőrzése javasolt. Az aortagyök kítágulásának veszélyét csökkenti a normális vérnyomás. *Ha a kontroll során az aortagyök átmérője a kóros tartományba kerül, évente* szükséges a kardiológiai ellenőrzés, az *echokardiográfia ismétlése*, illetve *aorta MR vizsgálat is javasolt kiindulási alapként* a további pontos követéshez. A bal szívfél fejlődési rendellenessége esetén fel kell hívni a figyelmet az endocarditis profilaxisra is.

A hypertonia háromszor gyakoribb, mint az átlag populációban, szív- és vesefejlődési rendellenesség nélkül is gyakrabban fordul elő. A vérnyomás rendszeres ellenőrzése nagyon fontos, a magas vérnyomás megállapításához szükségesek a korszpecifikus normális értékek.

Az ischaemiás szívbetegség is nagyobb veszélyt jelent a felnőtt Turner-szindrómás betegekre. Rizikó faktor a hypertonia, az inzulin rezisztencia, a diszlipidémia és az ösztrogénhiány. Leszögezhető, hogy a kardiovaszkuláris komplikációk okozzák ezen betegek fokozott mortalitását.

Vese és húgyúti eltérések

Fejlődési rendellenességek kb. kilencszer gyakrabban fordulnak elő Turner-szindrómában, mint az átlag populációban. Patkóvese, pyelonkettőzöttség, forgási rendellenesség a leggyakoribb malformációk, fokozott hajlamot okozva pyelonephritis és pelvoureterális, illetve ureterovesicalis obstrukció kialakulására. A renovascularis betegségek következménye magas vérnyomás kialakulása. Mind a hypertonia, mind a húgyúti infekciók agresszív kezelést igényelnek. *Vese ultrahang* vizsgálat javasolt *a diagnózis felállításakor, valamint problémamentes esetben a felnőtt gondozásba való átirányításakor.* Fejlődési rendellenesség fennállása esetén rendszeres nephrológiai ellenőrzés szükséges.

Endokrin rendellenességek

Pajzsmirigy működési zavar autoimmun thyreoiditis formájában jelentkezik, az élet bármely szakaszában kifejlődhet, incidenciája a korral növekszik. *Négyéves kortól évente TSH, szabad thyroxinszint mérés* szükséges, hypothyreosis diagnosztizálását követően lege artis thyroxinpótlásban részesül a beteg.

Az inzulin rezisztencia, a csökkent glukóz tolerancia előfordulása gyakoribb Turner-szindrómás betegekben. A jelenség patogenézise nem teljesen tisztázott, feltételezik, hogy kialakulásában az izmok glukóz receptorának zavara is szerepet játszik. Ezt az állapotot tovább ronthatja a túlsúly, valamint a növekedési hormon terápia, ezért *GH kezelés esetén évente szükséges a glukóz tolerancia ellenőrzése.* Glukóz intolerancia detektálása esetén a növekedési hormon adását abba kell hagyni, ezáltal a diabetes mellitus kialakulása prolongálható.

Turner-szindrómában akcelerált az oocyták apoptosisa, és fokozott mértékű az ovárium stroma fibrotikus átalakulása. Ez a folyamat már a terhesség harmadik hónapja után elkezdődik. A petefészkek súlyos

károsodására utal az első életévekben mérhető magas gonadotropin (FSH, LH) szint. Négyéves kor után azonban a szérum gonadotropin szint gonad dysgenesis esetén is szuppresszált. Nem szabad spontán serdülési jelként értelmezni a szemérem- és a hónaljiszőrzet megjelenését, hiszen ennek hátterében mellékvese eredetű folyamat, az adrenarche áll. Kb. a betegek 10–20–(30)%-ában kezdődik el spontán az emlők fejlődése, egy részüknél a spontán menarche is megjelenik, de rendszeres menstruációs vérzés csak kb. 1–2–(5)%-ban várható, és még kevesebben képesek teherbe esni, magzatot kihordani.

A nemi hormonpótló kezelést úgy kell időzíteni, hogy a növekedést ne zavarja, ugyanakkor biztosítsa a megfelelő idejű feminizációt. Figyelembe kell venni, hogy az ösztrogén növekedésre kifejtett hatása dóziszfüggő, kis adagban stimulálja, nagyban gátolja azt. Általános irányelvként elfogadható, hogy alacsony dózisu ösztrogénkészítmény tizenegy éves csontkor elérése után bevezethető. Az ösztrogén adagját fokozatosan emeljük, hogy a nőiesedés folyamatos legyen, és két-három év múlva fejeződjön be. Az első ún. áttöréses vérzés jelentkezése után, de legkésőbb 12–24 hónapos ösztrogénkezelést követően a terápiát ciklikusan progeszteronnal egészítjük ki, hogy kivédjük az endometrium malignus elfajulását. *A fogamzásgátló tabletták nem alkalmasak a másodlagos nemi jelleg kifejllesztésére*, mert a legtöbb készítményben túl magas a szintetikus ösztrogéntartalom, a szintetikus progeszterontartalmuk pedig gátolja az optimális mell- és méhfajldést.

A pubertás indukció befejezése után, a felnőtt Turner-szindrómás nőknek is szüksége van a hormonpótló kezelés folytatására, hogy elkerüljék a krónikus ösztrogénhiány tüneteit. A legtöbb felnőtt nő napi ösztrogénszükséglete kb. 2 mg ösztradiollal pótolható, de ez egyénre szabottan 1–4 mg között változhat. A szexuális funkciók biztosítása mellett az ösztrogénpótlás csökkenti az osteoporosis, az atherosclerosis és a colon carcinoma rizikóját, javítja a kognitív funkciókat. A terápia individualizálása nőgyógyász feladata, jelen tudásunk szerint legalább ötvenéves korig folytatandó.

Az infertilis betegek számára ma már elérhető az in vitro fertilizációs technika alkalmazása, vagyis partnerük spermiumával megtermékenyített donor petesejtből kifejlődött pre-embrió kihordásával próbálkozhatnak. Intenzív kutatások folynak az irányban is, hogy a Turner-szindrómás gyermekek petefészekszövetét és éretlen petesejtjeit lefagyasszák még a korai menopauza jelentkezése előtt, és így lehetővé válják, hogy a saját petesejtjét használják egy későbbi terhesség során. A nagyon ritkán

előforduló spontán terhesség megszakadásának, valamint fejlődési rendellenességek kialakulásának fokozott a kockázata, de különösen az anya veszélyeztetett. A hypertonia, a diabetes, az aorta dilatáció, illetve diszszekció kockázata jelentős mértékben emelkedik. A sikeres terhességet legtöbbször császármetszéssel kell befejezni, mert a Turner-szindrómás nők medencéje kicsi, gyakori a téraránytalanság.

Szemészeti problémák

A főtális lymphoedéma miatt alakulnak ki, összességében a betegek 60–65%-ában észlelhetők. A ptosis álmoság látszatát keltheti. Strabizmus, amblyopia, hypermetropia lehetősége miatt fontos a rendszeres szakorvosi ellenőrzés már egyéves kortól. A színlátás zavara is gyakoribb, mint az átlag népességben.

Fülészeti eltérések

A kongenitális craniofaciális diszmorfia miatt az Eustach-kürt lefutása megváltozik, ezáltal a középfül ventilációja károsodik, valamint a mucociliáris transzport zavara is észlelhető. Ezekkel a tényezőkkel magyarázható, hogy a gyerekek recidiváló középfülgyulladásban szenvednek, ami vezetékes hallászavart okozhat. Indokolt a rendszeres fül-orr-gégészeti vizsgálatuk, szükséges *audiogram készítése is 1–5 éves gyakorisággal.*

Az idegi halláskárosodás oka kevésbé jól magyarázható, az életkor előre haladásával egyre gyakoribbá válik. Említésre méltó, hogy a belső fülben is kimutathatók ösztrogén receptorok. Összességében elmondható, hogy Turner-szindrómában a vezetékes, a szenzorineurális vagy a vegyes típusú halláskárosodás nagyon gyakori, a középkorú nők több, mint 90%-át érinti. Megfigyelések szerint gyakrabban fordul elő 45,X, illetve 46,X,i(Xq) karyotipusú betegekben.

Gasztrointesztinális szövődmények

Gyermekkorban elsősorban gastrooesophagealis reflux betegség és *coeliákia* figyelhető meg gyakrabban. A felszívódási zavar hosszú ideig aszimptomatikus maradhat, esetleg „csak” az egyébként is gyenge növekedési sebességet rontja, ezért 2–3 évente ez irányú *szűrővizsgálat* is javasolt.

Felnőttkorban a közlemények a gyulladós bélbetegségek (IBD), valamint az intestinalis telangiectasia okozta bélvérzés rizikójának

emelkedéséről számolnak be. IBD – hasonlóan az autoimmun thyreoiditishez – főleg a 46,X,i(Xq) karyotipusú betegeknél jelentkezik.

A májműködés zavara 44–80%-ban is előfordulhat. Markerei az emelkedett szérum alkalikus foszfátáz, gamma-glutamyl-transzferáz és transzamináz értékek, amelyek meghatározása évente javasolt. Előfordulása független az alkoholfogyasztástól és a fertőzőes májgyulladásától. Cirrhosis kialakulása Turner-szindrómás betegeknél ötször gyakoribb, mind az átlag népességben.

Ortopédiai eltérések, osteoporosis

A leggyakoribb csontrendellenességek a kifelé fordított könyök, a kis állkapocs, a rövid IV. kézuji, illetve lábujj. Megnövekedett a veleszületett csípő dysplasia kockázata is, ami az idősebb nőkben coxarthrosist okozhat. Serdülőkorban kb. 10%-ban fejlődik ki scoliosis. Az említettek-ből következik, hogy a rendszeres fizikális státusz felméréshez az ortopédiai vizsgálat is hozzátartozik.

Turner-szindrómás betegeken nem csak a nemi hormonok hiánya, hanem a csontokban fennálló defektus is hozzájárulhat az osteoporosis kialakulásához. A növekedési hormon az IGF-I közvetítésével stimulálja az osteoblastok számát és aktivitását. Az optimális csontgyarapodáshoz ideális mennyiségű kalciumbevitel (prepubertas korban naponta min. 1000 mg elemi kalcium, serdülőkorban 1200–1500 mg), megfelelő testtömeg és fizikai aktivitás szükséges. Fontos, hogy a nemi hormonpótló kezelést folyamatosan alkalmazzuk az élet során. Ezen betegek körütekintő gondozásához hozzátartozik a 3–5 évenkénti *csontsűrűség ellenőrzés* is.

Dermatológiai vonatkozások

Az újszülött korra jellemző kézhát és lábfej oedema néha évekig fennállhat. Egyes esetekben a lábduzzanat perzisztál, vagy serdülőkorban a női nemi hormonpótló kezelés beállításakor jelenik meg. Vízhajtó terápia alkalmazása felesleges, hiszen a nyirokrendszer fejlődési rendellenessége okozza.

Feltűnő bőrtünet a multiplex pigment naevusok jelenléte. Számuk független a napozás mértékétől. Ezen festékes anyajegyek malignus transzformációja olyan mértékű, mint az átlag népességben. Eltávolításuk csak a ruha által irritációnak kitett területről szükséges.

A Turner-szindrómás betegek sebgyógyulása során gyakrabban keletkezik keloid, ezért óvni kell őket a plasztikai sebészeti beavat-

kozásoktól. Komolyan átgondolandó, hogy szükséges-e például a nyaki redő korrekciós műtétjét elvégezni.

Az arcbőr finom ráncosodása már a harmincas évek végén, a negyvenes évek elején észlelhető. Független a dohányzástól vagy a túlzott mértékű napozástól.

Malignitási rizikó

Gonadoblastoma kialakulásának kockázata mintegy tízszeresre emelkedik azokban a betegekben, akiknek a karyotypusa 45,X/46,XY mozaicizmus. Ha azonban Y-kromoszómaanyag csak a sejtek néhány százalékában van jelen, akkor hagyományos citogenetikai analízissel, kevés metafázist vizsgálva nem mindig mutatható ki, ezért ma már hozzátartozik a Turner-szindrómás betegek ellátásához a rejtett Y-kromoszóma DNS-szekvencia szűrése PCR- vagy FISH-technikával. Pozitív eredmény esetén profilaktikus gonadectomia minél előbbi elvégzése javasolt.

Turner-szindrómában nem fordul elő gyakrabban mell és endometrium carcinoma, mint az átlag népességben. Fontos persze, hogy a nemi hormonpótlás fiziológiás dózisú ösztrogén és progeszteron kombinációjával történjék. A rendszeres nőgyógyászati vizsgálat a gondozás elengedhetetlen része.

Szórványos irodalmi adatok alapján emelkedett a colon carcinoma relatív rizikója. Lehetséges okként a gyulladásoz bélbetegséget és az ösztrogénhiányt említik. A colon mucosájában ösztrogén receptorok találhatóak. A szintetikus növekedési hormonkezelés jelen tudásunk szerint nem okoz vastagbél rákot.

Tanulási nehézségek, pszichoszociális problémák

A Turner-szindrómás betegek összesített értelmi fejlődése átlagos, kognitív károsodás csak gyűrű X kromoszóma jelenléte esetén jellemző. Az intelligencia-struktúra egyes összetevői azonban nem kiegyenlítettek, elsősorban a performációs készségekben, mint a térlátás, a vizuális összefüggések felismerése gyengébbek, esetenként a szenzomotoros koordinációjuk is fejletlenebb. Ezek következtében nehézséget okoz a matematika, a konstrukciós feladatok megoldása, az irányok felismerése, komoly problémát jelenthet az autóvezetés megtanulása. Irodalmi adatok szerint az ösztrogénpótló kezelés javítja a non-verbális és a vizuomotoros készséget.

Az alacsony termet és a szexuális éretlenség, az alacsony frusztrációs tolerancia súlyos lelki problémákhoz, önértékelési zavarhoz vezethet. A csökkent non-verbális kommunikációs készség is nehezíti a társas kapcsolatok kialakítását. Ezek a lányok gyakran visszahúzódnak, túlzottan alkalmazkodóak, önálló életvezetésre nem szívesen vállalkoznak, kortársaikhoz képest a szülői házat általában később hagyják el. A gondozó orvosnak törekednie kell arra, hogy segítse a Turner-szindrómás lányok lelki fejlődését és társadalmi beilleszkedését. Ehhez szükséges az életkornak megfelelő felvilágosítás, szoros együttműködés a családdal, pályaválasztási irányítás, a felnőtt nemi életre való felkészítés. Külföldön már jól működő Turner-szindrómás önszervező csoport létrehozása további segítséget jelenthetne.

Csökkent életkilátások

A felnőtt Turner-szindrómás betegek életkilátását elsősorban a jelentősen fokozott mértékű kardiovaszkuláris rizikó rontja. Ehhez társulnak az egyéb betegségek, mint a hypothyreosis, a sükettség, az osteoporosis, valamint az ösztrogénhiány miatti problémák és az infertilitás. A korai mortalitás megelőzése, az életminőség javítása csak speciális, holisztikus szemléletű gondozással érhető el.

Átadás a felnőtt gondozásba

A nemi érés és a növekedés befejeződését követően, 18 éves életkor körül a Turner-szindrómás hölgyeket gyermekgyógyász-endokrinológus orvosuk kórtörténeti összefoglalóval látja el, és a felnőtt gondozásba irányítja. A további komplex ellátásuk multidiszciplináris feladat, amelynek megszervezése, koordinálása a házi orvosra hárul. A megfelelő szintű gondozáshoz szükséges specialista az endokrinológus, a nőgyógyász, a kardiológus, a fül-orr-gégész, az audiológus, és az adott beteg állapotától függően egyéb szakorvos bevonására is sor kerülhet. Bár maga a betegség nem gyógyítható, számos problémája kedvezően befolyásolható, a betegeink csökkent életminősége javítható.

Irodalom

Bondy CA: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 10-25.

Sallai Á: Turner-szindrómás betegek gyermek- és ifjúkori ellátása, átadás a felnőtt gondozásba. *Családorvosi Fórum*, 2007, 2: 35-40.