

TERNERIO SINDROMO GYDYMO AKTUALIJOS

Paruošė gydytoja endokrinologė
EGLĖ VAITKUTĖ

Ternerio sindromas – tai įgimta chromosominė liga, kuria serga tik mergaitės ir kuriai būdingas visiškas ar dalinis vienos lytinės X chromosomos trūkumas ar struktūriniai X chromosomos pokyčiai. Šis sindromas diagnozuojamas 1 iš 2500 gyvų gimusių mergaičių.

Dauguma Ternerio sindromo atvejų diagnozuojami vaikystėje ar paauglystėje, tačiau jau prenataliai galima įtarti šį sindromą. Diagnozė patvirtinama gimusiai mergeitei atlikus kariotipo tyrimą.

Dažniausi Ternerio sindromu sergančių pacienčių kariotipai:

- **45,X** (40 – 50 %),
- **45,X/46,XX** (15 – 25 %),
- **45,X/46,XY** (10 – 12 %).

Kariotipai, kurie neatitinka Ternerio sindromo diagnozės:

- pakitusioje lytinėje X chromosomoje delecija nustatyta distaliau Xq24,
- >50 m. amžiaus moterų kariotipas su <5 % 45,X mozaicizmu.

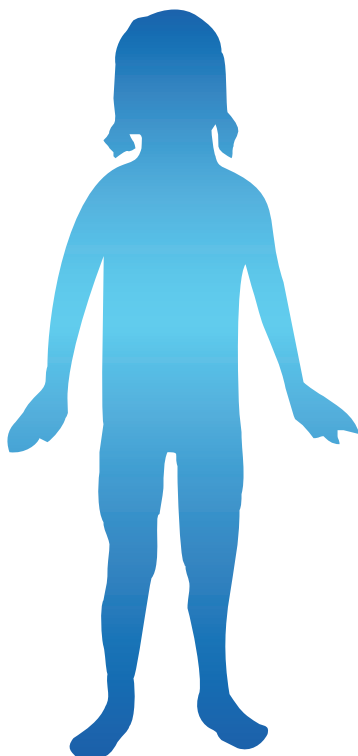
Ternerio sindromo klinikinė išraiška gali būti įvairi: tipiniai Ternerio sindromo bruožai, minimalūs ar nepastebimi išvaizdos pakitimai. Klinikiniai požymiai priklauso nuo kariotipo, mergaitės ar moters amžiaus.

Dažniausi Ternerio sindromo požymiai:

- **Augimo ir brendimo sutrikimas:** žemas ūgis, vėluojantis brendimas, ženkliai padidėjusi FSH koncentracija, nevaisingumas;
- **Specifiniai veido bruožai:** epikanto raukšlė, nuleisti žemyn išoriniai akių kampai, vokų ptozė, žemai prisitvirtinusios ausys, mikrognatija;
- **Kiti fenotipiniai bruožai:** rankų, kojų edema (dažniausiai stebima naujagimystėje), sprando raukšlė, trumpas, platus kaklas, kaklo odos klostė, žema užpakalinė plaukų augimo linija, siauras gomurys, plati krūtinės ląsta, hipoplastiški ar išgaubti nagai, dauginiai pigmentuoti apgamai;
- **Kairiosios širdies pusės anomalijos:** aortos koarktacija (AoKo), dviburis aortos vožtuvas (DAV), aortos stenozė, aortos dilatacija;
- **Skeleto pakitimai:** atsiliekantis kaulų amžius, sumažėjęs kaulų mineralinis tankis, „O“ raidės kojų forma (*genu varum*), cubitus valgus, trumpas IV ir/ar V delnkaulis/padikaulis, skoliozė, Madelungo deformacija.
- **Ausų, klausos sutrikimai:** lėtinis vidurinės ausies uždegimas, kondukcinis ar neurosensorinis klausos sutrikimas/netekimas;
- **Neurokognityviniai, psichosocialiniai aspektai:** emocinis nebrandumas, mokymosi sunkumai, ypač vizualinių-erdvinių ar neverbalinių funkcijų sutrikimai.
- **Inkstų pakitimai:** pasagos formos inkstas, inksto aplazija, dvigubas inkstas, inkstų kraujagyslių anomalijos.
- **Gretutinės patologijos, autoimuninės ligos:** gliukozės tolerancijos sutrikimas, cukrinis diabetas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, hipertenzija, padidėję kepenų funkcijos rodikliai, celiakija, uždegiminės žarnų ligos.

1 lentelė. Kariotipo ištyrimo rekomendacijos įtariant Turnerio sindromą.

Esant bent vienam iš šių klinikinių požymių:	Esant bent dviems iš šių požymių:
Vaisiui nustatyta cistinė higroma ar vaisiaus vandenė	Inkstų anomalija: pasagos formos inkstas, inksto hipoplazija, vieno inksto agenezė.
Idiopatinis žemas ūgis	Madelungo deformacijos
Vėluojantis brendimas (nesivysto krūtys, amenorėja)	Neuropsichologinės problemos ir psichiatrinės problemos
Įgimta kairės širdies pusės patologija: dviburis aortos vožtuvas, aortos koarktacija, aortos stenozė su ar be dviburiu aortos vožtuvu, mitralinio vožtuvo pakitimai, hipoplastinis kairiosios širdies pusės sindromas	Dauginiai apgamai ar melanocitiniai apgamai
Nevaisingumas	Displastiški ar išgaubti nagai
Specifiniai veido bruožai: trumpas, platus kaklas, kaklo klostės (pterygium colli), išoriniai akių kampai nuleisti žemyn, epikanto raukšlė, žemai prisitvirtinūs ausys, mikrognatija (mažas apatinis žandikaulis), siauras gomurys	Įgimtos širdies ydos: nenormalus dalinis plaučių venų drenažas, prieširdžių pertvaros defektas (secundum tipas), skilvelių pertvaros defektas (raumeninis arba membraninis)
	Klausos sutrikimas iki 40 m. kartu su žemu ūgiu.



2 lentelė. Ternerio sindromu sergančių pacienčių pagrindinės gydymo rekomendacijos:

Augimo hormonas	<ol style="list-style-type: none">1. Rekomenduojama gydymą rekombinantiniu augimo hormonu (rAH) inicijuoti kuo anksčiau (siektina 4 – 6 gyvenimo metais, geriausiai iki 12 – 13 m.), kai ūgis < 3 procentilio pagal amžių ir lytį.2. Rekomenduojama augimo hormono dozė pagal galiojantį Lietuvos Respublikos (LR) sveikatos apsaugos ministro įsakymą (Nr.V-651): 0,7–1,0 TV/kg/sav., pradedant nuo mažiausios dozės.3. Gydymo metu ūgį matuoti ne rečiau nei kas 6 mėn., IGF-1 tirti bent 1 k/m. (rAH dozę mažinti jei IGF-1 ženkliai viršija normą (> +3 standartiniai nuokrypiai)), kaulų amžių 1 k/m.4. Gydymo rAH metu mergaitėms sergančioms TS yra stebimas kiek dažnesnis šalutinis poveikis nei dėl kitų priežasčių rAH gydomiems pacientams. Tikslinga stebėti dėl: skoliozės progresavimo, intrakranijinės hipertenzijos, šlaunikaulio galvutės epifizės poslinkio, angliavandenių apykaitos sutrikimo.5. Gydymas augimo hormonu, pagal LR sveikatos apsaugos ministro įsakymą, nutraukiamas, kai:<ol style="list-style-type: none">a) mergaitė paauga < 3 cm per metus;b) riešų ir plaštakų rentgenologiniu tyrimu patvirtinamas kaulinio augimo zonų užsivėrimas;c) be pateisinamos priežasties nesilaikoma gydymo režimo;d) 16–18 metų amžiaus mergaitės ūgis pasiekė apatinę ūgio normos ribą.
Pakaitinė lytinių hormonų terapija ir nevaisingumo gydymas	<ol style="list-style-type: none">1. Rekomenduojama pakaitinę estrogenų terapiją pradėti 11 – 12 m., kai nėra brendimo požymių ir yra padidėję gonadotropiniai hormonai (LH, FSH). Jei gonadotropiniai nepadidėję – stebėti dėl savaiminio brendimo. Pakaitinė hormonų terapija turėtų būti pradėta iki 14 m. amžiaus.2. Siūloma pakaitinę estrogenų terapiją pradėti mažomis estradiolio (E2) dozėmis, skiriamomis sisteminiu būdu. Rekomenduojama gydyti transderminiu būdu (estradiolio pleistrais).3. Transderminiu būdu skiriamo estradiolio pradinė dozė – 3 – 7 µg/d. Dozė didinama maždaug kas 6 mėn., suaugusių dozę pasiekiant per 2 – 3 metus. Dozė suaugus – 25 – 100 µg/d.4. Prie kombinuotos pakaitinės hormonų terapijos – estradiolis ir progesteronas – rekomenduojama pereiti atsiradus cikliniam kraujavimui ar po 2 m. nuo gydymo estrogenais pradžios.5. Pakaitinė hormonų terapija skiriama iki ~50 m. amžiaus.6. Pacientė nuo diagnozės nustatymo supažindinama su nevaisingumo problematika. Aptariamos natūralaus pastojimo galimybės, nėštumo ir gimdymo rizika, supažindinama su pagalbinėmis apvaisinimo technologijomis, alternatyviomis motinystės galimybėmis.
Gonadektomija	<ol style="list-style-type: none">1. Rekomenduojama atlikti visoms pacientėms, kurioms tiriant kariotipą nustatyta Y chromosomos genetinė medžiaga, dėl gonadoblastomos išsivystymo rizikos.
Hipertenzijos, širdies patologijos gydymas	<ol style="list-style-type: none">1. Arterinė hipertenzija gydoma β-blokatoriais, angiotenzino receptorių blokatoriais arba jų kombinacija.2. Pagal širdies ir kraujagyslių pakitimų apsprendžiama pacientės gydymo taktika, fizinio aktyvumo rekomendacijos, aptariami šeimos planavimo klausimai, nėštumo galimybė, jo priežiūra ir gimdymo būdo parinkimas.
Vitaminas D, Ca preparatai	<ol style="list-style-type: none">1. Vitaminas D skiriamas įprastomis profilaktinėmis dozėmis, esant poreikiui įprastomis gydomosiomis dozėmis, kartu užtikrinant Ca gavimą su maistu ar Ca preparatais.
Savitarpio pagalba	<ol style="list-style-type: none">1. Rekomenduojama mergaitę/moterį, jos šeimos narius informuoti apie Ternerio sindromo asociaciją (www.terneriosindromoasociacija.lt), palaikymo grupes ir paskatinti įsitraukti į jų veiklą.

3 lentelė. Ternerio sindromu sergančių pacientų stebėjimo rekomendacijos ir jų dažnis, priklausomai nuo amžiaus.

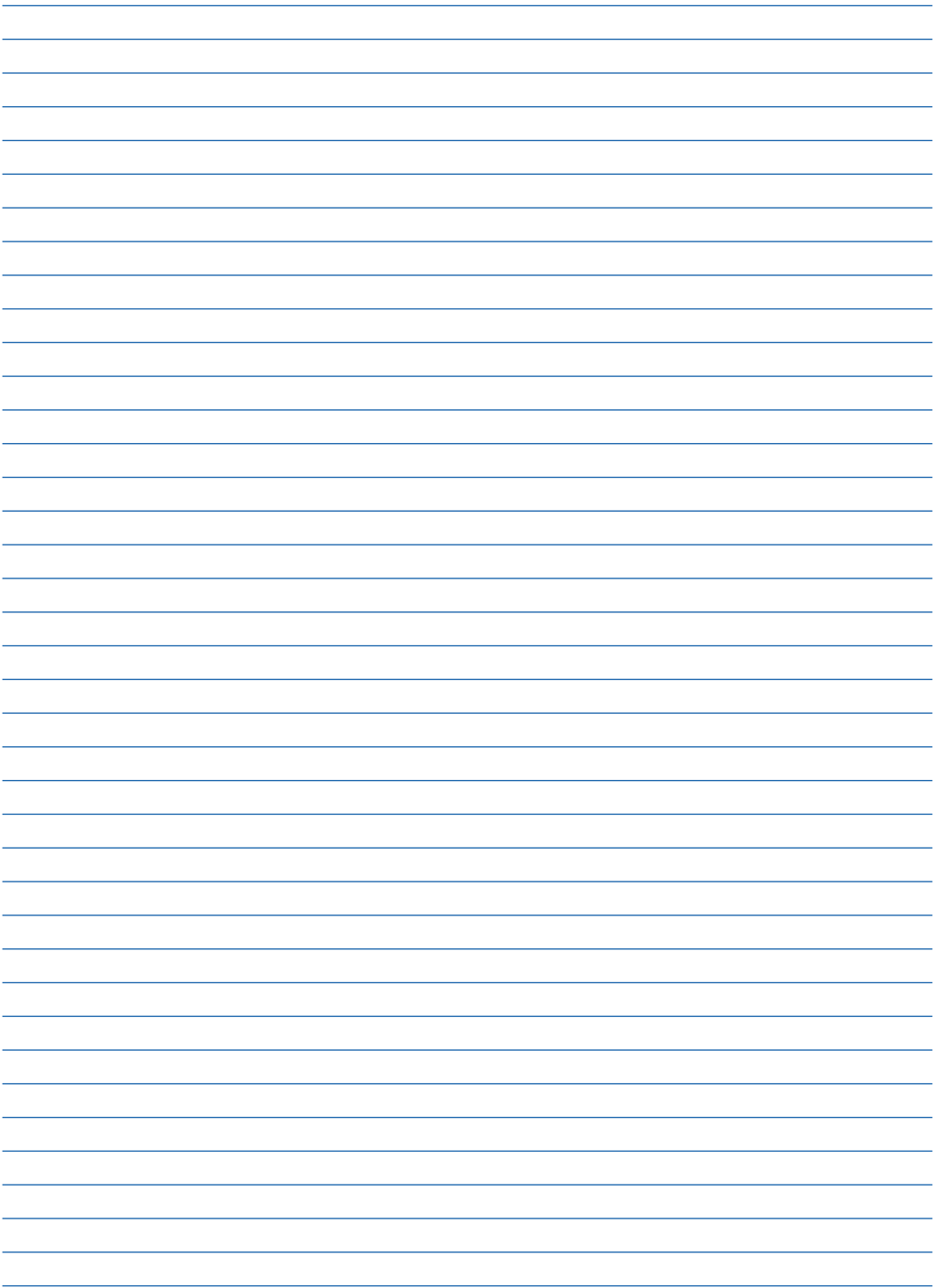
	Atliekama/vertinama patvirtinus Ternerio sindromo diagnozę	Vaikystės, paauglystės periodu	Suaugus
Ūgis, augimo greitis	+	Kiekvieno apsilankymo metu	
Kūno svoris/KMI	+	Kiekvieno apsilankymo metu, bent 1 k/m.	Kiekvieno apsilankymo metu, bent 1 k/m.
Brendimo vertinimas pagal Tanner skalę	+	Kiekvieno apsilankymo metu	
Odos apžiūra ir įvertinimas	+	Kasmet	Kasmet
AKS	+	Kiekvieno apsilankymo metu.	Kiekvieno apsilankymo metu. Neštumo metu AKS palaikyti < 135/85 mmHg
Skyd liaukės funkcija (FT4, TSH)	+	Kasmet	Kasmet
Celiakija (audinių transgliutaminazės IgA klasės Ak, bendras IgA)		Kas 2 m., pradedant nuo 2 m. amžiaus	Esant būdingiems simptomams. Tirti ir vit.B12.
Kepenų fermentai (AST, ALT, GGT, ŠF)		Kasmet, pradedant nuo 10 m. amžiaus	Kasmet
Lipidų tyrimas		Pagal bendras rekomendacijas vaikų amžiuje	Kasmet. Jei yra bent vienas širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksnys (hipertenzija, antsvoris, rūkymas, diabetas, mažas fizinis aktyvumas)
HbA1c +/- glikemija nevalgius		Kasmet, pradedant nuo 10 m. amžiaus	Kasmet
Vitaminas D		Kas 2 – 3 m., pradedant nuo 9 – 11 m. amžiaus	Kas 3 – 5 m.
Gonadotropiniai hormonai (LH, FSH)		Kasmet iki gydymo estrogenais pradžios, pradedant nuo 10 - 11 m.	
IGF-1		Gydant augimo hormonu – bent 1 k/m.	
Riešų ir plaštakų rentgenologinis tyrimas (kaulų amžius)		Gydant augimo hormonu – 1 k./m.	
Kardiologinis ištyrimas: <ul style="list-style-type: none"> EKG (vertinamas QTc intervalas), širdies UG, širdies MRT 	+, širdies MRT atliekamas tokiame amžiuje, kai tyrimą galima atlikti be bendrinės nejaunos.	<ul style="list-style-type: none"> Jei pradiniuose tyrimuose nebuvo reikšmingų pakitimų: <ul style="list-style-type: none"> širdies UG ar MRT kas 5 m.; Iki 16 m. pagal tai ar yra AoKo, DAV, AH ir įvertintą TSZ nustatoma rizikos grupė ir tyrimai atliekami kas 6 mėn. – 5 m. 	<ul style="list-style-type: none"> Jei pradiniuose tyrimuose nebuvo reikšmingų pakitimų: <ul style="list-style-type: none"> širdies UG ar MRT kas 10 m.; Nuo 16 m. pagal tai ar yra AoKo, DAV, AH ir įvertintą ASI nustatoma rizikos grupė ir tyrimai atliekami kas 6 mėn. – 10 m. Planuojant nėštumą ar pagalbinį apvaisinimą tyrimai (širdies UG ar MRT) turi būti atlikti per paskutinius 2 m.

Kaulų mineralinio tankio įvertinimas (DXA)		Pradėjus pakaitinę lytinių hormonų terapiją, vėliau kas 5 m.,	Kas 5 m. bei prieš nutraukiant gydymą estrogenais
Inkstų echoskopija	+		
ANG konsultacija, klausos vertinimas	+, nuo 9 – 12 mėn. amžiaus.	Kas 3 m.	Kas 5 m.
Oftalmologo konsultacija, regos įvertinimas	+, nuo 12 – 18 mėn. amžiaus	Individualiai pagal poreikį	Individualiai pagal poreikį
Odontologo, ortodonto konsultacija	+, jei anksčiau nekon- sultuota	Bent 1k/m.	Bent 1k/m.
Otopedo konsultacija, skeleto įvertinimas	Jei diagnozė nustatyta naujagimystėje – įvertinti dėl įgimtos klubų displazijos	<ul style="list-style-type: none"> • 5 – 6 m. amžiuje, 12 – 14 m. amžiuje; • Esant stuburo patologijai – prieš pradedant gydymą augimo hormonu. • Stebėjimas dėl skoliozės: <ul style="list-style-type: none"> ◦ gydant augimo hormonu – kas 6 mėn., ◦ negydant – kasmet, iki augimo pabaigos. 	
Ginekologo konsultacija: <ul style="list-style-type: none"> • supažindinimas su nevaisingumo problematika; • dubens organų UG; • kiaušidžių rezervo ir funkcijos įvertinimas 	+	<ul style="list-style-type: none"> • Kiaušidžių rezervą ir funkciją galima vertinti atliekant: FSH, LH, E2, antiuliulinę hormoną (AMH), inhibiną B. • Siūloma dubens organų UG atlikti: <ul style="list-style-type: none"> ◦ prieš pradedant pakaitinę lytinių hormonų terapiją; ◦ prasidėjus cikliniam kraujavimui, vertinamas gimdos išsivystymas, endometriumo storis. 	Dubens organų UG atliekamas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ sulaukus pilnametystės; ◦ nėštumo metu.
Psichologo konsultacija ir raidos, elgesio, psichinės sveikatos vertinimas		Kasmetinis raidos, elgesio, emocijų vertinimas	Kasmetinis psichinės sveikatos vertinimas

KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, EKG – elektrokardiograma, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas, UG – ultragarasinis tyrimas, ANG – ausų, nosies, gerklės gydytojas, AoKo – aortos koarktacija, DAV – dviburis aortos vožtuvas, AH – arterinė hipertenzija, TSZ – Turnerio sindromui specifinis aortos Z balas, ASI – kylančios aortos dydžio indeksas, DXA – kaulų densitometrijos tyrimas.

Paruošta pagal:

1. Gravholt, CH, Andersen, NH, Conway, GS. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: G1–G70.
2. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-651 „Dėl hipopituitarizmo ir Turner sindromo diagnostikos ir ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodikos patvirtinimo“, Vilnius, 2003 11 03.
3. Laura Lucaccioni, Sze Choong Wong, Arlene Smyth, Helen Lyall, Anna Dominiczak, S. Faisal Ahmed, Avril Mason, Turner syndrome—issues to consider for transition to adulthood, *British Medical Bulletin*, Volume 113, Issue 1, March 2015, Pages 45–58, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu038>
4. „The 58th ESPE Annual Meeting“ kongreso medžiaga



B11910757427
Teksto parengimo data: 2019 10 28

Rekomendacijos paruoštos bendradarbiaujant su SANDOZ kompanija

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Seimyniškių 3A, LT-09312 Vilnius
Info.lithuania@sandoz.com; Tel. +370 5 2636 037, Faks. +370 5 2636 036

SANDOZ A Novartis
Division