

Zalecenia dotyczące opieki medycznej nad dziewczętami i kobietami z zespołem Turnera.

Krótkie podsumowanie przeznaczone dla dziewcząt i kobiet z zespołem Turnera oraz ich rodziców, opiekunów i rodzin

Dokument jest podsumowaniem zaleceń dotyczących opieki medycznej nad dziewczętami i kobietami z zespołem Turnera, opublikowanych przez Turner Syndrome Society of United States w 2017 roku (*Clinical Practice Guidelines for the Care of Girls and Women with Turner Syndrome*; <http://www.eje-online.org/content/177/3/G1.full.pdf+html>). Zalecenia zostały wydane w celu usprawnienia komunikacji między lekarzami a pacjentkami z zespołem Turnera i ich rodzicami lub opiekunami podczas konsultacji medycznych.

1. Wstęp

- Zalecenia zostały opracowane dla lekarzy podejmujących opiekę nad pacjentkami z zespołem Turnera: pediatrów, lekarzy rodzinnych, internistów, a także specjalistów w zakresie genetyki, endokrynologii, kardiologii oraz leczenia niepłodności.
- Dokument został przygotowany dzięki międzynarodowej współpracy ekspertów, podsumowanej podczas Consensus Meeting w Cincinnati, Ohio w 2016 roku. W opracowywaniu zaleceń wzięli udział eksperci wyznaczeni przez European Society for Endocrinology (ESE), Pediatric Endocrine Society (PES), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Endocrine Society (ES), European Society for Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) oraz European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE). Przewodniczyli im dr Claus H. Gravholt (ESE) oraz dr Philippe F. Backeljauw (PES).
- Podczas tworzenia rekomendacji potrzeby pacjentek i ich rodzin reprezentowali przedstawiciele organizacji zrzeszających pacjentki z zespołem Turnera.

2. Rozpoznanie

2.1 Definicja, badania genetyczne, wskazania do przeprowadzenia diagnostyki

- Zespół Turnera (ZT) występuje u 1 na 2000-4000 kobiet. Charakteryzuje się całkowitym lub częściowym brakiem jednego z dwóch chromosomów X bądź jego nieprawidłową strukturą.

- Najczęstszymi zmianami genetycznymi obserwowanymi u pacjentek z ZT są: monosomia chromosomu X (45,X) u 40-50%, mozaicyzm (45,X/46,XX) u 15%, mozaicyzm z obecnością materiału pochodzącego z chromosomu Y (45,X/46,XY) u 10-12%.
- Zmianom genetycznym zazwyczaj towarzyszą charakterystyczne objawy i cechy fenotypowe (**tabela 1**).

Tabela 1. Główne objawy i cechy fenotypowe w ZT

• Dysmorfia twarzy: skośne ustawienie szpar powiekowych, wydatne i nisko osadzone małżowiny uszne, mikrognacja, wysokie „gotyckie” podniebienie • Płetwista szyja • Obrzęki limfatyczne • Niskorosłość • Niewydolność jajników	• Niedosłuch • Charakterystyczne anomalie kostne¹, wady serca¹, wady nerek • Specyficzny profil neurorozwojowy² • Inne zaburzenia: niedoczynność tarczycy, celiakia
--	---

¹ Niektóre klinicznie istotne nieprawidłowości szkieletu oraz wady serca mogą nie zostać dostrzeżone tuż po urodzeniu.

² Patrz pkt 8 tych rekomendacji (przyp. red.).

- Rodzaj zmian chromosomalnych nie zawsze pozwala przewidzieć, jakie cechy wystąpią u osoby z ZT. Pacjentka z kariotypem 45,X może mieć więcej objawów i cech fenotypowych niż pacjentka z mozaicyzmem 45,X/46,XX. Mozaicyzm jest związany z rzadszym występowaniem wad serca lub ich łagodniejszą postacią oraz z rzadszym występowaniem obrzęków limfatycznych. U dziewczynek lub kobiet, u których stwierdzono obecność materiału chromosomu Y, stwierdza się wyższe ryzyko zachorowania na gonadoblastomę (guz jajnika).
- ZT jest najczęściej diagnozowany prenatalnie, w okresie niemowlęcym, w późnym okresie przedpokwitaniowym (8-12 rok życia) lub pokwitaniowym oraz u młodych dorosłych. ZT może być rozpoznany w każdym wieku; u pacjentek powyżej 50 roku życia, by zdiagnozować ZT, wymagane są dodatkowe badania oprócz wymienionych poniżej.
- Możliwość wystąpienia ZT powinna być przede wszystkim rozważana u kobiet z charakterystycznymi cechami fenotypowymi (**tabela 2**).

Tabela 2. Wskazania do wykonania badań genetycznych w kierunku zespołu Turnera

Jeśli jedna z poniższych głównych cech jest obecna	Jeśli co najmniej dwie z poniższych cech są obecne
• Obrzęk płodu • Niskorosłość o nieznanym przyczynie • Wady lewej połowy serca¹ • Idiopatyczne opóźnione dojrzewanie	• Wady nerek (nerka podkowiasta, agenezja lub hipoplazja nerki) • Malformacje budowy nadgarstka i przedramienia

płciowe • Niepłodność • Charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy²	• Specyficzny profil neurorozwojowy³ • Liczne znamiona barwnikowe • Odmienny kształt palców lub/i paznokci • Nawracające zapalenia ucha środkowego
--	--

¹ Dwupłatkowa zastawka aorty, koarktaacja aorty, poszerzenie opuszki aorty, inne wady zastawek lewej połowy serca oraz zespół hipoplazji lewego serca.

² Patrz tab. 1.

³ Dyskalkulia (trudności w uczeniu się matematyki), trudności z koncentracją, trudności z czynnościami wykonawczymi i szybkością przetwarzania informacji, obniżenie zdolności oceny relacji przestrzennych i koordynacji wzrokowo-przestrzennej, wysoki poziom lęku.

2.2 Diagnoza prenatalna

- Wynik prenatalnego badania ultrasonograficznego płodu może sugerować podwyższone ryzyko wystąpienia ZT.
- Nieprawidłowy wynik testu potrójnego lub poczwórnego wykonywanego w II trymestrze ciąży (ocena stężenia alfa-fetoproteiny, gonadotropiny kosmówkowej, inhibiny A, wolnego estriolu) również może sugerować rozpoznanie ZT.
- W celu potwierdzenia rozpoznania ZT niezbędne jest wykonanie badania kariotypu po narodzinach dziecka. Prenatalne badanie ultrasonograficzne płodu oraz testy przesiewowe nie są niezawodną metodą diagnostyczną.

2.3 Diagnoza postnatalna

- Wszystkim pacjentkom z podejrzeniem ZT powinno się wykonać badanie kariotypu z limfocytów krwi obwodowej.
- Jeśli poważne podejrzenie mozaicyzmu nie zostało potwierdzone standardowym badaniem kariotypu, konieczne jest wykonanie dodatkowych badań genetycznych w celu rozpoznania lub wykluczenia ZT.
- Badanie kariotypu z limfocytów krwi obwodowej jest zwykle wystarczające, jednak w przypadku podejrzenia mozaicyzmu niskiego stopnia zasadne jest wykonanie badania kariotypu z fibroblastów skóry lub z wymazu z jamy ustnej.

2.4 Badanie przesiewowe noworodków

- Mała rozpoznawalność i opóźniona diagnoza ZT nadal są poważnym problemem.

Badania przesiewowe pozwalają na postawienie wczesnej diagnozy, przeprowadzenie w odpowiednim czasie badań i podjęcie działań ukierunkowanych na leczenie takich problemów, jak zez, niedosłuch, wady serca, wady nerek, niedoczynność tarczycy, nietolerancja glutenu czy trudności w nauce. Wczesne rozpoczęcie leczenia może się przyczynić również do uzyskania wyższego wzrostu końcowego oraz poszerzenia możliwości reprodukcyjnych.

- Obecnie nie przeprowadza się badań przesiewowych noworodków w kierunku ZT.

3. Wzrastanie i dojrzewanie

3.1 Leczenie niskorostości

- Celem terapii stymulujących wzrastanie jest osiągnięcie przez pacjentkę wzrostu, który zmniejsza fizyczne ograniczenia i umożliwia rozpoczęcie dojrzewania w wieku zbliżonym do rówieśniczek.
- Podstawową metodą leczenia niskorostości jest terapia hormonem wzrostu, której efektem jest przyspieszenie szybkości wzrastania i uzyskanie niewyróżniającego się wzrostu w wieku dorosłym.
- U większości dziewcząt niezbędne jest rozpoczęcie hormonalnej terapii zastępczej (estrogeny, progestageny) w celu rozpoczęcia lub/i ukończenia dojrzewania płciowego w trakcie leczenia hormonem wzrostu. Sposób podania estrogenów, ich dawka i tempo zwiększania dawki będą wpływać na ostateczny efekt terapii hormonem wzrostu.
- Możliwym efektem terapii hormonem wzrostu u dziewcząt z ZT jest osiągnięcie wzrostu końcowego ≥ 152 cm (mieszczącego się w dolnym zakresie normy dla zdrowej populacji).

3.2 Skuteczność i bezpieczeństwo terapii hormonem wzrostu

- Według przeprowadzonych badań u dziewcząt z ZT z leczeniem hormonem wzrostu wiązał się dodatkowy przyrost wysokości ciała od 5 do 8 cm w czasie od 5,5 do 7,5 roku. Dodatkowy przyrost wysokości ciała około 1 cm na rok¹ jest więc uzasadnionym oczekiwanym efektem terapii hormonem wzrostu. Niektóre badania wykazały uzyskanie lepszych efektów, z osiągnięciem wzrostu końcowego sięgającego od 10-13 cm więcej niż przewidywany wzrost bez leczenia.
- Jeśli pacjentka osiąga populacyjny zakres wysokości ciała w ciągu pierwszych 2 lat leczenia hormonem wzrostu, tempo wzrastania utrzymuje się w pobliżu średniej dla zdrowych dziewcząt w jej wieku i obserwuje się zadowalający postęp dojrzewania, jej ostateczny wzrost może mieścić się w dolnym zakresie normy populacyjnej (około 152 cm).
- Jeśli pacjentka z ZT jest relatywnie wysoka na początku leczenia hormonem wzrostu, ma wysokich rodziców, wcześniej rozpoczęła leczenie i było ono długotrwałe lub stosowano wysokie dawki, kończąc terapię, może być wyższa, niż oczekiwano.
- Rozpoczęcie leczenia w wieku 4-6 lat lub wcześniej (jeśli niedobór wzrostu jest dostrzegalny) daje szansę uzyskania większego przyrostu wysokości ciała w dzieciństwie i pozwala na odpowiednio wczesną indukcję dojrzewania, co umożliwia osiągnięcie optymalnego czasu pokwitania i najlepszego wzrostu ostatecznego.

¹ Chodzi o przeciętny dodatkowy przyrost wysokości podczas leczenia ponad wartość, którą uzyskaby dziewczyna z zespołem Turnera bez leczenia (przyp. red.).

- Terapia hormonem wzrostu może być kontynuowana do momentu, kiedy pacjentka jest usatysfakcjonowana osiągniętym wzrostem lub do czasu zachowania potencjału wzrostowego (wiek kostny poniżej 13,5–14 lat oraz przyrost wysokości ciała > 2 cm na rok).
- Dawkowanie hormonu wzrostu przy rozpoczęciu leczenia:
 - Ameryka Północna: 0,350–0,375 mg/kg/tydzień (50–54 µg/kg/dobę)
 - Europa: 1,3–1,4 mg/m²/dobę (4,0–4,3 IU/m²/dobę; 45–50 µg/kg/dobę)
 - Australia: 4,5–9,5 mg/m²/tydzień (0,6–1,4 mg/m²/dobę)
- Dawka tygodniowa podzielona jest na 7 części – na 7 dni tygodnia.
- Hormon wzrostu jest podawany w iniekcjach podskórnych.
- Dotychczas wykonane długoterminowe badania kliniczne wykazują bezpieczeństwo leczenia hormonem wzrostu w ZT. Nie stwierdzono niepokojących objawów związanych z ciśnieniem krwi, czynnikami ryzyka chorób serca, metabolizmem węglowodanów i tłuszczów, składem ciała (procent tłuszczu, kości, wody i mięśni), mineralizacją kości, zmianą proporcji ciała czy też z występowaniem infekcji uszu i niedosłuchu.
- U dziewcząt z ZT występuje większe ryzyko nadciśnienia śródczaszkowego (podwyższone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego) oraz złuszczenia głowy kości udowej (ból biodra i utykanie) podczas leczenia hormonem wzrostu niż u dzieci z prostym niedoborem hormonu wzrostu lub z niskorosłością z innych przyczyn. Te powikłania występują jednak bardzo rzadko.
- Rozwój lub pogłębienie skoliozy (bocznego skrzywienia kręgosłupa) może być częstsze u dziewcząt z ZT niż u dzieci z innymi zaburzeniami wzrastania.
- Dziewczęta z ZT mogą być bardziej zagrożone zapaleniem trzustki niż dzieci z innymi zaburzeniami wzrastania otrzymujące hormon wzrostu. Jednak ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki jest bardzo niskie.

3.3 Leczenie hormonem wzrostu w połączeniu ze steroidem anabolicznym, oxandrolonem

- Badania kliniczne z grupą kontrolną wykazały niewielką poprawę w zakresie przyrostu wysokości ciała (o około 2-5 cm) dzięki stosowaniu oxandrolonu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu.
- Podczas podawania oxandrolonu należy zachować ostrożność, ponieważ jego stosowanie może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak opóźniony rozwój piersi oraz wirylizacja zależna od dawki (np. przerost łechtaczki, pogrubienie głosu, pojawienie się owłosienia typu męskiego, trądzik). Przy prawidłowym dawkowaniu można uniknąć tych powikłań.
- Oxandrolonu nie należy stosować poniżej 9-10 roku życia. Dawka początkowa powinna wynosić 0,03 mg/kg/dobę i następnie nie powinna przekraczać 0,05 mg/kg/dobę.

3.4 Leczenie hormonem wzrostu w połączeniu z ultraniską dawką estrogenów

- Nie zaleca się obecnie stosowania przed okresem dojrzewania ultraniskich dawek estrogenów w celu przyspieszenia szybkości wzrastania.

3.5 Hormonalna terapia zastępcza

- Większość pacjentek z ZT wymaga wdrożenia hormonalnej terapii zastępczej w celu indukcji dojrzewania płciowego, utrzymania trzeciorzędowych cech płciowych, rozwoju silnych kości oraz normalizacji wielkości i ogólnego stanu macicy.
- Przewagą terapii przezskórnej (plaster naklejany na skórę) nad doustną podażą estrogenów (tabletki) jest ominięcie efektu przejścia leku przez wątrobę.
- Nie zaleca się stosować estrogenów dopochwowo u młodych dziewcząt.
- Celem estrogenowej terapii zastępczej jest naśladowanie fizjologicznego postępu dojrzewania.

Tabela 3. Rekomendowane formy estrogenoterapii zastępczej w ZT

Preparat	Dawka początkowa	Dawka dla osoby dorosłej
Transdermalny E2	3-7 µg/dobę ¹	25-100 µg/dobę
Mikronizowany 17β-E2 doustny (E2)	0,25 mg/dobę	1-4 mg/dobę
Etynyloestradiol ² doustny	2 µg/dobę	10-20 µg/dobę
Depot E2 ³	0,2 mg/miesiąc	2 mg/miesiąc

E2: estradiol

¹ Zob. tekst poniżej, aby uzyskać informacje na temat stosowania plastrów.

² Etynyloestradiol nie jest dostępny w monoterapii w Stanach Zjednoczonych (a także w Polsce – przyp. red.).

³ Depot E2 nie jest dostępny w Europie.

- Naśladowanie normalnego rozwoju fizycznego i społecznego wymaga rozpoczęcia leczenia w wieku 11–12 lat, jeśli wyniki badań laboratoryjnych nie wskazują na możliwość spontanicznego dojrzewania.
- Jeśli wyniki badań hormonalnych są w normie dla wieku, zaleca się obserwację spontanicznego dojrzewania i zastosowanie w przyszłości hormonalnej terapii zastępczej w razie wystąpienia niewydolności jajników. Lekarz może wykonać badania oceniające rezerwę jajnikową, by określić funkcjonowanie jajników w przyszłości.
- Rozpoczęcie hormonalnej terapii zastępczej od niskich dawek estrogenów jest bardzo ważne dla podtrzymania wzrastania, niezależnie od tego, czy leczenie hormonem wzrostu zostało zainicjowane.
- Dawkę estrogenów należy zwiększać stopniowo co mniej więcej 6 miesięcy, aż do osiągnięcia dawki dla dorosłych w ciągu 2–3 lat.

- Należy zwiększać dawkę estrogenów o 25–100% co 6 miesięcy, korygując dawki 4–6 razy od momentu inicjacji dojrzewania aż do osiągnięcia dawki dla dorosłych przedstawionej w tabeli 3.
 - Decydując o tempie zwiększania dawki, należy kierować się oceną kliniczną, odczuciami pacjentki, jej wiekiem i pozostałym potencjałem wzrostowym.
 - Jeśli nadal jest możliwe osiągnięcie wyższego wzrostu ostatecznego, pacjentka może dłużej pozostawać na niższych dawkach estrogenów. Jeśli jednak indukcję dojrzewania rozpoczęto później, czas zwiększania dawki do poziomu dawki dla dorosłych może zostać skrócony.
- Progestageny należy dodać po wystąpieniu pierwszego krwawienia miesięcznego bądź plamienia lub po 2 latach od rozpoczęcia podawania estrogenów.
 - U kobiet preferowany jest mikronizowany krystaliczny progesteron (np. Prometrium® 100-200 mg), ponieważ (nieznacznie) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi. Octan medroksyprogesteronu jest dopuszczalną alternatywą.
 - Ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z ZT jest niskie. Nic nie wskazuje na to, by długotrwała hormonalna terapia zastępcza indukowała rozwój raka piersi.
 - Progestageny należy stosować przez 10 dni każdego miesiąca, w drugiej połowie cyklu, aby wywołać miesiączkę. Kobiety z ZT powinny kontynuować leczenie estrogenami w połączeniu z sekwencyjnie stosowanym progestagenem.
 - Po osiągnięciu dawki dla dorosłych leczenie należy prowadzić do momentu, gdy ryzyko kontynuacji przeważa nad korzyściami, czyli do czasu osiągnięcia średniego wieku wystąpienia menopauzy naturalnej w populacji ogólnej. *Należy pamiętać, że terapia hormonalna w ZT ma na celu wyrównanie niedoborów wynikających z niedoczynności jajników i zasadniczo różni się od stosowania hormonów lub pigułek antykoncepcyjnych u innych pacjentek.*
 - U pacjentek z dodatnim wywiadem dotyczącym zakrzepicy lub obciążeniem rodzinnym powinny być wykonywane badania przesiewowe oceniające ryzyko jej wystąpienia.
 - Plastry z estrogenami można dzielić na mniejsze części (np. 1 plaster to 25 µg lub około 6,25 µg), by dostosować dawkę do potrzeb pacjentki.
 - Mimo że producenci nie zalecają dzielenia plastrów, dwa badania wykazały uzyskanie pożądanego stężenia estrogenu i/lub rozwoju piersi przy użyciu tej metody. Publikacje z wynikami tych badań zawierają ogólne zalecenia dotyczące dzielenia i stosowania plastrów. Uzyskanie optymalnych wyników wymaga indywidualizacji terapii z zastosowaniem plastrów dzielonych, a pacjentki powinny otrzymywać od lekarza prowadzącego szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu dzielenia plastrów oraz tego, kiedy i gdzie powinny być umieszczane oraz jak długo powinny pozostać przyklejone.
 - Skoniugowane estrogeny końskie (np. Premarin®) nie powinny być stosowane u dzieci z uwagi na doniesienia o zwiększonym ryzyku zawału serca i udaru u kobiet w wieku pomenopauzalnym, zwłaszcza przy obecności czynników ryzyka, takich jak otyłość.

- Oxandrolon w małej dawce (0,03-0,05 mg/kg/dobę, maksimum 2,5 mg/dobę) może nieznacznie spowolnić postęp dojrzewania, opóźnić wystąpienie miesiączki i spowodować nieznaczny przerost łechtaczki, jednak są to efekty łagodne i/lub przejściowe i zwykle występują po stosowaniu wyższych dawek. Sugerujemy, aby leczenie oxandrolonem prowadzić u bardzo niskich dziewcząt z ZT jedynie do momentu rozpoczęcia terapii estrogenowej.

4. Płodność i metody wspomaganego rozrodu

- Ze względu na wczesną niewydolność jajników większość kobiet z ZT nie może spontanicznie zajść w ciążę.

4.1 Ciąże spontaniczne

- Spontaniczne ciążę u kobiet z ZT zdarzają się sporadycznie. Często dochodzi do samoistnych poronień, często obserwuje się występowanie wad rozwojowych u żywo urodzonych noworodków.

4.2 Poradnictwo i względy etyczne dotyczące zachowania płodności lub leczenia niepłodności

- Poradnictwo dotyczące zagadnień związanych z płodnością powinno się rozpocząć w momencie rozpoznania i wiązać się z przekazaniem informacji o takich opcjach macierzyństwa jak adopcja lub skorzystanie z surogacji².
- Niezależnie od tego, czy do zapłodnienia dochodzi z wykorzystaniem własnych komórek jajowych, czy pochodzących z dawstwa komórek jajowych, pacjentka musi być poinformowana o zwiększonym ryzyku powikłań położniczych, a w szczególności powikłań sercowo-naczyniowych, które mogą się okazać śmiertelne.
- Przed zajściem w ciążę zaleca się wykonanie dokładnych badań oceniających układ sercowo-naczyniowy. Prawidłowe wyniki badań nie wykluczają jednak potencjalnych poważnych powikłań.

4.3 Metody wspomaganego rozrodu z wykorzystaniem własnych komórek jajowych

- W przypadku metody zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro) u kobiet z mozaicyzmem procent ciąż klinicznych wynosił 8,6%, a wskaźnik żywych urodzeń 5,7%.
- U pacjentek z ZT rezerwa jajnikowa bardzo szybko maleje już od najmłodszych lat. Dlatego opcje leczenia niepłodności, w tym standardowe zapłodnienie in vitro, powinny być omawiane już z młodymi pacjentkami, bez zbędnej zwłoki.

4.4 Metody wspomaganego rozrodu z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni

² W Polsce surogacja jest nielegalna (przyp. red.).

- Dla większości pacjentek z ZT skorzystanie z komórek jajowych dawczyni jest jedynym sposobem na zajście w ciążę.
- Kobiety, zarówno z ZT, jak i inne, które zachodzą w ciążę z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni, są bardziej narażone na powikłania położnicze, w tym nadciśnienie tętnicze, poród zabiegowy, przedwczesny poród, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu. Zagrożenia narastają wraz z liczbą płodów rozwijających się w macicy.
- U kobiet z ZT poddawanych procedurze in vitro zalecany jest transfer jednego zarodka.

4.5 Zalecenia dotyczące prowadzenia ciąży

- Opieka nad ciężarną kobietą z ZT powinna być prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół składający się ze specjalistów położnictwa oraz kardiologii, doświadczonych w zakresie opieki nad pacjentkami z ZT.

4.6 Zachowanie płodności w ZT

- Mrożenie komórek jajowych po kontrolowanej hiperstymulacji jajników jest możliwą opcją u młodych kobiet z zachowaną funkcją jajników.
- Obecnie nie ma wystarczających danych, które by pozwoliły zalecać rutynową krioprezervację oocytów u dziewcząt poniżej 12 roku życia.

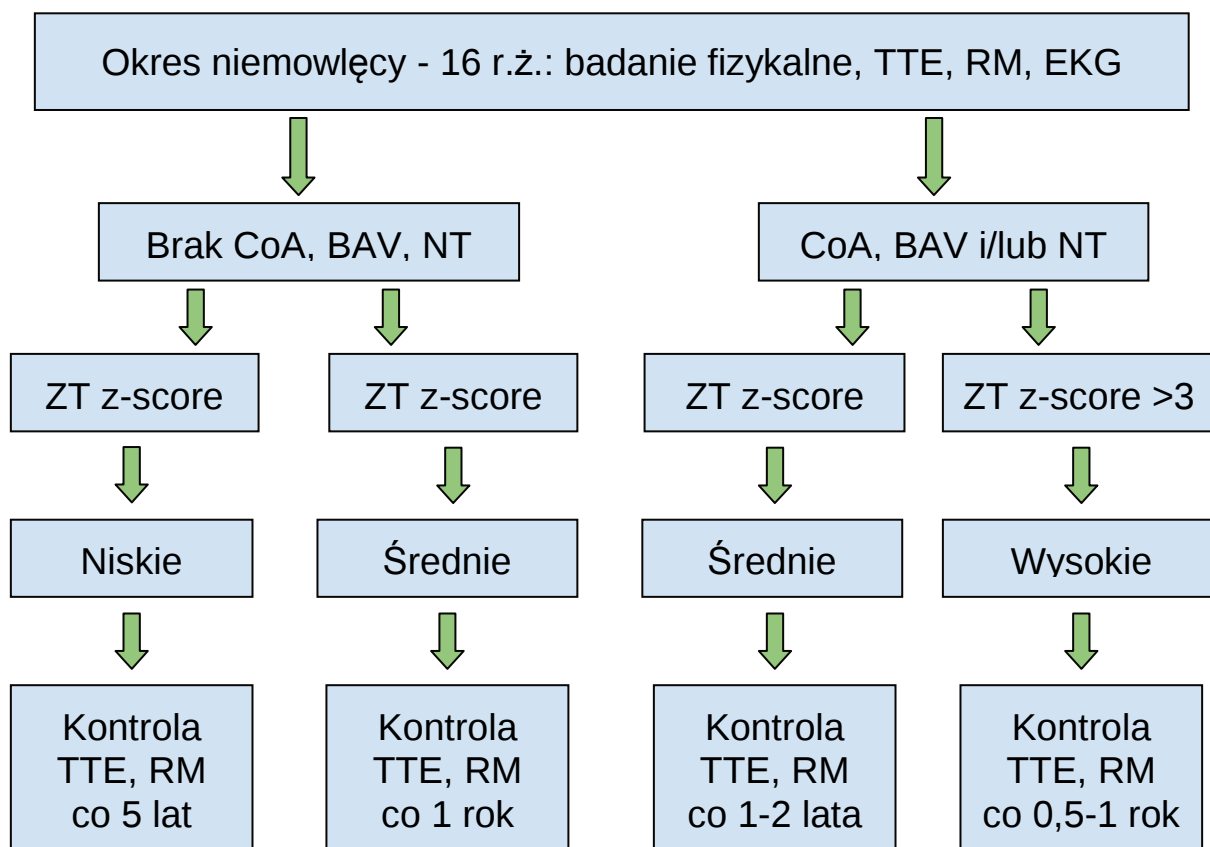
5. Problemy kardiologiczne w ZT

5.1 Wstęp

- Wiele pacjentek z ZT przez całe życie zmagają się z problemami związanymi z wrodzonymi lub nabytymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
- Wrodzone wady serca występują u 50% dziewcząt i kobiet z ZT. Najczęstsze z nich to: dwupłatkowa zastawka aorty, koarktacja aorty i poszerzenie aorty, które może prowadzić do rzadkiego, ale często śmiertelnego rozwarstwienia aorty piersiowej. W ZT może wystąpić również uogólnione poszerzenie dużych naczyń (np. tętnicy szyjnej, tętnicy ramiennej).
- Choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i choroba naczyniowo-mózgowa (udar), to kolejne poważne czynniki skracające długość życia pacjentek z ZT.
- Zalecane badania przesiewowe i monitorowanie pod kątem chorób układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na **rycinie 1** i **rycinie 2**. Kardiolodzy dziecięcy i dorosłych mogą samodzielnie prowadzić diagnostykę i leczenie, postępując zgodnie z wytycznymi i algorytmami przedstawionymi na **rycinie 1** i **rycinie 2**. Częstość wizyt kontrolnych jest uzależniona od stopnia poszerzenia aorty. Postępowanie jest nieco inne u dzieci i szybko rosnących nastolatków niż u dorosłych kobiet z ZT. Możliwe są odstępstwa od algorytmów przedstawionych na rycinach, postępowanie powinno być zindywiduali-

zowane. Pacjentki z ZT powinny być pod opieką doświadczonego kardiologa, znającego ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w tym zespole.

Rycina 1. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentek z ZT od okresu niemowlęcego do 16 roku życia

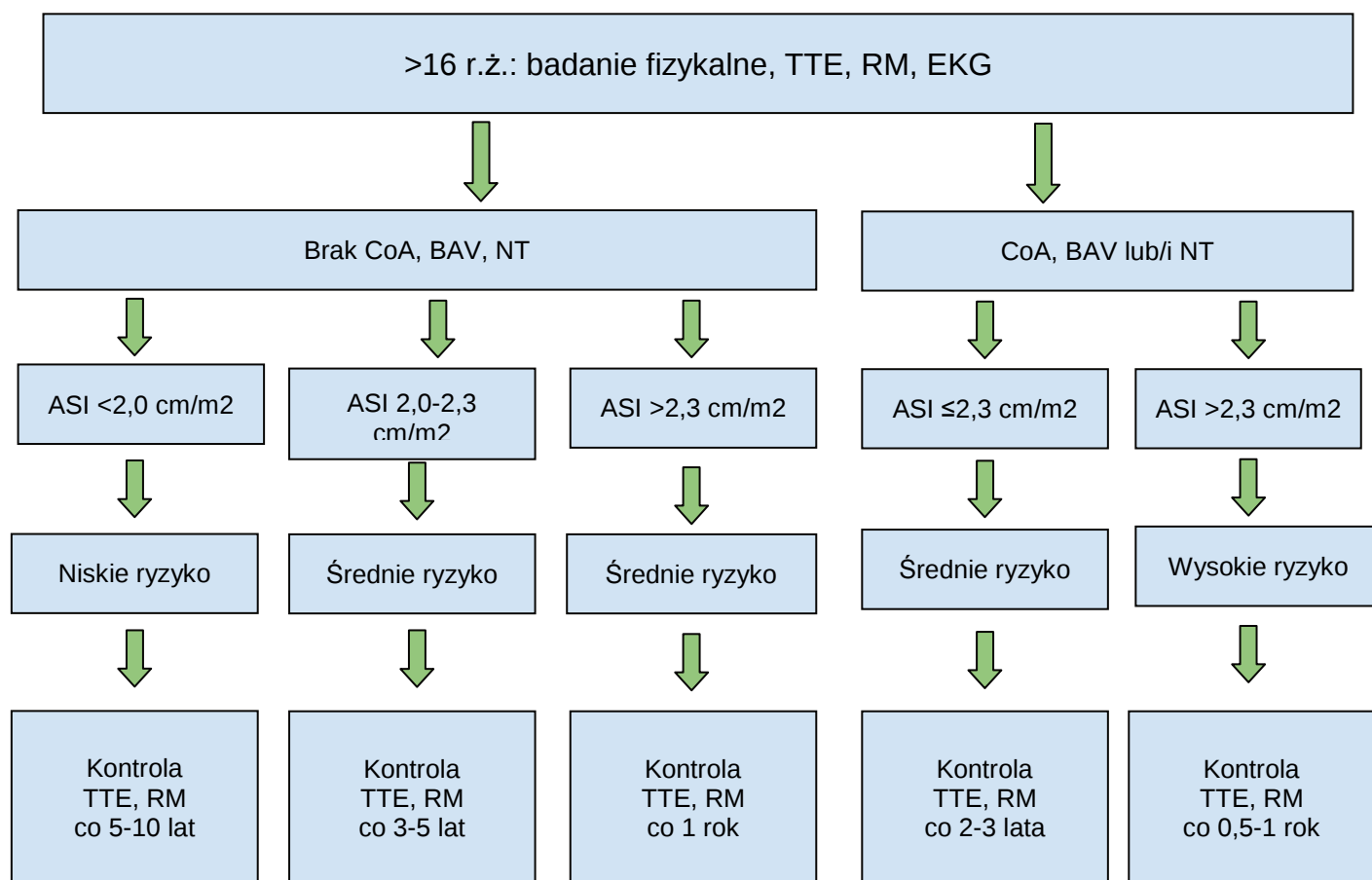


TTE (ang. transthoracic echocardiography): echokardiografia przezklatkowa; RM: rezonans magnetyczny; EKG: elektrokardiografia; CoA (ang. coarctation of the aorta): koarktacja aorty; BAV (ang. bicuspid aortic valve): dwupłatkowa zastawka aortalna; NT: nadciśnienie tętnicze; ZT z-score: Z-score specyficzny dla ZT (pomiar szerokości aorty)

5.2 Zachowawcze i operacyjne postępowanie w poszerzeniu aorty i w tętniaku aorty

- Rozwarstwienie lub pęknięcie aorty występuje u około 40 na 100 000 osobolat kobiet z ZT w porównaniu z zaledwie 6 na 100 000 osobolat w populacji ogólnej.
- U kobiet, u których doszło do pęknięcia aorty, najczęściej współwystępują takie nieprawidłowości, jak dwupłatkowa zastawka aortalna, przedłużony poprzeczny łuk aorty, koarktacja aorty i/lub nadciśnienie tętnicze.

Rycina 2. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentek z ZT po 16 roku życia



TTE (ang. transthoracic echocardiography): echokardiografia przezklatkowa; RM: rezonans magnetyczny; EKG: elektrokardiografia; CoA (ang. *coarctation of the aorta*): koarktaacja aorty; BAV (ang. *bicuspid aortic valve*): dwupłatkowa zastawka aortalna; NT: nadciśnienie tętnicze; ASI (ang. *aortic size index*): wskaźnik wielkości aorty

- Niezawodną metodą oceny ryzyka pęknięcia aorty jest obliczenie wskaźnika wielkości aorty (ang. *aortic size index*, ASI). W celu obliczenia ASI należy podzielić bezwzględną średnicę aorty w centymetrach przez powierzchnię ciała pacjenta. Kardiolodzy powinni wykorzystywać wskaźnik wielkości aorty do monitorowania przebiegu choroby, zwłaszcza u pacjentek w wieku 16 lat i starszych. Do oceny ryzyka u młodszych pacjentek bardziej pomocne jest porównanie średnicy aorty danej pacjentki ze średnicą aorty pacjentek z ZT, u których pęknięcie aorty nie wystąpiło (z-score specyficzny dla ZT).

- U pacjentek w wieku ≥ 16 lat, z niskim wzrostem, z otyłością lub relatywnie niskiej masie w stosunku do wzrostu bezwzględna średnica aorty wstępującej wynosząca 4 cm może być silniejszym czynnikiem predykcyjnym pęknięcia aorty niż ASI.

- Utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego może zmniejszyć ryzyko pęknięcia aorty, dlatego rozpoczęcie terapii profilaktycznych wskazane jest wcześniej, niż jest to zalecane dla ogółu populacji.

5.3 Obrazowanie serca

- Nieinwazyjne metody obrazowania serca, takie jak echokardiografia przezklatkowa (ang. *transthoracic echocardiography*, TTE), rezonans magnetyczny (RM) oraz tomografia komputerowa (TK), mają kluczowe znaczenie dla diagnostyki, postępowania i oceny ryzyka.

5.4 Wrodzone wady serca

- Wrodzone wady serca występują u 50% kobiet z ZT, są częstsze u pacjentek z monosomią 45,X, niż przy innych wariantach kariotypu. Wrodzone wady serca są najczęstszą przyczyną przedwczesnych zgonów w ZT.
- Wady lewej połowy serca są najczęstsze, u 15-30% stwierdza się dwupłatkową zastawkę aortalną, u 7-18% koarktację aorty. Inne nieprawidłowości często obserwowane w ZT to: częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych, przerwała żyła główna górna lewa, przedłużony poprzeczny łuk aorty, poszerzenie pnia ramienno-głowego.
- Rzadziej występujące anomalie to: zespół niedorozwoju lewego serca, wady zastawki mitralnej, przerwanie ciągłości żyły głównej dolnej z kontynuacją przez żyłę nieparzystą, dekstrokardia (usytuowanie serca po prawej stronie), ubytek przegrody międzykomorowej lub przedsionkowo-komorowej, wady zastawki pnia płucnego, anomalie tętnic wieńcowych i przerwały przewód tętniczy Botalla.

5.5 Elektrokardiografia (EKG)

- EKG to zapis aktywności elektrycznej serca, wykonywany przez umieszczenie elektrod na klatce piersiowej. Zmiany w zapisie EKG w ZT w porównaniu do populacji ogólnej obejmują wydłużenie odcinków/odstępów PR i QT oraz zmiany morfologii załamków P, T i QRS (np. blok odnogi pęczka Hisa). Szacowana częstość zmian w zapisie EKG wynosi 50% w ZT, w porównaniu z 30% w populacji ogólnej.
- U pacjentek z ZT należy stosować ostrożnie leki wydłużające odstęp QT. Przed rozpoczęciem ich stosowania i w trakcie terapii należy wykonać EKG.

5.6 Aktywność fizyczna

- Pacjentki z ZT nie powinny rezygnować z aktywności fizycznej tylko ze względu na ryzyko pęknięcia aorty. Należy jedynie ustalić spersonalizowany, dopuszczalny poziom aktywności i zachęcać do jego utrzymania. Nowe wytyczne zawierające szczegółowe zalecenia dotyczące uprawiania sportu przez pacjentki z ZT znajdują się pod adresem: <http://www.eje-online.org/content/177/3/G1.full.pdf+html>. Kardiolog powinien indywidualnie doradzić pacjentkom z ZT, jakich aktywności sportowych powinny unikać.

5.7 Nadciśnienie tętnicze

- Nadciśnienie tętnicze w ZT stwierdza się u 20-40% dzieci i 60% dorosłych.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego w ZT nie różni od leczenia innych pacjentów i obejmuje m.in. zachęcanie do zdrowego stylu życia i kontrolę masy ciała.

- Bardzo istotne jest diagnozowanie i leczenie przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego, takich jak wady nerek czy koarktacja aorty.

5.8 Ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet z ZT w ciąży

- U ciężarnych z ZT występuje zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, zarówno w przypadku ciąży spontanicznej, jak i po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia in vitro i implantacji zarodka. Występuje u nich także zwiększone ryzyko pęknięcia aorty i nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, w tym stanu przedrzucawkowego.
- Leczenie obejmuje stosowanie leków hipotensyjnych oraz zapobiegających dalszemu poszerzaniu się aorty.
- Plan porodu powinien być opracowany przez zespół składający się z co najmniej położnika, kardiologa i anestezjologa, mających specjalistyczną wiedzę na temat chorób serca i/lub choroby aorty u pacjentki.

5.9 Układ krzepnięcia

- W porównaniu z populacją ogólną kobiety z ZT mają wyższe ryzyko wystąpienia śmiertelnego incydentu naczyniowo-mózgowego (udar).
 - U niektórych kobiet z ZT stwierdza się nadmierną aktywację układu krzepnięcia, jednak jej wpływ na ryzyko udaru jest nieznan. Niektóre preparaty estrogenowe mogą dodatkowo zwiększać ryzyko udaru. Problem ten powinien być omówiony podczas wyboru zastępczej terapii hormonalnej.

6. Interdyscyplinarna opieka zdrowotna nad dorosłymi kobietami z ZT

6.1 Opieka nad dorosłymi kobietami z ZT

- Ze względu na mnogość problemów zdrowotnych dorosłym pacjentkom z ZT należy zagwarantować coroczną ocenę zdrowia, najlepiej w wielospecjalistycznym ośrodku opieki zdrowotnej, dobrze zorientowanym w problematyce ZT (**tabela 4**).

Tabela 4. Zalecenia dotyczące opieki zdrowotnej nad dorosłymi pacjentkami z ZT		
Obszar badań	Badanie	Zalecana częstotliwość
Otyłość	Masa ciała	Corocznie

Tabela 4. Zalecenia dotyczące opieki zdrowotnej nad dorosłymi pacjentkami z ZT

Obszar badań	Badanie	Zalecana częstotliwość
Układ sercowo-naczyniowy	Elektrokardiogram	Co 3–5 lat; corocznie, gdy korzeń aorty >3 cm
	Rezonans magnetyczny (ocena aorty)	W razie potrzeby
	Ciśnienie tętnicze	corocznie
Metabolizm tkanki kostnej, osteoporoza, skolioza	Densytometria	Co 3–5 lat; corocznie po rozpoczęciu leczenia celowanego
Wątroba	Ocena funkcji wątroby	Corocznie
	USG wątroby	W razie potrzeby
Cukrzyca	HbA1c ± glikemia na czczo	Corocznie
Płodność	Edukacja dotycząca możliwości adopcji lub wykorzystania komórki jajowej dawczyni	W razie potrzeby
	USG macicy	W razie potrzeby
Psychologia	Omówienie problemów psychicznych	W razie potrzeby
Audiologia	Audiogram, ocena laryngologiczna	Co 3-5 lat
Dermatologia	Ocena zmian skórnych	Corocznie
Ortodoncja	Kontrola uzębienia	Corocznie
Badania krwi	Hormony tarczycy	Corocznie
	Badania w kierunku celiakii	Co 5 lat

HbA1c – stężenie hemoglobiny glikowanej

6.2 Opieka ginekologiczna nad dorosłymi kobietami z ZT

- Kobiety z ZT powinny pozostawać pod opieką ginekologa doświadczonego w prowadzeniu pacjentek z niewydolnością jajników. Kobiety z zachowaną czynnością jajników, które

Tabela 5. Zalecane badania przesiewowe i monitorowanie pacjentek z zespołem Turnera^{1,2}

Obszar badań	Dzieci		Dorośli
	W momencie rozpoznania	Po rozpoznaniu	
Badanie przesiewowe w kierunku celiakii	-	Od 2-3 r.ż. co 2 lata	Co 5 lat
USG nerek	Tak	-	-
Audiometria	Tak ³	Co 3 lata	Co 5 lat
Badanie okulistyczne	Tak ⁴	Corocznie	Corocznie
Ocena ortodontyczna	Tak, jeśli wcześniej nie było opieki ortodontycznej	Corocznie, chyba że występują problemy związane z wadą zgryzu lub innymi zaburzeniami wymagając częstszych kontroli ⁵	Corocznie, chyba że występują problemy związane z wadą zgryzu lub innymi zaburzeniami wymagając częstszych kontroli ⁵
Badania w kierunku wrodzonej dysplazji stawów biodrowych	Tak, u niemowląt	-	-
Ocena zmian skórnych	Tak	Corocznie	Corocznie
Densytometria	-	W 5-6 r.ż. oraz w 12-14 r.ż.	Po odstawieniu estrogenów; jeśli istnieje ryzyko niewystarczającej suplementacji estrogenów; w wieku menopauzalnym

BMI: wskaźnik masy ciała; fT4: wolna tyroksyna; TSH: hormon tyreotropowy.

¹ Tabela nie zawiera zaleceń dotyczących badań przesiewowych w obszarze układu sercowo-naczyniowego oraz neuropsychologii, które są omówione w innym miejscu.

² Zalecenia dotyczą wyłącznie badań przesiewowych. W razie podejrzenia choroby należy wdrożyć odpowiednią diagnostykę.

³ Od 9 do 12 miesiąca życia.

⁴ Od 12 do 18 miesiąca życia.

⁵ Wiele pacjentek z ZT wymaga leczenia ortodontycznego. Modyfikacje, które mogą być konieczne w standardowym planie leczenia ortodontycznego, obejmują profilaktykę antybiotykową, korekty uwzględniające nieprawidłowości zębowe oraz dostosowanie czasu leczenia do opóźnionego wzrastania.

- Pacjentki ze stwierdzonym w badaniach genetycznych materiałem pochodzącym z chromosomu Y powinny być poddane profilaktycznej gonadektomii (usunięcie jajników). Obecność materiału genetycznego pochodzącego z chromosomu Y jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju potencjalnie złośliwego nowotworu zarodkowego (gonadoblastoma), który z czasem może przekształcić się w złośliwego raka zarodkowego.

6.4 Choroby współwystępujące (obecność jednej lub więcej dodatkowych chorób lub stanów u pacjentki) w ZT od dzieciństwa do dorosłości: monitorowanie powiązanych problemów zdrowotnych w ZT

- **Tabela 5** przedstawia wytyczne dotyczące zalecanych badań przesiewowych i monitorowania chorób towarzyszących w ZT, które nie zostały uwzględnione wcześniej w dokumencie.

- *Problemy otolaryngologiczne (słuch, uszy):* Przewodzeniowy ubytek słuchu często występuje w ZT; może być wynikiem obecności wysięku w uchu środkowym, częstych zapaleń ucha środkowego oraz patologii błony bębenkowej. Dominującym typem niedosłuchu w ZT jest niedosłuch odbiorczy, obserwowany u jednej trzeciej pacjentek, który może występować wraz z patologią ucha środkowego lub bez tej patologii.

- *Autoimmunizacja:* U pacjentek z ZT występuje zwiększone ryzyko rozwoju chorób tarczycy (zapalenia tarczycy, nadczynności tarczycy i niedoczynności tarczycy), celiakii (nadwrażliwości na gluten w diecie) oraz, w mniejszym stopniu, cukrzycy typu 1, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka i nieswoistych zapaleń jelit.

- *Otyłość:* Wiele osób z ZT ma wyższy wskaźnik masy ciała (BMI), wyższy procent tkanki tłuszczowej, większy obwód w talii i niższy procent beztłuszczowej masy ciała niż inne osoby w tym samym wieku.

- *Cukrzyca:* Ryzyko cukrzycy typu 1 i 2 jest zwiększone u pacjentek z ZT w każdym wieku. Oprócz cukrzycy u pacjentek z ZT opisywano również inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej; należą do nich: hiperinsulinemia, insulinooporność, zmniejszone wydzielanie insuliny i upośledzona tolerancja glukozy.

- *Zaburzenia lipidowe:* U nastoletnich pacjentek z ZT może występować profil lipidowy (stężenie tłuszczów we krwi) intensyfikujący powstawanie blaszek miażdżycowych, przyczyniając się do już istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego. Hipercholesterolemia (wysoki poziom cholesterolu) występuje u 37–50% kobiet z ZT, znacznie częściej niż w populacji ogólnej.

• *Układ limfatyczny*: Wiele płodów z ZT z ciężkim uogólnionym obrzękiem (nagromadzeniem płynu w tkankach) umiera wewnątrzmacicznie. U żywo urodzonych noworodków zwykle stwierdza się obrzęki obwodowe (głównie dłoni i stóp) oraz płetwistość szyi. Obrzęki limfatyczne są silnie związane z wrodzonymi wadami lewej połowy serca. Kolejne konsekwencje ZT to niska tylna granica owłosienia głowy, zmieniony wygląd małżowin usznych, małe sutki i nietypowy kształt paznokci u dłoni i/lub u stóp.

- Obrzęki obwodowe (obrzęki dłoni i/lub stóp) zwykle ustępują całkowicie lub samoczynnie się zmniejszają do 2 roku życia. W przypadku nasilonych obrzęków zajmujących palce dłoni i stóp profesjonalna terapia obrzęków limfatycznych może zostać rozpoczęta wcześniej.
- Nawet jeśli obrzęki limfatyczne nigdy nie były obecne lub ustąpiły całkowicie, mogą pojawić się ponownie w każdym wieku, na przykład w związku z rozpoczęciem estrogenoterapii, ale najczęściej w wyniku nadmiernego przyrostu masy ciała.

• *Stomatologia i ortodoncja*: Pacjentki z ZT mogą mieć wiele problemów stomatologicznych i ortodontycznych, w tym zaawansowany wiek zębowy, zwiększone ryzyko skrócenia korzeni zębów, które może prowadzić do utraty zębów, zwłaszcza podczas leczenia ortodontycznego, oraz inne problemy, które mogą upośledzać przeżuwanie pokarmów lub mówienie. Ponadto ich zęby mogą mieć cieńsze szkliwo i nieprawidłową zębinę, jednak próchnica w ZT występuje rzadziej niż w populacji ogólnej. Leczenie nieprawidłowości zgryzu jest bardzo istotne, zapobiega deformacjom zębów, stłoczeniu zębów, szczękosciskowi, trudnościom w żuciu, niedrożności dróg oddechowych, a także zaburzeniom trawienia. Wytyczne dotyczące leczenia ortodontycznego pacjentek z ZT powinny uwzględniać modyfikacje w rutynowym postępowaniu, które mogą być konieczne ze względu na występujące w ZT różnice w szybkości i czasie wzrastania, rozwoju struktur twarzoczaszki i morfologii zębów.

• *Okulistyka*: Wczesne wykrywanie i korekcja wad refrakcyjnych, takich jak krótkowzroczność, są niezbędne, aby zapobiec pogorszeniu wzroku. Zez (nieprawidłowe ustawienie oczu) i niedowidzenie (słabe oko) występują u około jednej trzeciej kobiet z ZT. Często występują również: opadanie powiek i nietypowe fałdy powiek.

• *Dermatologia*: Pacjentki z ZT mają zwiększoną tendencję do występowania znamion barwnikowych. W ZT obserwuje się większą częstość występowania czerniaka w porównaniu do populacji ogólnej. Terapia hormonem wzrostu może się przyczyniać do powiększenia rozmiarów znamion barwnikowych, ale nie powoduje powstawania nowych zmian ani transformacji nowotworowej.

• *Ortopedia*: U pacjentek z ZT mogą występować różnorodne anomalie układu kostnego. Ich charakter jest zróżnicowany, a ich występowanie nie jest związane z określonymi zaburzeniami genetycznymi. Skolioza (boczne skrzywienie kręgosłupa) może się pojawić lub pogłębiać podczas terapii hormonem wzrostu. U pacjentek z ZT występuje również zwiększone ryzyko wystąpienia nadmiernej kifozy (uwypuklenie krzywizny kręgosłupa w części piersiowej), klinowatego zniekształcenia kręgów (kręgi o nieregularnym kształcie). U niemowląt może występować zwiększone ryzyko wrodzonej dysplazji stawów biodrowych. Często są także inne anomalie kostne, w tym nieprawidłowe ustawienie kolan i wysklepienie stóp.

- *Osteoporoza, ryzyko złamań i niedobór witaminy D:* U kobiet i dziewcząt z ZT występuje zwiększone ryzyko złamań nawet przy prawidłowej mineralnej gęstości kości (ang. *bone mineral density*, BMD). Zwiększone ryzyko złamań jest związane z obniżoną masą kostną, występowaniem złamań u rodziców, upośledzeniem słuchu i starszym wiekiem. U wielu kobiet z ZT występuje osteoporoza wynikająca z niewystarczającej podaży estrogenów. Metabolizm witaminy D może być nieprawidłowy. Suplementacja witaminą D₃ (20 µg lub 800 IU dziennie) u osób z niskim poziomem 25-hydroksywitaminy D, w połączeniu z estrogenoterapią, chroni masę kostną. Ze względu na niewielki rozmiar kości związany z niskim wzrostem radiograficzna ocena mineralnej gęstości kości może być trudna do interpretacji.

- *Choroby układu pokarmowego i wątroby:* W ZT obserwuje się zwiększoną częstość występowania nieswoistych zapaleń jelit, w szczególności choroby Leśniowskiego-Crohna. Nieswoiste zapalenia jelit w ZT występują w młodszym wieku i ich objawy są bardziej nasilone niż w populacji ogólnej. Celiakia (nietolerancja glutenu w diecie) również pojawia się częściej, u 4,5% pacjentek z ZT. Zaleca się, aby każda pacjentka z bólami brzucha, niewyjaśnioną utratą masy ciała, biegunką i/lub krwawieniem z przewodu pokarmowego była diagnozowana w kierunku nieswoistych zapaleń jelit. W ZT częste są nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych mimo braku objawów choroby wątroby. Z kolei ryzyko marskości wątroby szacuje się na sześciokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Aktywność enzymów wątrobowych ma tendencję do utrzymywania się na zwiększonym poziomie lub stopniowo rośnie i rzadko jest w normie, ale może się obniżyć lub nawet unormować po rozpoczęciu estrogenoterapii. Utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych jest wskazaniem do niezwłocznej oceny ultrasonograficznej wątroby wraz z oceną przepływów metodą Dopplera.

- *Choroby nerek:* Wady nerek występują u 24–42% pacjentek z ZT. Anomalie obejmują nerkę podkowiastą (11%), częściowe lub całkowite zdwojenie układu moczowego (5–10%), agenezję nerki (2–3%), wielotorbielowatość nerek (<1%) lub nerkę ektopową (<1%). Śmiertelność związana z chorobą nerek jest siedmiokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Uważa się, że przyczyną częstszych infekcji dróg moczowych jest utrudniony odpływ moczu lub wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy. Bliznowacenie miąższu nerek, spowodowane długotrwałym odpływem wstecznym lub nawracającymi infekcjami, może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, dlatego bardzo istotna jest właściwa interwencja (w tym leczenie antybiotykami lub korekcja chirurgiczna).

7. Przejście z systemu opieki pediatrycznej do opieki zdrowotnej dla dorosłych

- Wiele młodych kobiet z ZT nie ma zapewnionej odpowiedniej opieki zdrowotnej lub adekwatnych do wieku badań przesiewowych, co prowadzi do obniżonej rozpoznawalności i niedostatecznego leczenia chorób współwystępujących i w efekcie do pogorszenia stanu zdrowia.

- Wczesny okres dojrzewania jest idealnym czasem do promowania działań samoopiekuńczych, budowania świadomości własnej historii zdrowia oraz propagowania zdrowego stylu życia.

7.1 Przejście do opieki dla dorosłych i sprostanie związanym z nim wyzwaniom

- Opracowano przewodnik, pomagający pacjentkom z ZT w przygotowaniu się do zmian w opiece zdrowotnej, planowaniu ich i wdrażaniu.
- *Przejście z opieki pediatrycznej do opieki dla dorosłych. Przewodnik dla pacjentek z ZT* odnosi się do podstawowych elementów przejścia (gotowości, przekazywania dokumentacji medycznej, wiedzy na temat swojego stanu zdrowia), a także zawiera materiały specjalne dotyczące ZT
(https://www.acponline.org/system/files/documents/clinical_information/high_value_care/clinician_resources/pediatric_adult_care_transitions/endo_turner/endo_ts_transition_to_ols.pdf).

7.2 Obszary kluczowe dla ZT, którym należy poświęcić uwagę podczas przejścia

- Najważniejsze tematy, którym należy poświęcić uwagę podczas przejścia, to: terapia estrogenowa i problemy reprodukcyjne; lista badań kontrolnych dla dorosłych (zamieszczona w *Przewodniku*); związane z ZT potrzeby i wymagania dotyczące stylu życia, zapewniające optymalne efekty zdrowotne; opieka kardiologiczna; kwestie psychospołeczne, edukacyjne i zawodowe, mające zapewnić realizację pełnego potencjału i wysoką jakość życia.

8. Zdolności neurokognitywne (zdolność mózgu do rozumienia) i wzorce zachowań

8.1 Wstęp

- Profil neurorozwojowy, który wiąże się z ZT, może mieć negatywny wpływ na sukcesy edukacyjne.
- Zaleca się wdrożenie zintegrowanej terapii neuropsychologicznej i behawioralnej do opieki nad dziewczętami i kobietami z ZT.
- Zaleca się przeprowadzanie oceny neuropsychologicznej w wieku przedszkolnym, w momencie rozpoczęcia nauki w szkole, podczas przejścia do szkoły średniej i wyższej lub w dowolnym czasie, gdy pojawiają się trudności. Oceniający powinien mieć wiedzę o specyficznych dla ZT deficytach poznawczych.
- Zaleca się, aby dziewczynki z ZT były kierowane na terapię zajęciową, logopedyczną oraz fizjoterapię we wczesnym dzieciństwie lub w wieku szkolnym.
- Wyzwania poznawcze i psychospołeczne związane z ZT obejmują zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), specyficzne trudności w uczeniu się, problemy w komunikacji społecznej, zaburzenia ze spektrum autyzmu i rozwojowe zaburzenia koordynacji.
- Z analiz wynika, że interwencje opracowane dla populacji ogólnej mogą zostać zaadaptowane dla pacjentek z ZT z podobnymi pozytywnymi skutkami.

- W przypadku trudności w uczeniu się należy zapewnić udogodnienia, takie jak korepetycje, wydłużenie czasu na naukę oraz wykorzystanie metod uczenia się i nauczania wykorzystujących zdolności werbalne.

8.2 Funkcjonowanie intelektualne

- Poziom inteligencji większości pacjentek z ZT nie odbiega od średniej, ale u około 10% stwierdza się niepełnosprawność umysłową (najczęściej związaną z pierścieniowym chromosomem X). Rozumowanie werbalne jest konsekwentnie lepsze niż rozumowanie percepcyjne (za pomocą zmysłów). Prawdopodobnie odzwierciedla to specyficzne upośledzenie funkcji wykonawczych (kontrola zachowań) i zdolności wzrokowo-przestrzennych (problemy z orientacją przestrzenną). Pacjentki z ZT mają zwykle zdolności językowe, ale nauka matematyki może stanowić dla nich wyzwanie i być przyczyną problemów w szkole.

8.3 Uwaga, pamięć robocza i kontrola poznawcza u osób z ZT

- Deficyty w funkcjonowaniu wykonawczym i zmniejszona szybkość przetwarzania informacji są często dokumentowane; zaburzenia koncentracji uwagi i nadpobudliwość obserwuje się u około 25% dzieci w wieku szkolnym.
- Częstym problemem jest zmniejszona szybkość przetwarzania informacji (tempo, z jakim przyjmuje się informacje, nadaje się im sens i zaczyna reagować).
- Trening umiejętności rodzicielskich (ang. *parent management training*, PMT) i zmiany w funkcjonowaniu klasy szkolnej mogą pomóc dzieciom w pokonywaniu trudności. Dla dorosłych korzystne mogą być konkretne udogodnienia w miejscu pracy.

8.4 Rozwój zdolności wzrokowo-przestrzennych, percepcyjno-motorycznych i sensomotorycznych

- Najczęściej obserwowane trudności w sferze poznawczej u pacjentek z ZT wiążą się z zadaniami angażującymi funkcje wzrokowo-przestrzenne. Takie czynności jak ocena odległości, prowadzenie pojazdu i obliczenia matematyczne mogą stanowić dla nich problem.
- Jeśli zaburzenia orientacji przestrzennej utrudniają funkcjonowanie w szkole, dziewczynki z ZT powinny otrzymać dodatkowe wsparcie pedagogiczne. Pomocne są często również terapia zajęciowa i/lub fizjoterapia.

8.5 Mowa i język

- U pacjentek z ZT stwierdzono średnie lub ponadprzeciętne zdolności językowe (receptywne i ekspresyjne), ale sporadycznie występują trudności w zadaniach językowych angażujących funkcje wykonawcze (np. instrukcje wieloetapowe) lub zawierających zwroty opisujące przestrzenne usytuowanie przedmiotów (np. ustne wskazówki, jak zlokalizować przedmiot za pomocą takich słów jak: nad, za, tam).

8.6 Pamięć deklaratywna (pamięć faktów i zdarzeń)

- Pamięć długotrwała, odpowiedzialna za przechowywanie informacji werbalnych działa u osób z ZT dobrze lub powyżej normy, jednak pamięć odpowiedzialna za przechowywanie informacji na temat przedmiotów i ich lokalizacji może być słabsza. Zdolność przyswajania informacji i pamięć krótkotrwała mieszczą się w normie, jednak często wiadomości są szybko zapominane.
- Pamięć wzrokową można poprawić przez opisywanie rzeczy na głos i wykorzystywanie technik mnemonicznych (akronimy, historie, skojarzenia).

8.7 Poznanie społeczne

- Dziewczęta i kobiety z ZT mogą mieć problemy z interpretacją ekspresji mimicznych i często ze zrozumieniem emocji innych. Pomocna może być terapia grupowa.

8.8 Osiągnięcia edukacyjne i satysfakcja zawodowa

- Szacuje się, że aż 50% pacjentek z ZT ma trudności w matematyce (dyskalkulia); zaburzenie to jest obserwowane o wiele częściej niż w populacji ogólnej.
- Dziewczynki z ZT w wieku szkolnym często wykazują ponadprzeciętne umiejętności czytania i rozpoznawania słów.
- Mimo trudności związanych z obserwowanym w ZT profilem neurorozwojowym, kobiety z ZT często osiągają poziom wykształcenia podobny lub wyższy niż w populacji ogólnej.
- Status zatrudnienia młodych kobiet z ZT jest równy lub wyższy niż w grupach porównawczych, chociaż przejście na emeryturę następuje znacznie wcześniej. Dorosłe kobiety, zwłaszcza starsze, mają niższy status zawodowy, niż wskazywałby na to ich poziom wykształcenia, i gorsze czy trudniejsze doświadczenia zawodowe. Użyteczna może okazać się pomoc w zakresie wyboru profilu zatrudnienia i umiejętności życiowych.

8.9 Aspekty psychospołeczne

- Ogólnie, dziewczęta i kobiety z ZT mają niższą samoocenę niż inne osoby i wyższy stopień społecznej izolacji i lęku, ponadto nawiązują mniej bliskich przyjaźni, rzadziej zawierają związki małżeńskie i dzielą życie z innymi. Zapewnienie wsparcia pacjentkom z ZT, które próbują zintegrować się ze społecznością, może być kluczową strategią pomagającą im tworzyć silne więzi społeczne.

8.10 Wpływ terapii hormonalnych

- Kobiety z ZT z zachowaną czynnością jajników i te wymagające estrogenoterapii mają zazwyczaj podobny profil neurorozwojowy. Nie wykazano także istotnego wpływu terapii hormonem wzrostu na funkcje neuropoznawcze w ZT.

9. Optymalizacja opieki nad pacjentkami z ZT w każdym wieku

9.1 Poszukiwanie alternatyw dla szpitali klinicznych

- W opiece nad pacjentkami z ZT można wykorzystywać telemedycynę i prowadzenie dokumentacji medycznej online. Rodziny i kobiety, które ze względu na miejsce zamieszkania nie mają dostępu do odpowiedniej opieki, mogą korzystać z tych opcji, by nawiązać kontakt ze specjalistami doświadczonymi w opiece nad ZT.

9.2 Rola organizacji wspierających pacjentki

- Nastolatki i kobiety z ZT oraz rodzice dziewcząt z ZT powinni skontaktować się z lokalną lub krajową organizacją ZT, by uzyskać pomoc finansową i wzajemne wsparcie.

9.3 Krajowe rejestry ZT

- Wytyczne zalecają utworzenie krajowych rejestrów zawierających dane kliniczne i psychospołeczne pacjentek z ZT oraz wykorzystywanie tych danych do badań naukowych.

Organizacje, które udzielają informacji i wsparcia:

- Turner Syndrome Society of the United States – <http://www.turnersyndrome.org>
- Turner Syndrome Global Alliance (US) – <http://tsgalliance.org>
- Turner Syndrome Foundation (US) – <https://www.turnersyndrome.foundation.org>
- Turner Syndrome Society of Canada – <http://www.turnersyndrome.ca>
- Asociación Síndrome de Turner México – <http://turnermexico.org.mx>
- Turner Syndrome Support Society (UK) – <http://tss.org.uk>
- Turner Syndrome Association of Australia – <https://www.turnersyndrome.org.au>
- Turner Syndrome International Group – <https://tsint.org> (Linki do organizacji na całym świecie znajdują się na tej stronie internetowej.)

Źródło: Claus H. Gravholt, Niels H. Andersen, Gerard S. Conway i in., *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting*, „European Journal of Endocrinology” 2017, t. 177, nr 3, s. G1–G70.

Przeznaczona dla pacjentek wersja *Zaleceń dotyczących opieki medycznej nad dziewczętami i kobietami z zespołem Turnera* została opracowana przez dr. Philippe'a Backeljauwa i dr. Clausa H. Gravholta we współpracy ze społecznością pacjentek z zespołem Turnera. Autorzy ci dziękują wszystkim, którzy poświęcili swój czas, aby dostarczyć ważnych informacji zwrotnych i zaproponować zmiany redakcyjne. Działalność ta jest wspierana przez grant edukacyjny od Novo Nordisk Inc.

Dziękujemy **Turner Syndrome Society of the United States** za zgodę na tłumaczenie i rozpowszechnianie wersji dla pacjentek *Zaleceń dotyczących opieki medycznej nad dziewczętami i kobietami z zespołem Turnera*. We would like to thank **Turner Syndrome Society of the United States** for the permission to translate and disseminate patient-oriented version of the TS Clinical Practice Guidelines.

Tłumaczenie na polski: lek. Ada Borowiec

Konsultacja merytoryczna tłumaczenia: dr hab. n. med. Anna Kucharska,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Inicjatywa, koordynacja działań, redakcja językowa i przygotowanie do druku:
Interdyscyplinarny Zespół Badań nad Dzieciństwem Uniwersytetu Warszawskiego

childho^ods uw