

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Turner-szindrómás betegek genetikai hátterének elemzése: kariotípus-fenotípus asszociációk és terhességi szövődmények vizsgálata

Dr. Vida Beáta

Témavezető: Dr. Deli Tamás



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

**Turner-szindrómás betegek genetikai hátterének elemzése: kariotípus-fenotípus
asszociációk és terhességi szövődmények vizsgálata**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Vida Beáta

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Deli Tamás, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Szücs Nikolette PhD
Dr. Bodor Miklós PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szücs Gabriella PhD, MTA doktora
tagok: Dr. Szücs Nikolette PhD
Dr. Bodor Miklós PhD
Dr. Erdei Annamária PhD
Dr. Keresztúri Attila PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet tanterme
2025 . augusztus 27. 13:00

Bevezetés

A korai petefészek elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) a korábbi felmérések alapján a nők 1-2 %-át, de a legfrissebb nemzetközi kutatások szerint még ennél is jóval többeket, a nők 3-4 %-át érintő, hipergonadotróp hipogonadizmus képében megnyilvánuló betegség. A korai, 40 éves életkor előtti menopauzális tünetegyüttesel és a petefészek rezerv kapacitásának folyamatos csökkenésével, majd a petefészek működésének leállásával definiálható. Patofiziológiáját tekintve a genetikai okok kifejezett jelentőséggel bírnak: számos olyan kromoszóma rendellenesség és génmutáció ismert, mely POI-t idézhet elő.

E genetikai eltérések felismerése elengedhetetlen, hiszen a petefészekműködés befolyása mellett egyéb változatos tünetek, szervi eltérések, társbetegségek létrejöttét okozhatják, így a pontos genetikai háttér felderítése javíthatja a társuló kórállapotok felismerését és az érintett egyének számára célzott terápia biztosítása szempontjából is kulcsfontosságú lehet.

Korai petefészek elégtelenséget előidéző kromoszomális eltérés például az FMR1 gén premutációja, mely a CGG trinukleotid ismétlődés expanziója révén jön létre, és fragilis X szindróma kialakulásához vezet. Hordozói státusz esetén a POI közel 20 %-os kialakulási esélyével kell számolni, így primer vagy szekunder amenorrhoea miatti kivizsgálás esetén fontos kizárni lehetőségét.

Egyéb genetikai mutációk, például a BMP15, LHR, FSHR, INHA, FOXL2 és több más gént érintő mutációk valamint a POI fennállása közötti kapcsolat szintén vizsgálatok tárgyát képezi, bár arányuk egyéb genetikai eltérésekhez képest kisebb.

A Turner-szindróma (TS) a leggyakoribb, genetikai eredetű korai petefészek elégtelenség háttérében álló kórkép, minden 2500 szülésből 1 újszülöttet érintve. Az X kromoszómán lévő pszeudoautoszomális gének haploinsufficiencia révén inaktiválódnak, mely miatt az érintett gének expressziója lényegesen csökken, az általuk termelt fehérjék funkciója többségében kiesik. A következményesen kialakuló változatos megjelenésű szindróma részben diverz társbetegség-spektrumáról ismert, amik főként nőgyógyászati, kardiológiai, endokrinológiai betegségek formájában nyilvánulnak meg. Számos kariotípus fenotípusosan TS fennállását idézheti elő: a klasszikus 45,X kariotípuson túl mozaicizmus által kialakuló egyéb kariotípusok (például 45,X/46,XX), továbbá strukturális eltérések (például Xq izokromoszóma, X ringkromoszóma), deléciók (például 46,Xdel(X)), vagy Y kromoszómát tartalmazó mozaik eltérések jöhetnek létre (például 45,X/46,XY). Mivel a társbetegségek többsége tartós egészségkárosodást idézhet elő, így a korai diagnózis segíthet az időben történő intervenció lépések elvégzésében, a betegségek kimenetelének és az életminőség javításában.

Egy olyan individualizált multidiszciplináris szemlélet alkalmazása szükséges a Turner-szindrómás betegek gondozása során, mely képes megküzdeni az annak komplexitása és változatos társbetegség-spektruma adta kihívásokkal, miközben képes mind a fizikális, mind a mentális egészségügyi szükségleteket összefogni.

Mint több ismert betegség esetében, a Turner-szindróma kialakulására is jellemző az a multiplex genetikai és epigenetikai variabilitás, mely a betegség sokszínű megjelenéséért felelős. A DNS hipometiláció, poszttranszlációs módosulások, vagy mikroRNS-ek által létrehozott epigenetikai változások kifejeződése bizonyítottan befolyásolja a kognitív funkciót, a kardiovaszkuláris rendszert, vagy metabolikus folyamatokat TS fennállása esetén. Genetikai szinten a betegség kialakulásáról szóló elméletek közül a haploinsufficiencia jelensége tűnik a legvalószínűbbnek, mely szerepet játszik a kromoszomális eltérések következményeképp fenotípusosan megnyilvánuló tünetekben. Egy másik teória szerint bizonyos imprinting folyamatok epigenetikai hatása is szerepet játszhat a kromoszomális alterációk kialakulásában. A második nemi kromoszóma kiesése következményeképpen alapvetően megváltozik a génexpresszió epigenetikai regulációja, mely DNS-metilációs folyamatokban, egyes gének downregulációjában nyilvánul meg, nagyobb arányban autoszomális géneket érintve.

A Turner-szindrómás betegek körében a klasszikus 45,X kariotípus hosszú ideig domináló jelenlétét az elmúlt években egyéb kariotípusok váltották fel, és kerültek kutatások fókuszába, hiszen több eredmény is alátámasztotta azt a feltételezést, miszerint a klasszikus és nem klasszikus kariotípusok közötti különbségek milyen gazdag tünet-, és társbetegség-spektrumban nyilvánulhatnak meg. Azonban a legnagyobb esetet számláló kariotípus továbbra is a klasszikus, 45,X, esetében az egyik nemi kromoszóma teljes vagy részleges hiánya látható. Mozaicizmus esetén ugyanazon egyedben két vagy több, eltérő kromoszomális összetételű sejtvonal is megtalálható, így TS esetekben a mozaikosság révén további kariotípus-variációk jöhetnek létre, mely különféle fenotípus-asszociációkat eredményezhet. Mindez arra ösztökélte a klinikusokat, hogy a hagyományokkal szakítva teljesen megváltoztassák a szűrési és kezelési stratégiákat. A legmarkánsabb fenotípusbeli eltérések klasszikus kariotípus esetén láthatóak, míg mozaicizmus vagy strukturális anomáliák (ringkromoszóma, izokromoszóma, deléción) általában enyhébb manifesztációt eredményeznek. Az Y kromoszóma jelenléte egyes kariotípusokban, függetlenül a mozaicizmus jelenlététől, olyan malignus betegségek, mint a gonadoblasztóma megnövekedett kockázatával társulhat, mely rizikócsökkentő elektív műtétet indokolhat.

A specifikus fenotípus jellemzők mellett, mint az alacsonynövés, a megkésett pubertás, epicanthus, lapos arcprofil, gótikus szájpad, alacsonyan ülő fülek, pterygium, pajzs alakú mellkas, távolülő emlőbimbók, mikrognathia vagy pigmentált anyajegyek mellett a

kardiovaszkuláris, nőgyógyászati, endokrin, gasztroenterológiai, neuropszichiátriai és autoimmun betegségek átlagpopulációhoz képest megnövekedett prevalenciája látható a TS-betegeknél, ezért ezeket az eltéréseket célzottan kell keresni, majd a lehető leghamarabb diagnosztizálni, kezelni, és utánkövetni, megcélözva a lehető legjobb életminőség elérését. A nemzetközi adatok alapján nemcsak a felsorolt fenotípusos jellegzetességek, de a társbetegségek jelenléte is eltérhet a genetikai háttér függvényében, mely függ az adott kariotípustól, illetve a mozaicizmus fennállásától.

A kardiovaszkuláris szövődmények talán a leggyakoribb malformációk, közülük is a magas vérnyomás, tachycardia, aorta-szűkület, mitrális prolapsus, tricuspidalis billentyű elégtelenség, pitvari septum defektus, coarctatio aortae, ductus arteriosus, aorta insufficiencia a legismertebb. A dokumentált kariotípus-fenotípus asszociációk arra utalnak, hogy a fenotípust az X kromoszóma génjei által kódolt fehérjék expressziója és mennyisége jelentős mértékben befolyásolja, így a haploinsufficiencia fennállása, további epigenetikai folyamatok, vagy mozaicizmus jelenléte jelentős hatással van a végső fenotípusra. A legismertebb kariotípus a klasszikus 45,X, melyhez markáns eltérések kapcsolódnak, azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egyéb kariotípusok széles spektruma esetén szintén bizonyos fenotípusos jegyek, és komorbiditások kialakulását látjuk, sőt, akár egyes makroszkópos eltérések a vártnál nagyobb arányban is jelen lehetnek. Az eddigi eredmények alapján, mozaicizmus vagy egyéb kromoszóma rendellenesség okozta TS esetén a fenotípus jellemzők és komorbiditások eltérő arányban lehetnek jelen, mely akár kariotípustól függően más-más szűrési stratégia alkalmazását teheti szükségessé.

A TS betegek hosszú távú gondozása során speciális odafigyelést igénylő lépés a gyermekkori ellátásról a felnőttkori ellátásra való áttérés megszervezése, hiszen a legtöbb obszervációs tanulmány szerint a betegek jelentős része eltűnik az ellátási rendszerből, legtöbbször éppen ebben az átmeneti időszakban. Egyes társbetegségek súlyosbodásáért a hiányos vagy rendszertelenné váló utánkövetés, a diagnosztikai vagy szűrővizsgálatok elmaradása okolható. Fontos, hogy legalább a nagyobb prevalenciájú betegségek szerepe hangsúlyos legyen a gondozás során, hisz e páciensek követése alapvetően is nehézségét okoz a sokrétű társbetegség-spektrum miatt. Talán a legkritikusabb a szív- és érrendszeri anomáliák kezelése, mivel a magas vérnyomás, tachycardia vagy veleszületett rendellenességek, mint a billentyű elégtelenségek vagy a coarctatio aortae emelkedett előfordulása jellemzi ezt a betegpopulációt. Ezek, főleg nem megfelelő gondozás esetén, súlyos szövődményekhez vezethetnek, mely kedvezőtlen, emelkedett mortalitási adatokat eredményezhet. A kardiovaszkuláris eltéréseken túl fontos kiemelni a Turner-szindróma, valamint az autoimmunitás jelenléte közötti szoros kapcsolatot, mely számos endokrinológiai és

metabolikus rendellenesség formájában tud megnyilvánulni. Az esetek jelentős részében pajzsmirigy eredetű betegségek, mint hypothyreosis vagy Hashimoto-thyroiditis, továbbá cukorbetegség, túlsúly, cöliákia vagy metabolikus szindróma lehet jelen, melyek komplex hatása kifejezetten negatív hatást gyakorolhat az egyén általános egészségi állapotára, akárcsak a POI okozta ösztrogénhiány miatt létrejövő osteoporosis. Emellett az időben megkezdett ösztrogénpótló terápia nemcsak a pubertáskori folyamatokra, a másodlagos nemi jellegek kialakulására gyakorol pozitív hatást, de maga az uterus fejlődésben is fontos szerepet játszik. A mentális egészség szerepe, neuropszichiátriai eltérések szintén kiemelkedő jelentőségűek a Turner-szindrómás betegek körében, hisz az átlagpopulációhoz képest magasabb arányban lehet jelen a szorongás, depresszió, vagy a tanulási problémák aránya. A multidiszciplináris megközelítés elengedhetetlen a betegség által jelentett sokféle kihívás kezeléséhez, biztosítva ezzel azt, hogy a betegek hatékony ellátásban részesüljenek.

Szülészeti-nőgyógyászati aspektusát tekintve, a POI miatt jelentős részben domináló primer vagy szekunder amenorrhoea és infertilitás jellemzi a TS pácienseket, azonban kariotípusbeli eltérések, mozaicizmus esetén ez a dominancia különbségeket mutathat. A diagnózis kései felállítása vagy a nem megfelelő gondozás miatt a TS páciensek életminőségében fokozatos negatív irányú változás következhet be, nem beszélve arról, hogy fertilis korban alapvetően is kedvezőtlen reprodukciós esélyekkel indulnak.

Bár spontán pubertás csak a páciensek 5-10%-ánál következik be, új megoldást az asszisztált reprodukciós technikák (ART) fejlődése, elsősorban a petesejt-donáció kínált. Függetlenül a fogantatás módjától, már prekonceptcionálisan multidiszciplináris szemlélet szükséges a páciensek megfelelő kivizsgálásához, felkészítéséhez és gondozásához, melyet a várandósság során folyamatos kardiológiai, endokrinológiai, genetikai, gyermekgyógyászati és szülészeti ellátás követ. Tekintve, hogy a TS páciensek várandóssága magas rizikójú csoportba sorolandó, annak gondozása leginkább terciér intézményben, központosított szülészeti és újszülött ellátás mellett javallott, hiszen szintén irodalmi adatok alapján bizonyított a vetélés, preeclampsia, koraszülés, halvaszülés és a magzati növekedési retardáció gyakoribb volta. Ugyancsak itt biztosított legkönnyebben az említett együttműködés a társszamákkal. Habár a teherbe esés esélye az átlagpopulációhoz képest alacsonyabb, már TS páciensek esetében is folyamatosan bővülő ismeretekkel rendelkezünk fertilitási tulajdonságaikat, eredményeiket tekintve, ám még így is létezik több olyan megválaszolatlan kérdés, mely a szindróma okozta eltérések megértésére keres választ. Ilyen az intrauterin növekedési retardáció oki tényezőinek megértése, vagy a TS betegek terhességeinek hosszú távú kimenetele az utódok kariotípusának függvényében.

Célkitűzések

1. Kutatásunk során célként tűztük ki, hogy részletes adatbázist hozzunk létre harmadik progresszivitási szintű egyetemi klinikánk gyermekgyógyászati és nőgyógyászati endokrinológiai ellátása keretében gondozott Turner-szindrómás páciensekről.

2. Azért, hogy a követési stratégiát egyénre tudjuk szabni, összefüggéseket kerestünk a diagnózis felállításakor betöltött életkor és az egyes specifikus kariotípusok (Iso(Xq), Ring(X)), vagy kariotípus-alcsoportok (klasszikus, nem klasszikus, mozaik, nem mozaik), valamint a Turner-szindróma fenotípus jellemzői és a társbetegségei között.

3. Kutatásunk másik célja a betegpopulációnkban regisztrált TS páciensek várandósságának elemzése volt az újszülöttek rövid és hosszú távú kimenetelének egyidejű vizsgálatával.

Módszerek

A disszertáció alapját egy részletes, retrospektív adatelemzés adta, melyet etikai engedély birtokában végeztünk el (etikai jóváhagyás: DE RKEB/IKEB 5953-2022). A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2009. január 1. és 2023. január 1. között Turner-szindrómával diagnosztizált és kezelt 75 páciens adatait gyűjtöttük össze, orvosi adatbázisainkat használva segítségül. A kórházi kórlapokból, valamint a helyi (Med Solution, UDMed) és a magyarországi országos (EESZT-Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér) elektronikus orvosi adatbázisokból összegyűjtött, nőgyógyászati, gyermekgyógyászati, neonatológiai, endokrinológiai, kardiológiai, belgyógyászati, urológiai, pszichiátriai, fül-orr-gégészeti, szemészeti, neurológiai, bőrgyógyászati és genetikai konzultációk, képalkotó eljárások és laboratóriumi eredmények fekvő- és járóbeteg-adatait rendszereztük.

Minden, az adott időszakban diagnosztizált és nyomon követett páciens bevonásra került, adataik anonimizálásával. Továbbá, vizsgáltuk az ebben az időszakban várandós TS-páciensek rövid- és hosszútávú szülészeti és neonatológiai kimenetelét is, így 4 páciens esetében összesen 10 terhesség kimenetelét dolgoztuk fel. Az újszülötteket terhességi kor szerint csoportosítottuk: az extrém koraszülöttek a 28. terhességi hét előtt születtek, a koraszülöttek a 28. hét és a 36. hét és 6 nap közötti terhesség héten, míg terminus közelben a 37. hét és a 38. hét és 6 nap közötti terhességi héten jöttek a világra. A terhesség alatt minden páciens a hazai irányelveknek megfelelő hivatalos rutin terhesgondozásban részesült Turner-szindrómára specifikus kiegészítő lépésekkel, multidiszciplináris felügyelet mellett. Míg egy páciensnél petesejtdonációval és asszisztált reprodukciós módszerrel, addig három páciensnél spontán fogantatás volt tapasztalható, ezen terhességek során második trimeszterbeli genetikai tanácsadást követően amniocentézist végeztek a magzat kariotípusának meghatározására.

A gondozásba vett páciensek esetében a diagnózist minden esetben kariotipizálással erősítették meg a perifériás limfociták felhasználásával. Ezt követően minden TS-betegnél elvégeztük a társbetegségek szűrését a helyi protokolloknak megfelelően, mely a Nemzetközi Turner-szindróma Konszenzuscsoport 2017-ben közzétett ajánlásait követi.

Negyvenöt betegspecifikus változót értékeltünk és kategorizáltunk (fenotípus jellemzők különös tekintettel a TS specifikus tulajdonságokra, növekedési zavar, nőgyógyászati, kardiológiai, endokrinológiai, gasztroenterológiai betegségek jelenléte, valamint az érzékszerveket, mentális egészséget és a veséket érintő betegségek jelenléte). Az alapjellelmzőket és a TS specifikus fenotípus jellemzőit, valamint a vitális paramétereket a diagnózis felállításakor végzett fizikális vizsgálat során jegyeztük fel. A TS megerősítését követően echokardiográfiát, hasi ultrahangot, audiometriát, szemészeti vizsgálatot, és laborvizsgálatokat (TSH, fT4 vizsgálattal pajzsmirigy funkció, anti-TPO vizsgálattal a pajzsmirigy autoimmunitás szűrése, HbA1c vizsgálattal a cukorbetegség szűrése, és anti-tTG vizsgálattal cöliákia szűrése) végeztük. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a vizsgálatokat 1-5 évente megismételtük, a vizsgálatok gyakorisága a vizsgált betegségtől és az első vizsgálatok eredményeitől függött. A nemi szerveket nőgyógyászati vizsgálattal és lehetőség szerint ultrahangvizsgálattal értékeltük, a kóros leletekben csikgonád, alulfejlett/hipoplasztikus méh, atrófiás/vékony endometrium került leírásra. Pszichiátriai vizsgálatot csak akkor végeztünk, ha mentális zavarra jellemző tünetek jelentkeztek. Az elhízás kategóriáját >30 kg/m² BMI-nél határoztuk meg. Alacsonynövés esetén a testmagasság a korszpecifikus növekedési ütem 3 percentil alá esett, ilyen esetben rekombináns növekedési hormon (rGH) kezelést ajánlottunk fel.

Ha az elsődleges kariotipizálás megszületés után történt, a kariotipizálást perifériás limfocitákból végezték. Ezzel ellentétben a terhesség alatt végzett magzati citogenetikai vizsgálatot magzatvíz mintavétel segítségével végezték, és a születés után perifériás vérből származó limfocitákból végzett vizsgálattal erősítették meg a diagnózist. Egy páciensnél in vitro megtermékenyítés történt egy külföldi kórházban Európában, ahol a páciens nővérenek petesejtjét termékenyítették meg és ültették be, előzetes citológiai vizsgálatot követően.

A minták kiértékelése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Citogenetikai Laboratóriumában történt. A prenatális diagnosztika hosszútávú sejt kultúra tenyésztése alapján valósult meg: a magzati kariotípus meghatározása mellett további citogenetikai vagy molekuláris elemzésre is alkalmas volt a vizsgálat, valamint a mozaik esetek kiszűrését is lehetővé tette. Sürgős eredmény igénye esetén mind a chorionboholy, mind a magzatvíz mintákat megvizsgálták, elsősorban a gyors diagnózis érdekében, másodrészt pedig a hosszútávú sejtenyésztés értékelése céljából. Rövid sejtenyésztés után (72 óra) a

kromoszómaállomány további elemzése 50-100 sejt alapján történt, a kisebb strukturális kromoszóma rendellenességeket fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) technikával lehetett vizsgálni, mely alkalmas volt a mikrodeléciók vizsgálatára is. Felnőtt betegpopulációnk esetében a citogenetikai vizsgálat hasonlóan a postnatális értékeléshez, perifériás limfociták vizsgálata által történt meg. Legalább 30 limfocita felhasználása mellett történt a kariotipizálás, nem egyértelmű eredmény vagy mozaicizmus gyanúja esetén FISH vizsgálatot is végeztek az eredmény megerősítésére. Minden kariotipizálás G-banding technikával történt, a festéshez Giemsa festéket használtak az egyes sávok felbontásának javítása érdekében, és a minták elemzése tripszinnel történő fehérjeemésztést követően fénymikroszkóppal 1000x-es nagyításban történt.

A várandós páciensek közül egy esetben (későbbiekben az ún. *I. beteg*) a méhlepényt és a köldökzsinórt rutin szövettani vizsgálat alá vetettük. Az elvégzett császármetszés során a beteg hozzájárulásával szövettani mintát vettünk az egyik anyai petefészekből, majd ezen a mintán a rutin szövettani értékelést hematoxin és eozin (H&E) festéssel és X-kromoszóma centroméra-specifikus fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) végeztük el.

A fluoreszcens in situ hibridizációt (FISH) MetaSystems CEP X Orange Probe segítségével végeztük a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetének helyi protokollja szerint. A formalinnal fixált, paraffinba ágyazott tárgylemezeket a FISH-próbának megfelelő keverékkel előkezeltük, szárítottuk, majd fedőlemezzel fedtük le. Miután a tárgylemezt 2 percig 75 °C-on denaturáltuk, 37 °C-on egy éjszakán át nedves kabinban inkubáltuk, majd a pH és a hőmérséklet fenntartása mellett poszthibridizációs mosás történt. Az utófestést 10 mikroliter 4',6-diamidino-2-fenilindollal (DAPI) végeztük 10 percig. A tárgylemezeket -20 °C-on, sötétben tároltuk a kiértékelésig. A hibridizációs jeleket különböző hullámhosszú gerjesztő és emissziós szűrőkkel felszerelt fluoreszcens lézermikroszkóp segítségével számoltuk meg, amely lehetővé tette a kék sejtmag és az X kromoszóma centromer régió vörös hibridizációs jelének láthatóvá tételét. A fluoreszcens in situ hibridizáció mikroszkópos kiértékelését 50 petefészek sejt (80% stromasejt és 20% follikuláris sejtek) esetében végeztük el.

Meghatároztuk az egyes kariotípusok előfordulási gyakoriságát a kohorszban (%), illetve a diagnózis fellállításának életkori megoszlását. Az egyes kariotípusok szerepének elemzése érdekében összehasonlítást végeztünk a klasszikus 45,X kariotípussal rendelkezők és más kariotípusok között; az összes mozaik és nem mozaik kariotípus között; az Xq izokromoszóma vagy az X ringkromoszóma, mint kromoszómaeltérések esetében. Mivel feltételeztük, hogy a korai, menarche előtti valamint a kései, menarche utáni diagnosztizálás esetén a TS specifikus tulajdonságok, társbetegségek tekintetében eltérések láthatóak, ezt a két csoportot is összehasonlítottuk.

A statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 verziójú szoftverrel (IBM Corp., Armonk, NY) végeztük. A folytonos változók esetében Komogorov-Smirnov-tesztet használtunk az eloszlás normalitásának ellenőrzésére, a Levene-tesztet pedig a varianciák egyenlőségének megállapítására. A parametrikus változók esetében a független mintás t-próbát az átlagok egyenlőségének összehasonlítására, a Pearson-féle korrelációt pedig az összefüggés mértékének meghatározására használtuk. A nem parametrikus változók esetében Spearman-féle korrelációt használtunk, és Mann-Whitney U-tesztet az átlagok összehasonlításához. A nominális változókat a Chi-négyzet próba vagy a Fisher-féle egzakt teszt segítségével hasonlítottuk össze. Logisztikus regressziót használtunk az esélyhányadosok és az összefüggés erősségének meghatározására a bináris kimenetek esetében. A $< 0,05$ p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az eredményeket átlag \pm SD, medián, vagy esélyhányados (OR) és 95%-os konfidenciaintervallum (CI) formájában adtuk meg.

Eredmények

Kutatásunk során 75 páciens adatait vizsgáltuk, a leghangsúlyosabb beválogatási kritérium az elérhető kariotipizálás eredménye volt, mely alapján a TS diagnózis is megállapítást nyert. Erre a legtöbb páciens esetében gyermek- vagy serdülőkorban került sor: 44 (58%) esetben 12 éves kor alatt, míg 26 esetben (35%) 12-18 év között került sor a diagnózis felállítására, és csak 5 esetben (7%) diagnosztizálták a betegséget 18 éves kor felett.

A diagnózis felállításkor regisztrált átlagos életkor 9,6 év volt. Bár a páciensek diagnóziskori életkora 0 és 22 év között fluktuált, 2 csúcspont volt látható az adatokban, ahol 8-8 beteg (10,7-10,7%) esetében a diagnózis felállításra került. Az egyik csúcspont rövidebbel a születés után volt látható a csecsemők 1 éves korában, a másik csúcspont pedig a várható első menstruáció időpontjában, 12 éves korban volt.

Mivel több vizsgált társbetegség manifesztációja így azok utánkövetése függ az egyéni obszervációs időszak hosszától és annak befejeztének időpontjától, így a kapott eredményeket az obszervációs időszak medián értéke alapján vizsgáltuk, mely esetünkben 14 év volt. Betegpopulációnkban a diagnózis felállítását tekintve a medián életkor 10 év volt, az elvégzett vizsgálataink idején a medián életkor 24 év volt.

Az utánkövetett 75 eset citogenetikai vizsgálata 13 különböző kariotípust mutatott ki. Ebből 6 regisztrált kariotípus esetében ún. nem mozaik, míg 7 kariotípus esetében ún. mozaik alcsoportokat képeztünk. Negyvenhét páciens (62,7%) a 6 nem mozaik típus valamelyikébe, míg 28 eset (37,3%) a 7 különböző mozaik kariotípus alcsoportjába tartozott. Nem meglepő módon a leggyakoribb kariotípus a klasszikus 45,X volt, de szintén magas arányban volt jelen a 45,X/46,XX mozaik kariotípus. A ritka variációk mellett 7-7 esetben (9,3-9,3%) volt jelen Xq

izokromoszóma [i(Xq)] és X ringkromoszóma [r(X)]. Az összes eset 66,7%-ban számbeli, további 13,3%-ban strukturális eltérések voltak láthatóak, a maradék 20%-ban a számbeli és strukturális eltérések kombinációját tapasztaltuk.

Az alacsonynövést és a pterygium colli előfordulását tekintve épp a szignifikanciaszint feletti, de tendenciaszintű eltéréseket kaptunk: a mozaik és nem mozaik eseteket összehasonlítva az alacsonynövést 89% vs. 71% százalékban fordult elő (OR 0,30, $p=0.055$) a két csoportban, míg pterygium colli esetében 29% vs. 10% százalékban tapasztaltuk előfordulását (OR 0,28, $p=0.06$). Hypertrichosis tulajdonképpen csak a nem mozaik csoportban fordult elő (27,7% vs. 0%). A társbetegségeket tekintve, a mozaik csoportban kiemelkedő arányban, négyszer gyakrabban diagnosztizáltak mitralis prolapsust a nem mozaik csoporthoz képest (21,4% vs. 6,4%, OR: 4,0). A 45,X/46,XX mozaik kariotípust ($n=12$) összehasonlítva az összes többi kariotípus esetén tapasztalt eredményekkel, a magas vérnyomás szintén kiemelkedő arányban volt jelen, mely különbség szignifikánsnak adódott (3/9 eset, 33,3% vs. 4/66 eset, 6,1%, OR 7,75, 95% CI 1,39-43,08, $p=0,019$; a táblázatban nem látható).

Más kariotípusokkal összehasonlítva a klasszikus 45,X kariotípussal rendelkező páciensek eredményeit, minimum tendenciaszintű eltérés, de többségében szignifikáns eltérés volt látható: az alacsonynövést előfordulása 91% vs. 75% volt (OR 3,56, 95% CI 0,89-14,17, $p=0,072$), hypertrichosis esetén 28% vs. 7% előfordulási arányt tapasztaltunk (OR 4,9, 95% CI 1,23-19,72, $p=0,02$), míg pterygium colli esetén ezt 34% vs. 12% arányban regisztráltuk (OR 3,65, 95% CI 1,13-11,74, $p=0,03$). Kóros kismencedei ultrahang eredményt, mely során többek között csíkgonád jelenlétét regisztráltuk, 60% vs. 40% arányban fordult elő (OR 2,25 95% CI 0,89-5,68, $p=0,086$), azonban ebben az esetben a különbség nem volt szignifikáns. Egyebekben, a társbetegségek előfordulása tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Bár klinikailag nem releváns eltérés, de statisztikailag szignifikáns különbség adódott a két vizsgált csoport életkorában, és ennek következtében a magasságban és a testsúlyban, a 45,X kariotípussal rendelkező páciensek esetében eredményeink alapján átlagosan 0,7 évvel később történt meg a diagnózis felállítása.

Az egyik legnagyobb számban betegpopulációnkban tapasztalt kariotípus, az Xq izokromoszóma más egyéb kariotípusokkal való összehasonlítását is elvégeztük, mely során cöliákiával való korrelációját tapasztaltuk: előfordulását tekintve az 28% vs. 3%-ban volt látható, mely különbség statisztikailag szignifikánsnak adódott (OR 13,2, 95% CI 1,5-114,5, $p=0,019$). Azonban az Xq izokromoszómát tartalmazó kariotípust a 45,X kariotípussal összehasonlítva, nem találtunk szignifikáns fenotípusos különbséget.

Szintén a gyakoribb kariotípusok közé tartozott az X ringkromoszóma [r(X)], melyet összehasonlítottuk a további kariotípusokkal, azonban a vizsgált paraméterek tekintetében nem

volt kimutatható szignifikáns különbség. Az X ringkromozómát hordozó csoportban az alacsonynövés kisebb arányban fordult elő (57% vs. 85%), gyenge, tendenciaszintű korreláció volt látható (OR 0,23, 95% CI 0,045-1,186, $p=0,079$).

A <12 éves életkorban történő diagnózis esetén tapasztalt kezdeti magasság és testsúly értékeket összehasonlítva azokkal az esetekkel, ahol a diagnózis felállítása ≥ 12 éves korban történt, egyértelmű különbségek voltak láthatóak. A BMI értékekben tendenciaszintű eltérés volt látható, későbbi diagnózis esetén magasabb BMI értékeket regisztráltunk (23,4 vs. 26,2 kg/m², $p=0,066$). Fiatalabb korban történt diagnózis esetén a specifikus TS jellemzők magasabb előfordulási arányát tapasztaltuk: alacsonynövés 91% vs. 71%, arányban (OR 4,09), GH-terápia alkalmazása 88% vs. 61% arányban volt látható (OR 4,93), míg alulfejlett emlők és távol ülő emlőbimbók 77% vs. 42% (OR 4,71), lenőtt hajvonal vagy lapos arcprofil 71% vs. 42% (OR 3,30), alacsonyan ülő és elálló fülek 64% vs. 39% arányban (OR 2,52) voltak jelen. A korai diagnózis csoportjában ritkábban fordult elő magas vérnyomás (2% vs. 19%, OR 0,10), de mitrális prolapsusról gyakrabban számoltak be (18% vs. 3%, OR 6,67). Külön említendő a hepatosplenomegalia alacsonyabb arányú előfordulása korai diagnózis esetén (4% vs. 32%, OR 0,10), valamint az, hogy abban a három esetben, ahol epilepsziát diagnosztizáltak, a diagnózis 12 éves kor alatt került felállításra (7% vs. 0%).

Betegpopulációnk általános fenotípus jellemzői és társbetegségei vizsgálatán túl egyéb paramétereket tanulmányoztunk, kifejezett hangsúlyt fektettünk a betegek szülészeti-nőgyógyászati és fertilitási adataira. Tizenkét páciens esetében (a betegcsoport 16%-ban) volt megfigyelhető spontán menarche, ebből három páciensnél tapasztaltunk spontán teherbeesést, egy páciensnél petesejt-donációval végzett in vitro megtermékenyítés történt. Összesen 10 terhességet azonosítottunk, amelyekből 7 élveszületés (7/10 70%), 2 I. trimeszterben lezajló spontán vetélés (2/10, 20%) és 1 művi terhességmegszakítás (1/10, 10%) következett be, 4 TS páciensnél (4/75, 5,3%). A betegek kariotípusát tekintve, két esetben klasszikus 45,X, a másik két esetben 45,X/46,XX mozaik kariotípust tapasztaltunk. Az anyai diagnózist tekintve, egy betegnél <12 éves életkorban, három betegnél ≥ 12 éves életkorban, ebből két betegnél a menarche várható időpontja körül, a negyedik betegnél pedig késő serdülőkorban diagnosztizálták a Turner-szindróma fennállását. Valamennyi betegnél alacsonynövés volt látható, három beteg a diagnosztizálást követően GH-terápiában részesült a korspecifikus 5 percentil alatti magasság miatt.

A leggyakoribb fenotípus jegyeket vizsgálva, az 1. beteg esetében az alacsonynövésen kívül nem regisztráltunk TS-hez kapcsolódó fenotípus jellemzőt, a többi esetben azonban többek között alacsonyan ülő és elálló fülek, lapos arcprofil, pterygium colli és hypertrichosis volt megfigyelhető. Az anyai társbetegségek többnyire kardiovaszkuláris rendellenességekben

nyilvánultak meg, mint magas vérnyomás, mitrális prolapsus, tachycardia, azonban súlyos strukturális szívprobléma nem fordult elő. Hypothyreosis, benignus frontális haemangioma és jóindulatú emlődaganat, mint egyéb betegspecifikus eltérés volt még jelen, melyek mindegyike már preconcepcionálisan ismert és megfelelően utánkövetett volt.

A várandósgondozás a hazai irányelveknek megfelelően történt, multidiszciplináris szemlélet mellett, beleértve a szülészeti, genetikai, endokrinológiai és kardiológiai vizsgálatokat. Azokban az esetekben, ahol spontán teherbeesés következett be, a genetikai tanácsadást követően második trimeszterben amniocentézist végeztek a magzati kariotípus meghatározására. Az egyik betegnél in vitro megtermékenyítésre került sor, ahol a beteg testvérétől származó petesejttel in vitro megtermékenyítés történt, és a beültetés előtti genetikai vizsgálat (PGT-A) 46,XY kariotípust mutatott ki.

Az *1. beteg* szülészeti anamnézisének tekintve két terhesség ismert, mindkét terhesség spontán fogant, melyből egy terminusközeli szülés és egy művi terhességmegszakítás volt. Terhesgondozása intrauterin növekedési retardáció (IUGR) és oligohydramnion miatt főként a III. trimeszterben a DE KK Szülészeti Klinika Terhespatológiai osztályon osztályos obszerváció mellett zajlott. Terhessége 37. hetében elektív császármetszést végeztünk, valamint placentarészlet és köldökzsinór minta szövettani vizsgálatát, és anyai petefészek biopszia szövettani és fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vizsgálatát végeztük el. A szövettani vizsgálat élettani placenta és köldökzsinór szerkezetet igazolt, míg az anyai petefészek minta gazdag strómaszerkezettel bírt, (50% stróma, 50% normál petefészekszövet), valamint néhány sporadikus primordiális tüsző is azonosítható volt. A FISH vizsgálat megerősítette a petefészeksejtekben lévő mozaicizmust. A stróma sejtek 13,2%-a 1 hibridizációs jelet, 6,8%-a pedig 2 hibridizációs jelet mutatott az X-kromoszóma centromer-specifikus FISH vizsgálat során. Az oocyták vizsgálatához azok alacsony száma, valamint morfológiailag nehéz azonosíthatósága miatt a minta nem volt kellően informatív.

A *2. beteg* esetében petesejtdonációval IVF fogant terhessége 39. hetében került sor elektív császármetszésre, azonban ennek indikációját instabil fekvés adta. Magzati distressz, intrauterin növekedési retardáció, vagy oligohydramnion nem került leírásra a várandósság során, az újszülött születési súlya a terhességi kornak megfelelő volt.

A *3. beteg* szülészeti anamnézisében két terhesség szerepel, mindkét gyermek esetén a klasszikus 45,X kariotípus ismert, melyek már a várandósság során elvégzett citogenetikai vizsgálat során felismerésre kerültek. Első terhessége 38. hetében történt császármetszés IUGR és magzati distressz miatt. Második terhessége során extrém koraszülés következett be: a páciens terhessége 24. hetében jelentkezett a DE KK Szülészeti Klinikáján magzatmozgások hiánya miatt. A felvételi vizsgálat során súlyos IUGR és oligohydramnion volt látható. A

páciens szteroid-profilaxisban részesült, de nem sokkal a szülészobára való felvételt követően a CTG regisztrátumon súlyos fokú magzati szívhangalteratio volt látható, mely miatt sürgősségi császármetszést végeztünk. A beavatkozás során egy 300 grammos, extrém koraszülött született, így obszervációja újszülött intenzív osztályon (NICU) folytatódott. A protokoll szerinti neonatológiai ellátásnak köszönhetően általános állapota jelentős javulást mutatott, így néhány hónappal a születést követően hazabocsájtották.

A 4. beteg esetében összesen öt terhesség ismert, melyből két I. trimeszterbeli spontán vetélés, valamint egy kora- és két terminusközeli szülés volt. A 36. terhességi héten elvégzett sürgős császármetszés indikációját az ismert súlyos fokú IUGR és oligohidramnion mellett a CTG regisztrátumon látott súlyos magzati szívhangalteratio képezte.

A 3. beteg 1. terhességének kivételével az egyes terhességek III. trimeszterbeli obszervációja a DE KK Szülészeti Klinika Terhespatológiai osztályán, majd a DE KK Szülészeti Klinika Szülészobáján zajlott. Az obszervációs időszak alatt rutin ultrahang, Doppler ultrahang, non stressz teszt/NST és biofizikális profil (BPP) vizsgálata történt meg. Minden terhesség esetében bizonyos súlyossági fokú IUGR, valamint oligohidramnion került leírásra, a magzati distressz az obszerváció egy bizonyos pontján szinte minden esetben megfigyelhető volt, így minden esetben császármetszést végeztünk. A 3. beteg esetében, 2. terhessége során szülészobai obszervációja kezdetét követően sürgős császármetszést végeztek súlyos fokú IUGR és magzati szívhangalteratio miatt. Egy, IVF-fogant terhesség kivételével valamennyi spontán fogant terhességben a többé-kevésbé súlyos fokú IUGR mellett placenta insufficiencia egyéb jelei, például oligohidramnion és magzati distressz CTG regisztrátumon vagy Doppler ultrahangon megnyilvánuló jelei voltak láthatóak.

Az egyes esetekben elvégzett császármetszések kivétel nélkül magzati profilaktikus vagy életmentő indikáció miatt került elvégzésre. Anyai komplikációk nem fordultak elő sem a terhesség, sem a peripartum vagy a gyermekágyas időszak alatt. Ami az újszülöttkori eredményeket és a csecsemők további neurológiai fejlődését illeti, az összességében négy terhes TS-páciensünknél született hét újszülött (négy lány és három fiú) közül egy esetben ismert tartós szomatomentális retardáció miatti utógondozás. A prenatalis és preimplantációs citogenetikai vizsgálat 5 utód esetében 46,XX vagy 46,XY kariotípust igazolt, két utódnál pedig 45,X kariotípust mutatott ki. Súlyos veleszületett kardiovaszkuláris vagy egyéb rendellenesség kialakulását sem pre- vagy posztnatálisan nem észleltek, és az utódok további neurológiai fejlődése egy esetet leszámítva megfelelő volt. Speciális neonatális és neurológiai komplikációk csak a 3. páciens 2. terhességéből született utód esetében fordultak elő, mely során sürgős császármetszés során egy extrém koraszülött újszülött jött világra. Az ismertetett hosszútávú szövődmények természetükből fakadóan inkább magyarázhatóak az extrém

koraszülés okozta komplikációk hatásaként, mint a TS fennállásával, bár az utóbbi oki szerepe sem zárható ki és nyilván nehezen elkülöníthető a koraszülöttség okozta eltérésektől. A jelenleg 6 éves kislány szomatomentális retardáció miatt folyamatos utókezelésben részesül, ismert továbbá hypothyreosisa, szemészeti rendellenességek, valamint alacsonynövés fennállása. Szintén a *3. páciensnél, 1. terhességéből* született jelenleg 14 éves gyermekénél alacsonynövés, és strabismus ismert, melyek viszont TS-asszociált eltéréseknek tekinthetők.

Megbeszélés

A Turner-szindróma az egyik leggyakoribb nem öröklődő és étellel összeegyeztethető genetikai rendellenesség. A második nemi kromoszóma részleges vagy teljes kiesése miatt annak egész genomra gyakorolt negatív hatása nemcsak a mentális egészségre vagy kognitív funkciókra gyakorolhat hatást, de a szív és érrendszer fejlődésére, a növekedésre és az anyagcserére, melyek mind hozzájárulnak a TS-re jellemző fenotípus jegyek és szövődmények megjelenéséhez. Eddigi ismereteink alapján az X kromoszóma rövid kar Xp22.3 pszeudoautoszomális régiójában található SHOX gén eltérése valamint az alacsonynövés, és egyéb betegség-specifikus tünetek közötti összefüggés bizonyított. A genomszintű DNS hipometilációs és hiszton-modifikációs folyamatok okozta kromoszomális instabilitás miatt létrejövő további génterminációkat is azonosítottak, mint például ZFYVE9 gén mutációit, mely az aorta aneurysma és aorta dilatáció megnövekedett előfordulásáért felelhet, a CNR1 gén és az elhízás, vagy az IGFBP3 gén eltéréseit, mely a növekedésben azonosított szerepe miatt fontos.

Egyrészt a nemzetközi, másrészt a disszertációban ismertetett új eredmények fényében egyértelmű, hogy különbséget kell tenni a kariotípusok között, minimum a mozaikosságot figyelembe véve. Mivel mozaicizmus esetén csak a sejtek bizonyos százalékában fejeződnek ki genetikai vagy epigenetikai eltérések, ez a TS specifikus fenotípus eltérések és a társbetegségek csökkent prevalenciájában is megnyilvánul. Bár a megállapítás kézenfekvőnek tűnik, mégis, nem minden TS specifikus jellemző vagy társbetegség genetikai háttere ismert, néhány esetben ellentmondásos eredményeknek köszönhetően. Kutatásunk során mi magunk is összefüggéseket kerestünk a genetikai háttér és az egyes regisztrált jellemzők között. Vizsgálatunk különlegességét adja, hogy ezidáig TS páciensekről készített, kariotípus-fenotípus asszociációt kutató tanulmányok igen alacsony száma lelhető fel a nemzetközi irodalomban, magyar betegekre vonatkozó adatbázisról pedig nem tudunk, noha a korábbi nagy esetszámú multicentrikus vizsgálatok jelentős regionális különbségekre mutattak rá.

Betegpopulációnkban a *TS diagnózisakor betöltött életkor eloszlása* alapján jelentős különbségeket találtunk mind a gyermek-, serdülő- és felnőttkori diagnózisokat tekintve. A

diagnóziskori életkorok csúcspontjait illetően, az többségében 1 éves korban és a menarche várható időpontjában volt megfigyelhető, általában 11-12 éves életkorban. Logikusnak tűnik a látott mintázat, hiszen markáns fenotípus jegyek láthatóak az esetek túlnyomó többségében, ami a korai diagnózist segítheti, és ha ezek a fenotípusos jegyek el is maradnak, az első menstruáció elmaradása általában bizonyos reproduktív irányú kivizsgálásokat von maga után. Ez magyarázhatja a menarche átlagos kora körül ismét megszorodó diagnózisokat. Vizsgálatunkban egyértelmű különbségeket találtunk a diagnózis felállításakor betöltött életkor szerint: korábbi diagnózis esetén a fenotípus jellemzők erőteljesebb kifejeződését tapasztaltuk, valószínűleg épp ezért történhetett meg a betegség korábbi felismerése. Ennek a későbbi ellátásra gyakorolt pozitív hatása kiemelendő, hiszen korai felismerés és megfelelő utánkövetés esetén egyes betegségek kialakulása megelőzhető, vagy már jelenlévő betegség esetén optimálisabb lehet az orvosi ellátás, ami további életminőségbeli javulást eredményez.

Az érintett fiatalabb és felnőtt nőbetegek szuboptimális ellátása esetén bizonyítottan megnövekedett morbiditás és mortalitás látható, bár a TS már önmagában is fokozott mortalitással társul. Viszont betegeink körében az egyes kariotípusokat külön-külön vizsgálva, egyik sem volt összefüggésben a korai, azaz 12 évesnél fiatalabb életkorban történő diagnosztizálással, a fenotípus tulajdonságok jelenléte és a korai diagnózis között erőteljesebb kapcsolat volt tapasztalható. Ennek ellenére további kérdéseket vet fel a komorbiditási összefüggések diagnóziskor betöltött életkor alapján történő vizsgálata. Egyes betegségek korszpecifikus megjelenése volt látható: korai diagnózis esetén csak 2%-ban volt jelen magas vérnyomás, szemben a késői diagnózis esetén tapasztalt 20%-os prevalenciával. Obszervációs időszakunk végére, a korai diagnózisú csoport szignifikánsan fiatalabb is volt, mint a késői diagnózisú csoport (20,1±7,1 vs. 32,2±9,2 év), ami magyarázhatja az utóbbi csoportban jóval gyakoribb magas vérnyomás jelenlétet. Ugyanakkor az semmiképp sem vitatható, hogy bármely csoportot is vizsgáljuk, életkorukhoz képest magasabb arányban van jelen a betegség, mely egyértelműen a TS okozta manifesztációnak tekinthető, amint azt más munkacsoportok is megállapították.

Míg a mitrális prolapsus előfordulása magasabb volt a korai diagnózisú csoportban (18% vs. 3%), a hepatosplenomegalia fennállását gyakrabban tapasztaltuk a későn diagnosztizált csoportban (32% vs. 4%). Vizsgálatunk alapján a mitrális prolapsus és a pitvari septum defektus volt a két leggyakoribb strukturális szívrendellenesség, a betegek 12%-12%-át érintette. A mitrális prolapsus és a korai diagnózis összefüggésére a magyarázat az ebben a csoportban előforduló hangsúlyos klinikai tünetekben fedezhető fel. Az azonban továbbra is kérdéses, hogy a többi kardiovaszkuláris eltéréssel ellentétben miért a mitrális prolapsus látható ilyen magas arányban a korábban diagnosztizált TS páciensek csoportjában. Ami a

hepatosplenomegalia fokozott gyakoriságát illeti a későn diagnosztizált csoportban, feltételezhető, hogy a hosszabb ideig tartó átmeneti vagy tartós ösztrogénhiány szerepet játszhat ennek kialakulásában. Korábbi multicentrikus tanulmányok alapján az emelkedett májenzimek valamint cirrhosis ötszörös prevalenciája látható a TS páciensek körében. Saját betegpopulációnkban a teljes kohorsz 16%-ában tapasztaltuk ennek fennállását, legtöbb esetben már steatosis együttes jelenlétével. Összehasonlításképpen, ez az USA átlag felnőtt lakosságának csupán 1-2%-ánál fordul elő. Ismert továbbá a túlsúly gyakoribb előfordulása TS esetén (betegeink 22%-ánál tapasztaltuk), azonban meglepő módon TS betegek esetében ezidáig nem találtak szignifikáns eltérést a májenzim szintekben, összehasonlítva a normál testsúlyú betegekkel. Jelenlegi álláspont szerint inkább azt feltételezik, hogy kisebb góccokban lévő strukturális rendellenességek lehetnek az eltérések kiindulópontjai, melyek végsősoron nodularis regeneratív hiperplázia (NRH) vagy multiplex fokális nodularis hiperplázia (FNH), később pedig cirrhosis kialakulását eredményezik. A legfrissebb tanulmányok az ösztrogén TS-ben kifejtett pozitív hatásait bizonyítják: az eredmények alapján csökkenti a máj zsírraktározását, és gátolja az inzulin indukálta jelátviteli folyamatokat a májban. Az eredmények alapján Turner-szindrómás betegeknél strukturális májeltérések esetén alkalmazott ösztrogénpótlás javította a májfunkciós értékeket. Az eredmény felhívja a figyelmet azonban arra is, hogy a késői diagnózisú csoportban, ahol alapvetően is magasabb arányban láttuk a hepatosplenomegalia előfordulását, a később megkezdett ösztrogénpótlás annak szignifikánsan gyakoribb megjelenéséhez vezethet. Nem meglepő módon, a TS-asszociált fenotípus jellemzők és társbetegségek előfordulási gyakorisága betegpopulációnkban magasabb volt, mint az átlagpopulációban.

A kariotípusok megoszlása is összhangban van a nagyobb kohorszok eredményeivel: a klasszikus 45,X kariotípus volt a leggyakoribb; az esetek kétharmadában számbeli eltérések, a fennmaradó egyharmadban pedig mozaik kariotípusok voltak láthatóak. Összehasonlítva a nem mozaik és a mozaik kariotípusú betegeket, néhány jellemző, mint az alacsonynövés, pterygium colli, vagy hypertrichosis szignifikánsan gyakoribb előfordulása látható a nem mozaik csoportban. Ezen TS-specifikus fenotípus eltérések magasabb előfordulási aránya a nagyobb mértékű penetrációnak köszönhető, és alátámasztja azt a kutatás elején megfogalmazott alapfelvetésünket, mely szerint a klasszikus kariotípusú betegcsoport a többi TS egyéntől külön vizsgálendő. Az elemzett kísérőbetegségek közül egyik sem bizonyult gyakoribbnak a nem mozaik kariotípusban, mint a mozaik kariotípusban, vagy a 45,X kariotípus és az egyéb kariotípusok összehasonlítása esetén. 45,X/46,XX mozaik esetek és egyéb kariotípusok összehasonlítása esetén a magas vérnyomás fokozott kockázata volt látható (OR 7,75).

Bár a különböző kariotípusok részletes összehasonlító elemzését korlátozta a kisebb esetszám, az Xq izokromoszómát és az X-ringkromoszómát tartalmazó kariotípusokat esetszámuk alapján külön is elemezni tudtuk. Az egyetlen regisztrált de fontos különbség az Xq izokromoszóma esetén magasabb előfordulást mutató cöliákia volt (28% vs. 3% az i(Xq) kromoszómát nem tartalmazó csoportban, OR: 13,2). Az Xq- és Xp-karon lévő génkópiák eltérő száma döntő fontosságúnak tűnik egyes kariotípus-fenotípus asszociációkban, ez alapján logikusnak tűnt megvizsgálni az Xq-gének kiesése esetén esetlegesen jelentkező eltéréseket klasszikus 45,X kariotípus esetén, összehasonlítva az Xq-gének fokozott jelenlétével a 46,Xi(Xq) izokromoszóma esetén. Eredményeink alapján társbetegségek előfordulását tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést. Egy adott kariotípus és egy vagy több Turner-szindrómára jellegzetes fenotípus jellemző vagy társbetegség közötti közvetlen összefüggés meghatározására több munkacsoport is kísérletet tett. Mivel a ritka kariotípusok még a nagy országos elemzésekben is viszonylag kis esetszámban vannak jelen, nem mindig lehetséges kariotípus-specifikus epidemiológiai következtetéseket levonni. Ebből kifolyólag ezekben az elemzésekben gyakran statisztikai okból a ritka kariotípusokat összevonják, így gyűjtőnéven „mozaik”, vagy „Xq izokromoszómát tartalmazó” csoportokat létrehozva, ahogy mi is eljártunk vizsgálatunk során. Egyrészt ez a típusú kategorizálás a betegek rizikócsoportokba történő besorolását segítheti, másrészt viszont ellentmondásos eredmények születhetnek, hiszen e csoportokban nem minden szempontból azonos betegek szerepelnek a különböző vizsgálatokban az eltérő kariotípus-összetétel miatt. Tovább növeli az eredmények diverzitását az egyes földrajzi területeken eltérő társbetegség-prevalencia és az egyes nemzeti szűrési stratégiák jellegzetességei, a nemzetközi guideline nem-azonos módon történő követése.

Megvizsgálva az egyéb nemzetközi kohorszok eredményeit, többek között a 45,X/46,XX és 45,X/46,Xi(Xq) mozaik kariotípusok és hypothyreosis közötti szoros kariotípus-fenotípus korrelációt írták le. Ezen kívül 45,X kariotípus és Xq izokromoszóma esetén előforduló fokozott mortalitási rátáról is beszámoltak, míg a 45,X/46,XX kariotípus esetében tapasztalták a legkevesebb társbetegség előfordulását. A Xq izokromoszóma más tanulmányok tekintetében viszont a kardiovaszkuláris betegségeket tekintve protektív faktornak bizonyult (kevesebb bicuspidalis billentyű insufficiencia, csökkent aorta átmérő index), valamint kisebb arányban fordult elő hallásvesztés és hypothyreosis ezen kariotípus mellett. A 45,X/46,XY mozaicizmus esetében kisebb arányban fordult elő az alacsonynövés, a hallásvesztés, vagy a hypothyreosis. Az X-ringkromoszóma esetében a metabolikus szindróma magas előfordulási rátáját találták (emelkedett HbA1c, GGT, magas vérnyomás), azonban nagyobb arányban volt jelen alacsonynövés. Más tanulmányok pedig a 45,X klasszikus kariotípus esetén írtak a metabolikus szindróma, és úgynevezett atherogén profil fokozott

jelenlétéről. Az Xq izokromoszóma a 45,X kariotípussal összehasonlítva fokozott diabetes mellitus kockázattal társult. Az irodalmi adatok tükrében azonban eredményeink felvetik néhány újszerű összefüggés lehetőségét: a nem mozaik kariotípus és különösen a 45,X kariotípus esetében alacsonynövés, hipertrichosis és pterygium colli emelkedett előfordulásával kell számolni, a 45,X/46,XX kariotípus esetén magas vérnyomás, az Xq izokromoszóma jelenlétével pedig a cöliákia fokozott kockázata látható. Bármely mértékű is legyen a betegség manifesztációja, a nemzetközi eredmények is azt támasztják alá, hogy kariotípustól függően javasolt a TS betegekre specializált kezelési és utánkövetési stratégiák követése.

Bár a POI a TS egyik vezető eltérése lehet, ennek ellenére spontán teherbeesés lehetősége, bár kisebb arányban, de fennáll. Azonban ez spontán menarche vagy mozaicizmus esetén valószínűbb. A spontán fogamzások aránya saját TS-betegeink körében 5,3% volt, mely hasonlóan bizonyult a Bernard és munkacsoportja által közölt (5,6%), és más tanulmányokban közölt eredményekhez, mely összességében az irodalom alapján 1,3% és 5,6% között mozog. Adataink alapján látható volt, hogy három páciensünk esetében a spontán teherbeesést spontán menarche előzte meg, és szabálytalan menstruációs ciklusok voltak jellemzők. Két páciensnél mozaik kariotípus, míg egy esetben klasszikus 45,X kariotípus volt látható. Korábbi tanulmányok szerint a TS-terhességekben spontán fogamzás mellett a spontán vetélések gyakoribb előfordulása is kimutatható. Ennek egyik fő oka lehet a magzati kromoszóma rendellenességek megnövekedett aránya, de a társuló anyai autoimmun betegségek vagy alacsony ösztrogénszint okozta állapotok is kedvezőtlenül befolyásolhatják a szülészeti kimenetelt. Eseteinkben kilenc spontán teherbeesésből két esetben fordult elő spontán vetélés (22,2%), mely arány hasonló értéket mutatott az átlagpopulációban jelentett 20-25%-os arányhoz képest, és valamivel alacsonyabb volt, mint a fent említett francia kohorszban látott előfordulási arány (30,8%). Azonban nem biztos, hogy minden első trimeszteri vetélés kellően dokumentált, hiszen e páciensek esetében ha jelentkezik is menstruáció, ciklusaik többségében szabálytalanok. Eseteink alacsony száma jelenleg még nem teszi lehetővé, hogy biztos hosszútávú következtetéseket vonjunk le.

A TS páciensek IVF-fogantatás terhessegeiről több nemzetközi tanulmány is született, de a spontán fogantatás és szülészeti komplikációkkal való kapcsolatuk kevésbé dokumentált. A legnagyobb esetszámú kohorszban Bernard és munkatársai közel 500 TS páciens fertilitási adataival foglalkoznak, tanulmányuk rendkívül fontos mérföldkő a Turner-szindróma és várandósgondozás tekintetében. Azt viszont fontos megemlíteni, hogy a tanulmányok többsége nem számol be olyan releváns tényezőkről, mint például placenta insufficiencia, IUGR, magzati distressz és a terminus közelben végzett császármetszés, melyek egytől egyig befolyásolják a TS páciensek várandósgondozási tervét és a terhessegek kimenetelét – többek között ennek a

hiányosságnak a pótlására tesz kísérletet kutatásunk is. Az átlagosnál kisebb születési súly gyakorta említett TS-asszociált eltérés, de az, hogy mindez placentalis elégtelenségből fakad vagy genetikailag predesztinált a kromoszóma rendellenesség miatt, nem egyértelműen alátámasztott. Tudomásunk szerint nem végeztek még olyan vizsgálatot, mely során spontán és ART módszerével fogant TS páciensek terhességét elemezték volna, ismerve az anyai és magzati kariotípust, valamint melyben anyai petefészekbiopsia és magzati köldökzsinórminta szövettani és FISH vizsgálatát végezték volna el.

Tekintve, hogy minden terhesség esetében látható volt a placenta insufficiencia bizonyos fokú jelenléte, így a terhességgel kapcsolatos vizsgálataink fókuszába ez került, Kutatásunk más szempontból új eredményekkel szolgált: ez az egyik első tanulmány, mely anyai és az utód kariotípusát is jegyzi, valamint az utód rövid- és hosszútávú kimenetelét is közli. Megfigyeléseink alapján azt a megállapítást tehetjük, miszerint a TS-asszociált spontán fogant terhességek során normál magzati kariotípus esetén éppúgy megfigyelhető súlyos fokú placenta insufficiencia, mely markáns következményeket vonhat maga után a magzatot tekintve. Turner-szindróma esetén akár az 50%-os előfordulási arányt is meghaladhatja a veleszületett szívfejlődési rendellenességek jelenléte. Attól függően, milyen típusú és súlyosságú a várandósnál fennálló rendellenesség, a terhesség során akár életveszélyes szövödmények is felléphetnek, mint például az aorta aneurysma vagy dilatáció okozta aorta disszekció. Bár viszonylag magas arányban vannak jelen ezek az eltérések, a mi betegeinket tekintve nem regisztráltunk súlyos kardiovaszkuláris szövödményeket, noha a négyből három esetben enyhe fokú kardiovaszkuláris eltérés miatt szoros obszervációra került sor.

Az intrauterin növekedési retardáció TS pácienseink minden spontán terhességében jelen volt. Placenta insufficiencia esetén oligohydramnion és magzati distressz is látható volt, és mint láthattuk, ezek fennállása kivétel nélkül a császármetszés vezető indikációja volt. Az közzismert, hogy a terhességi magas vérnyomás, a placenta insufficientia, a magzati distressz és a koraszülés között szoros korreláció látható, így magától értetődő lehetne, hogy a magas vérnyomás mint gyakori TS-asszociált társbetegség tovább katalizálja a fent leírt folyamatot. Azonban az IUGR kialakulását más oki tényezőre kell visszavezetni, hisz betegeinket vizsgálva, a 4. betegnél tapasztalt esszenciális hipertóniát leszámítva egyik esetben sem volt jelen magas vérnyomás vagy preeclampsia. Feltételezhető, hogy az aneuploidián kívül egyéb genetikai eltérések befolyásolják a lepényi elégtelenség kialakulását. Az X-kromoszóma rövid karjának terminális részén található pszeudoautoszomális, ezen belül is a PAR1 régió hipometilációja miatt, az X-kromoszóma inaktivációs folyamatok hatása kevésbé érvényesül, így a régióban található gének, köztük a jelenlegi tudásunk szerint egyik legnagyobb jelentőségű SHOX gén expresszió mértéke is eltérést mutat. Egyes tanulmányok alapján az

IUGR előfordulása szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknek, akiknél az egyik gének hiányzott, mely alapján feltételezhetjük a gén nemcsak születés utáni növekedést, hanem a méhen belüli növekedést befolyásoló szerepét is. Az anyai társbetegségek széles spektruma mellett a lepényi elégtelenség hozzájárul az IUGR állapotához, mely eseteink alapján minden alkalommal megfigyelhető volt spontán terhesség esetén, és mely a magzati kariotípustól függetlenül jelen volt. Érdekes módon az egyetlen normális súlyú újszülött petesejtdonációval, IVF-fogant. Jövőbeli kutatásokkal a folyamatos genetikai és immunológiai irányú vizsgálata további eredményeket hozhat, és felfedheti annak akár immunotolerancián alapuló háttérét is. Mindazonáltal szövettanilag egyértelmű eltérést nem sikerült azonosítani az 1. betegnél végzett köldökzsinór és a placenta vizsgálata során.

Az 1. beteg esetében a császármetszés során anyai petefészekbiopsziát végeztünk, majd szövettani és FISH vizsgálatot végeztünk. Eredménye az ovarialis stroma sejtek mozaicizmusát mutatta ki, összhangban azzal, amit korábban a perifériás limfocitákból diagnosztizáltak a páciens esetében. Ezenkívül a szövettan kóros mértékű petefészek-stroma struktúrát mutatott ki, kis számú primordiális tüszővel, mely a POI egyértelmű fennállását támasztja alá, de még ez a szerkezeti eltérés sem akadályozta meg a spontán fogamzás létrejöttét. A petefészekben lévő mozaicizmus megmagyarázza a nem mozaik kariotípusú Turner-szindrómás páciensek megváltozott reprodukív potenciálját, nem beszélve arról, hogy a petefészekben lévő reziduális sejtek kariotípusa eltérhet a szervezet egyéb pontjain lévő sejtek kariotípusától. A csak részben végbemenő follicularis atresia mellett a petefészek egyéni mozaicizmusa teheti lehetővé a spontán fogamzás létrejöttét akár klasszikus Turner-szindróma fennállása esetén is. A petefészek-mozaicizmus ismerete számos információval szolgálhat a későbbi termékenységi potenciál becslését tekintve. Az idő előtti follicularis atresia kialakulása miatt, további lehetőségként a petesejtek vagy petefészekszövet kinyerése és krioprezervációja is felmerülhet, azonban ez az opció TS páciensek esetében jelenleg hazai szinten nem engedélyezett, bár más országokban már kísérletesen elérhető.

Megfigyeléseink alapján a spontán fogant magzatok kariotípusa az 1. és 4. mozaik kariotípusú páciensek esetében, valamint az IVF-fogant magzat kariotípusa a 2. nem mozaik kariotípusú páciens esetében normális volt, viszont, a 3. beteg (45,X) spontán fogant terhességei esetében mindkét magzatnál 45,X kariotípust diagnosztizáltak az amniocentesis során vett magzatvízmintákból. Bernard és munkatársai 17 spontán TS terhességből származó újszülöttről 11 utód kariotípusát határozták meg, ebből 2 TS- kariotípust azonosítottak. Fontos tehát kiemelni, hogy mind az anyai, mind a prenatális magzati kariotipizálás fontos a prognózis előrejelzésében. Adataink ugyanakkor azt is megmutatták, hogy a hosszú távú kimenetel a legtöbb esetben kedvező lehet az anyai vagy magzati Turner- szindróma, illetve az IUGR

jelenléte ellenére is. Sőt, a csecsemők hosszú távú neurológiai fejlődésében a szülés körülményei, a koraszülöttség mértéke és a születési súly legalább olyan fontos szerepet játszottak, mint a genetikai betegség jelenléte. Az egyetlen eset, amely súlyos hosszú távú szövődeményekkel társult, a korábban bemutatott 300 g-os, 24. terhességi hétre született rendkívül alacsony születési súlyú extrém koraszülött volt.

Összefoglalás

Vizsgálataink több szempontból is új eredményeket tudnak felmutatni: hazai szinten egyedülálló módon sikerült elemezni egy 75 páciensből álló kohorszt közel 50 szempont alapján, amely a magyar Turner-szindrómás betegpopuláció jellemzőit sorakoztatja fel. Többek között megvizsgáltuk a diagnóziskor betöltött életkor szerepét, a klasszikus TS-specifikus fizikai jellemzők és társbetegségek gyakoriságát, ezek összefüggéseit az egyes kariotípusokkal, valamint az asszociációk erősségét. A 12 éves kor előtt diagnosztizált csoportban az alacsonynövés és a GH-kezelés alkalmazási aránya, az emlő malformáció, a lapos arcprofil vagy a mitrális prolapsus nagyobb arányú jelenlétével járt együtt, míg a későbbi életkorban diagnosztizáltaknál gyakoribb volt a magas vérnyomás és a hepatosplenomegália. Ezek az eredmények lehetővé teszik célzott szűrővizsgálatok alkalmazását a TS kariotípusától és a diagnózis felállításának idejétől függően egyes jellegzetességek és társbetegségek tekintetében.

Ami a szülészeti eredményeket illeti, várandós eseteink elemzése rámutatott, hogy a méhen belüli növekedési retardációt okozó placentáris insufficiencia akkor is előfordulhat, ha a magzat kariotípusa normális, és ha a fogamzás előtt vagy a terhesség alatt nem áll fenn anyai kísérőbetegség. Bár a TS-betegek multidiszciplináris teamjének tagja kell legyen kardiológus és endokrinológus, a szülészeknek különösen figyelniük kell a magzati veszélyállapot esetleges fennállására, melynek eredményeink alapján láthatóan domináló a jelenléte. Ha az extrém koraszülöttség és a peripartum szövődemények elkerülhetők, a csecsemők hosszú távú kimenetele várhatóan rendkívül kedvező.



Nyilvántartási szám: DEENK/77/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

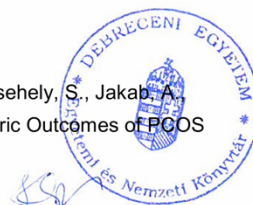
Jelölt: Vida Beáta
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Vida, B.**, Török, O., Felszeghy, E. N., Orosz, M., Krasznai, Z. T., Tándor, Z., Jakab, A., Deli, T.:
Associations of Karyotype and Age at Diagnosis with Physical Features and Comorbidities in
Turner Syndrome: a Single-Site Experience.
Appl. Clin. Genet. 18, 9-27, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S492592>
IF: 2.6 (2023)
2. **Vida, B.**, Török, O., Krasznai, Z. T., Buczkó, Z., Juhász, P., Méhes, G., Orosz, M., Jakab, A., Deli,
T.: Placental insufficiency irrespective of offspring karyotype in maternal Turner syndrome: a
case series and literature review.
Arch. Endocrinol. Metab. "Accepted by Publisher", 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0144>
IF: 1.6 (2023)

További közlemények

3. Szeőcs, D., **Vida, B.**, Petővári, G., Pólska, S., Janka, E. A., Sipos, A., Uray, K., Sebestyén, A.,
Krasznai, Z. T., Bai, P.: Cell-free ascites from ovarian cancer patients induces Warburg
metabolism and cell proliferation through TGFbeta-ERK signalling.
GeroScience. 46 (4), 3581-3597, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-023-01056-1>
IF: 5.3 (2023)
4. Orosz, M., Borics, F., Rátonyi, D., Krasznai, Z. T., **Vida, B.**, Herman, T., Csehely, S., Jakab, A.,
Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.: Endocrine Characteristics and Obstetric Outcomes of PCOS
Patients with Successful IVF and Non-IVF Pregnancies.
J Clin Med. 13 (18), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13185602>
IF: 3 (2023)





5. Orosz, M., Borics, F., Rátonyi, D., **Vida, B.**, Csehely, S., Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.:
Pre-Conception Androgen Levels and Obstetric Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: a
Single-Center Retrospective Study.
Diagnostics. 14, 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14192241>
IF: 3 (2023)
6. Kövér, Á., Vas, L. É., **Vida, B.**, Lampé, R., Krasznai, Z. T., Molnár, S.: Biológiai terápiával szerzett
tapasztalataink előrehaladott stádiumú hámeredetű petefészekrákos betegek kezelése során
a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján.
Nőgyógy. Onkol. 29 (1), 2-7, 2023.
7. **Vida, B.**, Farkas, Z., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Új perspektívák az előrehaladott stádiumú
méhnyálkahártya-daganat kezelésében.
Magy Noorv Lapja. 86 (5), 272-277, 2023.
8. Molnár, S., **Vida, B.**, Beke, L., Méhes, G., Póka, R.: The Prognostic Relevance of Poly (ADP-
Ribose) Polymerase Expression in Ovarian Cancer Tissue of Wild Type and BRCA-Mutation
Carrier Patients.
Diagnostics. 11 (1), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010144>
IF: 3.992
9. **Vida, B.**, Póka, R.: Első, második és többedik vonalban alkalmazott platinabázisú valamint
platinamentes kemoterápia hatékonyságának vizsgálata a debreceni Nőgyógyászati
Onkológiai Tanszék petefészekrákos betegei körében.
Magy. Nőorv. Lapok. 80, 158-168, 2017.
10. **Vida, B.**, Baráth, L., Kappelmayer, J., Méhes, G., Póka, R.: PARP immunhisztokémia és
germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben.
Magyar Nőorv. L. 80, 242-246, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 19,492

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
4,2**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a
tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.03.05.

