

ŁOKCZEWSKA-BOJAR, Aleksandra, BEN RHAJEM, Rami, KĘPKA, Przemysław, KUZIEMKOWSKA, Daria, KUŹMA, Jan, ŁĄCKA-MAJCHER, Anna, TARSA, Grzegorz, SKOTALCZYK, Magdalena, SAWIŃSKA, Zuzanna and SUDELSKA, Katarzyna. Turner's Syndrome – genetic, diagnostic methods and clinical treatment. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;15(1):211-225. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.15.01.020>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45622>
<https://zenodo.org/record/8323467>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 09.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 09.09.2023.

Turner's Syndrome – genetic, diagnostic methods and clinical treatment

Zespół Turner – genetyka, metody diagnostyczne oraz leczenie kliniczne

1. Łokczevska-Bojar Aleksandra

aleksandra.lokczevska@gmail.com

ORCID 0009-0008-9443-7751

<https://orcid.org/0009-0008-9443-7751>

Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu ul. Młyńska 10,
33-300 Nowy Sącz, Polska

2. Ben Rhaiem Rami

r.benrhaiem96@gmail.com

ORCID 0009-0006-6034-4130

<https://orcid.org/0009-0006-6034-4130>

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu ul. 24
Kwietnia 5, 47-200 Kędzierzyn-Koźle, Polska

3. Kępka Przemysław

przemekk.kepka@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0006-4560-677X>

ORCID 0009-0006-4560-677X

Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej, Al. Armii Krajowej 101,
43-316 Bielsko-Biała, Polska

4. Kuziemkowska Daria
daria.kuziemkowska@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-1018-0410>
ORCID 0009-0000-1018-0410
SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi ul. Głowackiego 10
40-052 Katowice, Polska
5. Kuźma Jan
jankuzma97@gmail.com
ORCID 0009-0001-7721-7748
<https://orcid.org/0009-0001-7721-7748>
Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. L. Gieca w Katowicach, Ziołowa 45-47,
40-635 Katowice, Polska
6. Łacka-Majcher Anna
Annalackamajcher@gmail.com
ORCID 0009-0001-8889-6782
<https://orcid.org/0009-0001-8889-6782>
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Bochni, “Szpital Powiatowy”
im. Bł. Marty Wieckiej, ul. Krakowska 31, 32-700 Bochnia, Polska
7. Tarsa Grzegorz
gtarsa@live.com
ORCID 0009-0001-4088-9137
<https://orcid.org/0009-0001-4088-9137>
Bonifraterskie Centrum Medyczne sp. zoo ul. Ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211
Katowice, Polska
8. Skotalczyk Magdalena
magdalena.skotalczyk@gmail.com;
ORCID 0009-0007-7445-1030;
<https://orcid.org/0009-0007-7445-1030>;
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Polska

9. Sawińska Zuzanna

zuzanna.sawinska@interia.pl

ORCID 0009-0008-3170-0145

<https://orcid.org/0009-0008-3170-0145>

Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055
Katowice, Polska

10. Sudelska Katarzyna

sudelska.k@gmail.com

ORCID 0009-0008-5113-8065

<https://orcid.org/0009-0008-5113-8065>

Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055
Katowice, Polska

ABSTRACT

Introduction : Turner syndrome (TS) is one of the most common genetic disorders affecting approximately 1 in 2,000-25000 live-born girls. TS is the result of complete or partial monosomy of the C chromosome. About half have monosomy X (45,X) and 5-10% have duplication (isochromosome) of the long arm of one X (46,X,i(Xq)). Most of the rest have mosaicism.(1)

The aim of the study: The purpose of this review paper is to present the observations regarding this disease, including epidemiology, diagnosis and detailed examination of the individual needs of the patient affected by the disease.

Materials and methods: This review was based on available data collected in the PubMed database and Google Scholar web search engine, using key words: Turner's syndrome, diagnosis of Turner Syndrome, sex chromosome aneuploidies

Summary: The article draws attention to the complexity of Turner syndrome, the variety of symptoms and the progress in the diagnosis and therapy of this disease. Early diagnosis, specialist care and modern therapeutic methods have a positive impact on the quality of life of TS patients. Future studies of molecular mechanisms and therapeutic efficacy may improve the care of patients affected by this rare disease.

Key words: Turner's syndrome; sex chromosome aneuploidies; growth hormone; gonadal dysgenesis

ABSTRAKT

Wprowadzenie: Zespół Turnera (ZT) jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych występującą u około 1 na 2000-2500 żywo urodzonych dziewczynek. ZT jest wynikiem całkowitej bądź częściowej monosomii chromosomu X. Około połowa posiada monosomie X (45,X), a 5-10% duplikację (izochromosom) długiego ramienia jednego X(46,X, i(Xq)). Większość pozostałych posiada mozaicyzm.[1]

Cel pracy: Celem tej pracy przeglądowej jest przedstawienie kluczowych aspektów dotyczących tej choroby, w tym epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia klinicznego skierowanego na indywidualne potrzeby pacjentek, których dotyczy dana choroba.

Materiały i metody: Przegląd powstał na podstawie dostępnej literatury w bazie PubMed oraz wyszukiwarce GoogleScholar używając słów kluczy: „zespół turnera”; „diagnostyka zespołu Turnera”; „aneuploidia chromosomów płciowych”

Wnioski: Artykuł podkreśla złożoność Zespołu Turnera, zróżnicowanie objawów oraz postęp w diagnostyce i terapii tej choroby. Wczesna diagnoza, opieka specjalistyczna oraz nowoczesne metody terapeutyczne mają pozytywny wpływ na jakość życia pacjentek z ZT. Przyszłe badania nad mechanizmami molekularnymi oraz skutecznością terapii mogą poprawić opiekę nad pacjentkami dotkniętymi tą rzadką chorobą.

Słowa kluczowe: Zespół Turnera; aneuploidia chromosomów płciowych; hormon wzrostu; dysgeneza gonad

Zespół Turnera (ang. *Turner syndrome*) stanowi istotny obszar zainteresowania medycyny i nauk biomedycznych, który od dziesięcioleci skupia uwagę naukowców i klinicystów na całym świecie. Jest to genetyczna choroba spowodowana monosomią lub mozaicyzmem chromosomu X, charakteryzująca się szeregiem cech klinicznych i potencjalnych komplikacji.

Od czasu opisanego ZT przez Henry'ego H. Turnera w 1938r. [5] jego etiologia została dobrze zdefiniowana jednak nadal stanowi wyzwanie dla lekarzy i badaczy ze względu na zróżnicowane objawy kliniczne oraz konieczność kompleksowej opieki i wsparcia dla pacjentek dotkniętych tą chorobą. ZT to sprzężona z płcią aberracja chromosomowa, która dotyka kobiety powodując spektrum cech, poczynając od poważnych wad serca po drobne problemy kosmetyczne. Pacjentki obciążone tą chorobą mają nierównomierny obraz kliniczny, gdyż niektóre posiadają tylko kilka cech tożsamyh z ZT, podczas gdy inne mają ich wiele. Jednakże prawie wszystkie osoby dotknięte zespołem Turnera mają niski wzrost i niewydolność jajników. [12]

Ponadto warto zaznaczyć, że ogólny wskaźnik śmiertelności pacjentów z ZT jest wyższy niż wśród zdrowych ludzi ze względu na częstsze występowanie chorób układu krążenia i chorób autoimmunologicznych.[9] W miarę rozwoju wiedzy o biologii i medycynie, pojawiają się nowe publikacje i badania, które rzucają światło na różnorodne aspekty tej choroby, włączając w to diagnostykę na podłożu genetycznym, objawy kliniczne i terapię. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest zestawienie i analiza istniejących badań oraz publikacji, które ukierunkowują spojrzenie na zespół Turnera z różnych perspektyw w celu zrozumienia pełnego spektrum wpływu na organizm i jakość życia pacjentek.

Epidemiologia i genetyka:

ZT to choroba dotykająca kobiety. Częstość występowania szacuje się na 2000- 2500 żywo urodzonych dziewczynek.[1][3][6] Kariotyp 45,X obserwuje się u 1% do 2% poczęć, jest przyczyną 10% poronień i 1% martwych urodzeń. Ponad 99% zarodków posiadających kariotyp 45,X obumiera zwykle przed 28 tygodniem ciąży. Powód, dla którego 1% przeżywa do porodu ze stosunkowo niewielkimi nieprawidłowościami somatycznymi, nie jest znany, chociaż wysunięto hipotezę, że jest to spowodowane niewykrytym mozaicyzmem linii komórkowej z całością lub częścią chromosomu drugiej płci [19][20]

Podłoże genetyczne ZT jest bardzo zmienne, jednak obejmuje całkowity lub częściowy brak chromosomu płci. Poniżej przedstawiony został procentowy rozkład częstości występowania ZT uwzględniający różnego typu kariotypy predysponujące do wystąpienia choroby:

Kariotyp	Odsetek przypadków ZT (%)
45,X	45
46,X,i(X)(q10) w/ or w/o 45,X	15–18
46,X,mar or r w/ or w/o 45,X	7–16
45,X/46,XX or 45,X/47,XXX	7–16
46,X,del(Xp) w/ or w/o 45,X	2–5
46,XY or 46,X,del(Y) or 46,X,r(Y) w/ 45,X	6–11
Inne	2–8

Tabela 1. Zespół Turnera, udział procentowy konkretnych kariotypów [14]

Pierwsze opisane przypadki dotyczyły właśnie tzw. „klasycznego” kariotypu 45,X (45,X0). Pomimo przypisywaniu pierwszeństwa opisu ZT Henr’emu Turnerowi w 1938r. w piśmiennictwie odnaleźć możemy opis przypadku stworzonego przez Otto Ulricha ośmioletniej dziewczynki z typowymi cechami ZT powstałym kilka lat wcześniej. [17][18]. Jeżeli chodzi o zmienność występowania ZT w zależności od grup etnicznych nie stwierdzono żadnych korelacji. Choroba ta wstępuje u wszystkich grup. [14].

Diagnostyka:

Diagnostyka zespołu Turnera jest kluczowym etapem umożliwiającym wczesne rozpoznanie tego zaburzenia genetycznego i zaplanowanie odpowiedniej opieki medycznej oraz terapeutycznej. Postępy w genetyce i biologii molekularnej umożliwiły naukowcom zbadanie zawłości zespołu Turnera na poziomie komórkowym. Wykorzystanie sekwencjonowania całego genomu, otworzyło nowe możliwości identyfikacji zaburzeń przesiewowych noworodków, w tym zespołu Turnera. [15][16]. Poradnictwo prenatalne jest ważnym elementem diagnostyki chorób wrodzonych, rozwój tej gałęzi medycyny umożliwia coraz szybszą diagnostykę, już w okresie przed-narodzeniowym.

a) Test podwójny Jest to jedno z podstawowych badań wykonywanych pomiędzy 11, a 13 tygodniem ciąży umożliwiające ocenę ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych u płodu. Badanie to nie jest testem diagnostycznym, a badaniem screeningowym – informuje nas o zwiększonym ryzyku wystąpienia wad genetycznych, a nie o ich potwierdzeniu.[24] Badanie to ma najwyższą czułość wykrywania wad chromosomowych u płodów - gdyż ogólna czułość tego testu wynosi ok. 90%.[25] To jedno z narzędzi pozwalających przewidzieć potencjalne problemy genetyczne wczesnych stadiów ciąży. Test ten bazuje na analizie dwóch biomarkerów obecnych we krwi matki:

1. HCG (gonadotropina kosmówkowa ludzka): Jest to hormon produkowany przez łożysko. Poziom HCG w surowicy matki może się różnić w zależności od wieku ciąży i potencjalnych problemów genetycznych u płodu.

2. PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A): Jest to białko obecne we krwi ciężarnych kobiet. Jak wcześniej wspomniano, jego poziom może wskazywać na ryzyko wystąpienia pewnych wad chromosomowych. Wyniki wyżej wymienionych markerów zestawiane są z oceną przezierności karkowej płodu ocenianej podczas badania USG wykonywanego w tym samym czasie, gdy pobierano próbki krwi. Zestawienie tych wyników wprowadzane jest do specjalnych narzędzi obliczeniowych, które na podstawie danych statystycznych obliczają poziom ryzyka wad chromosomowych.

b) Test potrójny

Wykonywany jest w późniejszym okresie ciąży między 15, a 20 tygodniem ciąży i skierowany jest do grupy kobiet u których nie był wykonany test podwójny. Niestety szacuje się jego czułość na zaledwie 60% [25] Podobnie jak w teście podwójnym, test potrójny opiera się na analizie biomarkerów - w tym przypadku trzech.

1. HCG (gonadotropina kosmówkowa ludzka)

2. AFP (alfa-fetoproteina): Jest to białko produkowane przez płód i łożysko. Poziomy AFP w surowicy matki mogą wskazywać na ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu.

3. UE3 (estriol wolny): To hormon produkowany przez płód i łożysko. Poziomy UE3 mogą ulegać zmianom w zależności od wieku ciąży i mogą wskazywać na ryzyko wystąpienia wad chromosomowych.

c) Badania obrazowe

Badania obrazowe wykonywane już w okresie prenatalnym dostarczają istotnych informacji o strukturach anatomicznych oraz ewentualnych wadach wrodzonych, które mogą towarzyszyć temu zespołowi.

Ultrasonografia jest jednym z podstawowych badań obrazowych wykorzystywanych w diagnostyce zespołu Turnera. Badanie to pozwala na ocenę struktur anatomicznych, takich jak serce, naczynia krwionośne, nerki oraz narządy płciowe oraz uwidocznienie wad wrodzonych, takich jak wady serca czy dysplazja nerek. Na podstawie badań USG, można również stwierdzić uogólniony obrzęk limfatyczny i znacznie podwyższoną przezierność fałdu karkowego, które wskazywać mogą na rozpoznanie ZT już łonie matki, bądź tuż po narodzinach [21][22] oraz skłaniać do poszerzenia celowanej diagnostyki.

d) Złotym standardem potwierdzającym ZT jest ocena kariotypu. Badanie to przeprowadza się na dzielących się komórkach w metafazie podziału komórkowego. Próbkami do wykonania tego badania mogą być:

1. Prewencyjne pobranie niewielkiej ilości krwi pacjenta (2-3ml)
2. Amniopunkcja: Pobranie płynu owodniowego za pomocą cienkiej igły, zwykle między 15 a 20 tygodniem ciąży
3. Biopsja kosmówki: Pobranie próbki tkanki kosmówki za pomocą cienkiej igły, zwykle między 10 a 13 tygodniem ciąży [26]

Badanie to obejmuje hodowlę pobranych komórek w warunkach laboratoryjnych, a następnie utworzenie preparatów cytogenetycznych poddawanych ocenie. Ocena polega na określeniu liczby chromosomów w wybranych płytkach metafazowych oraz analizę wzoru prążkowego chromosomów. Badanie to jest możliwe do wykonania już w okresie prenatalnym, dzięki wcześniej wymienionym metodom (amniopunkcji oraz biopsji kosmówki), niestety obie te metody są inwazyjne i niosą ryzyko powikła takich jak: krwawienie, bądź immunizacja matki. Dlatego też ocena kariotypu płodu poprzez badania inwazyjne nie jest badaniem wykonywanym u każdej ciężarnej.

e) Badanie kariotypu na podstawie wolnego płodowego DNA, znane również jako test NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) lub test Prenatal Harmony, to zaawansowane narzędzie diagnostyczne wykorzystywane w diagnostyce prenatalnej do wykrywania wad chromosomalnych u płodu. W przeciwieństwie do tradycyjnych metod, takich jak amniopunkcja czy biopsja kosmówki, test NIPT jest nieinwazyjny, co oznacza, że nie wymaga pobrania próbki komórek płodowych, a jedynie krwi matki. Według zalece PTG test ten należy wykonać przy ryzyku testu pośredniego (test podwójny łączony z USG) wynoszącym między 1:300 – 1:1000 [29] NIPT obejmuje analizę DNA płodu (cffDNA) obecnego w próbce krwi matki w celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia aneuploidii płodu. CffDNA można oznaczyć we krwi matki już od 5 tygodnia ciąży, jednak

jego ilość wzrasta wraz z wiekiem ciąży i wyniki dużo dokładniejsze otrzymujemy po 10 tygodniu ciąży.[28]

f) Obecne w świecie nauki metody molekularne takie jak: (*Southern blotting, polymerase chain reaction (PCR), restriction fragment length polymorphism (RFLP), fluorescent PCR genotyping, GeneScan-based genotyping, and real-time PCR*) nie umożliwiają identyfikacji pacjentek z mozaicyzmem bądź częściowymi delecjami chromosomu X . [9][27]

g) Ocena wizualna:

Jednakże pomimo rozwoju diagnostyki obrazowej oraz metod biologii molekularnej zespół Turnera nie zawsze diagnozowany jest na etapie prenatalnym. Dlatego ważne jest, aby zwracać uwagę na charakterystyczny fenotyp tej jednostki chorobowej, a zaliczamy do niego takie cechy jak: niski wzrost, małą masę urodzeniową i długość ciała, obrzęk stóp i dłoni, dysmorficzne cechy twarzy, niskie osadzenie uszu, krótką (płetwiastą) szyję oraz obrzęk dłoni i stóp, wrodzone anomalie serca takie jak wady zastawkowe (takie jak dwupłatkowa zastawka aorty- występująca u 16% pacjentek czy koarktacja aorty – u 11%). [30][22]. W wieku przedszkolnym i późniejszym u dziecka możemy zaobserwować niedobór hormonu wzrostu, który wiąże się z opóźnionym tempem wzrastania. U pacjentek w wieku dojrzewania charakterystyczne jest opóźnienie dojrzewania płciowego. Choroba ta predysponuje do dysgenezy gonad – czego konsekwencją jest hipogonadyzm hipogonadotropowy.

Warto zaznaczyć, że nie wszystkie osoby z zespołem Turnera muszą mieć wszystkie te cechy, a ich nasilenie może się różnić. Dlatego też ZT zdiagnozowany może być w różnym wieku, a celna diagnoza opiera się na połączeniu różnych cech klinicznych i wyników badań genetycznych.

Leczenie:

Leczenie zespołu Turnera (ZT) jest wieloaspektowe i oparte na indywidualnych potrzebach pacjentki. Ponieważ ZT jest związany z różnymi wyzwaniami zdrowotnymi i fizjologicznymi, podejście terapeutyczne jest skierowane na poprawę jakości życia, korektę zaburzeń rozwoju i kontrolę ewentualnych powikłań. Oto kilka głównych aspektów leczenia z którymi spotykają się pacjenci: [3][9][30]

a) Hormon wzrostu

Jednym z najczęstszych zaburzeń występujących w Zespole Turnera, jest niski wzrost wynikającym z niedoboru hormonu wzrostu. [3], dotyczy to 95-100% chorych.[31]

Terapia polegająca na podaży hormonu wzrostu ma na celu poprawę końcowego wzrostu. Aby uniknąć rozbieżności wzrostu między pacjentami, a rówieśnikami terapię hormonem wzrostu należy rozpocząć pomiędzy 4, a 6 rokiem życia dziecka.[30]. Niestety rozpoczęcie terapii skorelowane jest z czasem postawienia diagnozy, a w niektórych przypadkach stawiana jest ona znacznie później. Potwierdzono, że indywidualna wrażliwość na rekombinowany ludzki hormon wzrostu (r-hGH) jest różna [32]; powoduje znacznie przyspieszony wzrost w pierwszym roku stosowania, ale z czasem reakcja stopniowo słabnie [33] dlatego z czasem trwania leczenia należy korygować dawki przyjmowane przez pacjenta. Hormon wzrostu nie wpływa na gęstość mineralną kości [34], jednak może zwiększać częstość zachorowań na zapalenie ucha środkowego [35]. Od momentu włączenia hormonu wzrostu jako elementu leczenia ZT należy bezwzględnie kontrolować takie czynniki jak: gospodarkę węglowodanową pacjentów, mogące pojawić się objawy wzrostu ciśnienia śródczaszkowego czy złuszczeń kości udowej.[30] Podkreślić warto, że dokładne dawki hormonu wzrostu dostosowywane są indywidualnie do każdego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki takie jak: wzrost wyjściowy, wagę czy odpowiedź pacjenta na wcześniejsze dawki preparatu.

b) Estrogenowa terapia zastępcza:

Terapia estrogenowa jest ważnym elementem opieki medycznej dla pacjentek z zespołem Turnera (ZT), które osiągnęły wiek, w którym normalnie rozpoczęłyby się dojrzewanie płciowe, ale które nie wytwarzają wystarczającej ilości naturalnych hormonów płciowych. Terapia estrogenowa ma na celu osiągnięcie fizycznego i emocjonalnego dojrzewania, a także zmniejszenie ryzyka powikłań zdrowotnych związanych z brakiem hormonów płciowych. U większości pacjentek (80-90%) pacjentki z zespołem Turnera diagnozuje się dysgenetyczne gonady. Mają one postać pasm łącznotkankowych długości 2-3 cm i szerokości około 0,5 cm. Nie pełnią one właściwej jajnikom funkcji, stąd mówi się o pierwotnej niewydolności jajników (infantyilizmie płciowym). Rozpoczęcie terapii estrogenowej w 12 roku [36] życia korzystnie wpływa nie tylko na rozwój aspektu płciowego, ale również na układ kostny, OUN oraz układ sercowo-naczyniowy. [36][37]. W leczeniu pacjentów można stosować wiele form estrogeny, z których najczęstszym jest doustny estrogen, a następnie plastry przezskórne. Jednak to, czy młodzi pacjenci z ZT powinni przyjmować estrogen doustnie, czy stosować plastry transdermalne z estradiolem, wymaga dalszej weryfikacji [38]

c) Podniesiona czujność lekarzy – badanie w kierunku chorób autoimmunologicznych. Pacjentki z zespołem Turnera (ZT) są narażone na zwiększone ryzyko występowania chorób

autoimmunologicznych. Choroby autoimmunologiczne to grupa schorzeń, w których układ odpornościowy organizmu atakuje swoje własne komórki i tkanki, myląc je z obcymi. Dlatego warto zwrócić uwagę lekarzy, na potencjalne występowania chorób z zakresu autoagresji mogące towarzyszyć ZT. Poniżej przedstawiono kilka przykładów chorób autoimmunologicznych, które są częściej obserwowane u pacjentek z ZT:

1. Celiakia
2. Cukrzyca typu 1
3. Bielactwo
4. Zapalenie tarczycy – choroba Hashimoto
5. Łysienie plackowate

Wczesna interwencja i odpowiednie leczenie mogą pomóc w kontrolowaniu objawów i minimalizowaniu ryzyka powikłań. Ważne jest również, aby pacjentki z ZT miały dostęp do opieki lekarza specjalizującego się w chorobach autoimmunologicznych, który może śledzić ich stan zdrowia i dostosowywać plany leczenia w zależności od potrzeb.

Podsumowanie:

Zespół Turnera jest chorobą o szerokim spektrum objawów. Jednak ze względu na różnego typu kariotypów predysponujących do tej choroby objawia się ona w różnym nasileniu objawów u różnych pacjentek. W świetle postępów w dziedzinie genetyki i medycyny, możliwość wczesnej diagnozy, opieka multidyscyplinarna oraz dostęp do nowoczesnych terapii pozwalają na poprawę jakości życia pacjentek z ZT. Przyszłe badania nad mechanizmami molekularnymi ZT oraz skutecznością terapii pozwolą na lepsze zrozumienie tej rzadkiej choroby i dostosowanie indywidualnych planów leczenia, co podniesie komfort życia i zdrowia chorych.

Disclourses: no disclosures

Financial support: No financial support was received

Conflict of interest: The authors declare no colflict of interest

Author's contribution

Conceptualization: Aleksandra Łokczewska-Bojar, Anna Łącka-Majcher, Grzegorz Tarsa

Methodology: Przemysław Kęпка, Rami Ben Rhaïem , Daria Kuziemkowska

Software: Anna Łącka-Majcher, Magdalena Skotalczyk, Przemysław Kęпка

Check: Rami Ben Rhaiem, Aleksandra Łokczewska-Bojar, Katarzyna Sudelska

Formal analysis: , Aleksandra Łokczewska-Bojar, Zuzanna Sawińska, Przemysław Kępka

Investigation: Aleksandra Łokczewska-Bojar, Anna Łącka-Majcher, Magdalena Skotalczyk

Resources: Grzegorz Tarsa, Aleksandra Łokczewska-Bojar, Zuzanna Sawińska

Data curation: Rami Ben Rhaiem, Przemysław Kępka, Katarzyna Sudelska, Przemysław Kępka

Writing - rough preparation: Rami Ben Rhaiem, Grzegorz Tarsa, Aleksandra Łokczewska-Bojar

Writing - review and editing: Daria Kuziemkowska, Przemysław Kępka, Aleksandra Łokczewska-Bojar

Visualization: Magdalena Skotalczyk, Jan Kuźma, Grzegorz Tarsa,

Supervision: Jan Kuźma, Przemysław Kępka

Project administration: Rami Ben Rhaiem, Magdalena Skotalczyk, Zuzanna Sawińska

Receiving funding: no funding was received

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

List of references:

1. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):309-14. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05487-3. PMID: 11498234.
2. Grzegorz H. Bręborowicz: *Położnictwo i Ginekologia*, wyd.3, 2020
3. Kesler SR. Turner syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):709-22. doi: 10.1016/j.chc.2007.02.004. PMID: 17562588; PMCID: PMC2023872.
4. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Sep 16;351(12):1227-38. doi: 10.1056/NEJMra030360. PMID: 15371580.
5. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*. 2008;86:77-93. doi: 10.1093/bmb/ldn015. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18400842.
6. Loscalzo ML. Turner syndrome. *Pediatr Rev*. 2008 Jul;29(7):219-27. doi: 10.1542/pir.29-7-219. PMID: 18593751.

7. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008;86:77-93. doi: 10.1093/bmb/ldn015. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18400842.
8. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Oct;15(10):601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213699.
9. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2018 Nov;7(4):223-228. doi: 10.5582/irdr.2017.01056. PMID: 30560013; PMCID: PMC6290843.
10. Augoulea A, Zachou G, Lambrinouadaki I. Turner syndrome and osteoporosis. *Maturitas.* 2019 Dec;130:41-49. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.09.010. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31706435.
11. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1959; 1:711- 713.
12. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, Guitart M. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 2004; 15:16-20.
13. Zhang F, Zhang Z. Advances in the study of the diagnosis and treatment of Turner syndrome. *Journal of China-Japan Friendship Hospital.* 2015; 29:192-194. (in Chinese)
14. WWolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010; 12:52-55.
15. Berg JS, Powell CM. Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Oct 5;5(12):a023150. doi: 10.1101/cshperspect.a023150. PMID: 26438605; PMCID: PMC4665041.
16. Bodian DL, Klein E, Iyer RK, Wong WS, Kothiyal P, Stauffer D, Huddleston KC, Gaither AD, Rensburg I, Khromykh A, Baker RL, Maxwell GL, Vockley JG, Niederhuber JE, Solomon BD. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. *Genet Med.* 2016 Mar;18(3):221-30. doi: 10.1038/gim.2015.111. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26334177.
17. Ullrich, O., Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1930, 49(3): p. 271-276.
18. Turner, H.H., A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 1938. 23(5): p. 566-574.

19. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64:24–27.
20. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992;88:288–294.
21. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: A randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3406-3416. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL, French Collaborative Young Turner Study Group. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164:891-897.
23. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:10-25.
24. Spencer, K., Tul, N., & Nicolaides, K. H. (2000). Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenatal Diagnosis*, 20(5), 390–394
25. Non-invasive prenatal test in the diagnosis of aneuploidy 13, 18 and 21 – theoretical and practical aspects Stembalska Agnieszka¹, Łaczmńska Izabela¹, Dudarewicz Lech²
26. Chorionic Villus Sampling in cytogenetic analysis – disadvantages and advantages Gnyś-Wiercioch Agnieszka, Bloch Renata, Grolik Barbara, Hadaś Jolanta, Kania Agnieszka, Szoltyś-Szot Mariola, Sadowska Henryka
27. Zhang Q, Guo X, Tian T, Wang T, Li Q, Wang L, Liu Y, Xing Q, He L, Zhao X. Detection of Turner syndrome using X-chromosome inactivation specific differentially methylated CpG sites: A pilot study. *Clinica Chimica Acta.* 2017; 468:174-179.
28. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges Megan Allyse, Mollie A Minear, Elisa Berson, Shilpa Sridhar, Margaret Rote, Anthony Hung & Subhashini Chandrasekharan

29. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym Opublikowano: 11/04/2022
30. Zespół Turnera – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne prof. dr hab. n. med. Aneta Gawlik Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej z Pododdziałem Zaburzeń Rozwoju Płci, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
31. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al.; International Turner Syndrome Consensus Group. 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(3):G1-70
32. Bettendorf M, Inta IM, Doerr HG, Hauffa BP, Mehls O, Ranke MB. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(5):356-62. doi: 10.1159/000356045. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24217296.
33. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, Deal C, Drop SL, Rappold G, Cutler GB Jr. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: Results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1383-1392.
34. Ari M, et al. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and bodycomposition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4302–5.
35. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(1):41–52.
36. Bannink E.M., Raat H., Mulder P.G. et al.; Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome; *J. Pediatr.* 2006;148, 95-101
37. Kanaka-Gantenbein C.; Hormone replacement treatment in Turner syndrome; *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2006;3 Suppl 1, 214-218
38. Ma Y, Xu Z. Advances in the diagnosis and treatment of Turner syndrome. *Chin J Postgrad Med.* 2013; 36:72-75. (in Chinese)