

A pontos genetikai diagnózis jelentősége az 1-es típusú neurofibromatózisban és a nemi fejlődési zavarokban

Doktori értekezés

Dr. Pinti Éva

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Haltrich Irén, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Ferdinandy Dr. Horváth Emese Beatrix, Ph.D.,
klinikai főorvos
Dr. Beke Artúr, Ph.D., Habil., egyetemi oktató

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Igaz Péter, D.Sc., az MTA doktora,
tanszékvezető egyetemi tanár

Tagok: Dr. Karcagi Veronika, Ph.D., tudományos főmunkatárs
Dr. Szabó Léna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
Ábrajegyzék.....	7
Táblázatjegyzék.....	9
1. Bevezetés.....	10
1.1. NF1 és NF1-szerű szindrómák	11
1.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek	14
2. Célkitűzések	18
3. Vizsgált betegek és alkalmazott módszerek.....	20
3.1. Az NF1 klinikai diagnosztizálhatóságának és a genetikai diagnosztika jelentőségének vizsgálata gyermekkorban.....	20
3.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális jellemzése	26
3.3. Speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek genotípus-fenotípus összefüggéseinek vizsgálata.....	28
3.3.1. Egy testvérpár vizsgálata DSD-t okozó ritka genetikai eltéréssel.....	28
3.3.2. Hasonló tünettanú, eltérő nemi kromoszóma-rendellenességű családok vizsgálata.....	28
3.3.3. Down-szindrómával társuló, ritka Klinefelter-szindróma variáns vizsgálata	29
3.4. Nevezéktan, kópiaszám-variációk kóroki besorolása	29
3.5. Etikai jóváhagyás és hozzájárulás a részvételhez	29
4. Eredmények.....	32
4.1. Az NF1 gyermekkori diagnosztizálhatóságának vizsgálati eredményei	32
4.1.1. Az 1987-es NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer gyermekkori alkalmazhatóságának meghatározása az általam vizsgált betegcsoporton.....	32

4.1.2. A genetikai diagnózis jelentőségének meghatározása az NF1 és NF1-szerű kórképek esetében	37
4.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásainak vizsgálati eredményei	38
4.3. Néhány speciális nemi kromoszóma-rendellenesség és egyéb gonáddiszgenézis genotípus-fenotípus összefüggéseinek vizsgálati eredményei.....	74
4.3.1. Ritka genetikai eltérés okozta DSD genotípus-fenotípus vizsgálatának eredményei	74
4.3.2. Hasonló fenotípusú, eltérő kariotípusú családok vizsgálati eredményei.....	78
4.3.3. Kettős aneuploidia részét képező ritka nemi kromoszóma szerkezeti rendellenesség genotípus-fenotípus vizsgálatának eredményei	84
5. Megbeszélés	86
5.1. Az NF1 gyermekkori diagnózisának nehézségei és jelentősége.....	86
5.1.1. Az eredeti NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer gyermekkori alkalmazhatósága	86
5.1.2. Az NF1 és NF1-szerű kórképek diagnózisának jelentősége gyermekkorban	87
5.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásai	91
5.3. Speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek genotípus-fenotípus összefüggései	99
5.3.1. DSD-t okozó <i>SOX9</i> szabályozórégió CNV családon belüli kifejeződése.....	99
5.3.2. Különböző nemi kromoszóma-rendellenességek azonos <i>SHOX</i> kifejeződéssel	104
5.3.3. Ritka, összetett kariotípusú nemi kromoszóma-rendellenesség várható fenotípusa	106
6. Következtetések	112
6.1. Az NF1 gyermekkori diagnózisának nehézségei és jelentősége.....	112

6.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásai, a speciális variációk genotípus-fenotípus összefüggései..	113
7. Összefoglalás.....	115
8. Summary	116
9. Irodalomjegyzék.....	117
10. Saját publikációk jegyzéke	131
10.1. Az értekezéshez kapcsolódó publikációk jegyzéke	131
10.2. Az értekezéstől független publikációk jegyzéke.....	132
11. Köszönetnyilvánítás	134

Rövidítések jegyzéke

sz.	szindróma
β -hCG	béta humán koriogonadotropin
A	autoszóma
aCGH	<i>array</i> komparatív genomiális hibridizáció
ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
AFP	alfa-fötóprotein
ALL	akut limfoid leukémia
AMH	anti-Müller hormon
AML	akut mieloid leukémia
Á	átlag
átr.	átrendeződés
B	beteg
CNV	<i>copy number variation</i> , kópiaszám-variáció
gonáddiszgen.	gonáddiszgenezisek
dn	<i>de novo</i>
DNS	dezoxiribonukleinsav
DPT	diagnosztikus prenatális teszt
DSD	<i>disorder of sex development</i> , nemi fejlődési zavar
E ₂	ösztadiol
FISH	fluoreszcens <i>in situ</i> hibridizáció
FSH	follikulusstimuláló hormon
G-sáv	Giemsa-sáv
HCR	<i>high copy repeat</i> , magas kópiaszámú szekvenciaismétlődés

IUGR	<i>intrauterine growth retardation</i> , intrauterin növekedési elmaradás
IVF	<i>in vitro</i> fertilizáció
kbp	kilobázispár
krsz.	kromoszóma
LCR	<i>low copy repeat</i> , alacsony kópiaszámú szekvenciaismétlődés
LEOPARD	<i>Lentigines - Electrocardiographic conduction defects - Ocular hypertelorism - Pulmonary stenosis - Abnormalities of the genitalia - Retarded growth - Deafness</i>
LH	luteinizáló hormon
LINE	<i>long interspersed nuclear element</i> , hosszú megszakított nukleáris elem
LTR	<i>long terminal repeat</i> , hosszú terminális ismétlődés
LWD	Léri-Weill diszkondroszteózis
M	mozaikos
mat	maternális, anyai eredetű
MLPA	multiplex ligáció-függő próba amplifikáció
MMEJ	<i>microhomology-mediated end joining</i> , mikrohomológia-mediált végegyesülés
MRI	mágneses rezonancia képalkotás
NE	nemzetközi egység
NF1	1-es típusú neurofibromatózis
<i>NF1</i>	neurofibromin 1 gén
NF2	2-es típusú neurofibromatózis
NGS	új generációs szekvenálás
NHEJ	<i>non-homologous end joining</i> , nem homológ végegyesülés

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIPT	nem invazív prenatális teszt
NM	nem mozaikos
NS	nem strukturális
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
P	páciens
pat	paternális, apai eredetű
S	strukturális
SD	standard deviáció
SDSA	<i>synthesis-dependent strand annealing</i> , szintézisfüggő szátkapcsolás
SGA	<i>small for gestational age</i> , gesztációs korhoz képest kisebb
SHBG	<i>sex hormone-binding globulin</i> , nemihormon-kötő fehérje
<i>SHOX</i>	SHOX gén
SINE	<i>short interspersed nuclear element</i> , rövid megszakított nukleáris elem
<i>SOX9</i>	SOX9 gén
TAD	topológiaiilag asszociált domén
T _{össz}	összes tesztoszteron
T _{szabad}	szabad tesztoszteron
uE3	nem konjugált ösztriol
UH	ultrahang

Ábrajegyzék

1. ábra: A 137 páciens nemi kromoszóma-rendellenességének és egyéb gonáddiszgenézisének típusonkénti megoszlása.....	45
2. ábra: Anyai életkor a 137 fős betegcsoportban.....	49
3. ábra: Apai életkor a 137 fős betegcsoportban.....	50
4. ábra: Szülői átlagéletkorok a 40 kariotípus csoportban.....	52
5. ábra: DPT-k száma és indikációja a különböző genetikai eltérésekben.....	55
6. ábra: A koraszülések aránya és okai a különböző genetikai eltérésekben.....	57
7. ábra: Átlag gesztációs időtartam a 40 kariotípus csoportban.....	59
8. ábra: Születési súly a különböző genetikai eltérésekben.....	61
9. ábra: Átlag születési súly a 40 kariotípus csoportban.....	63
10. ábra: Születési hossz a különböző genetikai eltérésekben.....	65
11. ábra: Átlag születési hossz a 40 kariotípus csoportban.....	67
12. ábra: Császármetszések száma a különböző genetikai eltérésekben.....	69
13. ábra: Császármetszések indikációi a különböző genetikai eltérésekben.....	70
14. ábra: Újszülöttkori szövődmények előfordulása a különböző genetikai csoportokban.....	71
15. ábra: Újszülöttkori tünetek előfordulása a különböző genetikai csoportokban.....	73
16. ábra: A vizsgált család és a szakirodalomban leírt betegek <i>upstream</i> gonád-specifikus <i>SOX9 enhancer</i> duplikációi.....	75
17. ábra: Madelung-deformitás.....	78
18. ábra: A diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált lány parciális, X kromoszómákat ábrázoló G-sávosi idiogramja és kariogramja.....	79
19. ábra: A nemi kromoszóma szerkezeti rendellenességet hordozó lány FISH vizsgálata.....	80

20. ábra: Az XY rekombináns kromoszómát hordozó lány családfája.....	81
21. ábra: A <i>SHOX</i> duplikáció FISH mintázata az alacsonynövésű vizsgált fiú édesanyjánál.....	83
22. ábra: A 21-es triszómiával és i(X)(q10) Klinefelter-szindrómával diagnosztizált gyermek parciális G-sávós kariogramja (A) és FISH mintázata (B).....	85

Táblázatjegyzék

1. táblázat: A betegek genetikai vizsgálatának összesítése.....	30
2. táblázat: Alkalmazott FISH próbák és gyártóik.....	31
3. táblázat: Az NF1-szerű tünettannal vizsgált 40 gyermek esetének csoportosítása.....	34
4. táblázat: Az 1987-es NIH kritériumok és az NF1 gén vizsgálatának eredménye alapján a III. és IV. csoportba sorolt betegek NF1 gyanúját felvető és egyéb tünetei, anamnesztikus adatai.....	35
5. táblázat: Daganatok előfordulása az NF1-szerű tünettannal vizsgált 18 év alatti, négy csoportba sorolt betegeknél.....	37
6. táblázat: A 137 nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált beteg kariotípus alapján történő felosztása, diagnóziskori életkora.....	39-44
7. táblázat: Az egyes pre- és perinatális adatok statisztikai elemzéséhez alkotott kariotípus csoportok.....	46-47
8. táblázat: A szülői átlagéletkorok kariotípus szerinti összehasonlítása.....	53
9. táblázat: Az átlagos gesztációs időtartamok kariotípus szerinti összehasonlítása.....	60
10. táblázat: Az átlagos születési súlyok kariotípus szerinti összehasonlítása.....	64
11. táblázat: Az átlagos születési hosszak kariotípus szerinti összehasonlítása.....	68
12. táblázat: A <i>SOX9</i> szabályozó régió duplikációja okozta 46,XX DSD-vel diagnosztizált testvérpár nemihormon-szintjeinek alakulása két éves időtartamban.....	77
13. táblázat: A Down- és i(X)(q10) Klinefelter-szindrómára jellemző eltérések.....	111

1. Bevezetés

A genetikai vizsgálómódszerek fejlődésével és elérhetőbbé válásával, a genotípus-fenotípus ismeretek bővülésével egyre több betegség hátterét és patomechanizmusát ismerjük meg, ami lehetővé teszi a jobb betegségkimenetelt, költséghatékonyságot és optimálisabb humán erőforrás felhasználást biztosító személyre szabott terápiát és betegellátást. Rendkívül sokféle genetikai kórkép ismert, melyek közül számos eltérés egymással szoros kapcsolatban áll mind a genotípus, mind a fenotípus tekintetében. Az átfedő, spektrumszerű eltérések között fennálló különbségek azonban rendkívül jelentősek lehetnek, hasonló tünettanú genetikai eltérések más-más szövődeményekkel és kockázatokkal társulhatnak, kezelésük, gondozásuk és öröklésmenetük is eltérő lehet. PhD munkám során két ilyen, magyarországi viszonylatban is gyakori betegségszopt genotípus-fenotípus összefüggéseinek pontosabb feltárását, a betegségszoptokon belüli eltérések jelentőségének meghatározását tűztem ki célul a betegellátás javítása érdekében. A pontos genetikai diagnózis szerepét vizsgáltam a gyermekkorban nehezen felismerhető és diagnosztizálható 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1-ben), mely során a kórkép életkorfüggő expresszivitása és tumorprediszpozíciós szerepe miatt a korai diagnózis lehetőségére és jelentőségére helyeztem a hangsúlyt. A másik, általam vizsgált, nagyméretű, geno- és fenotípus szempontjából is spektrumszerű, mégis rendkívül heterogén betegségszopt a nemi fejlődési zavarok (*disorders of sex development, DSD-k*) jelentős részét képező nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek voltak. Ezen kórképeknél a szakirodalomban sokszor, de a spektrumot szélesen lefedően és több szempontra kiterjedően nem vizsgált pre- és perinatális vonatkozások jellemzésére és a különböző kariatípus alcsoportok közti különbségek meghatározására törekedtem a különböző genetikai altípusokkal kapcsolatos ismeretek bővítése, az optimálisabb betegellátás biztosítása céljából. Emellett részletesen vizsgáltam a viszonylag ritkább - kialakulás, öröklésmenet, tünettan vagy kezelés szempontjából különlegesebb, a gyakori nemi kromoszóma-rendellenességektől és egyéb gonáddiszgenézisektől eltérő, speciális fenotípushoz vezető - formák genotípus-fenotípus összefüggéseit, melyek ismerete szükséges feltétele a korrekt genetikai tanácsadásnak, a megfelelő betegellátásnak és utánkövetésnek.

1.1. NF1 és NF1-szerű szindrómák

Az NF1 - amely 1882-es első leírója, Friedrich Daniel von Recklinghausen német patológusról elnevezve Recklinghausen-kórként is ismert - a leggyakoribb genetikai eredetű neurokután betegség (Brosius 2010). Prevalenciája világszerte körülbelül 1:2.000-5.000 nemtől és etnikumtól függetlenül (Kallionpää és mtsai 2018, Moore 2009, Rasmussen és mtsa 2000). Az NF1-et a neurofibromin 1 gén (*NFI*) patogén variációja okozza, melynek kialakulásához egyetlen allél inaktivációt eredményező hibája elegendő. Az autoszómális domináns öröklésmentű kórképet komplett penetrancia és rendkívül heterogén, életkorfüggő expresszivitás jellemzi (Baudou és mtsa 2020). Az *NFI* által kódolt neurofibromin 1 fehérje számos szövetben és sejtben expresszálódik, ezért a gén haploinsufficienciája rendkívül változatos, több szervrendszert érintő elváltozásokhoz vezethet. Az NF1 elsősorban ideg- és csontrendszeri, valamint bőrtüneteket okoz. Az *NFI* patogén variációja emellett bizonyos daganattípusok emelkedett kockázatával társul (Rosenbaum és mtsa 2014).

Az NF1 nem csak genetikai vizsgálattal, hanem viszonylag jellegzetes tünettana miatt klinikai alapon, bizonyos feltételek teljesülésekor is diagnosztizálható.

Utóbbira először 1987-ben állított össze a *National Institutes of Health* (NIH) konszenzus ülésén (Neurofibromatosis. National Institute of Health Consensus Development Conference Consensus Statement 1987) egy klinikai diagnosztikai kritériumrendszert (Boyd és mtsai 2009), melyet egészen 2021-ig, a kritériumrendszer megújításáig (Legius és mtsai 2021) használtak világszerte. Az eredeti, 1987-es klinikai diagnosztikai kritériumrendszerrel az alábbiakból két feltétel teljesülése esetén állítható fel az NF1 diagnózisa, míg egyetlen kritérium esetében megfontolandó a kórkép fennállásának lehetősége:

- ≥ 6 tejeskávészínű folt, melyek legnagyobb átmérője prepubertásban ≥ 5 mm, ezt követően ≥ 15 mm;
- ≥ 2 bármely típusú vagy ≥ 1 plexiform neurofibroma;
- hónalji vagy lágyékhajlati szeplők;
- látópálya-glioma;
- ≥ 2 Lisch-csomó (szivárványhártya-hamartoma);

- ékcsont-diszplázia vagy a sípcsont állzülete;
- a fenti kritériumok alapján NF1-gyel érintett elsőfokú vérrokon beteg (szülő, testvér, gyermek).

Míg az 1987-es NIH kritériumok szenzitivitása 20 éves korban csaknem eléri a 100%-ot, addig életkorfüggő expresszivitása miatt fiatalabb életkorban ez jóval alacsonyabb. Egy tanulmány szerint az 1987-es NIH kritériumrendszer szenzitivitása 8 éves gyermekek esetében 97%, és csupán 30% az 1 éves életkort betöltők között (DeBella és mtsai 2000). Az 1987-ben megalkotott NIH kritériumok specificitása ezzel párhuzamosan, vagyis ugyancsak az életkor előrehaladtával növekszik, mivel a fiatalabb életkorban jelentkező tünetek kezdetben sok más elváltozással mutathatnak átfedést differenciáldiagnosztikai kihívást eredményezve. A fenti okokból vált szükségessé az 1987-es NIH kritériumrendszer 2021-es módosítása és kiegészítése a szenzitivitás és specificitás javítása érdekében.

Az NF1 diagnosztizálása nemcsak a kezdetben kevés és viszonylag aspecifikus tünetek miatt, hanem a genetikai diagnosztika időigényessége miatt is lassú folyamat. A disszertációm elkészítésének időpontjában a teljes NF1 gén Magyarországon elérhető, társadalombiztosítás által finanszírozott vizsgálata betegenként körülbelül egy évet igénylő folyamat.

Az NF1-szerű eltérések között egyaránt előfordulnak súlyos, életet veszélyeztető betegségek és teljesen ártalmatlan fenotípus-variációk is, melyek öröklésmenete és tumorprediszpozíciós hatása rendkívül változatos, ebből adódóan pedig más-más gondozást és kezelést igényelnek (Pinti és mtsai 2021). Éppen ezért fontos, hogy a súlyos szövődmények kockázatával társuló kórképeket időben felismerjük és elkülönítsük az ártalmatlan eltérésektől, a szükséges vizsgálatokat a megfelelő betegcsoportban javasoljuk és a pácienseket a felesleges pszichés tehertől és vizsgálatoktól megkíméljük. Az időben megkezdett ellenőrző vizsgálatokkal a szövődmények kialakulása megelőzhető/időben felismerhető, jobb terápiás kimenetel, ezáltal pedig jobb életminőség és hosszabb élettartam biztosítható. Az ártalmatlan, NF1-szerű eltérések esetében a felesleges vizsgálatok elkerülése nemcsak a páciens és családja pszichés jóllétét, hanem a betegellátás költséghatékonyságának javulását is maga után vonja.

Az NF1 gyermekkori diagnózisának nehézségei és fontossága miatt számos tanulmány tárgyát képezte korábban az NF1 és NF1-szerű kórképek differenciáldiagnosztikája. Egyes kutatások a klinikai diagnosztika aspektusai, míg mások a genetikai vizsgálmódszerek felől közelítették meg a szorosan összefüggő betegségek és értelmetlenül eltérések elkülönítését. A kutatások közül némelyik az NF1 gyermekkori tünetességéből eredően az 1987-es NIH kritériumok módosításának szükségességét emelte ki (DeBella és mtsai 2000), mások az NF1 gyakori tünete, a tejeskávé-színű foltok háttérben álló különböző genetikai eltérések fenotípusbeli különbségei felől közelítették meg a differenciáldiagnózis irányát (Shah 2010). További fő szempontként felmerült a tumorprediszpozíciós szerep irányából történő megközelítés. Egy tanulmányban a szolid tumorokkal diagnosztizált gyermekek esetében próbálták meghatározni a tejeskávé-színű foltok háttérben álló, további daganatok emelkedett kockázatával társuló és bőrtüneteket is okozó genetikai eltérések - köztük az NF1- fennállásának valószínűségét (Santos és mtsai 2016). Egy másik kutatásban a daganatos gyermekek esetében hoztak létre olyan szűrő kérdőívet, mely alapján nagy valószínűséggel felismerhetők a genetikai meghatározottságú, vagyis újabb daganat kialakulására hajlamosító eltérések (Jongmans és mtsai 2016). Utóbbiban a fő hangsúly a további daganat megjelenése szempontjából nagyobb rizikójú eltérések - köztük az NF1 - további tumorokra nem hajlamosító eltérésektől való kiszűrésére esett, a pontos differenciáldiagnózis ebben a megközelítésben másodlagos szempont volt. Végül olyan tanulmány is született, melynek eredményeként a tejeskávé-színű foltokkal társuló, különböző NF1-szerű szindrómák elkülönítésére létrehoztak egy olyan genetikai vizsgálati algoritmust, melyben néhány jellegzetesebb tünet esetén más-más, a legvalószínűbb genetikai kóreredet kizárásával kezdődő vizsgálati útvonalat javasoltak (Zhang és mtsai 2016).

A fenti differenciáldiagnosztikai megközelítések egybehangzóan kiemelték az NF1-szerű tünetek esetén a diagnózis pontosításának fontosságát, abban azonban nem született konszenzus, hogy pontosan milyen esetekben javasolt NF1-szerű eltérések irányába további vizsgálat, hogy mikor és milyen genetikai vizsgálat javasolt, illetve hol húzódik a tünetek és a genetikai vizsgálatok alapján történő elkülönítés határa.

1.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek a DSD-k jelentős részét képezik (Hughes 2008), genetikai hátterük és tünettanuk jelentős átfedést mutat, előfordulásuk összességében gyakorinak tekinthető. A DSD egy gyűjtőfogalom, definícióját 2006-ban hozták létre a Chicago konszenzus ülésén, mely magába foglal minden olyan veleszületett állapotot, melyben a kromoszómális, gonadális vagy anatómiai (genitális) nemi fejlődés atípusos (García-Acero és mtsai 2020). A DSD-k elkülönítése tünettan alapján (klinikailag) nehéz, mert a számos etiológiai tényező esetében a fenotípus gyakran átfedő vagy teljesen megegyező. Előfordulásuk a sokszor nem diagnosztizált, enyhe formák miatt pontosan nem ismert. A DSD-k újszülöttkori gyakoriságát egyes szakirodalmi források 1:200-300 közöttire becsülik (García-Acero és mtsai 2020). Az enyhe, gyakoribb eltérések között szerepel például a rejtettheréjűség, a hipospadiázis vagy a kongenitális adrenális hiperplázia. A DSD-eket a kariotípus alapján három nagy csoportba sorolják: nemi kromoszóma-rendellenességekre, valamint 46,XX és 46,XY kariotípussal társuló DSD-kre (Hughes 2008). A 46,XY DSD-k becsült újszülöttkori előfordulása 1:20.000, a 46,XX DSD-ké pedig 1:14.000-15.000, mely gyakoriságok a patogén variációk különböző populációs frekvenciája alapján földrajzi régióként is eltérőek lehetnek (García-Acero és mtsai 2020).

A nemi kromoszóma-rendellenességek az X és Y kromoszómákat érintő eltéréseket foglalják magukba: parciális vagy teljes nemi kromoszóma-hiányt vagy -többletet, kiegyensúlyozott vagy kiegyensúlyozatlan, egyéb ritka vagy komplex szerkezeti eltéréseket. Legismertebbek és leggyakoribbak a nemi kromoszómák aneuploidiai (Turner-, Klinefelter-, dupla Y-, tripla X-, poli X-szindróma), de rendkívül sokféle, kevésbé gyakori, a klasszikus szindrómákba nem besorolható eltérések is előfordulhatnak (pl. parciális Y deléció, komplex átrendeződések, X-Y vagy nemi kromoszóma- és autoszóma- (A) transzlokációk), melyek nem feltétlenül a nemi fejlődés zavarát okozzák, hanem egyéb fenotípusbeli eltéréseket (például alacsonynövést, szív- vagy vesefejlődési rendellenességeket, stb.). A nemi kromoszóma-aneuploidiai prevalenciái szakirodalmi forrásoként némileg eltérnek. Átlagos becsült előfordulása körülbelül 1:2.000 a Turner-szindrómának és 1:1.200 a tripla X-szindrómának a lány újszülöttek között, valamint 1:650 a Klinefelter-szindrómának és 1:1000 a dupla Y-szindrómának a fiú újszülöttek körében (Berglund és mtsai 2020).

Ezek alapján tehát újszülötteknél a Klinefelter-szindróma a leggyakoribb, melyet a tripla X- és dupla Y-, végül a Turner-szindróma követ. A nemi kromoszóma-rendellenességek egységes, gyakori következménye lehet a csíkgonádok eredményezte hipergonadotróp hipogonadizmus, mely háttérben a gonádok egyéb diszgenézisei is állhatnak.

Az egyéb gonáddiszgenézisek komplett/teljes vagy parciális/kevert típusúak lehetnek. A komplett/teljes formában a gonádszövet és a kariotípus között teljes diszkrepancia áll fenn (petefészek szövet 46,XY kariotípussal vagy hereszövet 46,XX kariotípussal). A parciális/kevert gonáddiszgenézisekben a gonádszövet (ovotestisz) és a kariotípus is kevert (45,X/46,XY vagy 46,XX/46,XY, esetleg 45,X/46,XX/46,XY).

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek típusos és gyakoribb formáinak kialakulása és jellegzetességei jól ismertek. A szakirodalom alapján az anyai 35-ödik és az apai 40-edik életév felett több, mint 1:500 a genetikai eltéréssel szövődött várandósságok aránya (Janeczko és mtsai 2020, Chen és mtsai 2020, Brandt és mtsai 2019). Az előrehaladott anyai életkor elsősorban nondiszjunkciós zavar okozta aneuploidiákra, a magasabb apai életkor főként szerkezeti kromoszóma-rendellenességekre és géneltérekre hajlamosít (Chen és mtsai 2020, Brandt és mtsai 2019). Több tanulmány foglalkozott a nemi kromoszóma-rendellenességek anyai és apai eredetével, melyek alapján a rendellenességek közel azonos hányada anyai (0,07%) és apai (0,05%) eredetű, azonban jelentős különbség figyelhető meg a különböző klasszikus nemi kromoszóma-aneuploidiák között (Brandt és mtsai 2019, Samango-Sprouse és mtsai 2016). Arról azonban, hogy az egyéb kariotípus variációk miként függnek össze a szülői életkorral és milyen tünetekhez vezethetnek, jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Általános megállapítás, hogy a mozaicizmus nem a szülőktől öröklődött eltérés és az érintett személyben kevesebb és enyhébb tünetekkel járó fenotípus megjelenése várható. Kevésbé tisztázott viszont, hogy a szülői gametogenesis során kromoszóma-rendellenesség kialakulására hajlamosító tényező öröklődhet-e az utódba. Másként fogalmazva kérdéses, hogy az előrehaladott szülői életkor a csírasejtes kromoszóma-rendellenesség kialakulása mellett hajlamosíthat-e az utód szomatikusan kialakuló eltérésére is.

Az *in vitro* fertilizáció (IVF) kromoszóma-eltérések és különböző fejlődési rendellenességek kockázatát növelő szerepe ugyancsak egyre gyakrabban vizsgált kérdéskör, azonban a DSD-kre vonatkozó pontos adat nem áll rendelkezésre. Egy tanulmány alapján az intracitoplazmatikus spermium injektálással (ICSI-vel) fogant várandósságok esetében szignifikánsan magasabb a kromoszóma-rendellenességek (1,36-szoros) és az urogenitális fejlődési rendellenességek előfordulása (1,18-szoros) a spontán fogant várandósságokéhoz képest (Zheng és mtsai 2018). Egy másik - IVF-val fogant első trimeszteri spontán abortuszok vizsgálatából származó - kutatási eredmény szerint az összes (355) abortum 50,1%-ánál volt kimutatható valamilyen kromoszóma-an euploidia. Ezek előfordulása az ICSI-vel és konvencionális IVF-fel fogant csoportokban jelentősen nem tért el (52.6% vs. 47.2%), előbbi csoportban azonban több volt a nemi kromoszómákat érintő számbeli eltérések aránya (Kushnir és Frattarelli 2009).

A kialakulást befolyásoló tényezőkön kívül további érdekes kérdés, hogy a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonádiszgenézisek speciális (például szerkezeti vagy ≥ 1 nemi kromoszóma-többlettel járó) variációi miben térnek el a klasszikus formák fenotípusától. Az elmúlt évek kutatásai alapján a DSD-k egyik fő csoportját alkotó nemi kromoszóma-rendellenességek típusos formáiban (45,X; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY; 48XXYY) már megdőlt a tünetek egyszerű géndózis változással történő magyarázata (Raznahan és mtsai 2018), melynek pontos háttere és a különböző kariotípus variációk genotípus-fenotípus összefüggései viszont még nem tisztázottak.

A magzatban újonnan megjelenő kromoszóma-rendellenesség gyanúját az emelkedett szülői életkor, a magzati ultrahang (UH), valamint az anyai szérumbiomarker szintek eltérései vethetik fel, melyek a korai felismerést segítő diagnosztikus prenatális tesztet (DPT-t) indikálhatnak. Fontos lenne ezért meghatározni, hogy a DSD-k milyen arányban ismerhetők fel ezek segítségével.

A DSD-k gesztációra, magzati fejlődésre, szülésre és perinatális adaptációra gyakorolt hatása ugyancsak sok kérdést vet fel. Tudjuk, hogy az X monoszómiával szövődött várandósságok jelentős része korai vetéléssel végződik (Mikwar és mtsai 2020), továbbá gyakoribb az intrauterin növekedési elmaradás (*intrauterine growth retardation*, IUGR) és a koraszülés kockázata, a császármetszések és perinatális szövődmények aránya (Yaegashi és mtsai 2000, Dotters-Katz és mtsai 2016). Az azonban csak töredékeiben tisztázott, hogy a többi nemi kromoszóma-rendellenesség és egyéb gonáddiszgenézis miként befolyásolja a várandósság lefolyását és az újszülött adaptációját, hogy a különböző kariotípus alcsoportok esetében van-e számottevő különbség.

Más kórképekhez hasonlóan a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek esetében is egyre többféle genotípus variáció válik ismertté a genetikai vizsgálómódszerek fejlődésével, melyek fenotípusa jelentősen eltérhet a gyakoribb, klasszikus szindrómákétól. Az ilyen kórképek genotípus-fenotípus korrelációinak alaposabb vizsgálata lehetővé teszi például az eddig kevésbé ismert szabályozó elemek szerepének pontosítását, a primer szekvenciaeltérések patomechanizmusának rendszerszintű megismerését, vagy az egyidejűleg fennálló többszörös genetikai rendellenességek kölcsönhatásainak megértését.

Összességében tehát kevés a nemi kromoszóma-rendellenességekről és egyéb gonáddiszgenézisekről rendelkezésre álló, többféle kariotípus variációt is magába foglaló, pre- és perinatális szempontokat vizsgáló szakirodalmi adat. A geno- és fenotípus szempontjából is átfedő, különböző DSD-k átfogó és kariotípusonkénti jellemzése segítségével teljesebb képet kaphatunk azok kialakulásáról és magzati fejlődésre gyakorolt szerepéről, a szülészeti és neonatológiai ellátásra gyakorolt jelentőségéről. Emellett fontos a ritkább, egyedi genotípusú nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek részletes genotípus-fenotípus vizsgálata, a várható tünettan meghatározása a megfelelő betegellátás, beteggondozás és genetikai tanácsadás biztosításához.

2. Célkitűzések

Kutatásom célja a genetikai vizsgálatok nyújtotta többletinformációk klinikai jelentőségének felmérése volt a mindennapi orvosi gyakorlatban, melyhez az általam vizsgált betegcsoportok adatait elemeztem.

Kutatásom célja az NF1 gyermekkori diagnosztizálhatóságának és a diagnózis esetleges nehézségeinek, jelentőségének meghatározása volt egy általam vizsgált betegcsoport esetében a szerteágazó szakirodalmi ismeretek szintézise, a klinikai és laboratóriumi diagnosztikai megközelítés optimális ötvözése érdekében.

Az NF1-gyel kapcsolatban az alábbi kérdésekre kerestem választ:

- 1) Milyen hatékonysággal és megbízhatósággal diagnosztizálható az NF1 gyermekkorban a tünetek alapján, klinikai alapon?
- 2) Szükséges-e - és amennyiben igen, miért - a klinikai diagnózist/gyanút genetikai vizsgálattal megerősíteni/kiegészíteni?

További céloom volt a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek átfogó pre- és perinatális jellemzése az előfordulásukat befolyásoló tényezőktől kezdve az újszülöttkori tünetekig és szövődményekig azért, hogy a vizsgálati eredményekből származó információkkal támogathassam a fenti eltérésekkel kapcsolatos pre- és perinatális betegellátást, a korrekt genetikai tanácsadást. Emellett célul tűztem ki a gyakori, jól ismert fenotípusú nemi kromoszóma-rendellenességektől és egyéb gonáddiszgenézisektől eltérő, speciális, ritka formák genotípus-fenotípus összefüggéseinek részletesebb meghatározását, melyek segítségével kiegészíthetem az ezen eltérések megfelelő, gyakori genetikai variációktól különböző ellátásához szükséges szakirodalmi ismereteket.

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek esetében az alábbi kérdésekre kerestem választ:

- 1) Milyen a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek relatív gyakorisága egy heterogén, magyarországi, DSD-vel diagnosztizált betegcsoporton belül? A nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben átfogóan és a különböző kariotípus alcsoportok esetében külön-külön milyen hatása van a kialakulásra a szülői életkornak és a mesterséges megtermékenyítésnek, a különböző eltérések milyen gyakran okoznak jól/könnyen felismerhető pre- és neonatális tüneteket, milyen hatékonysággal ismerhetők fel magzati és újszülöttkorban, továbbá milyen következményt jelentenek a magzat szomatikus fejlődésére, hogyan befolyásolják a várandósságot és a szülést/születést, a perinatális adaptációt?
- 2) A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek speciális, ritka genotípus-variációi esetében mik a várható fenotípus gyakori genetikai eltérésektől/szindrómáktól különböző jellegzetességei?

3. Vizsgált betegek és alkalmazott módszerek

3.1. Az NF1 klinikai diagnosztizálhatóságának és a genetikai diagnosztika jelentőségének vizsgálata gyermekkorban

Az NF1 gyermekkorban, klinikai alapon történő diagnosztizálhatóságát általam vizsgált betegcsoport anamnesztikus adatainak, tüneteinek és vizsgálati eredményeinek retrospektív összegyűjtésével és elemzésével határoztam meg. A kohortba a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részlegének humángenetikai tanácsadó rendelése keretében 2009-2019 között NF1 gyanújával vizsgált, 18 évnél fiatalabb betegek eseteit gyűjtöttem össze. A betegcsoportba a relevánsabb eredmény érdekében igyekeztem minél több olyan beteget bevonni, akiknél hiánytalanul visszakereshető volt az anamnézis, a tünetek, az NF1 gyanúja miatt javasolt szakorvosi és eszközös vizsgálatok, valamint az NF1 irányú genetikai vizsgálatok eredményei. Utóbbiak bevezetőben is említett időigényessége és elérhetősége miatt a 2009-2019 között NF1 gyanújával vizsgált gyermekeket válogattam be a vizsgált betegcsoportba. Mivel ezen időtartam és a későbbi adatelemzés idejében még nem készült el a NIH kritériumok 2021-es revíziója, ezért az 1987-ben megalkotott klinikai diagnosztikai kritériumrendszer alkalmazhatóságát vizsgáltam a betegcsoporton. (A megújított NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszer 2021 augusztusában (Legius és mtsai 2021), a betegcsoporton végzett vizsgálati eredményeim pedig 2021 júliusában kerültek publikálásra (Pinti és mtsai 2021).) A betegeket mind külső egészségügyi ellátó intézményből, mind klinikánk egyéb ambulanciáiról és osztályairól utalták humángenetikai szakrendelésünkre nemcsak NF1, hanem más egyéb genetikai eltérés gyanújával. Az NF1 gyanúja és ezirányú további vizsgálata az első humángenetikai szakrendelésünkön történt megjelenés alkalmával dönt el a 2009 és 2019 között alkalmazott 1987-es NIH klinikai kritériumokban szereplő és az NF1 szakirodalomból ismert egyéb, de a kritériumok között nem szereplő egyéb tüneteiből. Amennyiben egy páciensnél az alábbiakban részletezett legalább egy *maior* vagy három *minor* feltétel teljesült és maradéktalanul rendelkezésre állt anamnézise, tünete, korábbi genetikai és egyéb vizsgálati eredményei, bekerült az NF1 gyanújával vizsgált betegcsoportba és elvégeztük az NF1 irányú genetikai vizsgálatát, melyet később részletezek.

A szakirodalom áttekintése alapján az NF1-re jellegzetesebb és gyakoribb tüneteket - melyek a NIH kritériumok között is szerepelnek némi módosítással - *maior*, a kevésbé gyakori és típusos tüneteket *minor* feltételeknek soroltam be az NF1 gyanús esetek meghatározásához:

MAIOR feltételek voltak:

- ≥ 2 tejeskávészínű folt (prepubertásban ≥ 5 mm, posztpubertásban ≥ 15 mm legnagyobb átmérővel), mivel a szakirodalmi adatok alapján az izolált és kisebb méretű tejeskávészínű foltok genetikai eltérés nélkül, ártalmatlan elváltozásként az átlagpopulációban gyakoriak, azonban legalább kettő, nagyobb méretű folt esetén nagyobb a genetikai eltérés fennállásának valószínűsége;
- ≥ 1 Lisch-csomó, mert az iris hamartómák gyermekkorban ritkán fordulnak elő izoláltan;
- ≥ 1 neurofibroma vagy plexiform neurofibroma, mivel neurofibroma gyermekkorban ritkábban fordul elő izoláltan, mint genetikai eltérés tüneteiként;
- legalább egyoldali hónalji vagy lágyéki szeplősség;
- látópálya-glioma;
- ékcsont-diszplázia;
- sípcsont álizülete;
- NF1-ben előforduló (legalább egy *maior* vagy legalább három *minor*) tünettel rendelkező vagy genetikai vizsgálattal igazoltan NF1-es első fokú rokon.

MINOR feltételek voltak (*Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* internetes adatbázisban számontartott egyéb NF1 tünetek alapján: #162200):

- NF1-re jellemző kraniofaciális diszmorfia (makrocefália, távol ülő szemek)
- szemészeti eltérések (zöldhályog, a szemben az érhártya hátsó részének fokozott reflektivitású foltjai)
- szív- és érrendszeri eltérések (veseartéria-szűkület, magas vérnyomás)
- vázrendszeri eltérések (gerincferdülés, nyitott gerinc, hosszú csöves csontok álizülete, hosszú csöves csontok kéregállományának elvékonyodása, exosztózis, oszteoma)
- idegrendszeri eltérések és tünetek (tanulási nehézség, pszichomotoros fejlődési vagy értelmi elmaradás, *ductus aqueductus* szűkülete, obstrukciós hidrokefalusz,

- meningioma, agyalapi tumor, pilocitás asztrocitoma, neurofibroszarkoma, malignus perifériás ideghüvely-tumor)
- egyéb tumorok (rabdomioszarkoma, duodenum karcinoid, szomatosztatinoma, mellékpajzsmirigy adenoma, feokromocitoma).

Minden páciensnél összegyűjtöttem az első humángenetikai szakrendelésünkön történt megjelenés idejében felvett adatokat (nem, életkor, aktuális tünetek, családfa, anamnézis), valamint az NF1 differenciáldiagnózisa kapcsán javasolt vagy már korábban elkészült egyéb szakorvosi és eszközös vizsgálatok eredményeit (bőrgyógyászati, kardiológiai, szemészeti, hallás-, neurológiai vizsgálat, hasi UH), illetve tünet/panasz esetén koponya mágneses rezonancia képalkotás (MRI), gasztroenterológiai, pulmonológiai, pszichológiai, nefrológiai vizsgálat, stb.). Ezen adatokat a humángenetikai szakrendelésünkön használt papíralapú betegkartonok és a Semmelweis Egyetemen használt E-MedSolution kórházi informatikai rendszerben a betegekhez rögzített ambuláns lapok, zárójelentések és vizsgálati eredmények áttekintésével gyűjtöttem össze.

A betegcsoportba nem válogattam be azokat a személyeket, akiknél a fenti adatok hiányosan álltak rendelkezésre vagy a genetikai vizsgálati eredmény és a tünettan ellentmondásos/bizonytalan volt. Az NF1 génben potenciálisan kimutatásra kerülő variációk tekintetében csak olyan betegeket terveztem bevenni a vizsgált betegcsoportba, akiknél a génelterés az ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*) ötfokozatú besorolása alapján egyértelműen vagy valószínűleg patogén/benignus besorolásúnak bizonyul (Richards és mtsai 2015). A 2009-2019 közötti időszakból összegyűjtött összesen 42 NF1 gyanús betegből kettő esete került kizárásra a fenti szempontok miatt. Az egyikben a genetikai vizsgálati eredmény nem volt reprodukálható/validálható (ugyanazon módszerrel ellentmondásos eredmény jött ki és más módszer sem igazolta a génavariációt), a másik gyermeknél a családban halmozódó, izolált tejeskávé-színű foltok mellett a rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján bizonytalan jelentőségű NF1 variációt azonosítottunk, mely a nem diagnosztikus számú és méretű tejeskávé-színű folttal érintett szülőtől öröklődött. A fenti két beteg tehát nem került be a vizsgált betegcsoportba.

Az NF1 gyermekkori, klinikai alapon történő diagnosztizálhatóságának vizsgálatára összegyűjtött 40 beteg (B1-40) esetét négy csoportba terveztem besorolni ahhoz, hogy az 1987-es NIH kritériumok alkalmazhatóságát (szenzitivitását, specificitását, álnegativitását és álpozitivitását) meghatározhassam. Az alábbi csoportokat alkottam aszerint, hogy a NIH kritériumok alapján teljesült vagy sem az NF1 klinikai diagnózisa, valamint az NF1 specifikus genetikai vizsgálati eredmény megerősítette vagy sem az NF1 klinikai gyanúját (Pinti és mtsai 2021):

- I. csoport: Klinikailag diagnosztizált és genetikai vizsgálattal megerősített NF1. (1987-es NIH kritériumok szempontjából “valódi pozitív” esetek. Ebbe a kategóriába azon pácienseket soroltam, akiknél az NF1 az 1987-es NIH klinikai diagnosztikai kritériumok alapján diagnosztizálható volt, melyet *NF1* deléció vagy patogén variáció kimutatása igazolt.)
- II. csoport: Az 1987-es NIH kritériumok alapján nem diagnosztizálható, de genetikai vizsgálattal azonosított NF1. (1987-es NIH kritériumok szempontjából “hamis negatív” esetek. Azokat a betegeket soroltam ide, akiknél *NF1* patogén eltérés volt azonosítható, de az NF1 klinikai diagnózisához szükséges legalább két 1987-es NIH kritérium nem teljesült.)
- III. csoport: Klinikailag fennálló, de genetikai vizsgálattal nem megerősíthető NF1. (1987-es NIH kritériumok szempontjából “hamis pozitív” esetek. Ebben a csoportban a pácienseknél az NF1 diagnózisa legalább kettő 1987-es NIH kritérium alapján teljesült, azonban a genetikai vizsgálat nem mutatott ki *NF1* patogén eltérést. Ebbe a csoportba soroltam azon betegeket is, akiknél az NF1-en kívül egyéb genetikai eltérés sem igazolódott, mivel esetükben az NF1 klinikai diagnózisának valóságosága egyértelműen nem ítéhető meg. Ezen betegeknél tehát az NF1-nek megfelelő tünettant egyformán okozhatta az *NF1* vagy más NF1-szerű szindrómák génjeinek rutin genetikai vizsgálatokkal nem kimutatható eltérései (pl. mély intronikus vagy szabályozórégió mutációi). Az ilyen eseteket klinikai alapon valószínűsíthető NF1-nek tekintettem.)

- IV. csoport: Sem klinikai, sem genetikai alapon nem állapítható meg NF1. (1987-es NIH kritériumok szempontjából “valódi negatív” esetek. Ezen NF1 gyanús betegeknél csak egy olyan tünet állt fenn, amely NF1-re utalt, azonban nem teljesült legalább két 1987-es NIH kritérium, vagyis a kritériumrendszer alapján klinikailag nem volt diagnosztizálható az NF1 és genetikai vizsgálattal sem azonosítottunk NF1 géneltérést.)

Az NF1 1987-es NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszerének gyermekkori alkalmazhatóságát a fenti négy csoport felhasználásával terveztem jellemezni az alábbiak szerint:

$$\text{Szenzitivitás (\%)} = \frac{\text{I. csoport esetei}}{\text{NF1 patogén eltéréssel diagnosztizált esetek}} \times 100$$

(vagyis az I. + II. csoport esetei)

$$\text{Álnegativitás (\%)} = \frac{\text{II. csoport esetei}}{\text{NF1 patogén eltéréssel diagnosztizált esetek}} \times 100$$

(vagyis a I. + II. csoport esetei)

$$\text{Álpozitivitás (\%)} = \frac{\text{III. csoport esetei}}{\text{kimutatható NF1 eltérés nélküli esetek}} \times 100$$

(vagyis a III. + IV. csoport esetei)

$$\text{Specifititás (\%)} = \frac{\text{IV. csoport esetei}}{\text{kimutatható NF1 eltérés nélküli esetek}} \times 100$$

(vagyis a III. + IV. csoport esetei)

Mind a 40 gyermeknél történt perifériás vérmintából részletes NF1 irányú genetikai vizsgálat (30. oldal: **1. táblázat**), először hagyományos Giemsa-sávós (G-sávós) kariotipizálással és fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH-sel; 31. oldal: **2. táblázat**) a kromoszóma-rendellenesség, valamint a teljes géndelécio és annak mozaicizmusa okozta NF1 kizárására. Következő lépésben került sor az *NF1* pontmutáció vizsgálatára Sanger-féle és/vagy új generációs szekvenálással (NGS-sel), valamint kópiaszámvariáció (*copy number variation*, CNV) analizisére multiplex ligáció-függő próba amplifikációval (MLPA-val). Kutatómunkám idejében az *NF1* szekvenálása és CNV vizsgálata társadalombiztosítás alapján finanszírozott keretek között a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézetében volt elérhető. A nagy méretű, teljes gén ezen vizsgálata betegenként körülbelül egy évet vett igénybe.

A diagnózishoz szükséges idő lerövidítése érdekében ezért a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részlegén elvégeztük néhány gyakrabban érintett - 4b, 7, 37 - exon Sanger-féle szekvenálását (Ars és mtsai 2003). A három exon vizsgálata begenként körülbelül két hetet vett igénybe, mely negativitása esetén került sor a több időt igénylő, teljes gén pécsi vizsgálatára. Amennyiben egy betegnek csak tejeskávészínű foltjai voltak, az *NF1* vizsgálatával párhuzamosan a hasonló bőrtünetet gyakran okozó Legius-szindrómáért felelős SPRED1 gén vizsgálatát is elvégeztük. Más - átfedő/bizonytalan tünettánú - betegek esetében mindig a fenotípus alapján, egyénileg mérlegeltük az NF1-en kívüli további genetikai vizsgálatok szükségességét (pl. más gének pontmutáció vizsgálatát és CNV analízisét).

Annak meghatározására, hogy a klinikai gyanút/diagnózist érdemes-e és miért genetikai vizsgálattal megerősíteni/kiegészíteni, meg akartam határozni az NF1 gyanújával vizsgált 40 fős betegcsoport átlagéletkorát az első humángenetikai szakrendelésünkön való megjelenés idejében, vagyis az NF1 gyanújának első fizikális vizsgálatunk és adatfelvételünk alapján történő felmerülésekor. Emellett az NF1 gyanúja esetén fennálló daganatkockázatot, az NF1 és NF1-szerű eltérések tumorprediszpozíciós szerepét az általam vizsgált betegcsoportban előforduló daganatos megbetegedések összegyűjtésével terveztem jellemezni.

3.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális jellemzése

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásainak jellemzésére retrospektíven gyűjtöttem össze egy olyan, általam vizsgált betegcsoport adatait, akiket a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcái Részlegének humángenetikai tanácsadó rendelése keretében 2009-2019 között DSD-vel vagy egyéb nemi kromoszóma-rendellenességgel diagnosztizáltunk. A betegek beválogatási kritériumai voltak a hiánytalanul rendelkezésre álló pre- és perinatális adatok, valamint a genetikai vizsgálatok eredményei. A betegeket mind külső egészségügyi ellátó intézményekből, mind klinikánk különböző ambulanciáiról és osztályairól utalták humángenetikai szakrendelésünkre genetikai eltérés (nem csak DSD) gyanújával. A DSD diagnózisát abban az esetben állítottuk fel, ha a 2006-os Chicago konszenzus ülésen megállapított és világszerte elfogadott definíciónak megfelelően a beteg kromoszómális, gonadális vagy anatómiai (genitális) nemi fejlődése atípusos volt (García-Acero és mtsai 2020), az egyéb nemi kromoszóma-rendellenességek diagnózisát pedig a genetikai vizsgálatok eredményei alapján diagnosztizáltuk. A fentiek szerint kizárási kritérium volt, ha egy beteget nem DSD-vel vagy egyéb nemi kromoszóma-rendellenességgel diagnosztizáltunk, ha a genetikai vizsgálati eredmény vagy a szükséges pre- és perinatális adatok hiányosak voltak. A vizsgálatra szánt, összegyűjtendő pre- és perinatális adatok az alábbiak voltak (melyeket a humángenetikai szakrendelésünkön történt első megjelenés alkalmával rögzítettünk az anamnéziszfelvétel keretében): szülők életkora a fogantatás idejében; fogantatás módja; prenatális szűrő és diagnosztikus vizsgálatok és eredményeik; gesztációs időtartam; születés módja (császármetszés esetén annak indikációja); születési súly és hossz; perinatális adaptáció; újszülöttkori komplikációk és tünetek. Mivel a fenti adatok visszakereshetősége mellett a betegek kiválasztásának további szempontja volt a genetikai vizsgálatok eredményének megléte, ezért a klinikánkon 2009-2019 között DSD-vel vagy egyéb nemi kromoszóma-rendellenességgel diagnosztizált betegek adatait tudtam összegyűjteni.

A fenti időszakban összesen 148 betegnél diagnosztizáltunk ilyen kórképeket, melyekből a szisztematikus adatrögzítésnek köszönhetően (papíralapú betegkártonon és E-MedSolution rendszerben) összesen 137 páciens (P1-P137) pre- és perinatális szempontból jelentős adatait, tüneteit és vizsgálati eredményeit tudtam visszakeresni hiánytalanul, vagyis információhiány miatt 11 beteg esete került kizárára.

A betegek fenti pre- és perinatális adatait a különböző kariotípus variációk közti különbségek (az eltérő kromoszóma-régiók és a bennük található gének, valamint a mozaicizmus) szerepének meghatározása céljából kariotípus alapján terveztem csoportosítani, jellemezni és összehasonlítani. A számszerű adatok (szülői életkor, gesztációs időtartam, születési súly és hossz) esetében meg akartam határozni a kariotípus csoportoknak megfelelő átlagértékeket és össze akartam őket hasonlítani az alábbi csoportok között: különböző nemi kromoszóma-szindrómák, mozaikos és nem mozaikos, számbeli és szerkezeti, kromoszóma-többlettel és -hiánnyal társuló eltérések, valamint ezek különböző kombinációi. (A fenti szempontok alapján végül az összegyűjtött betegek kariotípusait és az azok szerint megalkotható csoportokat az "Eredmények" fejezetben részletezem.) Az egymással összevetendő kariotípus csoportok átlagértékeinek összehasonlítására kétmintás t-próba nem egyenlő szórásnégyzetekkel függvényt használtam, a több összehasonlításból eredő tévesen szignifikáns eredmények kiküszöbölésére Bonferroni-korrekcióval. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettem. A születési súly és hossz elemzésébe nem számítottam be a koraszülöttek adatait a potenciális eredménytorzítás kiküszöbölése miatt. A szülői életkorokat az azonos időszakra, 2009-2019 közöttre vonatkozó hazai, Központi Statisztikai Hivatal (KSH) által nyilvántartott átlagpopuláció évenkénti élveszületésekre vonatkozó szülői életkoradataihoz viszonyítottam.

Valamennyi betegnél történt G-sávós kariotípus elemzés perifériás vérből. A konvencionális citogenetikai vizsgálatot a tünettan és a G-sávós kariotípus alapján személyre szabottan molekuláris citogenomikai vizsgálatokkal (célzott FISH, MLPA, array komparatív genomialis hibridizáció (aCGH)) egészítettük ki. 46,XX(SRY-) DSD-ben MLPA, néhány szerkezeti eltérésben és CNV-ben a töréspontok pontosítására aCGH vizsgálatra került sor (30. oldal: **1. táblázat**). A FISH vizsgálatokhoz a 137 betegnél az eltérés típusától függően többféle teljes kromoszómafestő, kromoszómakar- vagy génspecifikus próbát használtunk (31. oldal: **2. táblázat**).

3.3. Speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek genotípus-fenotípus összefüggéseinek vizsgálata

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek speciális variációi külön-külön ugyan ritkák, együttesen azonban nem. A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részleg humángenetikai szakrendelésén számos olyan beteget vizsgálhattam, akiknél humángenetikai szakrendelésünkön a patomechanizmus vagy a tünettan szempontjából egyedi DSD-t vagy egyéb nemi kromoszóma-rendellenességet diagnosztizáltunk. A 2003-2022 között vizsgált eseteket áttekintve a teljesség igénye nélkül és a disszertáció maximális terjedelmére tekintettel négy olyan családot választottam ki retrospektíven, akik genetikai és egyéb vizsgálati eredményét, kórelőzményét és tünettanát saját magam dolgoztam fel. Ezen négy család diagnózisa a szakirodalmi áttekintés alapján ritkaságnak, a genotípus-fenotípus korrelációk és/vagy a patomechanizmus alapján kevésbé ismertnek számítottak. Két család esetét összekapcsoltan dolgoztam fel a hasonló tünettanra és az összefüggő genetikai kórokra való tekintettel, így háromfelé osztottam a speciális esetek ismertetését.

3.3.1. Egy testvérpár vizsgálata DSD-t okozó ritka genetikai eltéréssel

DSD gyanújával egy fenotípusosan fiú testvérpárt vizsgáltunk (D1-2). Kórtörténetüket, tüneteiket és vizsgálati eredményeiket elemeztem. A G-sávós kariotipizálást *SRY*, valamint Y és X kromoszóma specifikus FISH vizsgálat, majd aCGH követte (30. oldal: **1. táblázat**; 31. oldal: **2. táblázat**). A genotípus-fenotípus összefüggések meghatározásához a szülőknél is elvégeztük a genetikai vizsgálatokat.

3.3.2. Hasonló tünettanú, eltérő nemi kromoszóma-rendellenességű családok vizsgálata

Két, nem vérrokon beteget vizsgáltam diszproporcionált alacsonynövésű fenotípusosan hasonló családtagjaikkal együtt: egy 10 éves lányt és egy négy és fél éves fiút. A két gyermeknél és érintett családtagjaiknál G-sávós kariotipizálás, majd FISH vizsgálat történt, a gyermekek genetikai vizsgálatait aCGH-val egészítettük ki (30. oldal: **1. táblázat**). A lánynál (P113) és ugyancsak diszproporcionáltan alacsony rokonainál (édesanyjánál (P114), anyai nagymamájánál (P115) és fiútestvérénél (P116)) X kromoszóma centroméra, *SHOX* és teljes Y kromoszómafestő próbakeveréket, a másik családhoz tartozó fiúnál (P81) és hasonló fenotípusú édesanyjánál (P89) X kromoszóma centroméra és *SHOX* specifikus próbakeveréket alkalmaztunk (31. oldal: **2. táblázat**).

3.3.3. Down-szindrómával társuló, ritka Klinefelter-szindróma variáns vizsgálata

Down-szindróma gyanúja miatt vizsgáltunk egy fiú újszülöttet (P80) humángenetikai szakrendelésünkön, akinek anamnézisét, tüneteit és vizsgálati eredményeit a genotípus-fenotípus összefüggések meghatározása céljából értékeltem. A gyermeknél és szüleinél G-sávós kariotipizálás és FISH vizsgálat történt (30. oldal: **1. táblázat**; 31. oldal: **2. táblázat**).

3.4. Nevezéktan, kópiaszám-variációk kóroki besorolása

A kariotípusokat a 2016-os nemzetközi humán citogenetikai nevezéktan (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*, ISCN 2016) alapján adtam meg.

A gének nevezéktanára a HUGO *Gene Nomenclature Committee* szimbólumait, a fenotípus leírására a *Human Phenotype Ontology* nomenklatúrájából eredő magyar kifejezéseket alkalmaztam.

A CNV-k patogenetikai besorolása az ACMG konszenzusi állásfoglalása és ajánlása alapján történt (Riggs és mtsai 2020).

3.5. Etikai jóváhagyás és hozzájárulás a részvételhez

Az alkalmazott tesztek és vizsgálatok egyike sem volt kísérleti jellegű. Minden teszt és vizsgálat diagnosztikus volt, az intézményi bizottság jóváhagyta, és megfelelt a nemzeti, nemzetközi, intézményi és a Helsinkai Nyilatkozat irányelveinek. A betegek, valamint szüleik/törvényes képviselőik az elvégzett tesztekhez és vizsgálatokhoz írásos beleegyezésüket adták. A retrospektív adatfeldolgozásból származó eredmények ismertetését a disszertációban és a közleményekben a betegek anonimitásának/beazonosíthatatlanságának megőrzésével végeztem. A disszertációban szereplő tesztekhez és vizsgálatokhoz a fentiek alapján nem volt szükség külön etikai engedélyre.

1. táblázat: A betegek genetikai vizsgálatainak összesítése. A vizsgálatok perifériás vérmintából történtek. Az eredmény minden esetben validált. Rövidítések: B1-40: NF1 gyanújával vizsgált betegek; D1-2: ritka DSD gyanújával vizsgált testvérpár; P1-137: nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált betegek (P80: Down- és ritka Klinefelter-szindróma variánsal vizsgált újszülött; P81 és P89: diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált fiú és édesanyja; P113-116: diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált lány és érintett családtagjai).

Genetikai vizsgálatok:	Vizsgált betegek/betegcsoportok:					
	B1-40	P1-137	D1-2	P113-116	P81 és P89	P80
G-sávok karyotipizálás	Standard, 72 órás limfocita tenyészetből származó 20-20 sejten minden betegnél.					
FISH	Mozaicizmus vizsgálatára 200-200, szerkezeti eltérés vizsgálatára 20-20 limfocitán különböző próbákkal (17. oldal: 2. táblázat).					
MLPA	SALSA P081 és P082 kitek (MRC-Holland, Amszterdam, Hollandia)	SALSA P185-C2 Intersex keverék (MRC Holland, Amszterdam, Hollandia)	-	-	-	-
aCGH (GRCh37/hg19 referencia genom)	-	Affymetrix Cytoscan 750K	Nimblegen-Roche 1,4 Mb és Affymetrix Cytoscan 750K	Agilent qChip 180K	Nimblegen-Roche 1,4 Mb	-
NGS/Sanger-féle szekvenálás	Illumina MiSeq, QIAGEN custom panel; ABI 3500 Genetic Analyser, egyedi tervezésű primerek	-	-	-	-	-

2. táblázat: Alkalmazott FISH próbák és gyártóik. A táblázatban betegazonosítók szerint adtam meg az alkalmazott FISH próbákat.

Vizsgált betegek	FISH próba		
	azonosító	jelölt kromoszóma, - régió, gén	gyártó
B1-40	NF1	17q11.24/17pter	Cytocell, Egyesült Királyság
P1-19, 36, 41	DXZ1/XIST	X centroméra/XIST(Xq13.2)	Kreatech, Hollandia
P20-27, 53-79, 91-101	CEPX/CEPY	X centroméra/Y centroméra	Abbott Vysis, Németország
P28-35, 82-88, 90	CEPX	X centroméra	Abbott Vysis, Németország
P37-39, 47-52	Xp/Xq	X rövid kar/X hosszú kar	Kreatech, Hollandia
P40	SEX/SHOX és ANOS1/STS	X centroméra/SHOX(Xp22.33/Yp11.32) és ANOS1(Xp22.31)/STS(Xp22.31)	Cytocell, Egyesült Királyság
	XIST	XIST(Xq13.2)	Kreatech, Hollandia
P42-45	SEX/SHOX vagy WCP X	X centroméra/SHOX(Xp22.33/Yp11.32) vagy teljes X	Cytocell, Egyesült Királyság
	DXZ1/XIST/Xp	X centroméra/XIST(Xq13.2)/X rövid kar	Kreatech, Hollandia
P46	Xp/Xq és DXZ1/XIST	X rövid kar/X hosszú kar és X centroméra/XIST(Xq13.2)	Kreatech, Hollandia
P81-89	SEX/SHOX	X centroméra/SHOX(Xp22.33/Yp11.32) vagy teljes X	Cytocell, Egyesült Királyság
P102	Xp/Xq	X rövid kar/X hosszú kar	Kreatech, Hollandia
	SEX/SHOX és ANOS1/STS	X centroméra/SHOX(Xp22.33/Yp11.32) és ANOS1(Xp22.31)/STS(Xp22.31)	Cytocell, Egyesült Királyság
	CRLF2	CRLF2(Xp22.33)	ZytoVision, Németország
	ToTelVision Mixture 1 és 2	X rövid és hosszú kar szubteloméra	Abbott Vysis, Németország
P103, D1-2 és szüleik	CEPX/CEPY/SRY	X centroméra/Y centroméra/SRY(Yp11.2)	Abbott Vysis, Németország
P104	WCP9/WCPX	teljes 9/teljes X	Cytocell, Egyesült Királyság
	CEP9/CDKN2A	9 centroméra/CDKN2A(9p21.3)	Abbott Vysis, Németország
	JAK2	JAK2(9p24.1)	Cytocell, Egyesült Királyság
P105	Xp/Xq/XIST	X rövid kar/X hosszú kar/XIST(Xq13.2)	Kreatech, Hollandia
	SHOX/WCP10	SHOX(Xp22.33/Yp11.32)/teljes 10	Cytocell, Egyesült Királyság
	CEPX/SRY	X centroméra/SRY(Yp11.2)	Abbott Vysis, Németország
P106	Xp/Xq	X rövid kar/X hosszú kar	Kreatech, Hollandia
	WCP19	teljes 19	Cytocell, Egyesült Királyság
P107	WCPX/WCP10 és ANOS1/STS	teljes X/teljes 10 és ANOS1(Xp22.31)/STS(Xp22.31)	Cytocell, Egyesült Királyság
	DGSII	DiGeorge-szindróma II régió(10p14)	Cytocell, Egyesült Királyság
P108-112, 117-137	CEPX/CEPY/SRY	X centroméra/Y centroméra/SRY(Yp11.2)	Abbott Vysis, Németország
P113-116	Xp/Xq	X rövid kar/X hosszú kar	Kreatech, Hollandia
	ANOS1/WCPY/SHOX	ANOS1(Xp22.31)/teljes Y/SHOX(Xp22.33/Yp11.32)	Cytocell, Egyesült Királyság
P80 és szülei	21q22/Xp/Xq	21q22/X rövid kar/X hosszú kar	Kreatech, Hollandia

4. Eredmények

4.1. Az NF1 gyermekkori diagnosztizálhatóságának vizsgálati eredményei

4.1.1. Az 1987-es NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer gyermekkori alkalmazhatóságának meghatározása az általam vizsgált betegcsoporton

A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részlegén 2009-2019 között NF1 gyanújával vizsgált 18 év alatti, 40 fős betegcsoport 60%-a fiú (24 fő), 40%-a lány (16 fő) volt. A genetikai kivizsgálás kezdetekor (az első humángenetikai szakrendelésen történő megjelenéskor) a betegcsoport átlagéletkora 9 év volt, a két nem átlagéletkorában nem volt jelentős különbség (fiúk 9 év, lányok 8,5 év). A 40 fős betegcsoport 75%-ában (30/40fő) teljesültek az 1987-es NIH kritériumok, ezen betegek 53%-ánál (16/30 fő) az *NF1* genetikai vizsgálata is megerősítette a klinikai diagnózist, míg a többi betegnél (47%, 14/30 fő) az *NF1* eltérése nem volt kimutatható. Utóbbi betegek közül többeknél az egyéb NF1-szerű kórképek további genetikai vizsgálata más NF1-szerű szindrómát igazolt. A genetikai vizsgálati eredmény alapján – a NIH kritériumok teljesülése ellenére – végül nem NF1 diagnózist kapó betegeknek az alábbi eltérések igazolódtak: három betegnél Legius-szindróma (*SPRED1* heterozigóta patogén variáció), két betegnél NF2 (2-es típusú neurofibromatózis; *NF2* heterozigóta patogén variáció), egy betegnél MEN2B-szindróma (2B típusú multiplex endokrin neoplázia; *RET* heterozigóta patogén variáció), egy betegnél LEOPARD-szindróma (*Lentiginos-Electrocardiographic conduction defects-Ocular hypertelorism-Pulmonary stenosis-Abnormalities of the genitalia-Retarded growth-Deafness*; *RET* heterozigóta patogén variáció), és további egy betegnél 46,XX,inv(4)(p13q13). Összesen hat olyan beteg volt, akiknél az 1987-es NIH kritériumok teljesülése mellett nem volt kimutatható sem az *NF1* eltérése, sem a tünetek alapján valószínű egyéb genetikai eltérés (tejeskávé-színű foltok és hónalji/lágyéki szeplők miatt a Legius-szindrómáért felelős *SPRED1* eltérése). Ezeket az eseteket klinikailag valószínűsíthető NF1-nek tekintettem. Az NF1 diagnózist ebben a hat esetben azért nem kezeltem egyértelműen NF1-nek, csupán valószínűleg NF1-nek, mert a bevezetőben és az alkalmazott módszerekben is említett átfedő, nem specifikus tünetek, valamint a genetikai vizsgálatok korlátai miatt éppúgy állhatott fenotípusuk hátterében más NF1-szerű kórkép/állapot, mint az *NF1* eltérése.

A 40 fős NF1 gyanús, legalább egy NF1-ben is előforduló tünettellel rendelkező, 18 év alatti betegcsoport 25%-ánál (10/40 fő) nem teljesült a klinikai diagnózishoz szükséges legalább két 1987-es NIH kritérium. Ezen betegek 40%-ánál (4/10 fő) a kevés tünet mellett igazolódott az *NF1* patogén variációja, míg a többi betegnél (60%, 6/10 fő) egyéb NF1-szerű genetikai eltérés (egy betegnél Noonan-szindrómát okozó *PTPN11* heterozigóta patogén variáció) igazolódott vagy nem született definitív diagnózis (öt betegnél). Ezen öt betegből a tejeskávé-színű folttal rendelkezőknél a *SPRED1* vizsgálata sem azonosított eltérést.

Az összes genetikai vizsgálattal NF1-es beteg között 40% (8/20 fő) volt a sporadikus esetek aránya.

A betegek a fent és a “3. Vizsgált betegek és alkalmazott módszerek” fejezetben is részletezett szempontok – vagyis az 1987-es NIH kritériumokból ≥ 2 teljesülése és a kimutatható *NF1* eltérése – alapján meghatározott négy csoportba lettek besorolva (Pinti és mtsai 2021) (**3. táblázat**).

3. táblázat: Az NF1-szerű tünettannal vizsgált 40 gyermek esetének csoportosítása.

A besorolás az 1987-es NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszer teljesülése és a perifériás vérmintából kimutatható *NF1* patogén variáció vagy teljes gén deléció hordozása alapján történt. A genetikai vizsgálattal *NF1* negatív betegeknél feltüntettem a definitív diagnózist.

I. csoport (1987-es NIH kritériumok alapján diagnosztizált és genetikai vizsgálattal megerősített NF1)	II. csoport (1987-es NIH kritériumok alapján nem, de genetikai vizsgálattal azonosított NF1)	III. csoport (1987-es NIH kritériumok alapján fennálló, de genetikai vizsgálattal nem megerősíthető NF1)	IV. csoport (az 1987-es NIH kritériumok és a genetikai vizsgálat alapján sem NF1)
16 páciens (B1-16)	4 páciens (B17-20)	14 páciens (B21-34): <ul style="list-style-type: none"> • 3: Legius-sz. • 2: NF2 • 1: MEN2B-sz. • 1: LEOPARD-sz. • 1: 46,XX,inv(4)(p13q13) • 6: klinikailag NF1 valószínűsíthető 	6 páciens (B35-40): <ul style="list-style-type: none"> • 1: Noonan-sz. • 5: nincs definitív diagnózis

Az NF1 1987-es NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszerének gyermekkori alkalmazhatóságát a fenti négy csoport felhasználásával az alábbiak jellemezték:

Szenzitivitás = 80%

Álnegativitás = 20%

Specifitás = 30%

Álpozitivitás = 70%

A III. és IV. csoportban az alábbi tünetek vetették fel az NF1 gyanúját (**4. táblázat**).

4. táblázat: Az 1987-es NIH kritériumok és az NF1 gén vizsgálatának eredménye alapján a III. és IV. csoportba sorolt betegek NF1 gyanúját felvető és egyéb tünetei, anamnesztikus adatai. A betegazonosítók mögötti zárójelben feltüntetett diagnózis genetikai vizsgálattal megerősített, kivétel a csak klinikailag valószínűsíthető NF1-es B29-34, valamint a definitív diagnózissal nem rendelkező B36-40 esetében.

Beteg-csoportok	Betegek (diagnózis)	Tünetek és anamnesztikus adatok
III.	B21 (Legius-sz.)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban; anya: ≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali hónalji és lágyéki szeplők
	B22 (Legius-sz.)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali hónalji szeplők, kalcifikált epitelioma
	B23 (Legius-sz.)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali lágyéki szeplők; apa: ≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali lágyéki szeplők
	B24 (NF2)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, látópálya-glioma
	B25 (NF2)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, ≥2 Lisch-csomó, meningeoma, bilaterális akusztikus neuroma
	B26 (MEN2B-sz.)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali hónalji és lágyéki szeplők, marfanoid habitus, generalizált izomgyengeség, medulláris pajzsmirigy carcinoma, számos mukozális neuroma
	B27 (LEOPARD-sz.)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali lágyéki szeplők, pszichomotoros fejlődési elmaradás, kétoldali ptózis és idegi halláscsökkenés, arcdiszmorfia, pulmonális billentyű szűkülete, rbdomioszarkoma
	B28 (46,XX,inv(4)(p13q13))	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali hónalji szeplők, ékcsont-diszplázia, relatív makrocefália, gerincferdülés, értelmi elmaradás, epilepszia, intrauterine növekedési elmaradás és kevés magzatvíz, mitrális billentyű elégtelenség és prolapszus, látópálya-glioma

	B29 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, ≥2 Lisch-csomó, csökkent csontsűrűség, tanulási nehézség, viselkedészavar, lapocka aszimmetria, lábboltozat süllyedése, ágyéki nyitott gerinc, permanensen alacsony immunoglobulin A és G szintek, ≥2 neurofibroma, látópálya-glioma
	B30 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali hónalji szeplők
	B31 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali hónalji és lágyéki szeplők, hipertónia; anya: ≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali hónalji szeplők
	B32 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban, kétoldali lágyéki szeplők, ≥2 neurofibroma
	B33 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, kétoldali hónalji és lágyéki szeplők, egy köldöki plexiform neurofibroma
	B34 (klinikailag NF1 valószínűsíthető)	≥2 Lisch-csomó, mindkét sípcsont anterolaterális görbülete, korai kezdetű serdülés, marfanoid habitus, látópálya-glioma
IV.	B35 (Noonan-sz.)	gerincferdülés, pulmonális billentyű szűkülete, értelmi elmaradás, arcdiszmorfia
	B36 (nincs definitív diagnózis)	két plexiform neurofibroma, comb rabdomyosarkoma, térdhajlati miopericitoma, szimplasztikus hemangioma
	B37 (nincs definitív diagnózis)	unilaterális sípcsont-ciszta és álízület, nem-osszifikálódó fibroma
	B38 (nincs definitív diagnózis)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, apai nagyapánál agydaganat 40 éves kor előtt
	B39 (nincs definitív diagnózis)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, egyoldali alkar mixofibrosarkoma; anya: ≥6 tejeskávé-színű folt ≥15 mm posztpubertásban
	B40 (nincs definitív diagnózis)	≥6 tejeskávé-színű folt ≥5 mm prepubertásban, anyai nagymamánál ≥2 neurofibroma

4.1.2. A genetikai diagnózis jelentőségének meghatározása az NF1 és NF1-szerű kórképek esetében

Összegezve az általam NF1 gyanújával vizsgált, 18 év alatti, 40 fős betegcsoportban a genetikai kivizsgálás megkezdéséig (vagyis az első humángenetikai szakrendelésünkön történő megjelenésig) előforduló daganatokat a betegek 40%-a (16/40 fő) már érintett volt az első genetikai konzultáció/vizsgálat idejében. A 16 daganatos betegnek 21 primer tumora volt, vagyis néhány gyermeknél egyidejűleg - akár egy testtájról lokalizáltan - több daganat is fennállt (**5. táblázat**).

5. táblázat: Daganatok előfordulása az NF1-szerű tünettannal vizsgált 18 év alatti, négy csoportba sorolt betegeknél. A daganatos betegséggel diagnosztizált páciensek definitív/végső diagnózisát zárójelben tüntettem fel.

Beteg-csoportok	Betegek (diagnózis)	Életkor (év)	Tumorok
I.	B2 (NF1)	0,6	unilaterális akusztikus neuroma, hipofízis adenoma
	B6 (NF1)	17,4	unilaterális duktális emlőkarcinoma
	B7 (NF1)	5,3	látópálya-glioma
	B11 (NF1)	11	látópálya-glioma
	B14 (NF1)	17,3	unilaterális akusztikus neuroma, agyi pilocitás asztrocitoma
II.	B20 (NF1)	0,3	agyi asztrocitoma
III.	B22 (Legius-sz.)	16,8	kalcifikált epithelioma
	B24 (NF2)	5,4	látópálya-glioma
	B25 (NF2)	8,9	meningeoma, bilaterális akusztikus neuroma
	B26 (MEN2B-sz.)	13,9	számos mukozális neuroma, medulláris pajzsmirigy karcinoma
	B27 (LEOPARD-sz.)	10,8	rabdomiosarkoma
	B28 (46,XX,inv(4)(p13q13))	1,8	látópálya-glioma
	B29 (klinikailag valószínűsíthető NF1)	8,8	látópálya-glioma
	B34 (klinikailag valószínűsíthető NF1)	1,3	látópálya-glioma
IV.	B36 (nincs definitív diagnózis)	17,4	ipsilaterálisan: comb rabdomiosarkoma, térdhajlati miopericitoma, szimplasztikus hemangioma
	B39 (nincs definitív diagnózis)	0,3	unilaterális alkar mixofibrosarkoma

4.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek pre- és perinatális vonatkozásainak vizsgálati eredményei

A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részleg humángenetikai szakrendelése keretében 2009-2019 között 137 olyan betegnél diagnosztizáltunk DSD-t vagy egyéb nemi kromoszóma-rendellenességet, akiknél hiánytalanul visszakereshetőek voltak a pre- és perinatális adatok, valamint a genetikai vizsgálati eredmények. A betegeknél az alábbi kariotípusokat és kórképeket azonosítottuk **(6. táblázat)**:

6. táblázat: A 137 nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált beteg kariotípus alapján történő felosztása, diagnóziskori életkora. A betegek kariotípusát a fő citogenetikai eltérés típusa és mozaicizmus alapján csoportosítottam. A * a feltehetően *de novo* genetikai eltérést jelöli, ami az eltérés következménye (pl. infertilitás) vagy a negatív családi anamnézis alapján valószínűsíthető. A ** esetében az öröklés/*de novo* eredet ismeretlen. A fő szindrómáknál az átlagéletkort szögletes zárójelben tüntettem fel. Rövidítések: dn: *de novo*; M: mozaikos; mat: anyai eredetű; NM: nem mozaikos; NS: nem strukturális; pat: apai eredetű; S: strukturális.

GENETIKAI ELTÉRÉSEK TÍPUSAI (betegek száma)		P	Életkor (év)	KARIOTÍPUSOK • CNV patogenetikai besorolással
ÖSSZES BETEG (137) /12,34/				
TURNER-SZ. ÉS VARIÁNSAI (52) [14,66 év]				
Klasszikus (39)	NM (19)	P1	1	45,X[100]dn
		P2	1	
		P3	12	
		P4	17	
		P5	1,5	
		P6	12	
		P7	0,5	
		P8	1	
		P9	19	
		P10	16	
		P11	14	
		P12	5	
		P13	16,5	
		P14	12,5	
		P15	15	
		P16	6	
		P17	20	
		P18	61	

			P19	9	
<i>M</i> (20)	46,XX (8)		P20	36	45,X[5]/46,XX[95]dn
			P21	8	45,X[6]/46,XX[94]dn
			P22	13	45,X[7]/46,XX[93]dn
			P23	8	45,X[10]/46,XX[90]dn
			P24	0,02	45,X[25]/46,XX[75]dn
			P25	12	45,X[52]/46,XX[48]dn
			P26	14	45,X[78]/46,XX[22]dn
			P27	14	45,X[97]/46,XX[3]dn
	<i>Tripla X/poli X</i> (8)		P28	6	45,X[3]/47,XXX[1]/46,XX[96]dn
			P29	14,5	45,X[2]/48,XXXX[2]/46,XX[96]dn
			P30	36	45,X[3]/49,XXXXX[1]/46,XX[96]dn
			P31	35	45,X[5]/47,XXX[2]/46,XX[93]dn
			P32	74	45,X[6]/47,XXX[2]/46,XX[92]dn
			P33	38	45,X[7]/47,XXX[1]/46,XX[92]dn
			P34	35	45,X[6]/47,XXX[1]/48,XXXX[1]/46,XX[92]dn
		P35	9	45,X[79]/47,XX,+X[21]dn	
	<i>S</i> (4)	<i>rX</i> (1)	P36	7	45,X[70]/46,X,r(X)(p22q28)[30]dn
		<i>i(Xq)</i> (3)	P37	12	45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50]dn
			P38	10	45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50]dn
			P39	16	45,X[81]/46,X,i(X)(q10)[19]dn
<i>S</i> (13)	<i>Parcialis del(Xp)</i> (2)	<i>NM</i> (1)	P40	0,17	46,X,del(X)(p11pter)[100]dn
		<i>M</i> (1)	P41	6,5	46,X,del(X)(p10)[78]/45,X[22]dn
	<i>Parcialis del(Xq)</i> (4)	<i>NM</i> (3)	P42	12	46,X,del(X)(q22q23)[100]dn
			P43	2	46,X,del(X)(q22.1q23)[100]dn
			P44	21	46,X,del(X)(q22qter)[100]dn
		<i>M</i> (1)	P45	16	46,X,del(X)(q26)[53]/45,X[24]/46,XX[23]dn
		<i>rX, M</i> (1)	P46	0,58	46,X,r(X)(q10q28)[30]/45,X[20]/46,X,dic r(X;X)(p22q28;p22q28)[5]/46,XX[45]dn
	<i>i(Xq)</i> (6)	P47	6	46,X,i(X)(q10)[100]dn	

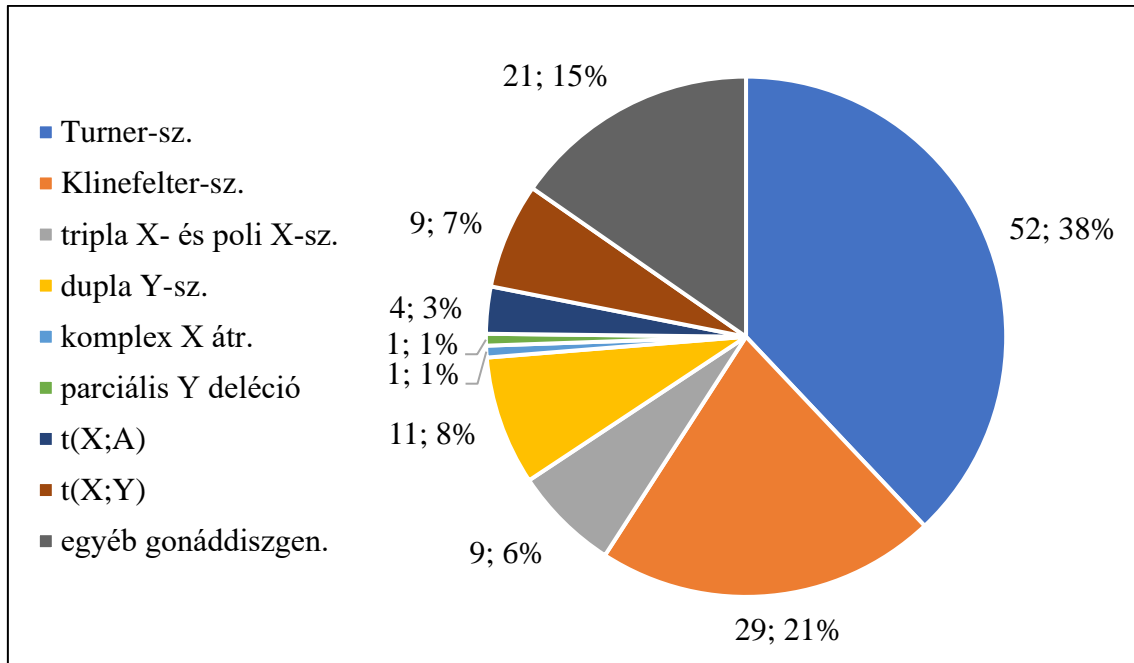
		<i>NM</i> (5)	P48 P49 P50 P51	7 10,5 13 13		
		<i>M</i> (1)	P52	17	46,X,i(X)(q10)[50]/45,X[44]/47,X,i(X)(q10),+i(X)(q10)[6]dn	
<i>KLINEFELTER-SZ. ÉS VARIÁNSAI (29) [11,64 év]</i>						
<i>Klasszikus</i> (25)	<i>NM</i> (23)		P53 P54 P55 P56 P57 P58 P59 P60 P61 P62 P63 P64 P65 P66 P67 P68 P69 P70 P71 P72 P73 P74 P75	17 17 17 1 16 15 0,5 0,5 9 14,5 14,5 48 45 26 1 15 1,5 0,5 0,5 0,5 10 0,25 1	47,XXY[100]dn	
		<i>46,XY, M</i> (2)	P76 P77	27 31	47,XXY[3]/46,XY[97]dn 47,XXY[4]/46,XY[96]dn	
			<i>NM</i> (1)	P78	1,5	48,XXXY[100]dn

>1 extra X (2)	M (1)	P79	1,5	49,XXXXXY[90]/48,XXXXY[8]/46,XY[2]dn	
S (2)	i(Xq), M (1)	P80	0,17	47,XY,+21[82]/48,X,+i(X)(q10),Y,+21[18]dn	
	Parciális dup(Xp) (1)	P81	5	46,dup(X)(p22.33)mat,Y[100]	
<i>TRIPLA X- ÉS POLI X-SZ. ÉS VARIÁNSAIK (9) [10,39 év]</i>					
Tripla X (8)	Klasszikus (7)	NM (6)	P82	0,5	47,XXX[100]dn
			P83	0,5	
			P84	0,25	
			P85	11,5	
			P86	12,5	
			P87	0,25	
	M (1)	P88	31	47,XXX[7]/45,X[2]/46,XX[91]dn	
Parciális, NM (1)	P89	35	46,X,dup(X)(p22.33)[100]**		
Poli X, NM (1)	P90	2	48,XXXX[100]dn		
<i>DUPLA Y-SZ. ÉS VARIÁNSAI (11) [8,79 év]</i>					
NM (10)	P91	17	47,XYY[100]dn		
	P92	17			
	P93	17			
	P94	0,17			
	P95	1			
	P96	6			
	P97	1			
	P98	17,5			
	P99	14			
	P100	5			
M (1)	P101	1	47,XYY[8]/46,XY[92]dn		
<i>PARCIÁLIS X DELEÍCIÓ ÉS DUPLIKÁCIÓ (1) [0,02 év]</i>					
NM (1)	P102	0,02	46,X,der(X)del(X)(p22.33)dup(X)(p22.33p11.22), dup(7)(p22.3p21.3)[100]dn <ul style="list-style-type: none"> • del(X)(p22.33)-patogén • dup(X)(p22.33p11.22)-valószínűleg patogén • dup(7)(p22.3p21.3)-patogén 		

<i>PARCIÁLIS Y DELECIÓ (1) [1 év]</i>				
<i>NM (1)</i>		P103	1	46,X,del(Y)(q11.1q11.23)[100]dn • del(Y)(q11.1q11.23)-patogén
<i>X-AUTOSZÓMA TRANSZLOKÁCIÓ (4) [14,75 év]</i>				
<i>Kiegyensúlyozott (3)</i>	<i>t(X;9) (1)</i>	P104	31	46,X,t(X;9)(q22;p24.2)[100]dn
	<i>t(X;10) (1)</i>	P105	17	46,X,t(X;10)(q13.3;q11)[100]dn
	<i>t(X;19) (1)</i>	P106	1	46,X,t(X;19)(p11;p13),del(15)(q26.3)[100]dn • del(15)(q26.3)-valószínűleg patogén
<i>Kiegyensúlyozatlan (1)</i>	<i>t(X;10) (1)</i>	P107	10	46,X,t(X;10)(p21;p12)dn,dup(7)(q31.1)pat,dup(X)(p22.11)mat[100] • dup(7)(q31.1)pat-valószínűleg benignus • dup(X)(p22.11)mat-valószínűleg benignus
<i>X-Y TRANSZLOKÁCIÓ (9) [21,63 év]</i>				
<i>t(Xp;Yp) (5)</i>		P108	0,08	46,X,rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(p11.3pter)(SRY+)[100]dn
		P109	17	
		P110	17	
		P111	18	
		P112	0,08	
<i>t(Xp;Yq) (4)</i>	<i>női fenotípus (3)</i>	P113	10,5	46,X,rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat[100] • rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat-patogén
		P114	42	46,X,rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat[100] • rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat-patogén
		P115	68	46,X,rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)dn*[100] • rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)dn*-patogén
	<i>férfi fenotípus (1)</i>	P116	22	46,rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat,Y[100] • rec(X)del(X)(p22.3pter)ins(Y)(q11.21q12)mat-patogén
<i>EGYÉB GONÁDISZGENEZISEK (21) [6,97 év]</i>				
<i>Komplett (16)</i>	<i>46,XX DSD (1)</i>	P117	12	46,XX(SRY-)[100]dn*
	<i>46,XY DSD (15)</i>	P118	18	46,XY(SRY+)[100]dn*
		P119	1	
		P120	0,08	
		P121	16	
		P122	19	

		P123	16,5	
		P124	5	
		P125	2,5	
		P126	0,08	
		P127	0,02	
		P128	0,08	
		P129	16	
		P130	17.5	
		P131	0,5	
		P132	0,5	
<i>Kevert (5)</i>	<i>46,XX/46,XY DSD (1)</i>	P133	0,08	<i>46,XX(SRY-)[22]/46,XY(SRY+)[78]dn</i>
	<i>45,X/46,XY DSD (3)</i>	P134	1	<i>45,X(SRY-)[17]/46,XY(SRY+)[83]dn</i>
		P135	7	<i>45,X(SRY-)[28]/46,XY(SRY+)[72]dn</i>
		P136	0,5	<i>45,X(SRY-)[49]/46,XY(SRY+)[51]dn</i>
<i>45,X/46,XX/46,XY DSD (1)</i>	P137	13	<i>45,X(SRY-)[17]/46,XX(SRY-)[78]/46,XY(SRY+)[5]dn</i>	

A nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenezissel diagnosztizált betegcsoportban a gyakori Turner-, Klinefelter-, tripla X-/poli X- és dupla Y-szindrómák egymáshoz viszonyított aránya 4:2:1:1 volt (**1. ábra**).



1. ábra: A 137 páciens nemi kromoszóma-rendellenességének és egyéb gonáddiszgenezisének típusonkénti megoszlása. Az ábrán az egyes eltérésekkel diagnosztizált páciensek számát, illetve százalékos arányát tüntettem fel. Rövidítések: átr.: átrendeződés; gonáddiszgen.: diszgenézisek

A betegek kariotípusait összesen 40 különböző kategóriára osztottam fel aszerint, hogy azok milyen nemi kromoszóma-szindrómába (-sz.) vagy egyéb gonáddiszgenezisbe (gonáddiszgen.) tartoztak, mozaikos (M) vagy nem mozaikos (NM), strukturális (S) vagy nem strukturális (NS), kromoszóma (krsz.) -többséggel vagy -hiánnyal, mennyiségi vagy minőségi (CNV-s vagy CNV nélküli) eltéréssel, esetleg komplex átrendeződéssel (átr.) járó variációk voltak. Ez az osztályozás lehetővé tette a különböző kariotípusú nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek jellemzését, közülük néhány összehasonlítását. Bizonyos csoportokba egyetlen beteg sem volt besorolható, míg néhány összetett kariotípus akár több kategóriába is beleillett. A besorolás átláthatósága érdekében külön táblázatban tüntettem fel a kategóriákat a hozzájuk tartozó betegazonosítókkal (**7. táblázat**).

7. táblázat: Az egyes pre- és perinatális adatok statisztikai elemzéséhez alkotott kariotípus csoportok. Kerek zárójelben a csoport összlétszáma, dőltben a betegek azonosító száma van feltüntetve. Kettősponttal több, sorban egymást követő betegeket jelöltem. A születési súly és hossz elemzéséhez alkotott kategóriák nem tartalmazzák a koraszülötteket az adataik torzító hatásának kiküszöbölése céljából. A rövidítések jegyzéke az előző, valamint a 4-6. oldalon található.

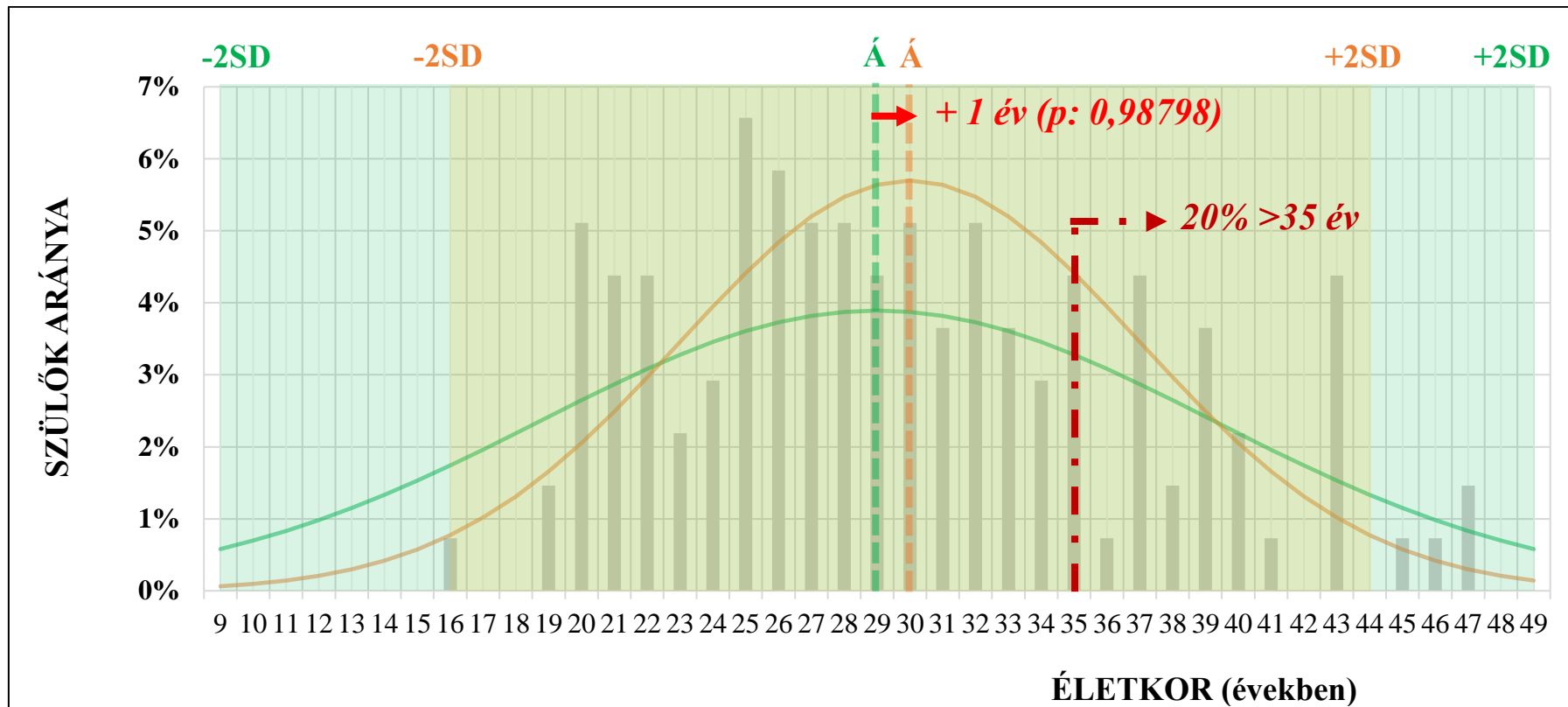
A szülői életkor és gesztációs időtartam elemzéséhez alkotott csoportok:

1. **Összes beteg** (137) /P1:137/
2. **NM** (102) /P1:19;40;42:44;47:51;53:75;78;81:87;89:100;102:132/
3. **M** (35) /P20:39;41;45:46;52;76:77;79:80;88;101;133:137/
4. **NS** (90) /P1:39;53;79;82:88;90:101;133:137/
5. **S** (47) /P40:52;80:81;89;102:132/
6. **Nincs CNV** (20) /P104:106;117:133/
7. **Van CNV** (117) /P1:103;107:116;134:137/
8. **Nemi krsz.-hiány** (47) /P1:36;40:45;103;134:137/
9. **Nemi krsz.-többlet** (50) /P53:101;107/
10. **Komplex átrend.** (20) /P37:39;46:52;102;108:116/
11. **NM és NS** (60) /P1:19;53:75;78;82:87;90:100/
12. **NM és S** (42) /P40;42:44;47:51;81;89;102:132/
13. **M és NS** (30) /P20:39;76:77;79;88;101;133:137/
14. **M és S** (5) /P41;45:46;52;80/
15. **NM és NS nemi krsz.-hiány** (19) /P1:19/
16. **NM és NS nemi krsz.-többlet** (41) /P53:75;78;82:87;90:100/
17. **NM és S CNV nélkül** (19) /P104:106;117:132/
18. **NM és S CNV-vel** (23) /P40;42:44;47:51;81;89;102:103;107:116/
19. **NM és S nemi krsz.-hiány** (5) /P40;42:44;103/
20. **NM és S nemi krsz.-többlet** (3) /P81;89;107/
21. **NM és S nemi krsz. átrend.** (15) /P47:51;102;108:116/
22. **M és NS CNV nélkül** (1) /P133/
23. **M és NS CNV-vel** (29) /P20:39;76:77;79;88;101;134:137/
24. **M és NS nemi krsz.-hiány** (21) /P20:36;134:137/
25. **M és NS nemi krsz.-többlet** (5) /P76:77;79;88;101/
26. **M és NS nemi krsz. átrend.** (3) /P37:39/
27. **M és S CNV nélkül** (0) /P-/
28. **M és S CNV-vel** (5) /P41;45:46;52;80/
29. **M és S nemi krsz.-hiány** (2) /P41;45/
30. **M és S nemi krsz.-többlet** (1) /P80/
31. **M és S nemi krsz. átrend.** (2) /P46;52/
32. **Turner-sz.** (52) /P1:52/
33. **Klinefelter-sz.** (29) /P53:81/
34. **Tripla X- és poli X-sz.** (9) /P82:90/
35. **Dupla Y-sz.** (11) /P91:101/
36. **Komplex X átrend.** (1) /P102/
37. **Parciális Y deléción** (1) /P103/
38. **X-autoszóma transzlokáció** (4) /P104:107/
39. **X-Y transzlokáció** (9) /P108:116/
40. **Egyéb gonáddiszgen.** (21) /P117:137/

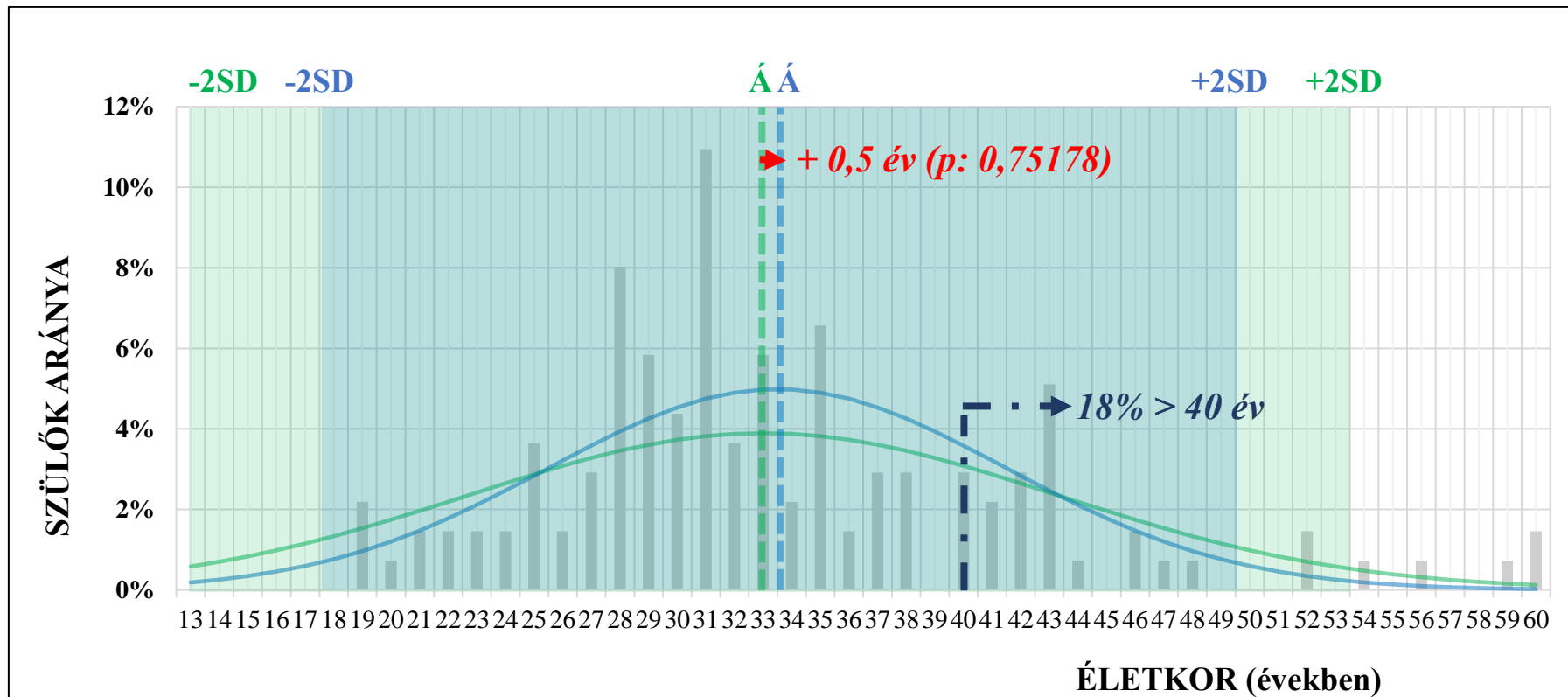
A születési súly és hossz elemzéséhez alkotott csoportok (koraszülöttek nélkül):

- 1. Összes beteg (103)**
/P1;3:4;6:14;16:34;36:38;41:42;44:49;51:56;62:64;66;70:71;73:75;77:85;88:96;98;
104:108;110:115;117;120:121;123:130;133:137/
- 2. NM (72)**
/P1;3:4;6:14;16:19;42;44;47:49;51;53:56;62:64;66;70:71;73:75;78;81:85;89:96;98;
104:108;110:115;117;120:121;123:130/
- 3. M (31)** /P20:34;36:38;41;45:46;52;77;79:80;88;133:137/
- 4. NS (68)** /P1;3:4;6:14;16:34;36:38;53:56;62:64;66;70:71;73:75;77:79;82:85;88;90:96;98;
133:137/
- 5. S (35)** /P41:42;44:49;51:52;80:81;89;104:108;110:115;117;120:121;123:130/
- 6. Nincs CNV (15)** /P104:106;117;120:121;123:130;133/
- 7. Van CNV (88)**
/P1;3:4;6:14;16:34;36:38;41:42;44:49;51:56;62:64;66;70:71;73:75;77:85;88:96;98;
107:108;110:115;134:137/
- 8. Nemi krsz.-hiány (40)** /P1;3:4;6:14;16:34;36;41:42;44:45;134:137/
- 9. Nemi krsz.-többlet (33)** /P53:56;62:64;66;70:71;73:75;77:85;88:96;98;107/
- 10. Komplex átrend. (15)** /P37:38;46:49;51:52;108;110:115/
- 11. NM és NS (42)** /P1;3:4;6:14;16:19;53:56;62:64;66;70:71;73:75;78;82:85;90:96;98/
- 12. NM és S (30)** /P42;44;47:49;51;81;89;104:108;110:115;117;120:121;123:130/
- 13. M és NS (26)** /P20:34;36:38;77;79;88;133:137/
- 14. M és S (5)** /P41;45:46;52;80/
- 15. NM és NS nemi krsz.-hiány (16)** /P1;3:4;6:14;16:19/
- 16. NM és NS nemi krsz.-többlet (26)** /P53:56;62:64;66;70:71;73:75;78;82:85;90:96;98/
- 17. NM és S CNV nélkül (14)** /P104:106;117;120:121;123:130/
- 18. NM és S CNV-vel (16)** /P42;44;47:49;51;81;89;107:108;110:115/
- 19. NM és S nemi krsz.-hiány (2)** /P42;44/
- 20. NM és S nemi krsz.-többlet (3)** /P81;89;107/
- 21. NM és S nemi krsz. átrend. (11)** /P47:49;51;108;110:115/
- 22. M és NS CNV nélkül (1)** /P133/
- 23. M és NS CNV-vel (25)** /P20:34;36:38;77;79;88;134:137/
- 24. M és NS nemi krsz.-hiány (20)** /P20:34;36;134:137/
- 25. M és NS nemi krsz.-többlet (3)** /P77;79;88/
- 26. M és NS nemi krsz. átrend. (2)** /P37:38/
- 27. M és S CNV nélkül (0)** /P-/
- 28. M és S CNV-vel (5)** /P41;45:46;52;80/
- 29. M és S nemi krsz.-hiány (2)** /P41;45/
- 30. M és S nemi krsz.-többlet (1)** /P80/
- 31. M és S nemi krsz. átrend. (2)** /P46;52/
- 32. Turner-sz. (44)** /P1;3:4;6:14;16:34;36:38;41:42;44:49;51:52/
- 33. Klinefelter-sz. (18)** /P53:56;62:64;66;70:71;73:75;77:81/
- 34. Tripla X- és poli X-sz. (7)** /P82:85;88:90/
- 35. Dupla Y-sz. (7)** /P91:96;98/
- 36. Komplex X átrend. (0)** /P-/
- 37. Parciális Y deléció (0)** /P-/
- 38. X-autoszóma transzlokáció (4)** /P104:107/
- 39. X-Y transzlokáció (7)** /P108;110:115/
- 40. Egyéb gonáddiszgen. (16)** /P117;120:121;123:130;133:137/

A szülői életkorok elemzése alapján az anyák 20%-a volt 35 év feletti, az apák 18%-a pedig 40 évnél idősebb a gyermekvállalás idejében. Az anyai és apai átlagéletkorok szignifikánsan nem tértek el a normál populációra jellemzőtől (**2. ábra és 3. ábra**).



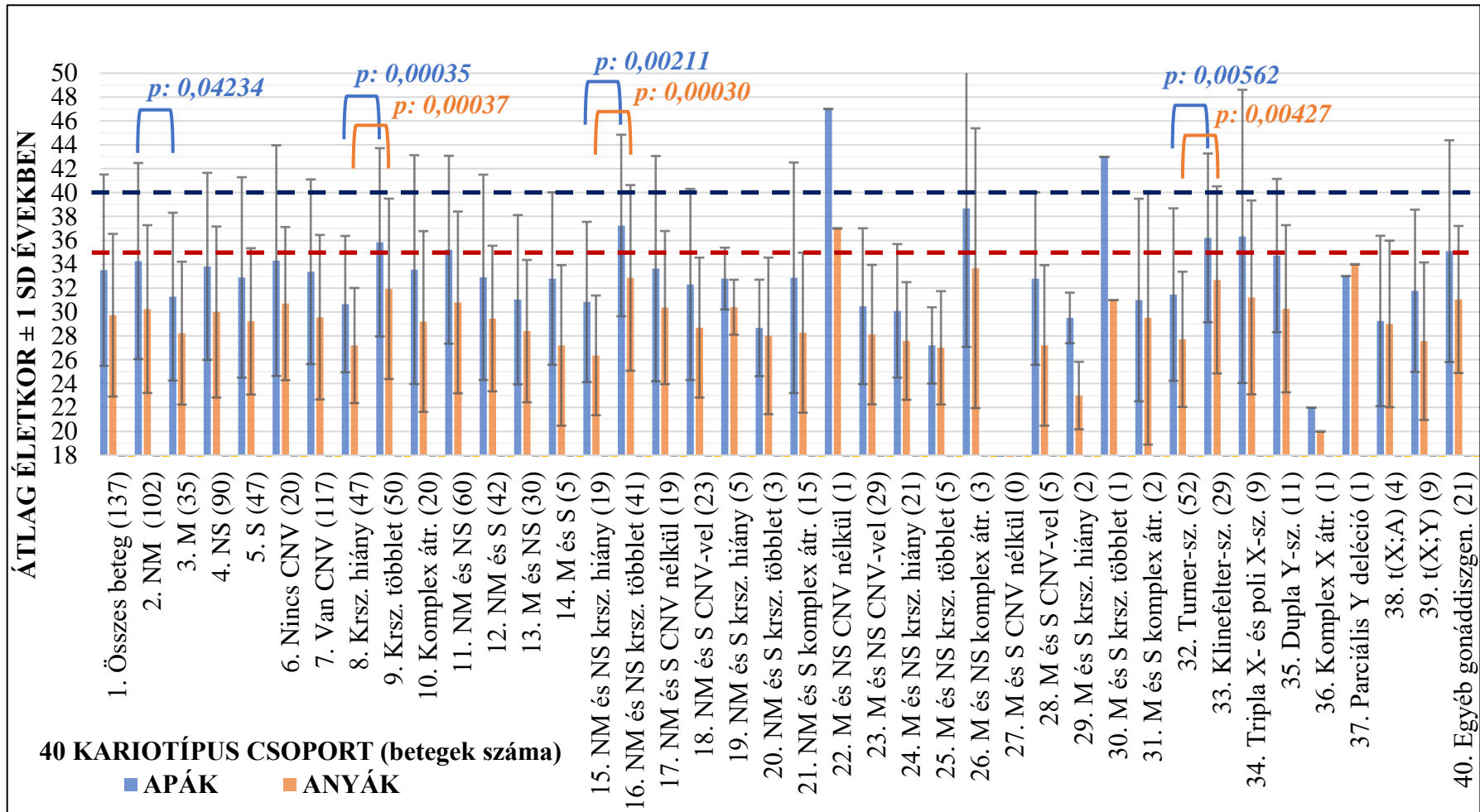
2. ábra: Anyai életkor a 137 fős betegcsoportban. Az ábrán narancssárgával a betegcsoportra és zölddel a magyarországi átlagpopulációra vonatkozó adatokat tüntettem fel. Az ábrán a két csoport életkorának átlaga (\bar{A}), ± 2 standard deviációja (SD), valamint folyamatos vonallal a normál eloszlása látható. Szürke oszlopokkal az édesanyák korának életévenkénti megoszlását, vörössel a 35 évnél idősebb édesanyák arányát jelöltem a betegcsoportban, pirossal pedig a kohort és a normálpopuláció életkori átlaga közötti különbséget emeltem ki, mely nem volt statisztikailag szignifikáns.



3. ábra: Apai életkor a 137 fős betegcsoportban. Az ábrán kézzel a betegcsoportra és zölddel a magyarországi átlagpopulációra vonatkozó adatokat tüntettem fel. Az ábrán a két csoport életkorának átlaga, ± 2 SD, valamint folyamatos vonallal normál eloszlása látható. Szürke oszlopokkal az édesapák korának életévenkénti megoszlását, sötétkézzel a 40 évnél idősebb édesapák arányát emeltem ki a betegcsoportban, pirossal pedig a kohort és a normálpopuláció átlaga közötti különbséget jelöltem, mely nem volt statisztikailag szignifikáns.

A különböző kariotípusokban meghatározott anyai és apai átlagéletkorokat (**4. ábra**) 15 párosításban hasonlítottam össze (**8. táblázat**). Az alapján választottam ki az összehasonlítandó csoportokat a 40-ből, hogy mely kariotípus formák esetében volt feltételezhető a szakirodalmi ismeretek alapján a szülői életkorral való különböző összefüggés. Az apai és anyai átlagéletkorokat tehát összehasonlítottam a mozaikos és nem mozaikos eltérésekben, a szerkezeti és nem szerkezeti variációkban, a nemi kromoszóma-többletekben és -hiányokban, valamint ezek kombinációiban és a különböző nemi kromoszóma-rendellenességekben. A 15-ből összesen hét esetben kaptam statisztikailag szignifikáns különbséget:

- Az apai átlagéletkor szignifikánsan magasabb volt a nem mozaikos nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek esetében, mint a mozaikos formákban ($p= 0,04234$).
- Az apai és anyai átlagéletkorok szignifikánsan magasabbak voltak a nemi kromoszóma-többséggel járó eltérésekben, mint a hiánnyal járó formákban ($p= 0,00035$; $p= 0,00037$).
- Az apai és anyai átlagéletkorok szignifikánsan magasabbak voltak a nem mozaikos és nem strukturális (vagyis minden sejtet érintő számbeli) kromoszóma-többséggel járó eltérésekben, mint a hasonló típusú (vagyis nem mozaikos és nem strukturális) kromoszóma-hiánnyal járó eltérésekben ($p= 0,00211$; $p= 0,00030$).
- Az apai és anyai átlagéletkorok szignifikánsan magasabbak voltak a Klinefelter-szindrómában a Turner-szindrómához képest ($p= 0,00562$; $p= 0,00427$).

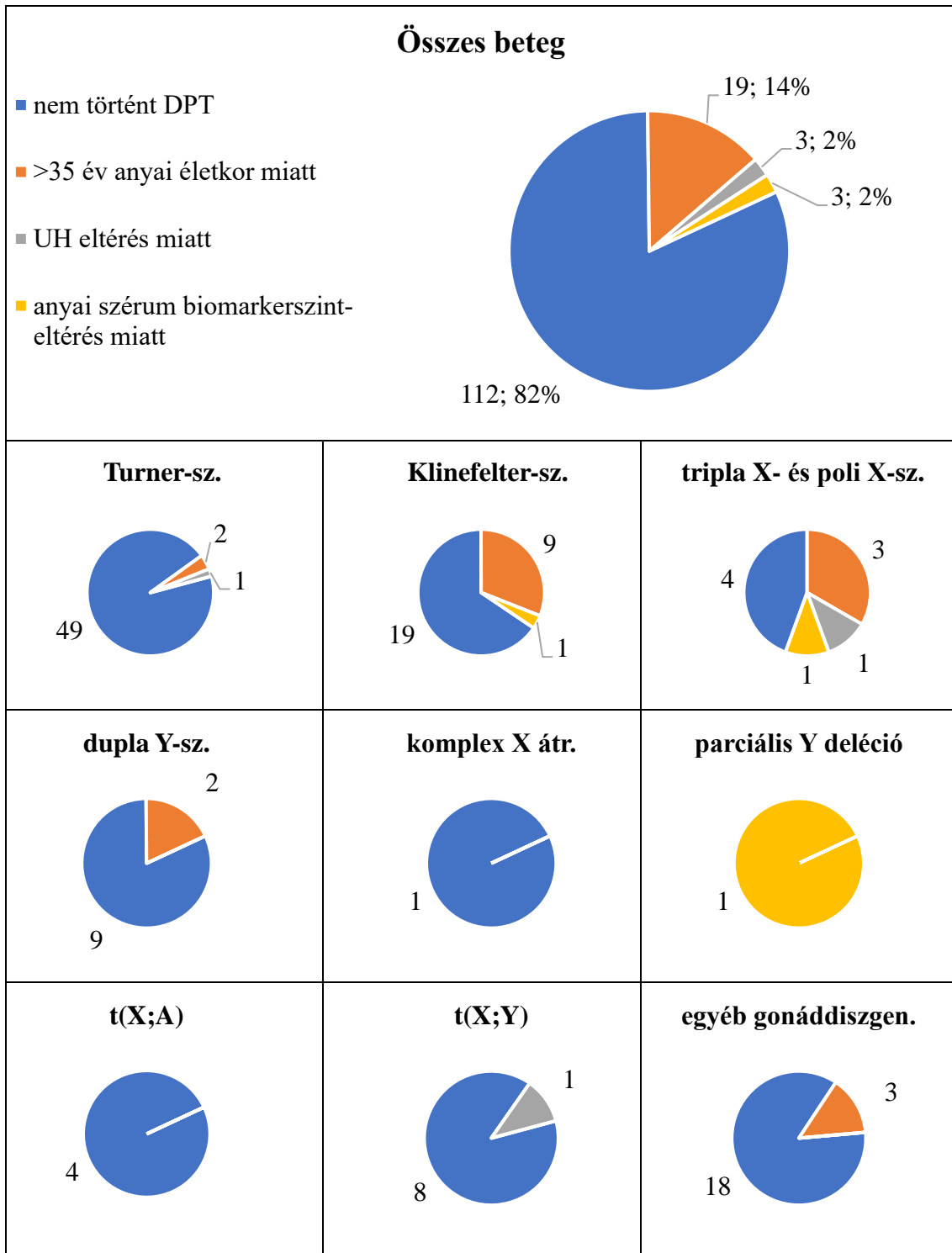


4. ábra: Szülői átlagéletkorok a 40 kariotípus csoportban. Zárójelben a csoportok létszámát, késsel az apai, narancssal az anyai átlagéletkorokat és azok \pm egy SD szórását jelöltem. A sötétkék szaggatott vonal az apai 40, a vörös az anyai 35 éves életkori határt jelöli. Kapcsos zárójellel kiemeltem a csoportok közötti szignifikáns eltéréseket a p-értékkel együtt. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon látható.

8. táblázat: A szülői átlagéletkorok kariotípus szerinti összehasonlítása. A szignifikáns eltéréseket *-gal jelöltem. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon található.

Szülői átlagéletkorról összehasonlított kariotípus-csoportok <i>[átlagéletkor apai/anyai]</i>		Összehasonlítások p-értékei	
		apai	anyai
I.	2. NM eltérések [34,26 év/ 30,25 év]	0,04234*	0,10509
	3. M eltérések [31,29 év/ 28,23 év]		
II.	4. NS eltérések [33,82 év/ 30,00 év]	0,53108	0,50251
	5. S eltérések [32,89 év/ 29,21 év]		
III.	6. CNV nélküli eltérések [34,80 év/ 31,60 év]	0,68567	0,47553
	7. CNV-vel járó eltérések [33,45 év/ 29,66 év]		
IV.	8. Nemi krsz. hiányok [30,74 év/ 27,22 év]	0,00035*	0,00037*
	9. Nemi krsz. többletek [35,84 év/ 31,94 év]		
V.	11. NM és NS eltérések [35,21 év/ 30,80 év]	0,17025	0,32432
	12. NM és S eltérések [32,90 év/ 29,45 év]		
VI.	13. M és NS eltérések [31,03 év/ 28,40 év]	0,63334	0,72285
	14. M és S eltérések [32,80 év/ 27,20 év]		
VII.	15. NM és NS nemi krsz.-hiány [30,84 év/ 26,37 év]	0,00211*	0,00030*
	16. NM és NS nemi krsz.-többslet [37,24 év/ 32,85 év]		
VIII.	17. NM és S eltérések CNV nélkül [31,75 év/ 30,25 év]	0,56549	0,14688
	18. NM és S eltérések CNV-vel [33,03 év/ 29,37 év]		
IX.	19. NM és S nemi krsz.-hiány [32,80 év/ 30,40 év]	0,21073	0,60300
	20. NM és S nemi krsz.-többslet [28,67 év/ 28,00 év]		
X.	24. M és NS nemi krsz.-hiány [30,25 év/ 27,65 év]	0,15158	0,81810
	25. M és NS nemi krsz.- többslet [27,20 év/ 27,00 év]		
XI.	32. Turner-sz. [31,46 év/ 27,71 év]	0,00562*	0,00427*
	33. Klinefelter-sz. [36,21 év/ 32,69 év]		
XII.	32. Turner -sz. [31,46 év/ 27,71 év]	0,27735	0,24438
	34. Tripla- és poli X-sz. [36,33 év/ 31,22 év]		
XIII.	32. Turner-sz. [31,46 év/ 27,71 év]	0,15351	0,27603
	35. Dupla Y-sz. [34,73 év/ 30,27 év]		
XIV.	33. Klinefelter -sz. [36,21 év/ 32,69 év]	0,53412	0,35713
	35. Dupla Y-sz. [34,73 év/ 30,27 év]		
XV.	38. X-autoszóma transzlokáció [29,25 év/ 29,00 év]	0,24242	0,41342
	39. X-Y transzlokáció [33,25 év/ 29,33 év]		

Az általam vizsgált betegcsoportban a prenatális rizikóbecslés minden esetben magába foglalta az anyai életkort és a rendszeres magzati ultrahangellenőrzést, valamint néhány várandósságnál (30/137 fő) sor került az alfa-fötóprotein (AFP), a nem konjugált ösztriol (uE3) és a béta humán koriogonadotropin (β -hCG) anyai szérumbiomarkerszintek meghatározására is. Amennyiben a fenti vizsgálatok bármelyike alapján emelkedett volt a magzat genetikai eltérések kockázata, prenatális kariotipizálás történt amniocentézisből vagy korionboholy biopsziából származó sejteken. A páciensek 18%-ánál (25/137) került sor DPT-re, mely minden esetben kimutatta a klinikánkon posztnatálisan is megerősített nemi kromoszóma-rendellenességet vagy egyéb gonádiszgenezist. A DPT-t nagyrészt a 35 év feletti anyai életkor (76%, 19/25), kisebb hányadban a magzati UH vizsgálat vagy az anyai szérumbiomarkerszintek eltérései indikálták (2-2%-ban, 3-3/25 fő). A különböző genetikai eltérésekben elvégzett DPT-k alapján a nemi kromoszóma-poliploidiaik esetében került sor a legnagyobb arányban ilyen vizsgálatra (**5. ábra**).



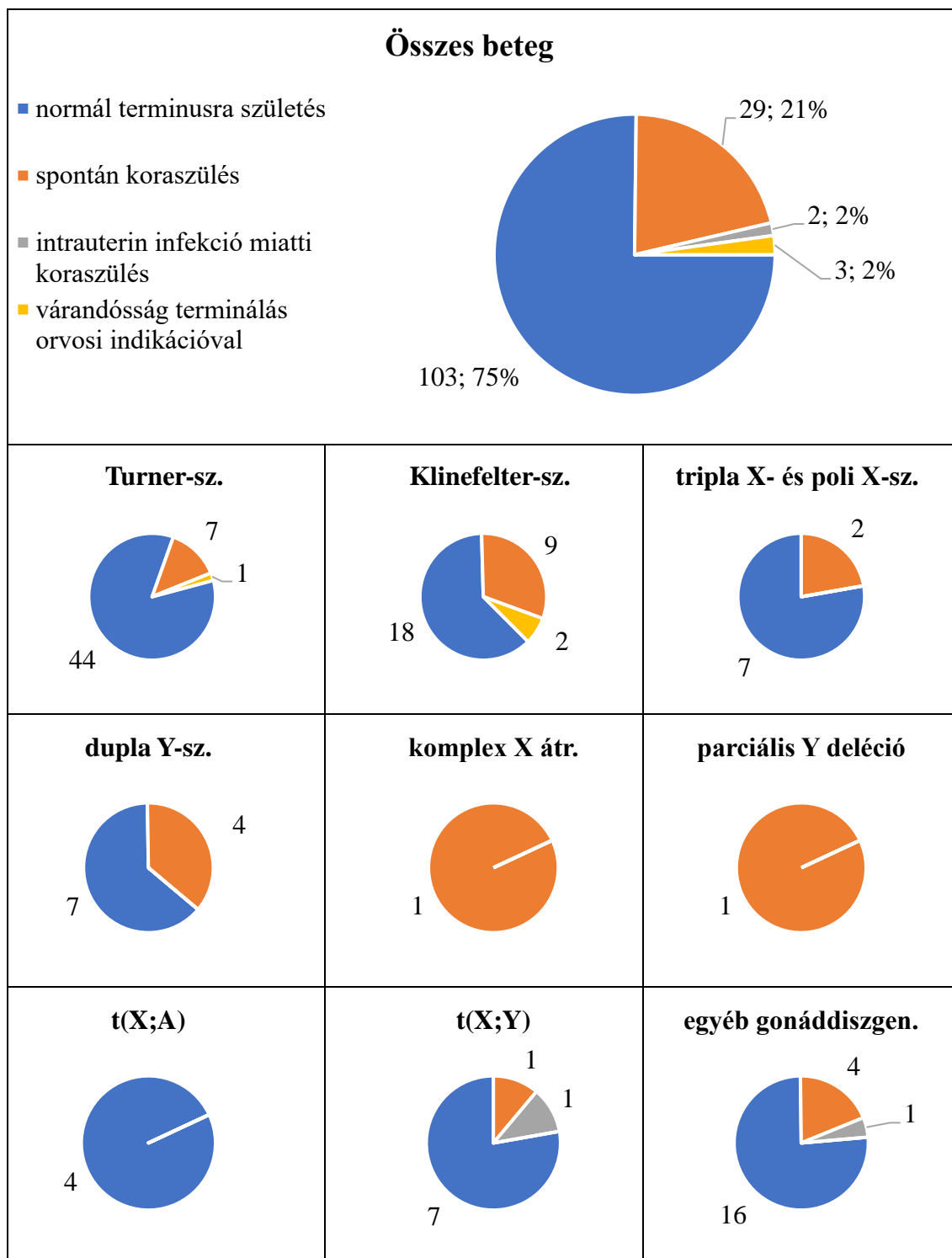
5. ábra: DPT-k száma és indikációja a különböző genetikai eltérésekben. A DPT-eket indikációik szerint jelöltem a teljes kohortban és a különböző nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

A 137 fős betegcsoport nagyobb része természetes úton fogant, négy beteg pedig konvencionális IVF-fel:

- két 47,XXY[100] kariotípusú gyermek
(anya 39, apa 42 éves; anya 43, apa 35 éves);
- egy 46,X,i(X)(q10)[100] kariotípusú gyermek
(anya 40, apa 60 éves);
- egy 47,XYY[100] kariotípusú gyermek
(anya 39, apa 38 éves).

Minden fenti esetben legalább az egyik szülő a magasabb kockázatú életkori csoportba tartozott, vagyis az anyai életkor a 35-ödik, az apai pedig a 40-edik életévet meghaladta. A gyermekek szüleinek a fenotípusos nemnek megfelelő normális 46,XX[100] vagy 46,XY[100] kariotípusa volt a perifériás vérmintából végzett konvencionális Giemsa-sávos kariotipizálás és a nemi kromoszóma-specifikus FISH alapján.

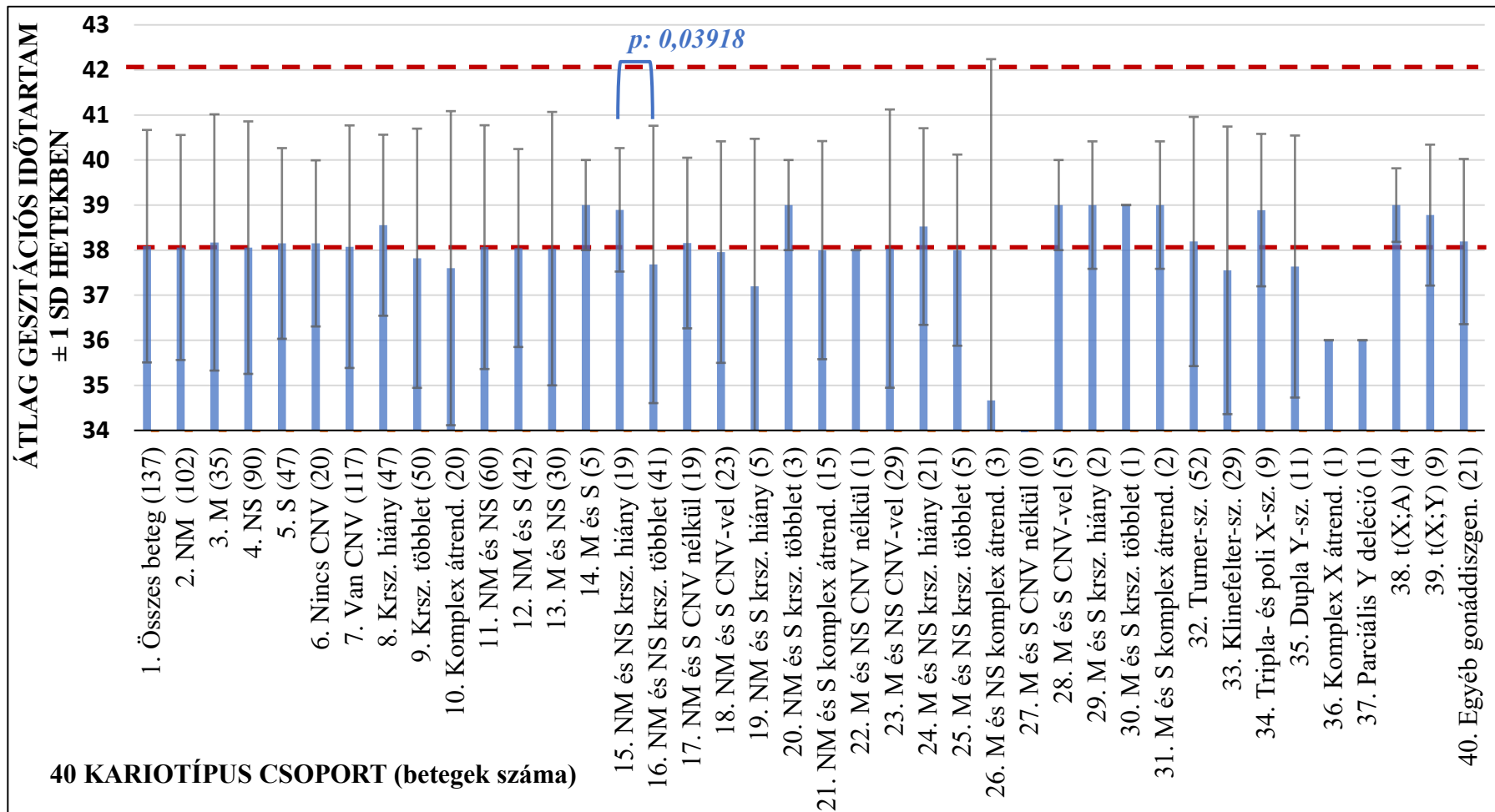
Az általam vizsgált betegcsoportban a gyermekek 25%-a (34/137) koraszülött volt. A kiváltó tényező az esetek többségében ismeretlen maradt (21%, 29/137; zavartalan és gondozott várandósság, egészséges anya és magzat), a koraszülés spontán következett be. Emellett 2%-ban (2/137) intrauterin infekció és 2%-ban (3/137) magzati ultrahangvizsgálattal észlelt eltérés képezte a terminus előtt indukált szülés indikációját (**6. ábra**). Ilyen magzati fejlődési eltérés volt egy Turner-szindrómás gyermek IUGR-e, valamint egy Klinefelter-szindrómás súlyos mértékű húgycsőszűkülete (**6. ábra**).



6. ábra: A koraszülések aránya és okai a különböző genetikai eltérésekben. A koraszülések számát és indikációit tüntettem fel a teljes kohortban és a különböző nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszigenezisekben. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

A 40 különböző kariotípus csoportban meghatározott átlagos gesztációs időtartamok (**7. ábra**) közül 15 párosított összehasonlítását elvégezve egy esetben kaptam statisztikailag szignifikáns különbséget (**9. táblázat**):

- A nem mozaikos, kromoszóma-többlettel járó állapotokban szignifikánsan rövidebb volt a várandósság időtartama, mint az azonos típusú kromoszóma-hiánnyal járó eltérésekben ($p=0,03918$).



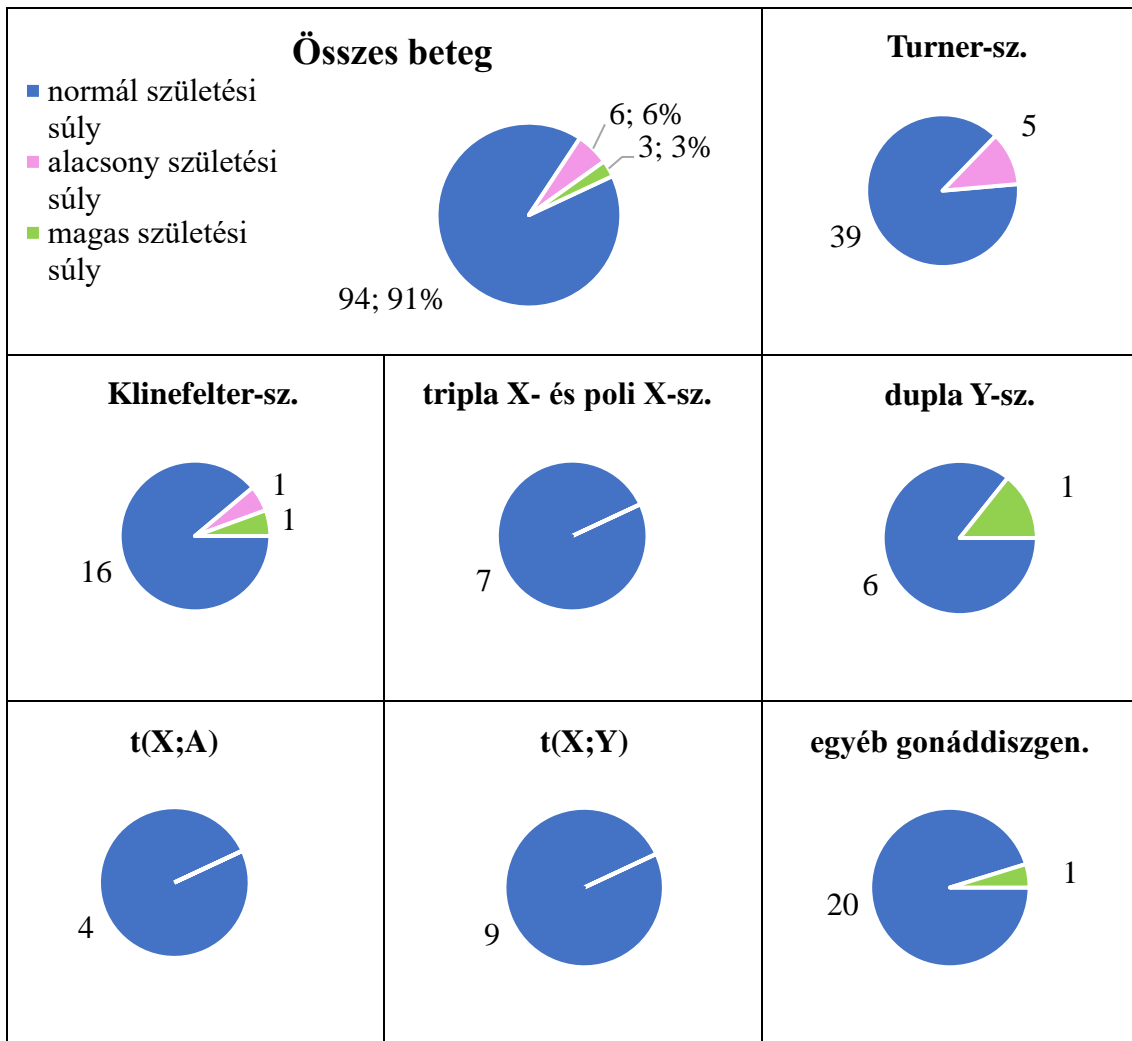
7. ábra: Átlag gesztációs időtartam a 40 kariotípus csoportban. Kékkel az átlagos gesztációs időtartamot és \pm egy SD-s szórást jelöltem a különböző kariotípus csoportokban. A vörös szaggatott vonalak a normál gesztációs időtartam 38. és 42. hetét jelölik. Kapcsos zárójellel kiemeltem a szignifikánsan eltérő átlag gesztációs időtartamokat a p-értékkel együtt. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon látható.

9. táblázat: Az átlagos gesztációs időtartamok kariotípus szerinti összehasonlítása.

A szignifikáns eltérést *-gal jeöltem. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon található.

Összehasonlított kariotípus-csoportok <i>[átlag gesztációs idő]</i>		Összehasonlítások p-értékei
I.	2. NM eltérések <i>[38,06 hét]</i>	0,83578
	3. M eltérések <i>[38,17 hét]</i>	
II.	4. NS eltérések <i>[38,06 hét]</i>	0,82735
	5. S eltérések <i>[38,15 hét]</i>	
III.	6. CNV nélküli eltérések <i>[38,80 hét]</i>	0,88023
	7. CNV-vel járó eltérések <i>[38,06 hét]</i>	
IV.	8. Nemi krsz. hiányok <i>[38,52 hét]</i>	0,14716
	9. Nemi krsz. többletek <i>[37,82 hét]</i>	
V.	11. NM és NS eltérések <i>[38,07 hét]</i>	0,96886
	12. NM és S eltérések <i>[38,05 hét]</i>	
VI.	13. M és NS eltérések <i>[38,03 hét]</i>	0,19044
	14. M és S eltérések <i>[39,00 hét]</i>	
VII.	15. NM és NS nemi krsz.-hiány <i>[38,89 hét]</i>	0,03918*
	16. NM és NS nemi krsz.-többslet <i>[37,68 hét]</i>	
VIII.	17. NM és S eltérések CNV nélkül <i>[39,00 hét]</i>	0,76595
	18. NM és S eltérések CNV-vel <i>[37,95 hét]</i>	
IX.	19. NM és S nemi krsz.-hiány <i>[37,20 hét]</i>	0,30421
	20. NM és S nemi krsz.-többslet <i>[39,00 hét]</i>	
X.	24. M és NS nemi krsz.-hiány <i>[38,45 hét]</i>	0,63922
	25. M és NS nemi krsz.- többslet <i>[38,00 hét]</i>	
XI.	32. Turner-sz. <i>[38,19 hét]</i>	0,36842
	33. Klinefelter-sz. <i>[37,55 hét]</i>	
XII.	32. Turner -sz. <i>[38,19 hét]</i>	0,32132
	34. Tripla- és poli X-sz. <i>[38,89 hét]</i>	
XIII.	32. Turner-sz. <i>[38,19 hét]</i>	0,57049
	35. Dupla Y-sz. <i>[37,64 hét]</i>	
XIV.	33. Klinefelter -sz. <i>[37,55 hét]</i>	0,93704
	35. Dupla Y-sz. <i>[37,64 hét]</i>	
XV.	38. X-autoszóma transzlokáció <i>[39,00 hét]</i>	0,74405
	39. X-Y transzlokáció <i>[38,25 hét]</i>	

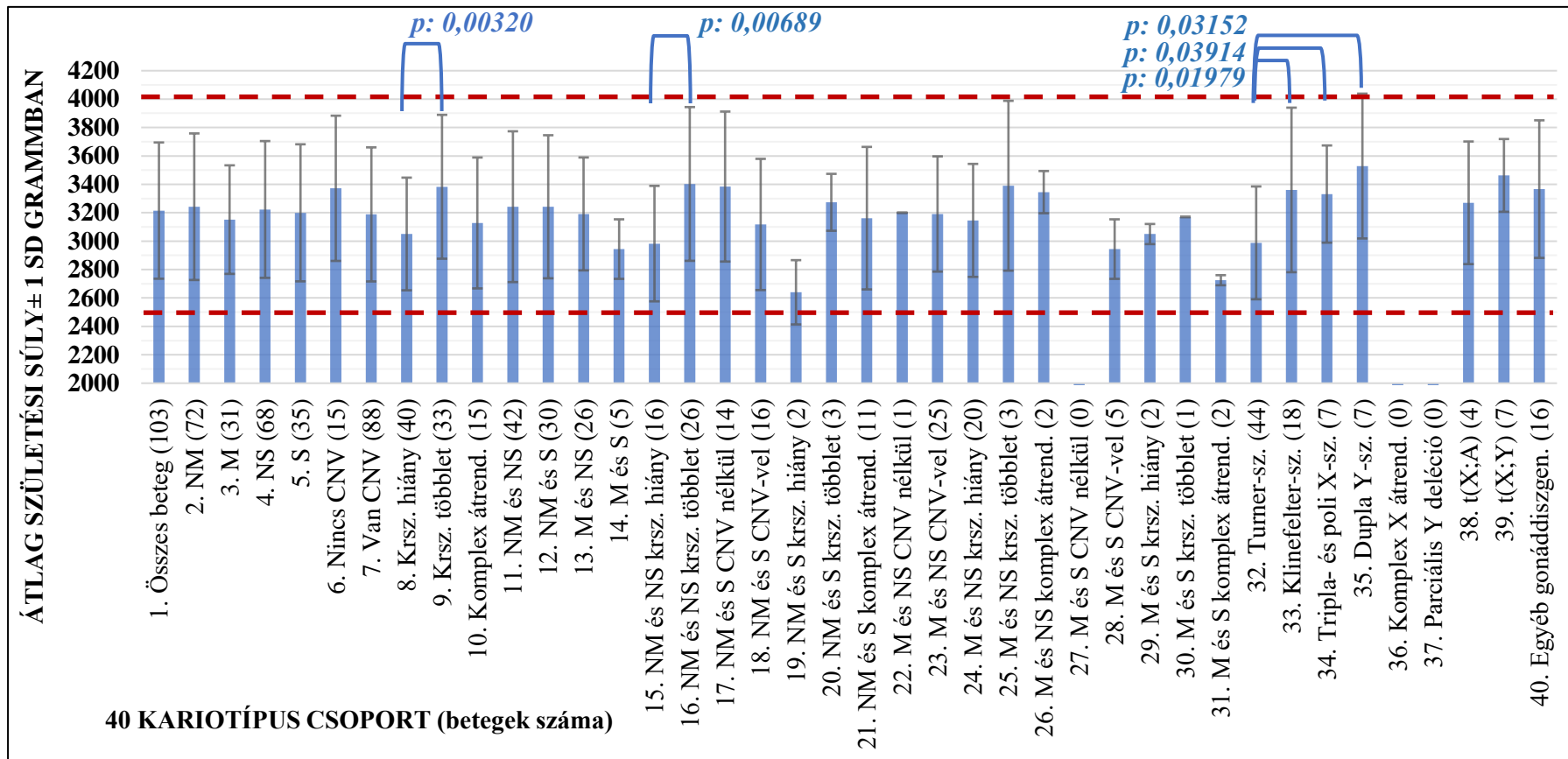
A 137 betegből - a koraszülöttek adatait nem beszámítva - 6%-nak volt alacsony (<2500 g), 3%-nak pedig nagy (>4000 g) a születési súlya (**8. ábra**).



8. ábra: Születési súly a különböző genetikai eltérésekben. Rózsaszínnel az alacsony (<2500 g), zölddel a magas (>4000 g) és kézzel a normál születési súlyok számát tüntettem fel. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

Az átlagos születési súlyt a 40 kariotípus-csoportban meghatározva (**9. ábra**) és 15 esetben összehasonlítva összesen öt esetben kaptam statisztikailag szignifikáns különbséget (**10. táblázat**):

- Az átlagos születési súly szignifikánsan magasabb volt a nemi kromoszóma-többlettel, mint a hiánnyal járó eltérésekben ($p= 0,00320$), amennyiben azok nem-mozaikos és nem-szerkezeti eltérések voltak ($p= 0,00689$).
- A fentieket szétbontva az összes sejtet érintő és teljes nemi kromoszóma-többlettel járó Klinefelter-, dupla Y-, tripla X- és poli X-szindrómákban is nagyobb volt az átlagos születési súly az ugyancsak nem-mozaikos, teljes kromoszóma-hiánnyal járó Turner-szindrómához képest ($p= 0,01979$; $p= 0,03152$; $p= 0,03914$).

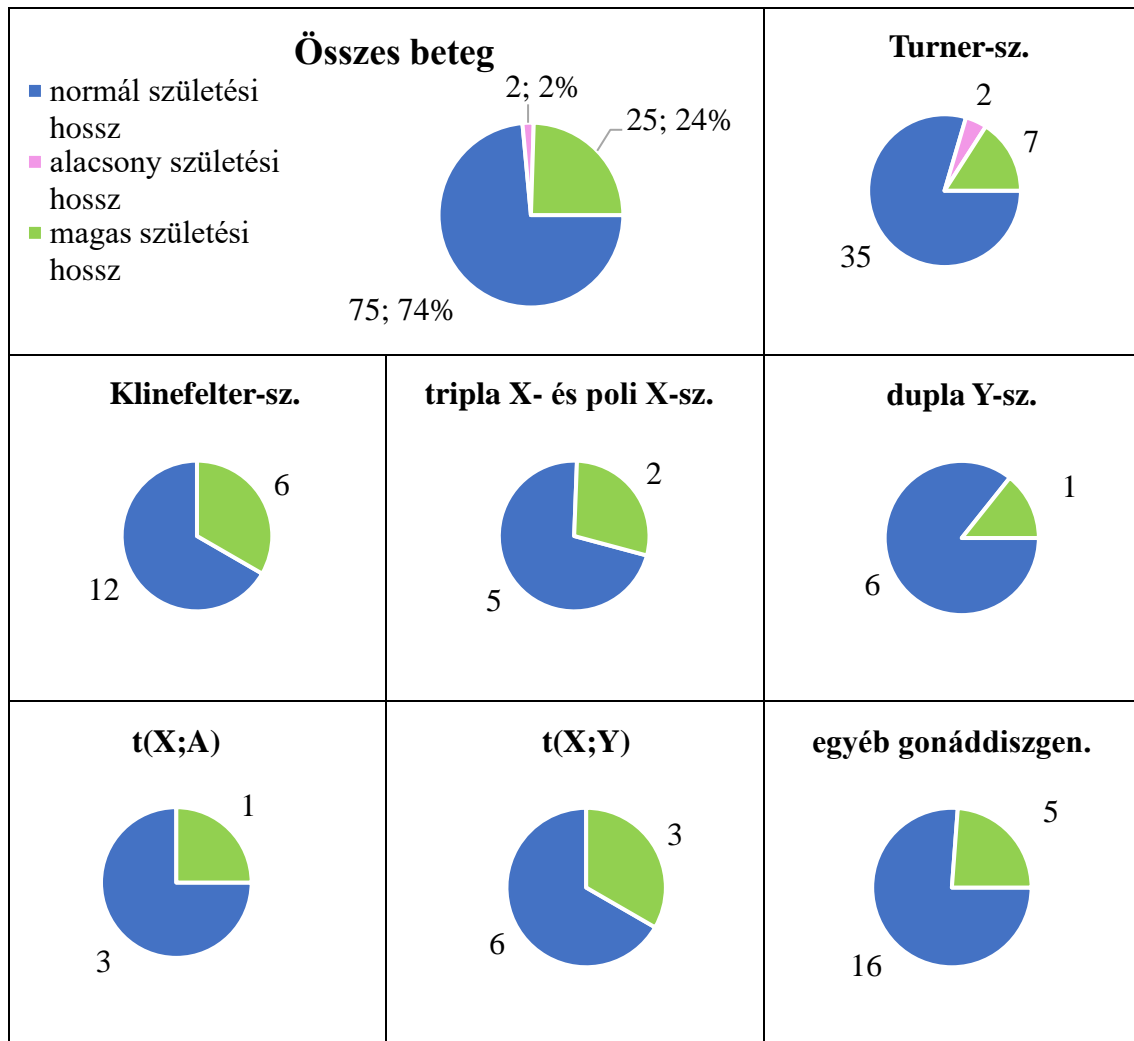


9. ábra: Átlag születési súly a 40 kariotípus csoportban. Kékkel az átlagos születési súlyt és a ± egy SD szórást jelöltem a különböző kariotípus csoportokban. A vörös szaggatott vonalak a normál születési súly határértékeit (2500-4000 g) jelölik. Kapcsos zárójellel kiemeltem a szignifikánsan eltérő születési átlagsúlyokat a p-értékkel együtt. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon látható.

10. táblázat: Az átlagos születési súlyok kariotípus szerinti összehasonlítása. A szignifikáns eltérést *-gal jeöltem. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon található.

Összehasonlított kariotípus-csoportok [átlag születési súly]		Összehasonlítások p-értékei
I.	2. NM eltérések [3242,36 g]	0,32595
	3. M eltérések [3151,61 g]	
II.	4. NS eltérések [3223,09 g]	0,81480
	5. S eltérések [3199,43 g]	
III.	6. CNV nélküli eltérések [3254,00 g]	0,20975
	7. CNV-vel járó eltérések [3213,06 g]	
IV.	8. Nemi krsz. hiányok [3032,56 g]	0,00320*
	9. Nemi krsz. többletek [3382,73 g]	
V.	11. NM és NS eltérések [3242,62 g]	0,99677
	12. NM és S eltérések [3242,00 g]	
VI.	13. M és NS eltérések [3191,54 g]	0,06719
	14. M és S eltérések [2944,00 g]	
VII.	15. NM és NS nemi krsz.-hiány [2982,50 g]	0,00689*
	16. NM és NS nemi krsz.-többslet [3402,69 g]	
VIII.	17. NM és S eltérések CNV nélkül [3267,50 g]	0,15542
	18. NM és S eltérések CNV-vel [3238,08 g]	
IX.	19. NM és S nemi krsz.-hiány [2640,00 g]	0,08497
	20. NM és S nemi krsz.-többslet [3273,33 g]	
X.	24. M és NS nemi krsz.-hiány [3114,21 g]	0,56425
	25. M és NS nemi krsz.- többslet [3390,00 g]	
XI.	32. Turner-sz. [2987,73 g]	0,01979*
	33. Klinefelter-sz. [3360,56 g]	
XII.	32. Turner -sz. [2987,73 g]	0,03914*
	34. Tripla- és poli X-sz. [3331,43 g]	
XIII.	32. Turner-sz. [2987,73 g]	0,03152*
	35. Dupla Y-sz. [3528,57 g]	
XIV.	33. Klinefelter -sz. [3360,56 g]	0,48982
	35. Dupla Y-sz. [3528,57 g]	
XV.	38. X-autoszóma transzlokáció [3270,00 g]	0,46058
	39. X-Y transzlokáció [3444,12 g]	

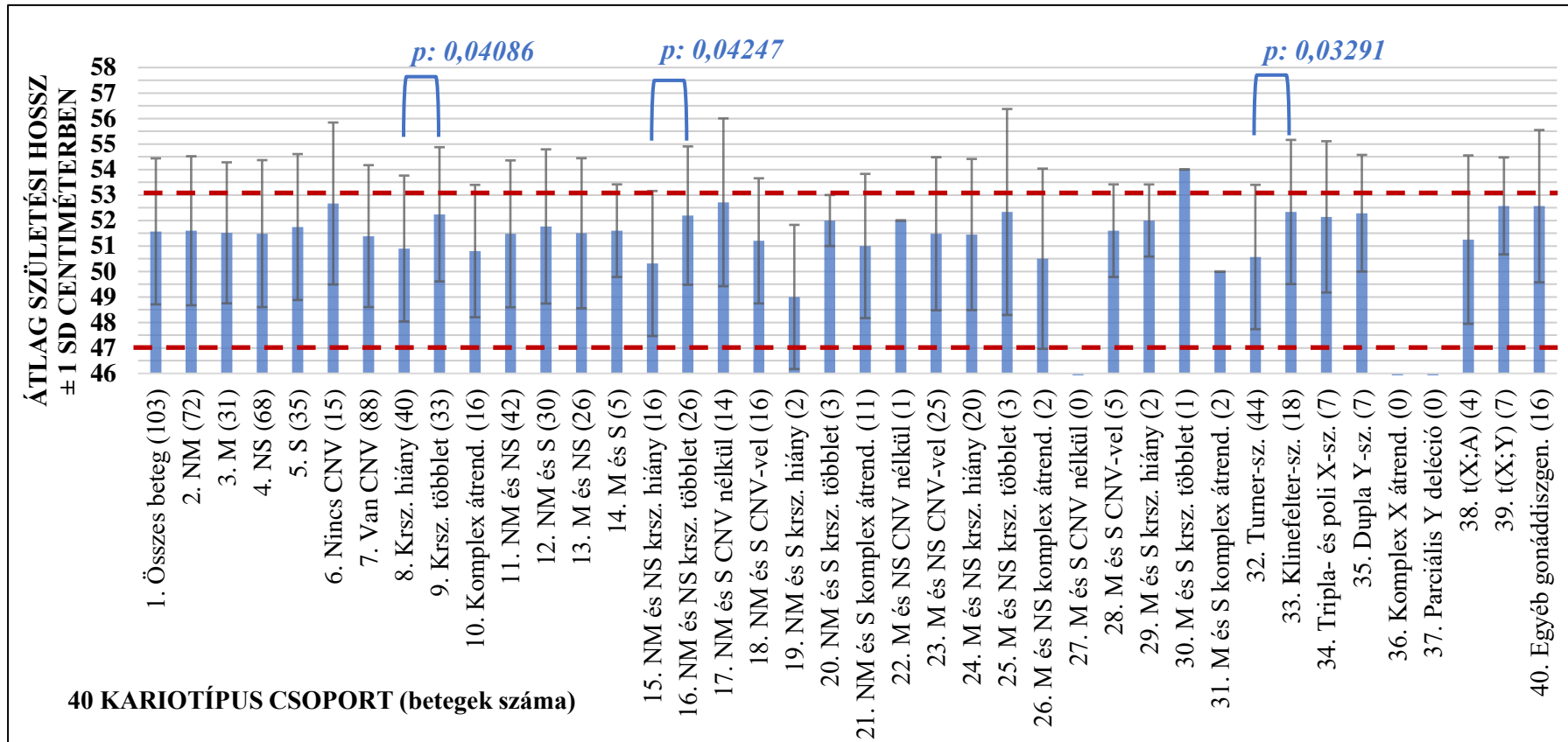
A 137 betegből - a koraszülöttek adatait nem beszámítva - 2%-nak volt alacsony (<47 cm) és 25%-nak volt magas (>53 cm) a születési hossza (**10. ábra**).



10. ábra: Születési hossz a különböző genetikai eltérésekben. Rózsaszínnel az alacsony (<47 cm), zölddel a magas (>53 cm), kékkel a normál születési hosszak számát tüntettem fel. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

Az átlagos születési hossz 40 kariotípus-csoportban történő meghatározása (**11. ábra**) után a 15 esetben történő összehasonlítás eredményeként három esetben kaptam statisztikailag szignifikáns különbséget (**11. táblázat**):

- Az átlagos születési hossz szignifikánsan magasabb volt a nemi kromoszóma-többlettel, mint a hiánnyal járó eltérésekben ($p=0,04086$), amennyiben azok nem mozaikos és nem szerkezeti eltérések voltak ($p=0,04247$).
- A fentieket szétbontva az összes sejtet érintő és teljes nemi kromoszóma-többlettel járó Klinefelter-szindrómában volt csak nagyobb az átlagos születési hossz az ugyancsak nem mozaikos, teljes kromoszóma-hiánnyal járó Turner-szindrómához képest ($p=0,03291$).

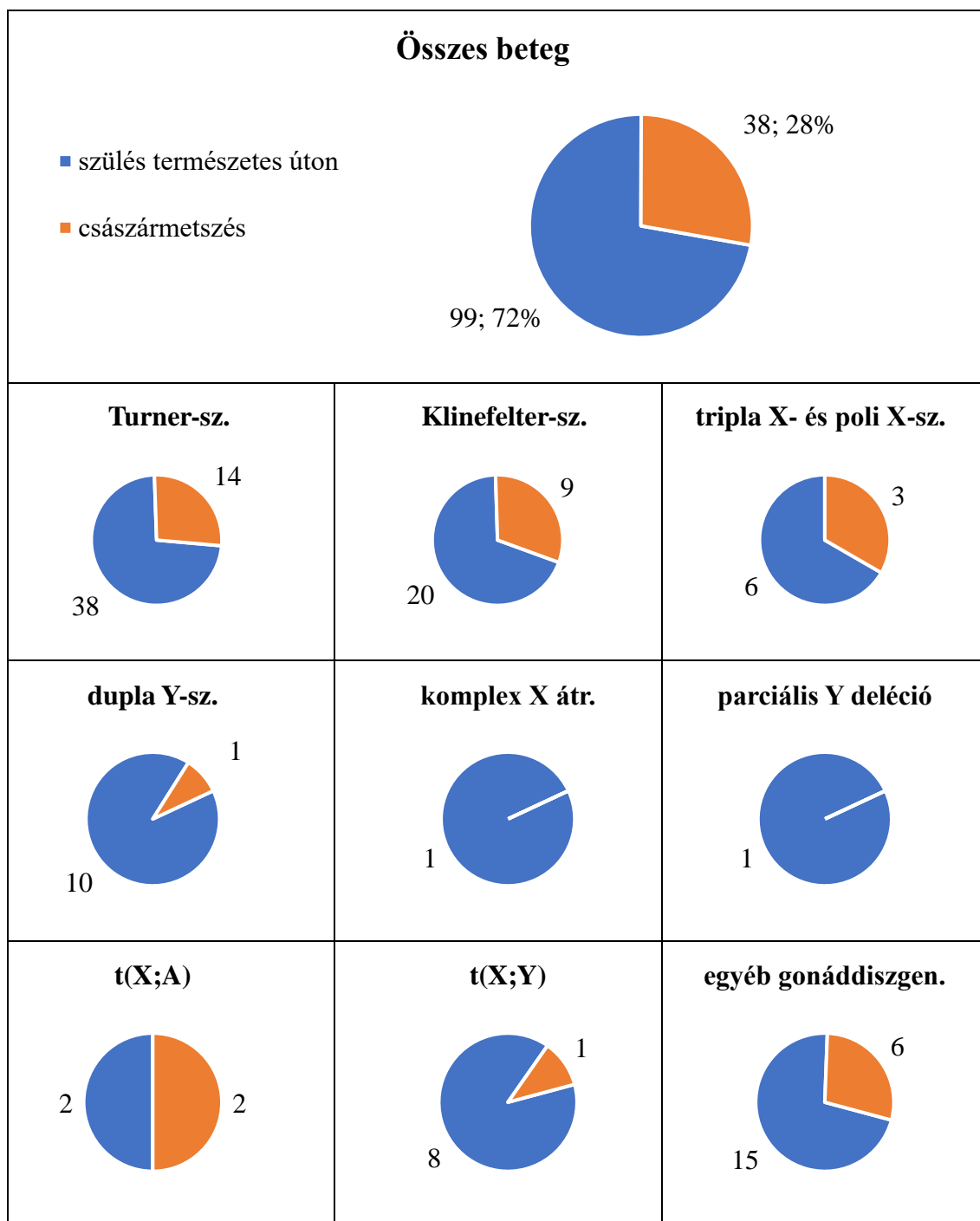


11. ábra: Átlag születési hossz a 40 kariotípus csoportban. Kékkel az átlagos születési hosszt és a \pm egy SD szórást jelöltem a különböző kariotípus csoportokban. A vörös szaggatott vonalak a normál születési hossz határértékeit (47-53 cm) jelölik. Kapcsos zárójellel kiemeltem a szignifikánsan eltérő születési átlaghosszokat a p-értékkel együtt. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon látható.

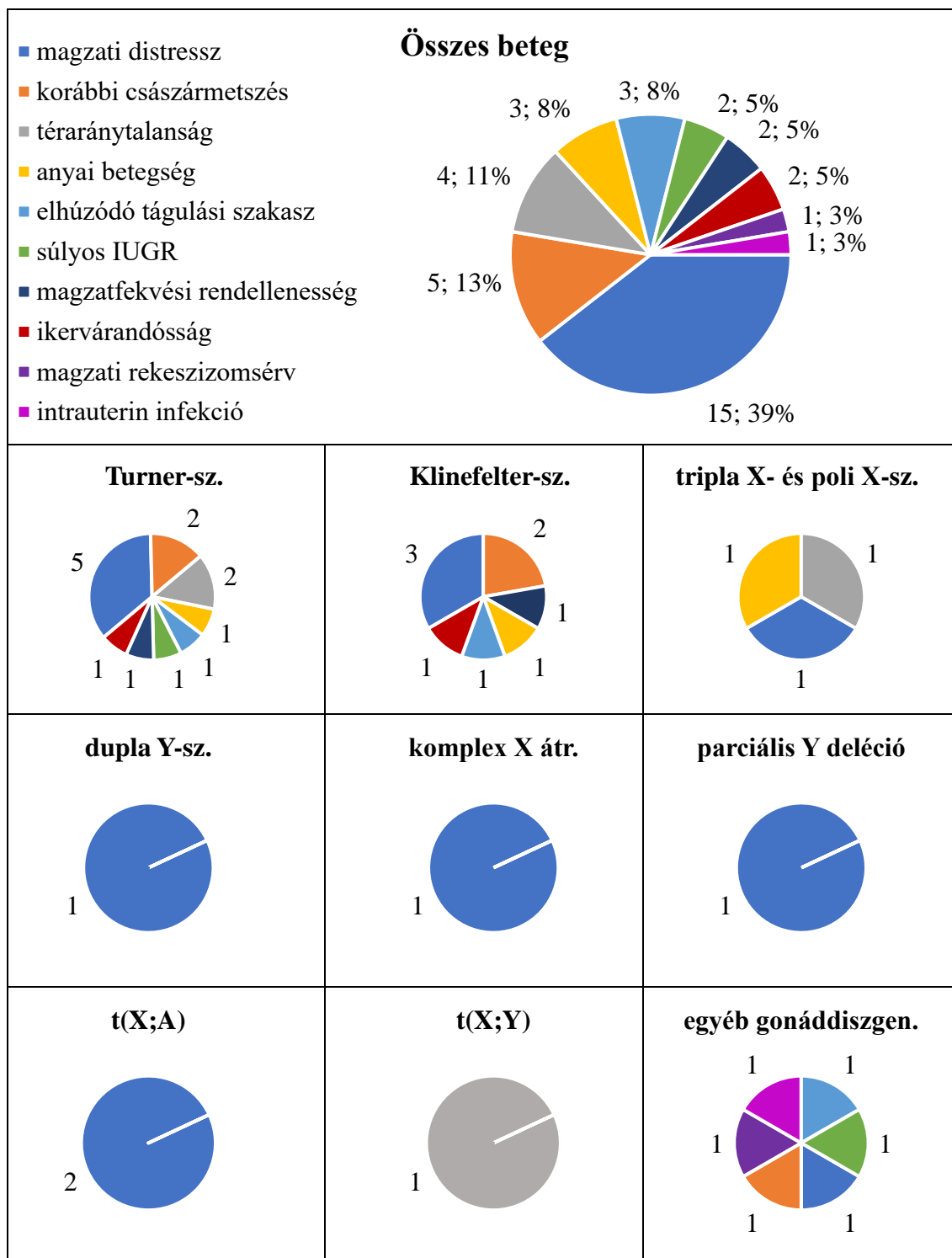
11. táblázat: Az átlagos születési hosszak kariotípus szerinti összehasonlítása. A szignifikáns eltérést *-gal jeöltem. A rövidítések jegyzéke a 4-6. oldalon található.

Összehasonlított kariotípus-csoportok [átlag születési hossz]		Összehasonlítások p-értékei
I.	2. NM eltérések [51,60 cm]	0,89379
	3. M eltérések [51,52 cm]	
II.	4. NS eltérések [51,49 cm]	0,66752
	5. S eltérések [51,74 cm]	
III.	6. CNV nélküli eltérések [51,00 cm]	0,15950
	7. CNV-vel járó eltérések [51,60 cm]	
IV.	8. Nemi krsz. hiányok [50,82 cm]	0,04086
	9. Nemi krsz. többletek [52,24 cm]	
V.	11. NM és NS eltérések [51,48 cm]	0,68348
	12. NM és S eltérések [51,77 cm]	
VI.	13. M és NS eltérések [51,50 cm]	0,92227
	14. M és S eltérések [51,60 cm]	
VII.	15. NM és NS nemi krsz.-hiány [50,31 cm]	0,04247
	16. NM és NS nemi krsz.-többslet [52,19 cm]	
VIII.	17. NM és S eltérések CNV nélkül [50,75 cm]	0,11656
	18. NM és S eltérések CNV-vel [51,92 cm]	
IX.	19. NM és S nemi krsz.-hiány [49,00 cm]	0,38618
	20. NM és S nemi krsz.-többslet [52,00 cm]	
X.	24. M és NS nemi krsz.-hiány [51,32 cm]	0,75063
	25. M és NS nemi krsz.- többslet [52,33 cm]	
XI.	32. Turner-sz. [50,57 cm]	0,03291
	33. Klinefelter-sz. [52,33 cm]	
XII.	32. Turner -sz. [50,57 cm]	0,22595
	34. Tripla- és poli X-sz. [52,14 cm]	
XIII.	32. Turner-sz. [50,57 cm]	0,10869
	35. Dupla Y-sz. [52,29 cm]	
XIV.	33. Klinefelter -sz. [52,33 cm]	0,96584
	35. Dupla Y-sz. [52,29 cm]	
XV.	38. X-autoszóma transzlokáció [51,25 cm]	0,50396
	39. X-Y transzlokáció [53,13 cm]	

A páciensek 28%-a császármetszéssel született (**12. ábra**). Indikációi főként a rendellenes magzati fejlődéssel álltak összefüggésben (20%, 9/38): IUGR, kefalopelvikus téraránytalanság, magzatfekvési és egyéb fejlődési rendellenesség (**13. ábra**).

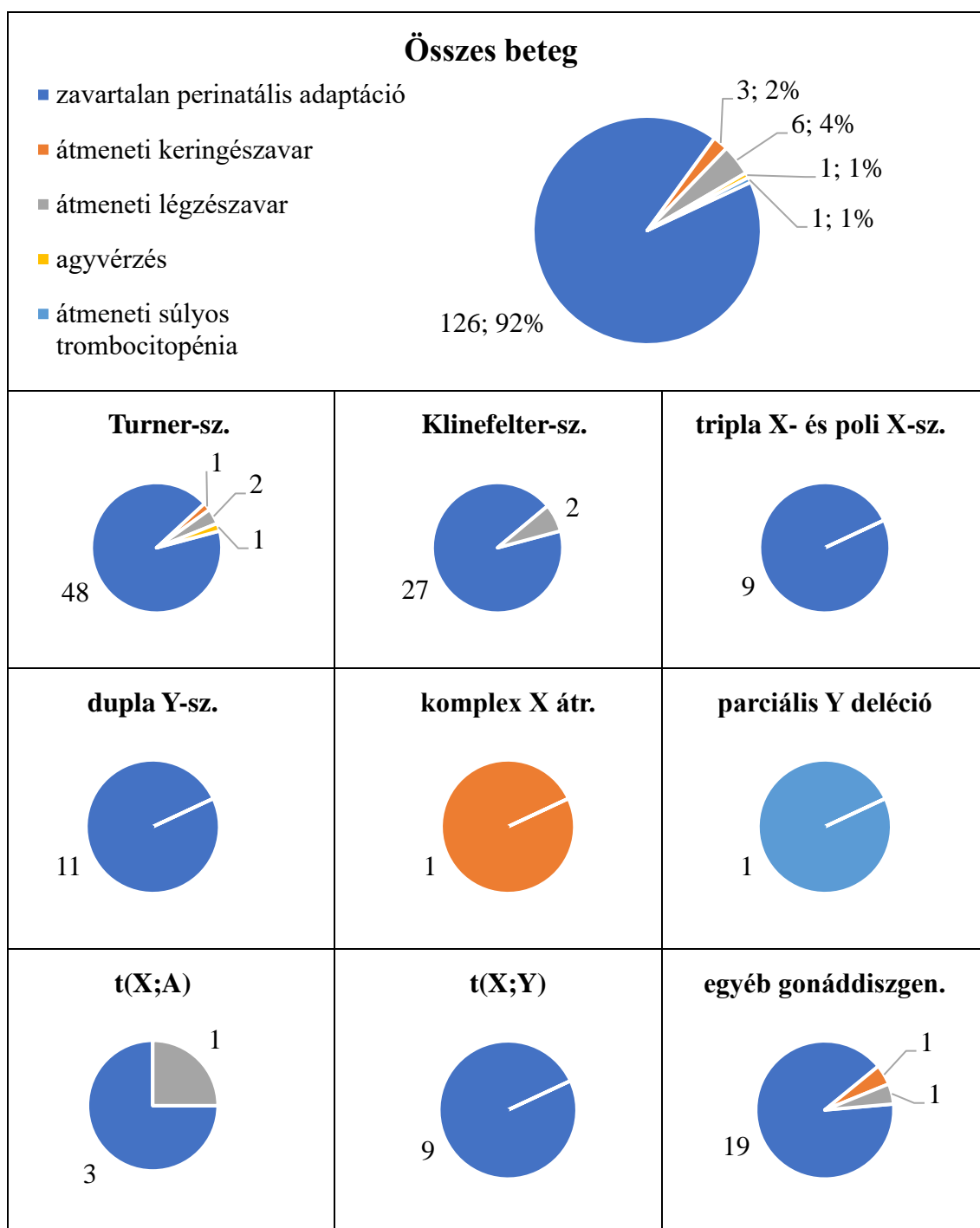


12. ábra: Császármetszések száma a különböző genetikai eltérésekben. A császármetszések számát tüntettem fel a különböző nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.



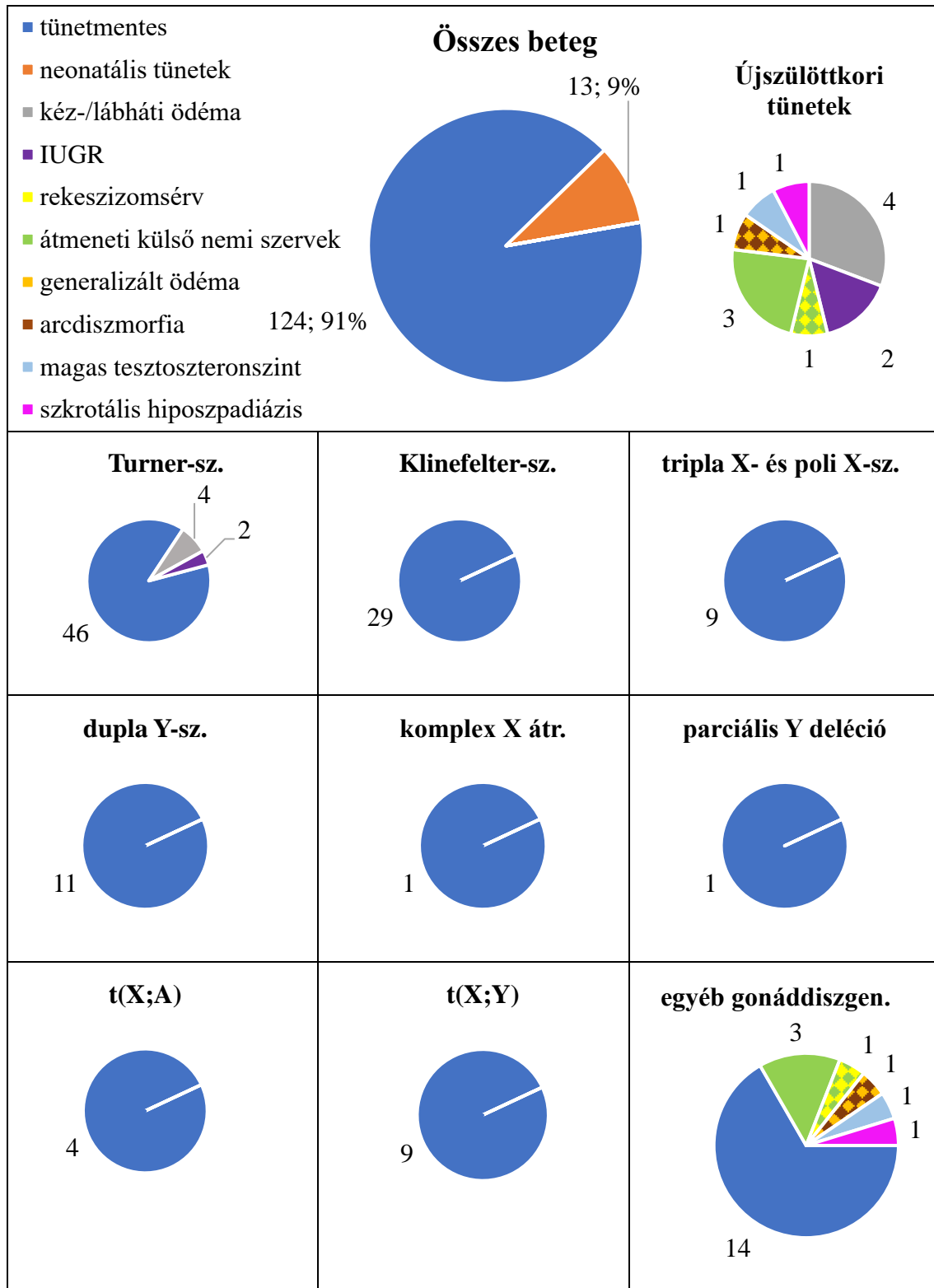
13. ábra: Császármetszések indikációi a különböző genetikai eltérésekben. A császármetszések különböző indikációit abszolút számértékükkel tüntettem fel a nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

A teljes, 137 fős betegcsoport 8%-ában (11/137) jelentkezett valamilyen perinatális szövődmény (14. ábra).



14. ábra: Újszülöttkori szövődmények előfordulása a különböző genetikai csoportokban. Az újszülöttkorban előforduló szövődmények számát tüntettem fel a nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam.

Újszülöttkorban a betegek egy tizedénél (9,5%, 13/137) volt megfigyelhető valamilyen tünet, melyekből a Turner-szindrómások kéz- és/vagy lábhati ödémája, illetve az egyéb gonáddiszgenezisek csoportjában az átmeneti külső nemi szervek voltak a leggyakoribb eltérések (3-3%, 4-4/137) (**15. ábra**).



15. ábra: Újszülöttkori tünetek előfordulása a különböző genetikai csoportokban. A teljes kohortra vonatkozó gyakoriságokat százalékosan is megadtam. Az egyéb gonáddiszgenézisek csoportjában két betegnél egyszerre több eltérés volt megfigyelhető, ezeket vegyes színekkel pontozott mintával jelöltem.

4.3. Néhány speciális nemi kromoszóma-rendellenesség és egyéb gonáddiszgenézis genotípus-fenotípus összefüggéseinek vizsgálati eredményei

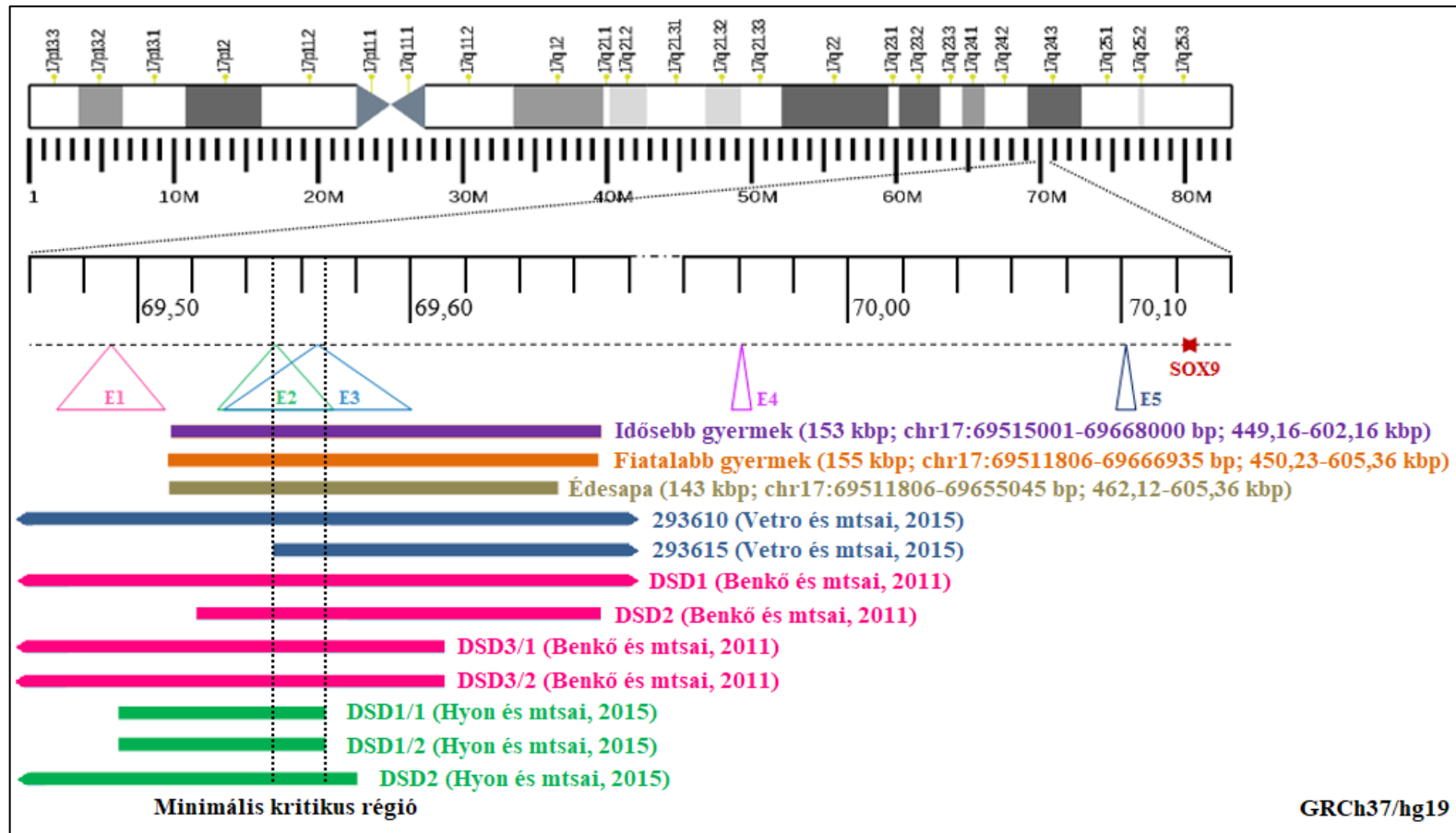
4.3.1. Ritka genetikai eltérés okozta DSD genotípus-fenotípus vizsgálatának eredményei
Egy fenotípusosan fiú testvérpárt, egy 5 éves (D1) és egy 4 hónapos gyermeket (D2) vizsgáltunk herezacskói hipospadiázis, DSD gyanúja miatt (Pinti és mtsai 2019).

Perifériás vérmintából elvégzett G-sávok karyotipizálás és az *SRY* gén FISH vizsgálata a gyermekeknél női nemnek megfelelő 46,XX karyotípust és az *SRY* hiányát azonosította. A szülőknél végzett vizsgálatok az édesanyjánál normális, női nemnek megfelelő *SRY* negatív 46,XX, az édesapánál pedig normális, férfi nemnek megfelelő *SRY* pozitív 46,XY karyotípust eredményeztek.

Az aCGH vizsgálat mindkét gyermeknél és az édesapánál a *SOX9* géntől *upstream* azonosított egy 153, 155, illetve 143 kilobázis méretű duplikációt:

- az idősebb gyermeknél (D1) arr[GRCh37] 17q24.3(69,515,001-69,668,000)x3,
- a fiatalabb gyermeknél (D2) arr[GRCh37] 17q24.3(69,511,806-69,666,935)x3,
- az apánál arr[GRCh37] 17q24.3(69,511,806-69,655,045)x3.

Az aCGH vizsgálat az anyánál nem azonosított eltérést. A vizsgálati eredményeket egy második, nagyobb felbontású aCGH vizsgálattal validáltuk. A három családtagban azonosított duplikáció a *SOX9* *upstream* szabályozó régióit tartalmazó területet érintette, a 46,XX DSD kialakulásáért felelős minimális kritikus régiót lefedve (**16. ábra**).



16. ábra: A vizsgált család és a szakirodalomban leírt betegek upstream gonád-specifikus SOX9 enhancer duplikációi. Forrás: Pinti és mtsai 2019. A megabázis skálán az E1-5 háromszögek jelölik a SOX9 gonád-specifikus upstream enhancer elemeket, a színes sávok a betegek CNV-it (nyílbán végződésnél a CNV a megadott skálán túlnyúlik), a szaggatott függőleges vonalak a nemi fejlődési zavar (DSD) kialakulásához szükséges minimális kritikus régiót. Rövidítések: kbp: kilobázispár.

A genetikai kivizsgálással párhuzamosan a testvérpárnál sor került az anatómiai viszonyok tisztázására. Az idősebb fiúnál (D1) 6 évesen trauma miatt herezacskó műtét vált szükségessé, mely a gonádok makroszkópos megjelenése alapján kevert petefészkek és hereszövet lehetőségét tárta fel. Ezt követően került sor mindkét gyermeknél gonádbiopsziára és hisztológiai vizsgálatra. A műtétet megelőzően először hasi, kismedencei és szkrotális UH, majd MRI történt. Az idősebb fiúnál jobb oldali, cisztózus, kevert petefészkek és here (3,7 x 2,8 x 2,3 cm méretű) és bal oldali, atrófiás here (0,6 x 1,3 x 1,5 cm méretű) ábrázolódott a herezacskóban, valamint az életkornak megfelelő méretű és egészséges férfi nemre jellemző lokalizációjú prosztata (2,9 x 1,8 x 2,3 cm méretű).

Kétoldali gonádbiopsziás mintájában a szövettani vizsgálat néhány, többnyire zárt, kanyargós herecsatornácskát azonosított éretlen Sertoli-sejtekkel, elszórtan kérés jeleit nem mutató csírasejtekkel. A tubulusok bazális membránja megvastagodott volt, a szövet közötti tér pedig nagyon kevés, szabálytalan, eozinofil, kevésbé vakuolizált citoplazmájú Leydig-sejtet tartalmazott. A kis mennyiségű kötőszövetes állományban az ovariális stróma mellett néhány primordiális folliculus volt azonosítható.

A fiatalabb gyermeknél (D2) a képző és szövettani vizsgálatok egy szkrotális és egy lágyéki, kevert petefészkek- és hereszövetből álló gonádot azonosítottak, valamint a húgyhólyag mögött egy 5,5 x 2,3 cm méretű, zárt, csőszerű képletet. Utóbbi megjelenése alapján Müller-cső reziduumnak, zárt vaginának bizonyult. A gonádok hisztológiai vizsgálata számos primordiális folliculust, plexusokba rendeződő ovariális orsósejtek közötti néhány cisztózus területet, valamint elszórtan zárt heretubulusokat mutatott.

A fentiekkel párhuzamosan részletes endokrinológiai kivizsgálás és utánkövetés is történt a hormonháztartás felmérésére. Az adolescens kort elérve az idősebb fiúnál (D1) kétoldali, kóros emlőmirigy-növekedés alakult ki a kezdődő pubertás egyéb jeleivel, a hónalji és ágyéki másodlagos nemi szőrzet növekedésével. A rendszeres hormonvizsgálatok 14 éves korig prepubertásnak megfelelő, normális férfi hormonszinteket mutattak.

Ezt követően hipergonadotróp hipogonadizmusnak megfelelő, enyhén női irányú serdülésre utaló, alacsony szérumban szabad és összes tesztoszteron, magas normális ösztadiol (E_2), valamint emelkedett nemihormon-kötő fehérje (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), folliculusstimuláló hormon (FSH) és luteinizáló hormon (LH) szintek voltak mérhetőek.

A fiatalabb, prepubertásban lévő, kevert gonádokkal rendelkező gyermeknél (D2) normális FSH, LH és SHBG szinteket, valamint normális, de magasabb E_2 és normális, de alacsonyabb tesztoszteron szinteket mértünk (**12. táblázat**).

12. táblázat: A *SOX9* szabályozó régió duplikációja okozta 46,XX DSD-vel diagnosztizált testvérpár nemihormon-szintjeinek alakulása két éves időtartamban.

Külön-külön feltüntettem az egyes hormonok nemzetközileg elfogadott, pre- és posztpubertásra vonatkozó normáltartományát. Az idősebb fiú (D1) 14 éves kora után tesztoszteronsupplementációban részesült, ezért a 15 éves korában mért értékeket szürke háttérrel különítettem el a hormonpótlással nem módosított, fiatalabb életkorra vonatkozó értékektől. Rövidítések: NE: nemzetközi egység; $T_{össz}$: összes tesztoszteron; T_{szabad} : szabad tesztoszteron.

Nemihormon és SHBG szintek normáltartománnyal		Életkor (év)					
		D1 beteg			D2 beteg		
		13	14	15	8	9	10
FSH	1,00-8,00 NE/l	5,67	12,03	5,30	3,08	2,06	4,12
LH	2,00-12,00 NE/l	3,08	15,77	11,43	4,31	4,47	4,35
SHBG	11,30-52,30 nmol/l	37,80	56,50	123,60	39,30	37,20	32,20
$T_{össz}$	Prep.: 0,03-0,68 ng/ml Posztp.: 2,80-8,00 ng/ml	0,27	1,88	6,50	0,07	0,06	0,05
T_{szabad}	Prep.: 0,00-20,00 pg/ml Posztp.: 100,00-500,00 pg/ml	18,06	18,70	220,00	0,11	0,11	0,12
E_2	13,00-60,00 pg/ml	14,20	56,73	32,04	56,28	57,08	56,96

4.3.2. Hasonló fenotípusú, eltérő kariotípusú családok vizsgálati eredményei

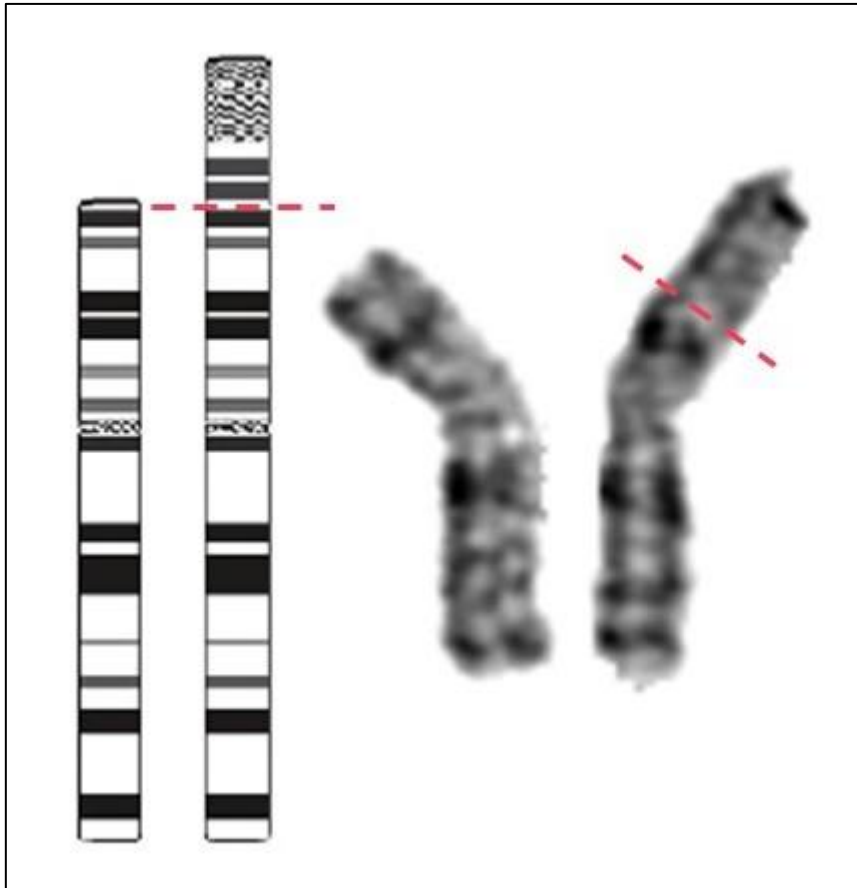
4.3.2.1. *SHOX* deléciót hordozó család diszproporcionált alacsonynövés

Egy 10 éves lányt (P113) az alábbi tünettán kapcsán kezdtünk el vizsgálni klinikánk humángenetikai tanácsadása keretében: diszproporcionált alacsonynövés (3-as percentilis értéknek megfelelő testmagasság), centrális obezitás (+2,0 SD-vel 97 percentil feletti érték), széles/kerekded arc, rövidebb végtagok, kisebb kezek és lábak, mindkét csukló Madelung-deformitása (**17. ábra**). A lány pszichomotoros fejlettsége életkorának megfelelő volt, jó intellektussal rendelkezett. Az édesapa 169 cm, az édesanya 158,6 cm magas volt, mely alapján a szülői célmagasságot 157,3 cm-nek (3-10 percentilis értéknek) számítottuk. A lány serdülése ekkor még nem indult meg, édesanyjánál 13 éves korban spontán jelentkezett a menarche. A lány bátyja, édesanyja és anyai nagymamája hasonló testalkatú, diszproporcionáltan alacsonyabb termetű volt.



17. ábra: Madelung-deformitás. A diszproporcionált alacsonynövésrel vizsgált 10 éves lány csuklóeltérése. A deformitást az ulna és a radius növekedési porcának rendellenessége okozza.

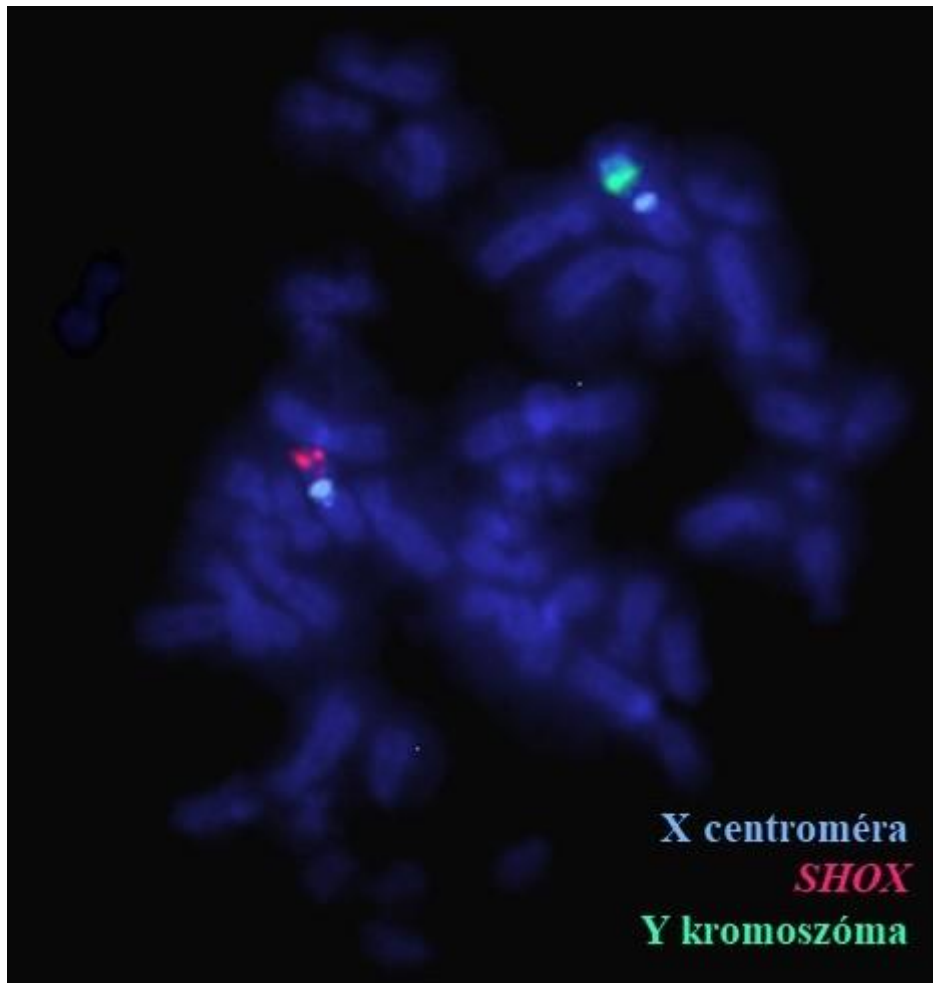
A lány alacsonynövése miatt elsősorban Turner-szindrómára jellemző X kromoszóma rendellenesség gyanúja merült fel, ezért első lépésben hagyományos G-sávós kariotipizálást végeztünk, mely az egyik X kromoszómán egy többlet szegmentumot azonosított (**18. ábra**).



18. ábra: A diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált lány parciális, X kromoszómákat ábrázoló G-sávos idiogramja és kariogramja. A bal oldali X kromoszóma az idiogram alapján normális sávazottságú és méretű. A jobb oldali X kromoszóma rövid karjának sávazottsága és mérete is eltér a normálistól, rajta egy Y kromoszóma hosszú kar darab sejtető. A szaggatott piros vonalak a töréspontokat jelölik.

Mivel az összes autoszóma normális méretű és sávmintázatu volt, emellett X kromoszóma és autoszóma kiegyensúlyozatlan transzlokációra utaló tünetet nem észleltünk, a rendellenes X kromoszóma a meiózis során az X és Y kromoszómák közötti hibás homológ rekombináció lehetőségét vetette fel. Ennek ellenőrzésére FISH vizsgálatot végeztünk X és Y kromoszóma teljes festő próbákkal, mely igazolta feltevésünket, az X-kromoszómán található többlet Y kromoszómális eredetét.

Az X kromoszóma centroméra, SHOX gén és teljes festő Y specifikus próbakeveréssel elvégzett FISH vizsgálat a rekombináns X kromoszómán *SHOX* deléció és Y kromoszóma szegmentum jelenlétét identifikaálta, mely alapján a lánynál 46,X,rec(X)del(Xp22.3)ins(X;Y)(p22.3;q11.21-q12) kariotípust azonosítottunk (19. ábra).

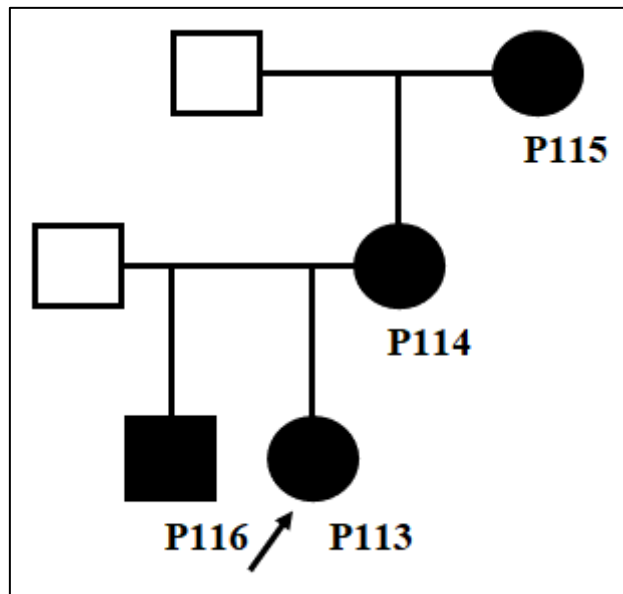


19. ábra: A nemi kromoszóma szerkezeti rendellenességet hordozó lány FISH vizsgálata. A képen egy limfocita metafázis kromoszóma-állománya látható kék DAPI-háttérrel festve. A két X kromoszómát a világoskék X centroméra próba, az ép X kromoszóma rövid karján a SHOX gént a piros FISH próba azonosítja. A rendellenes szerkezetű X kromoszómán a SHOX gén nem ábrázolódik, a zöld teljes festő Y próba pedig egy Y kromoszóma szegmentumot jelenít meg.

Az elvégzett aCGH vizsgálat azonosította a rekombináns X kromoszómán az X és Y kromoszóma szegmentumok pontos méretét és töréspontjait:

arr[GRCh37] Xp22.33(61,091-2,676,167)x1, Yq11.21q12(14,619,835-59,335,913)x1.

Háromgenerációs családfa felvételét követően a fenotípus alapján érintett családtagoknál kariotípus meghatározást és célzott FISH vizsgálatot végeztünk, mely a fiútestvér (P116), az édesanya (P114) és az anyai nagymama (P115) esetében is igazolta az XY rekombináns kromoszóma jelenlétét (20. ábra).



20. ábra: Az XY rekombináns kromoszómát hordozó lány családfája. A nemi kromoszóma-rendellenesség öröklését három generáción át lehetett követni. A probandot nyíllal jelöltem, az ő fiútestvére, édesanyja és anyai nagymamája is hasonló fenotípussal rendelkezett. Az érintett nők kariotípusa 46,X,rec(X)del(Xp22.3)ins(X;Y)(p22.3;q11.21-q12), a fiútestvére pedig 46,Y,rec(X)del(Xp22.3)ins(X;Y)(p22.3;q11.21-q12) volt. Az utolsó két nemzedéknél a rekombináns X kromoszóma egyértelműen anyai ágon öröklődött, a proband dédszüleinek vizsgálatára azonban már nem volt lehetőség.

4.3.2.2. *SHOX* duplikációt hordozó család diszproporcionált alacsonynövésessel

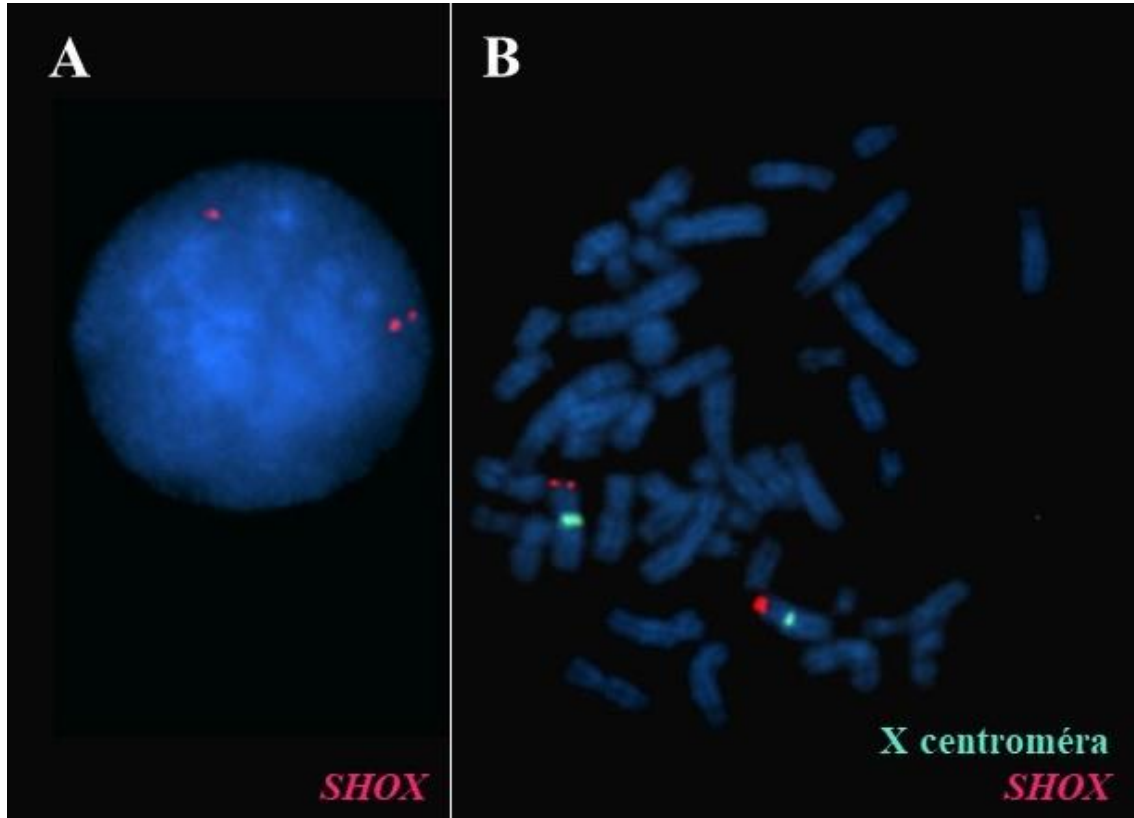
Egy 4 és fél éves kislány (P81) az alábbi tünetek miatt kezdtük el vizsgálni klinikánk humángenetikai rendelése keretében: megkésett beszéd- és mozgásfejlődés, generalizált izomhipotónia, agyi oldalkamra-aszimmetria, születés óta fennálló stridor (laringomalácia), limfangioma. Ezek mellett koponya- és arcdiszmorfia (széles és mély orrgyök, mélyen-ülő és elálló fülek, lapos tarkórégió, vékony ajkak), gyakori nyelvöltögetés, kisebb kezek és lábak, rövidebb nyak, rövidebb végtagok és ujjak, Madelung-deformitás, diszproporcionált alacsonynövés volt megfigyelhető. A gyermek perifériás vérből végzett G-sávok karyotipizálása normális férfi nemnek megfelelő 46,XY karyotípust eredményezett. A pszichomotoros fejlődési elmaradás és a számos minor anomália miatt következő lépésben aCGH vizsgálatot végeztünk, mely az alábbi eltéréseket azonosította (Lengyel és mtsai 2022):

arr[GRCh37] Xp22.33(566,719-807,207)x3, 14q11.2(19,372,303-20,419,082)x3,

Yq11.223(22,249,513-22,354,617)x1.

A nemzetközi adatbázisok alapján az Xp22.33 duplikáció patogén, a 14q11.2 duplikáció és az Yq11.223 deléción valószínűleg patogén besorolású.

Az Xp22.33 duplikációt FISH-sel a gyermeknél validáltuk és a hasonló testalkatú, egyebekben tünetmentes édesanyjánál (P89) is azonosítottuk (**21. ábra**).

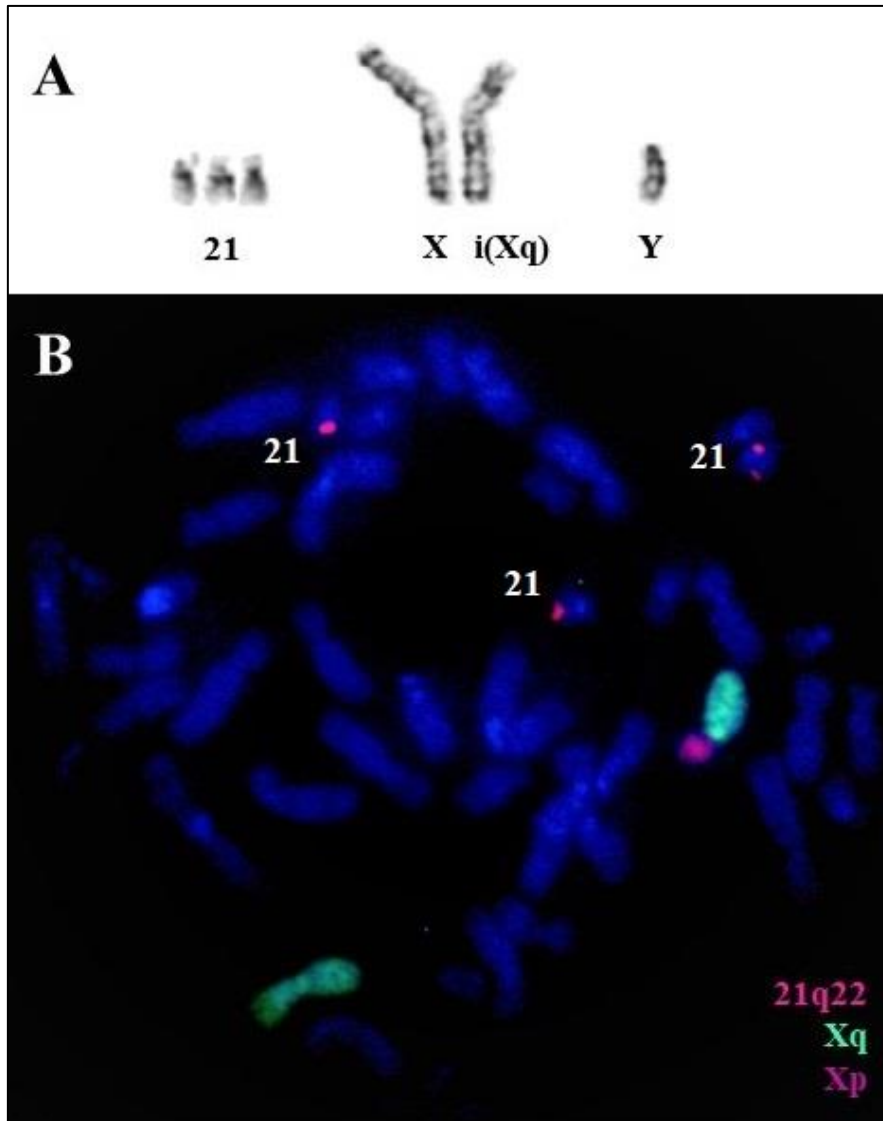


21. ábra: A SHOX duplikáció FISH mintázata az alacsonynövésű vizsgált fiú édesanyjánál. Az interfázis sejtmagot és a metafázis kromoszómákat kék DAPI-háttérfestés jelöli. A) Az interfázis sejtmagban 3 pirossal jelölt SHOX ábrázolódik: egy a normális szekezetű X kromoszómán, két egymáshoz közeli pedig a parciálisan duplikálódott X kromoszómán. B) A metafázisban az X kromoszómákat a zöld centroméra, a SHOX duplikációt pedig a nagyobb, piros SHOX gén jel azonosítja.

4.3.3. Kettős aneuploidia részét képező ritka nemi kromoszóma szerkezeti rendellenesség genotípus-fenotípus vizsgálatának eredményei

Humánetikai szakrendelésünkre Down-szindróma gyanúja miatt utaltak be egy fiú újszülöttet (P80) (Pinti és mtsai 2020). A gyermek normál úton fogant 31 éves anya és 43 éves apa kapcsolatából, második gyermekként. Teratogén ártalomra utaló anamnesztikus adat egyik szülőnél sem szerepelt, a várandósság gondozott és zavartalan volt. A 21-es triszómiára utaló halmozódó minor anomáliákat és egyéb tüneteket a gyermeknél csak a születést követően lehetett észlelni: lapos tarkórégió, kicsi és mélyen ülő fülek, kétoldali epicanthus, befelé lejtő szemrések, relatív macroglossia, rektusz diasztázis, köldöksérv, márványozott bőr, mindkét lábon széles első ujjköz, generalizált izomhipotónia csökkent etethetőséggel.

A jellegzetes tünettan miatt a kivizsgálást hagyományos G-sávok karyotipizálással kezdtük, mely $47,XY,+21[16]/48,X,+i(X)(q10),Y,+21[4]$ karyotípust eredményezett. Az eredmény validálása és a mozaicizmus fokának megállapítása céljából FISH vizsgálatot végeztünk Down-régió specifikus próbával, illetve az X kromoszóma p- és q-karfestő próbáival. Az elvégzett hibridizáció a 200 vizsgált sejt 100%-ában azonosította a Down-specifikus régió három kópiáját, 20%-ában pedig az $i(Xq)$ kromoszóma jelenlétét: $47,XY,+21[80\%]/48,X,+i(X)(q10),Y,+21[20\%]$ (**22. ábra**).



22. ábra: A 21-es triszómiával és i(X)(q10) Klinefelter-szindrómával diagnosztizált gyermek parciális G-sávós kariogramja (A) és FISH mintázata (B). A) Az ábrán három 21-es kromoszóma és a szám feletti Xq izokromoszóma G-sávós képe látható. B) A három kisebb piros jel a 21-es kromoszómák Down-régióját azonosítja. A zöld Xq kar és a piros Xp kar specifikus próba a normális X kromoszóma mellett két hosszú karból álló i(X)(q10) kromoszómát azonosított.

A gyermeket a genetikai tanácsadás alkalmával két hónapos korában ismét megvizsgáltuk, ekkor is a Down-szindróma korábban megfigyelt tüneteit láttuk, Klinefelter-szindrómára utaló eltérést még nem észleltünk. A szülők G-sávós kariotipizálása és FISH vizsgálata nem azonosított kromoszóma-aneuploidiát vagy szerkezeti rendellenességet.

5. Megbeszélés

5.1. Az NF1 gyermekkori diagnózisának nehézségei és jelentősége

5.1.1. Az eredeti NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer gyermekkori alkalmazhatósága

Gyermekekben az NF1 az eredeti, 1987-es NIH kritériumok alapján sokszor nehezen diagnosztizálható, mivel ebben az életkorban a betegség általában korlátozott expresszivitású és tünettana sok más NF1-et utánzó genetikai betegséggel fedhet át. Az eredeti NIH kritériumrendszer szenzitivitása relatív magas, 80% (főként a gyakran és korán megjelenő bőrtünetek miatt), azonban így sem elég érzékeny a már gyermekkorban emelkedett daganatkockázattal társuló betegség korai felismeréséhez. A viszonylag magas szenzitivitás rendkívül alacsony, 30%-os specificitást eredményez. A sok álpozitív eset szükségtelen ellenőrző vizsgálatoknak és fokozott pszichés tehernek teszi ki a beteget, az egészségügyre felesleges anyagi terhet és vizsgálatokkal eltöltött időt ró. Ezekon kívül bizonyos daganattípusokra predisponáló genetikai betegségek esetén az NF1-ben javasolt szűrővizsgálatok elégtelenek bizonyulhatnak (pl. MEN2-szindrómában a pajzsmirigy eltéréseit is rendszeresen ellenőrizni kell).

A NIH kritériumrendszer alacsony gyermekkori szenzitivitása az életkorfüggő expresszivitás mellett a *de novo* esetek relatív magas, megközelítőleg 50%-os arányából is adódhat (Ishida és mtsa, 2021). A sporadikus patogén *NF1* variációval rendelkező gyermekeknek ugyanis nincs NF1-es első fokú rokona, ezért a NIH kritériumokból ez az egy nem teljesülhet. Az NF1 korai felismerését késleltető további tényező lehet a családban halmozódó tünetek szülők és szakemberek általi megítélése. Ez alapján a *de novo* NF1-es gyermekeknél sokkal hamarabb felmerülhet a betegség gyanúja, mint az öröklött eltéréssel rendelkezőknél. Ennek hátterében az feltételezhető, hogy a családban halmozódó gyakoribb és többnyire ártalmatlan NF1 tünetek -, mint a tejeskávé-színű foltok, a szeplők és a Lisch-csomók, - kevésbé aggasztják az érintett gyermek szüleit, ellentétben azokkal, akiknél csak a gyermekben, új és szokatlan vonásokként jelennek meg ezek az eltérések. Ennek következtében az akár több generáción át öröklődő NF1-gyel rendelkező gyermekek ritkábban, illetve későbbi életkorban, már a súlyosabb tünetek megjelenésekor kerülnek csak az orvos látóterébe, míg a *de novo* esetek jóval korábban aggodalmat keltenek a szülőknél és kezdetét veheti a kivizsgálás.

A NIH kritériumok alacsony, 30%-os specificitásának háttére összetett. Egyik oka, hogy a bőrtünetek más AD eltérésekben is gyakran előfordulnak (Pinti és mtsai 2021). Az NF1-szerű szindrómák nagy részénél fennállhat a NIH kritériumot teljesítő számú és méretű tejeskávé-színű folt vagy ahhoz igen hasonló bőreltérés, valamint hónaljli/lágyéki szeplősség (Pinti és mtsai 2021). Ezen bőreltérések nem ritkán az első fokú rokonok között is fellelhetők, amely további NIH kritérium teljesülését vonja maga után és következésképp az NF1 klinikai diagnózisához szükséges két kritérium máris teljesül. Nem csupán ezen ártalmatlan bőrtünetek, de az NF1-szerű szindrómákban gyakori, szövetszaporulattal társuló eltérések is utánozhatják neurofibroma képét (Pinti és mtsai 2021). További nehezítő körülmény, hogy az NF1-re jellemzőnek vélt látópálya-glioma sporadikusan is előfordul (az esetek 10-70%-ában), amely ugyancsak félrevezetheti a diagnózist (Singhal és mtsai 2002). Összességében véve a NIH kritériumok olyan tünetek/feltételek, melyek leggyakrabban fordulnak elő az NF1-ben, azonban gyakoriságukkal specificitásuk fordított arányban áll.

A *de novo*-nak tűnő eltérések is ismétlődhetnek testvérek között szülői csírasejtes mozaicizmus esetén, ilyenkor ugyanis az édesanya és édesapa tünetmentes, viszont a petesejtek vagy a spermiumok egy része hordozza a patogén *NF1* variációt. A szakirodalomból ismertek olyan családok is, akiknél az *NF1* és a Legius-szindrómáért felelős *SPRED1* patogén variációja szimultán fordul elő, ami magyarázható az *NF1* magas variációs rátájával és/vagy azzal a jelenséggel, miszerint egy génvariáció jelenléte továbbiak kialakulására prediszponál (Pacot és mtsai 2019).

Betegcsoportunkban NF1-szerű tünettannal a két nemben megközelítően egyforma arányban fordult elő és az átlagéletkorukban sem volt jelentős különbség (fiúk 9 év, lányok 8,5 év), mely arra vezethető vissza, hogy az NF1-szerű spektrumban a legtöbb kórkép különböző autoszómális gének patogén variációinak következménye, tehát ezen betegségek nagy része a két nemet hasonlóan érinti.

5.1.2. Az NF1 és NF1-szerű kórképek diagnózisának jelentősége gyermekkorban

Az NF1-szerű tünettannal rendelkező betegcsoportunkban a daganatok magas, 40%-os (16/40 fő) aránya a korai diagnózis szükségességére hívja fel a figyelmet.

Genetikai vizsgálattal megerősített NF1-es pácienseink 10%-ának (2/20) volt látópályagliomája, amely megközelíti a szakirodalomban szereplő 15-20%-os gyakoriságot (Campen és Gutmann 2018). Míg az NF1-es gyermekeknél az alacsony-grádusú látópályá- és agytörzsi gliomák, addig az NF2-esek esetében a vestibuláris schwannoma, meningeoma és ependimoma kialakulásának nagyobb a kockázata (Campian és Gutmann 2017). Ezek a jellegzetességek betegcsoportunkban is megmutatkoztak a B20 és B25 betegek esetében. Habár a látópályaglioma általában az NF1-hez társított eltérés, betegcsoportunkban más genetikai háttérrel rendelkezőknél is előfordult: egy NF2-vel (B24), egy 4-es kromoszóma szerkezeti átrendeződéssel (B28) diagnosztizált páciensnél, valamint két további, genetikai vizsgálattal nem kimutatható, de NF1-szerű tünetekkel rendelkező betegnél (B29 és B34). A B29 páciensnél a ≥ 3 megfelelő méretű tejeskávészínű folt, a ≥ 1 Lisch-csomó és ≥ 1 neurofibroma, valamint osteopenia, tanulási nehézség és viselkedészavar utalt NF1-re, a B34 betegnél pedig az ≥ 1 Lisch-csomó, az anterolaterális tibiagörbület, a korai pubertás és a marfanoid habitus. A látópályaglioma fenti, kevésbé jellemző előfordulásai többféleképpen is magyarázhatók: mozaikos patogén *NF1* variációval, az NF1 expresszióját vagy hatását módosító epigenetikai eltérésekkel, illetve azzal a lehetőséggel, hogy a látópályaglioma más genetikai eredetű kórképekre is jellemző lehet, emellett sporadikusan, genetikai meghatározottság nélkül is előfordulhat.

Az egyik patogén *NF1* variációt hordozó 18 évnél fiatalabb páciensnél (B6) unilaterális duktális emlőkarcinóma fordult elő, melynek NF1-ben jellemző gyakoribb előfordulása ugyancsak ismert a szakirodalomban. Egy másik NF1-gyel diagnosztizált páciensnek (B2) hipofízis adenómája volt, ami hormontermelésétől függően rendkívül szerteágazó tünetek megjelenéséhez vezethet. További súlyos, ritka szövödménye lehet az NF1-nek a juvenilis mielomonocitás leukémia (Niemeyer és Flotho 2019), amely az általunk vizsgált kis létszámú kohortban nem fordult elő.

Egyik betegünkönél (B36) a perifériás vérmintában nem volt kimutatható *NF1* variáció, azonban több egyéb, egyetlen alsó végtagi szegmentumra lokalizálódó daganattal rendelkezett az NF1-re jellemző két plexiform neurofibromán kívül: rabdomiosarkoma, popliteális miopericitoma, szimplasztikus hemangioma. A szakirodalmi adatok alapján a szegmentális/egy testtájat érintő NF1 – amellyel valószínűleg a B36 beteg is rendelkezett – nem társul emelkedett daganatkockázattal.

Az NF1-ben előforduló daganatok heterogenitására és kialakulására a Knudson-féle “második ütés” modell adhat magyarázatot, amely alapján az egyik *NF1* allél funkcióvesztéssel járó patogén variációja okozta heterozigótaság vesztesége a benignus daganatok (például a neurofibromák) kialakulását okozhatja, azonban nem elégséges a malignitás megjelenéséhez. A patogén *NF1* variációval járó benignus tumorok malignizálódását valamely második genetikai eltérés megléte vagy szomatikus mutáció kialakulása idézi elő (Le és Parada 2007).

Az NF1-szerű tünettannal vizsgált betegcsoportunkban előforduló daganatok magas aránya részben abból is adódhat, hogy klinikánkon nagyobb számú, magasabb rizikócsoportba tartozó gyermeket vizsgálunk, mivel egyik fő profilunk a gyermekkori daganatos betegségek kezelése.

Az NF1 diagnosztikai nehézségei az elmúlt években gyakran tárgyalt kérdéskör volt a szakirodalomban, mely végül egy nemzetközi konzorcium keretében az NF1 diagnosztikai kritériumrendszerének revideálásához vezetett. Eszerint az eredeti NIH kritériumok némi változtatással finomodtak, valamint néhány új kritériummal is kiegészültek (Legius és mtsai 2021). A módosított kritériumrendszer fontosabb változtatásai:

- a hónalj/lágyéki szeplősség kétoldali megjelenésű kell legyen,
- szemészeti eltérés lehet ≥ 2 valamely érhártya abnormalitás is,
- jellegzetes csontrendszeri eltérésnek számít a tibia anterolaterális görbülete vagy a hosszú csöves csontok pszeudoartrózisa is,
- a klinikailag NF1-gyel diagnosztizált elsőfokú rokon a szülő kell legyen,
- új elemként a klinikai kritériumok mellé egy genetikai diagnosztikai kritérium, a heterozigóta patogén *NF1* variáció hordozása is bekerült.

A módosított kritériumrendszer alapján betegcsoportunkban három páciens került a kritériumokkal is diagnosztizálható betegcsoportba (II. csoportból az I-be) az alábbi tünetek és anamnesztikus adatok miatt: B17: ≥ 6 megfelelő méretű tejeskávészínű folt és *NF1* heterozigóta patogén variáció, B18: klinikailag és genetikai vizsgálat alapján NF1-es szülő és *NF1* heterozigóta patogén variáció, B20: ≥ 6 megfelelő méretű tejeskávészínű folt és NF1 heterozigóta patogén variáció. Ezalapján a revideált kritériumrendszer szenzitivitása az általam vizsgált betegcsoportban $> 90\%$ -ra nőtt (19/20), míg specificitása változatlanul 30% maradt.

Eredményeim tehát más szakirodalmi javaslattal (Kehrer-Sawatzki és mtsai 2022) egybehangzóan a megújított kritériumrendszer használatát támogatják, mellyel az NF1 nagyobb hatékonysággal diagnosztizálható. Továbbá érdemes kiemelni, hogy a klinikai NIH kritériumok diagnosztikusak, nem szűrő jellegűek, ezért az NF1 lehetőségét gyermekkorban nem szabad elvetni csupán azért, mert a tünetek típusa, száma és mértéke még nem teljesíti a diagnózishoz szükséges követelményeket. A kritériumok alacsony specificitása miatt fordított esetben, vagyis a diagnosztikus kritériumok teljesülésekor is javasolt a megerősítő genetikai vizsgálat, mellyel kiküszöbölhetők a téves diagnózis következményei.

Azokban az esetekben, amikor az NF1 diagnózisa klinikailag felállítható lenne, azonban a mindennapi betegellátásban rendelkezésre álló genetikai vizsgálatok sem megerősíteni, sem kizárni nem tudják az *NF1* eltérését, célszerű a klinikai alapon valószínűsíthető NF1 diagnózist használni. Ilyen esetekben fennállhat valamely szabályozó vagy mély intronikus régió eltérése, továbbá felmerülhet mozaicizmus vagy epigenetikai eltérés lehetősége is, melyek a gyermekkorban aspecifikusabb NF1-szerű tünetek miatt egyaránt érinthetik az *NF1*-et vagy más NF1-szerű kórképet/állapotot okozó gént és kromoszóma-régiót.

5.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásai

A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részlegén 2009-2019 között nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált 137 betegnél a Turner-, Klinefelter-, tripla X- és poli X-, valamint dupla Y-szindrómák aránya 4:2:1:1 volt a szakirodalomban populációsűrés alapján meghatározott 1:3:2:2-höz képest (Berglund és mtsai 2020). Ezek alapján az általam retrospektíven vizsgált, már ismert diagnózis alapján kiválasztott betegcsoportban a Klinefelter-, dupla Y-, tripla X- és poli X-szindrómák ritkábban fordultak elő a Turner-szindrómához képest, ami az előbbi kórképek aluldiagnosztizáltságára utal (Pinti és mtsai 2018). Ez az eredmény arra vezethető vissza, hogy a nemi kromoszóma-poliszómiák általában későbbi életkorban okoznak többnyire enyhe tüneteket, de akár teljesen tünetmentesek is lehetnek (Skuse és mtsai 2018).

A szülői életkorok vizsgálata alapján a betegcsoportban az anyai és az apai életkor hasonló arányban, az esetek körülbelül egy ötödében volt emelkedett, vagyis a születendő gyermek genetikai eltéréseinek kockázata elérte vagy meghaladta az 1:500-at. A magas rizikójú szülői korhatár (anyai 35 év, apai 40 év) különbsége a két nemből eltérő gametogenesissele magyarázható. Az előrehaladott anyai életkor elsősorban nondiszjunkciós zavar okozta aneuploidiókra, a magasabb apai életkor főként szerkezeti kromoszóma-rendellenességekre és génelterésekre hajlamosít (Chen és mtsai 2020, Brandt és mtsai 2019). A bevezetőben is említésre került, hogy a gyermekvállalók nagy számát vizsgáló tanulmány alapján a nemi kromoszóma-rendellenességek közel azonos hányada anyai (0,07%) és apai (0,05%) eredetű, azonban jelentős különbség figyelhető meg a különböző rendellenességek között (Brandt és mtsai 2019). Az X monoszómiák 80%-a, a Klinefelter-szindrómás esetek 50%-a, a tripla X-szindrómák 6%-a, a dupla Y-szindrómák 100%-a származik az apai meiotikus nondiszjunkcióból (Samango-Sprouse és mtsai 2016). Ezen tanulmány és saját eredményeim alapján az apai életkor is számottevő szerepet tölt be a nemi kromoszóma-rendellenességek kialakulásában, ezért ajánlott – az anyai mellett – az apai életkor beszámítása is a prenatális rizikóbecslésbe. Az apai életkor rizikótényezőként történő beszámítása esetén valószínűleg több nem invazív prenatális tesztre (NIPT-re) kerülne sor, ami segíthetné a genetikai eltérések nagyobb számú korai felismerését és a perinatális ellátás megtervezését.

Az emelkedett szülői életkor leginkább a nem mozaikos, számbeli nemi kromoszóma-többletre – azokon belül is a Klinefelter-szindrómára – hajlamosít, mely az aneuploid ivarsejtek és embriók eltérő életképességével magyarázható. Az ivarsejtek és embriók viabilitása nemi kromoszóma-hiányban alacsonyabb mértékű, mint a nemi kromoszóma-többlettel rendelkező ivarsejteké és embrióké. Turner-szindrómás magzatok esetében ezért gyakoribbak a korai vetélések, mint Klinefelter-szindrómákban (Morgan 2007, Cai és mtsai 2021). Annak háttere egyelőre kérdéses, hogy az emelkedett szülői életkor miért a Klinefelter-szindróma előfordulását növeli kifejezettebben a többi nemi kromoszóma-poliszómiához képest. Az ok tisztázásához további vizsgálatokra lenne szükség.

A szülők életkorának vizsgálatából kiemelendő azon eredményem is, mely szerint az esetek csaknem 80%-ában a szülők nem tartoztak a magas kockázatú életkori csoportba. Másként fogalmazva a betegcsoportban diagnosztizált kórképek túlnyomó többsége fiatalabb szülők gyermekeinél fordult elő, vagyis ezen korcsoportokban is számolni kell az utód genetikai eltéréseinek lehetőségével. Megállapítható emellett az is, hogy a szülői életkor önmagában nem elégséges az utód genetikai eltéréseinek kockázatbecsléséhez.

A kockázatbecslésben további nehezítő körülmény, hogy a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek a magzati UH vizsgálatokkal vagy az anyai szérum biomarkersizintek mérésével ugyancsak nehezen kiszűrhetők. Az általam vizsgált betegcsoportban a korai felismerést lehetővé tevő DPT-t leginkább az emelkedett anyai életkor indikálta és csak ritkán az anyai szérum biomarkersizintek vagy a magzati UH vizsgálat eltérései. Utóbbi vizsgálatok tehát ritkán segítik a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek kiszűrését, azok közül is inkább a nemi kromoszóma-poliploidiaikét.

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenezisek esetében az UH vizsgálattal látható prenatális eltérések nemcsak ritkák, hanem viszonylag aspecifikusak is. Szakirodalmi adatok alapján cisztikus higróma a Turner- és Klinefelter-szindrómás esetek 2-2%-ában - és ritkán egyéb kórképekben is – megfigyelhető (Cheng és mtsai 2008). Ez a tünet az általam vizsgált betegcsoportban nem fordult elő. Prenatális UH vizsgálattal a 137 fős betegcsoportból az egyik 47,XXX kariotípusú gyermeknél dongaláb volt észlelhető, mely ugyancsak aspecifikus eltérés.

Ez a fejlődési rendellenesség egyaránt lehetett az emelkedett *SHOX* kópiaszám okozta fokozott magzati hossznövekedés és intrauterin téraránytalanság következménye, vagy a kromoszóma-rendellenesség incidentális azonosításához vezető, véletlenszerűen társuló tünet. A dongalábat gyakoribbnak írták le a *SHOX* gén dózisznövekedésével járó esetekben, azonban multifaktoriális és poligénes meghatározottsága alapján ettől függetlenül is kialakulhatott. Véletlenszerű társulása nem valószínűtlen, hiszen 1:1.000 élveszületésekre vonatkoztatott előfordulása (Pavone és mtsai 2018, Sadler és mtsai 2020, Kemeny és mtsai 2013). Ugyancsak nem jellegzetesek a 46,X,del(X)(q22.1q23) kariotípusú betegnél detektált magzati UH eltérések, a polihidramnion és az IUGR. A nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben a prenatális UH korlátozott hatékonyságát nemcsak a tünetek aspecificitása és ritkasága korlátozza, hanem az ezen eltérésekre jellemző atípusos nemi fejlődés azonosításának nehézségei is. Típusos nemi fejlődés esetén a 13. heti magzati UH-gal történő fenotípusos nemmeghatározás közel 100%-osan megbízható (Efrat és mtsai 1999), azonban a genitáliák atípusos fejlődése esetén a hatékonyság lényegesen rosszabb (Pinhas-Hamiel és mtsai 2002, Dhamankar és mtsai 2020, Finney és mtsai 2020). Ez magyarázhatja, hogy betegcsoportunkban miért csupán egy esetben került prenatálisan felismerésre az átmeneti nemi megjelenés.

A fenti prenatális vizsgálatokkal kapcsolatos ismereteket és vizsgálati eredményeimet összefoglalva megállapítható, hogy a prenatális UH, az anyai szérum biomarkersizintek mérése és a 35 év feletti anyai életkor figyelembevétele együttesen sem elégséges a DSD-k prenatális kockázatbecsléséhez és korai felismeréséhez (Choe és mtsai 2021). Jelenleg a sejtmentes dezoxiribonukleinsav (DNS) NIPT-je masszív parallel szekvenálással a leghatékonyabb szűrő módszer a nemi kromoszóma-rendellenességek prenatális felismerésére. Pozitív prediktív értéke nemi kromoszóma-rendellenességben nem elég magas (általánosan 57,6%; 45,X Turner-szindrómában 21,4%; 47,XXX-ben 75,0%; 47,XXY-ban 90,9%; 47,XYY-ban 75,0%), ezért a többi szűrővizsgálathoz hasonlóan mindenképp javasolt DPT-vel megerősíteni (Wang és mtsai 2020, Lu és mtsai 2021).

Az emelkedett szülői életkor mellett az IVF is szerepet játszhat a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek kialakulásában (Zheng és mtsai 2018, Kushnir és Frattarelli 2009).

Az, hogy egy kutatásban a spontán abortuszok vizsgálatával a konvencionális IVF-hez képest az ICSI-vel végzett mesterséges megtermékenyítés kapcsán találtak több nemi kromoszómát, mint autoszómát érintő aneuploidiát (Kushnir és Frattarelli 2009) azzal magyarázható, hogy az ICSI során művi módon megbontják a sejt integritását, ami károsan befolyásolhatja a sejt osztódását (Esteves és mtsai 2018). Az általam vizsgált betegcsoportban szülői fertilitási zavar miatt konvencionális IVF-fel fogant 4 gyermek (46,X,i(X)(q10); 47,XXY; 47,XXY; 47,XYY) mindegyikének legalább az egyik szülője az utód genetikai eltérése szempontjából magasabb kockázatú életkori csoportba tartozott. Habár minden szülőpár – a csökkent fertilitást leszámítva – teljesen tünetmentes, perifériás vérből készült kariotípusuk pedig nemüknek megfelelő normális, nem mozaikos 46,XX vagy 46,XY volt, ők is hordozhattak gyermekükéhez hasonló nemi kromoszóma-rendellenességet. Csírasejtes mozaicizmus formájában az ivarsejtek egy része hordozhat olyan genetikai eltérést, melynek ismétlődési kockázata egy következő várandósság esetén meghaladja a normál populációra jellemzőét. Az ilyen genetikai eltérés hordozósági kockázata az életkor előrehaladtával nő, mivel egyre több ivarsejt válik aneuploiddá (Thorpe és mtsai 2020). Ennek a jelenségnek az egyetlen tünete a fenti szülőpárok esetében is fennálló csökkent fertilitás lehet, vagy az ismétlődő vetélések, esetleg a kromoszóma-rendellenességek halmozódása az utódok között. A genetikai eltérés szülői ivarsejteredetének lehetőségét erősíti, hogy a 4 konvencionális IVF-fel fogant gyermek kromoszóma-eltérése egyik esetben sem volt mozaikos. A nemi kromoszóma-aneuploidiák emelkedett kockázata konvencionális IVF esetén is fennállhat, nem csupán ICSI-ben. Az aneuploidia kialakulása némiképp eltérhet a két eljárás között. Az *in vivo* fertilizációhoz képest konvencionális IVF-ben nagyobb eséllyel kerülhet kromoszóma-rendellenesség az utódba aneuploid ivarsejtből, ICSI-ben pedig ehhez hozzáadódhat az is, hogy a petesejt integritásának mesterséges megbontása ugyancsak kiválthat nondiszjunkciót. A nemi kromoszóma-rendellenességek primer prevenciója tehát a csírasejtes mozaicizmus azonosításával, valamint preimplantációs genetikai vizsgálattal javítható. A gonadális mozaicizmus jelenléte és mértéke MicroSeq és targetált NGS kombinációjával határozható meg (Dai és mtsai 2020). Habitualis/ismétlődő vetélések esetén a csírasejtes mozaicizmus vizsgálata előtt javasolt a szülők perifériás vérmintából történő hagyományos kariotipizálása a nagyobb mértékű mozaicizmus kizárása érdekében.

A fertilitási zavarral küzdő párok esetében az IVF egyrészt lehetőséget teremthet a gyermekvállalásra, másrészt a preimplantációs genetikai vizsgálatokra is. Utóbbi korlátai ellenére javíthatja a várandósságok kimenetelét/növelheti az élveszülések számát olyan párok esetében, akiknél korábban ismétlődő vetélések fordultak elő (Farahmand és mtsai 2016).

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek nemcsak kialakulásuk gyakorisága, hanem magzati fejlődésre, születésre és perinatális adaptációra gyakorolt hatásuk miatt is jelentősek. Az általam vizsgált betegcsoportban az átlagos gesztációs időtartam a normálisnál rövidebb volt a koraszülöttek magas aránya következtében (25%, 34/137). A túlhordás - vagyis a 42. gesztációs hetet meghaladó születés - a várandósgondozási és ellátási gyakorlat miatt azonban nem fordult elő. A 137 fős betegcsoportban a koraszülések csak az esetek kis hányadában voltak egyértelmű okra visszavezethetők, mely felveti a nemi kromoszóma-rendellenességgel vagy egyéb gonáddiszgenézissel komplikált várandósságokban az idő előtti születéshez vezető mechanizmus kérdését. A koraszülés poligénes és multifaktoriális eredetű, predisponáló tényezői rendkívül sokfélék lehetnek. Ezek közül az egyik a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek csoportja lehet. Eredményeim alapján a spontán koraszülés kockázata Klinefelter- és dupla Y-szindrómában körülbelül 30%, a tripla X- és poli X-szindrómában, valamint az egyéb gonáddiszgenézisekben 20%. A koraszülés valamivel alacsonyabb, 15%-os incidenciájú Turner-szindrómában. A fenti szindrómák nem mozaikos formáiban a koraszülések magasabb száma miatt az átlagos gesztációs időtartam rövidebb, azonban nem azonos mértékben. A nem mozaikos, teljes X monoszómiával járó Turner-szindrómában az átlagos gesztációs időtartam szignifikánsan hosszabb, mint az azonos típusú Klinefelter- és dupla Y-szindrómákban. Ez – figyelembe véve a koraszülések relatív alacsonyabb arányát Turner-szindrómában - arra utal, hogy az X monoszómia inkább korai vetéléshez, míg a másik két aneuploidia a várandósság későbbi szakaszában bekövetkező koraszüléshez vezet. A Turner-szindrómával szövődött várandósságok kimenetelére vonatkozóan már ismertek hasonló eredményű szakirodalmi adatok (Álvarez-Nava és mtsai 2018, Hook és mtsai 1983), míg a Klinefelter- és dupla Y-szindrómákban kevés az erre vonatkozó ismeret. Utóbbiakban valószínűleg a gesztáció vége felé fokozódó rendellenes magzatfejlődés indukálhatja a várandósság terminus előtti befejeződését (Dotters-Katz és mtsai 2016).

Az általam vizsgált betegcsoportban az átlagos születési súlyok és hosszak csak a nem mozaikos, teljes nemi kromoszóma-aneuploidiával járó kariotípus csoportok összehasonlításában voltak szignifikánsan eltérőek. Ezek alapján az átlagos születési súly és hossz számottevően alacsonyabb volt a 45,X kariotípusú Turner-szindrómások esetében az ugyancsak nem mozaikos, teljes kromoszóma-többlettel járó aneuploidiákához képest függetlenül attól, hogy a szám feletti kromoszóma az X vagy az Y volt. Az átlagos születési hossz ezzel szemben a 45,X-es betegek esetében csak a nem mozaikos és nem szerkezeti Klinefelter-szindróma variációkhoz képest volt szignifikánsan kisebb. Összességében tehát megállapítható, hogy a nem mozaikos, teljes kromoszóma-többlettel járó nemi kromoszóma-aneuploidiák összehasonlításában a Klinefelter-szindrómás újszülöttek súlya és hossza is arányosan nagyobb, míg tripla X-, poli X- és dupla Y-szindrómákban csak a súly nagyobb a Turner-szindrómásokéhoz viszonyítva. Ezek alapján vizsgálatomban a magzatok szomatikus növekedése összefüggést mutatott a nemi kromoszómák és SHOX gének számával, azonban ez a kapcsolat nem volt lineáris. Eredményeim összhangban a szakirodalmi ismeretekkel arra utalnak, hogy a nemi kromoszóma-aneuploidiák testtömegre és testhosszra gyakorolt hatását valószínűleg egyéb tényezők is befolyásolják (Ottesen és mtsai 2010).

A 137 fős betegcsoportban a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek szülésre gyakorolt hatása is jelentős volt, mintegy 28%-ban volt szükség császármetszésre, túlnyomórészt a genetikai eltérés magzati fejlődésre gyakorolt direkt vagy indirekt negatív hatása következtében. A császármetszések aránya világszerte 21% volt 2009-2019 között (Nagy és Papp 2020), melyhez viszonyítva az általam vizsgált betegcsoportban előforduló 28%-os gyakoriság jóval nagyobb volt. Kiemelendő azonban, hogy az évek előrehaladtával minden országban változott a császármetszések gyakorisága az indikációk körének és a különböző nemzetközi ajánlások változásával. A 2009-2019-es időszak közel felénél, 2015-ben az OECD (*Organization for Economic Co-operation and Development*) országokban mért átlagos császármetszés-gyakoriság 27,9%-volt, az általam vizsgált betegcsoportéval megegyezően (OECD 2017). A legutóbbi magyarországi OECD adat 2017-ben 37,2% volt (OECD 2017), mely jól szemlélteti az évek előrehaladtával a császármetszések számának növekvő tendenciáját.

Az általam vizsgált betegcsoportban a császármetszések indikációinak 29%-a (11/38) volt biztosan független a genetikai eltérésektől - úgy, mint a korábbi császármetszés, anyai betegség, ikervárandósság, vagy intrauterin infekció – és 71%-a direkt vagy indirekt módon összefüggésben állt a nemi kromoszómák rendellenességeivel vagy az egyéb gonáddiszgenézisekkel. A genetikai eltéréssel kapcsolatba hozható császármetszés-indikációk jelentős részét a rendellenes (gesztációs korhoz képest kisebb) magzati fejlődés képezte. A császármetszések aránya kifejezetten magas volt az X-autoszóma transzlokációkban. Minden ilyen esetben a magzati distressz indikálta a műtétet arra utalva, hogy az autoszómális gének megváltozott expressziója – a töréspontok által közvetlenül, vagy a pozícióeffektus következtében indirekt módon – erős meghatározó tényező a magzati keringésben. A császármetszések jelentősége általánosságban véve abban áll, hogy minden műtéti beavatkozás egyben kockázatot is rejt mind a magzat, mind az édesanya számára.

Az általam vizsgált betegcsoportban korai szövődmények nem fordultak elő a tripla X-, poli X- és dupla Y-szindrómás újszülötteknél a szakirodalmi adatokkal megegyezően, vagyis ezen nemi kromoszóma-poliszómiák ritkán társulnak az egyedfejlődés korai szakaszának zavaraiival (Dobek és mtsai 2015, Hamouda és mtsai 2009, McElreavey és mtsai 2001, Phupong és mtsai 2007, Tartaglia és mtsai 2010). Az újszülöttkori komplikációk széles köre egyrészt a Turner-szindrómások esetén gyakoribb koraszülöttséggel, valamint néhány esetben az X-autoszóma transzlokációknál és egyéb gonáddiszgenéziseknél koraszülöttség nélkül megfigyelhető éretlenséggel álltak összefüggésben. Utóbbiakban a normál gesztációs időtartam ellenére ugyanis gyakoribb volt az adaptációs zavar a többi nemi kromoszóma-rendellenességhez viszonyítva. Összességében tehát nagyobb lehet az újszülöttkori adaptációs zavarok rizikója Turner-szindrómában a koraszülöttségből, valamint az X-autoszóma transzlokációkban és egyéb gonáddiszgenézisekben a normál gesztációs időtartam ellenére fennálló éretlenségből eredően.

A nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált 137 fős betegcsoportban csupán 9%-ban volt megfigyelhető közvetlenül a születés után valamilyen genetikai kórképre utaló tünet.

Ez az egyéb gonáddiszgenézissel rendelkezők csaknem harmadánál a külső nemi szervek valamely eltérése, valamint a Turner-szindrómások körülbelül tizedénél a kéz- és/vagy lábát ödémája vagy a kisebb termet volt.

Az utóbbi tünet nagyon aspecifikus, számos egyéb genetikai eltérésben és környezeti tényező következtében előfordulhat (Darendeliler 2019). Általánosságban véve tehát a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek ritkán társulnak valamilyen figyelemfelkeltő újszülöttkori tünettől, melyek a DSD-k egy részére viszonylag jellegzetesek lehetnek. A fentebb részletezett bizonytalan magzati felismerhetőség és a prenatális vizsgálatok korlátai, valamint az aspecifikus magzati és ritka újszülöttkori tünetek miatt minden esetben javasolt a posztnatális genetikai vizsgálattal történő megerősítés. A diagnózis pontosítása a további betegellátás szempontjából szükséges, hiszen a különböző kariotípusok más-más kockázatokkal és terápiás következményekkel társulhatnak.

5.3. Speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek genotípus-fenotípus összefüggései

5.3.1. DSD-t okozó *SOX9* szabályozórégió CNV családon belüli kifejeződése

A DSD-k mind fenotípus, mind kórok szempontjából széles spektrumot képeznek. Vannak olyan DSD-k, melyek egyértelműen férfi vagy női külső megjelenéssel társulnak, míg mások bizonytalan, kevert fenotípust eredményeznek. Kialakulásukban a nemi kromoszómák számbeli és szerkezeti rendellenességei, különböző gének patogén variációi és környezeti faktorok is szerepet játszhatnak (Hughes 2008). A DSD-k kezelése/gondozása összetett, öröklésmenetük és következményeik eltérőek, melyek erősen függnak a kiváltó tényezőtől. Azonos megjelenés esetén többféle eltérés is állhat a háttérben és ugyanaz az eltérés különböző fenotípust eredményezhet. A diagnózis felállítása sokszor nehéz, többlépcsős feladat. Férfiak esetében gyakori eltérés a hipospadiázis és a rejtettheréjűség, melyek multifaktoriális, poligénes eredetűek, a kórok azonosítása sokszor nehéz. Ilyen esetekben rutinszerűen tehát nem végeznek genetikai vizsgálatot. Amennyiben azonban családon belül halmozódik ugyanazon eltérés, ráadásul súlyosabbak vagy többszörösekké a tünetek, akkor mindenképp javasolt kivizsgálni a nagy valószínűséggel genetikai kóreredetet.

A 46,XX DSD-k háttérében gyakran az *SRY* transzlokációja áll, mely az általunk vizsgált testvérpár esetében nem igazolódott. Az *SRY* negatív 46,XX kariotípusú, fenotípusosan fiú gyermekeknél a *SOX9 upstream* szabályozórégiójának CNV-jét azonosítottuk, mely vizsgálatunk idejében egy kevésbé ismert, ritka eltérésnek számított. A testvérpár CNV-je azon minimális kritikus régiót tartalmazta, melynek duplikációja nőkben különböző mértékű maszkulinizációt eredményez a *SOX9* fokozott expresszióján keresztül (Croft és mtsai 2018, Cox és mtsai 2011, Benko és mtsai 2011, Ohnesorg és mtsai 2017). A minimális kritikus régió belül is több olyan kisebb szakasz található, melyek a nemi fejlődés szabályozásáért felelősek (Croft és mtsai 2018).

Az általunk vizsgált testvérpár pubertás előtti hormonszintjeiben nem láttunk számottevő eltérést, a nemi hormonok zavara csak a serdülés kezdetével bontakozott ki.

A csaknem megegyező töréspontú CNV-vel rendelkező testvérek tünettanát összehasonlítva az idősebb gyermek relatív több hereszövettel és több Sertoli-sejttel rendelkezett, nem volt Müller-cső maradványa, így nála kifejezettebb volt a duplikáció okozta maszkulinizáció mértéke. Vizsgálati eredményeim alapján ennek háttérében a több Leydig-sejt által biztosított magasabb tesztoszteronszintek, és a több Sertoli-sejt termelte jelentősebb mennyiségű anti-Müller hormon (AMH) állhatott, mely a Müller-cső teljesebb visszafejlődését tette lehetővé, így abból sem a méhkürtök, sem a méh, sem pedig a vagina felső két harmada nem tudott kifejlődni (Pinti és mtsai 2019).

A csaknem megegyező méretű, helyzetű és töréspontú CNV-k ellenére a testvérpár eltérő mértékű maszkulinizációjának háttere összetett, többféleképpen magyarázható. A változó expresszivitás és penetrancia mellett más környezeti és genetikai módosító tényezőknek is szerepe lehet. A legjelentősebb genetikai faktor feltehetően az lehetett, hogy a testvérpár duplikációjának kismértékű méretbeli eltérése különböző szerkezetű és funkciójú topológiailag asszociált domének (TAD-ok) létrejöttét eredményezte (Pinti és mtsai 2019).

A TAD-ok a genom háromdimenziós, nagy belső stabilitással rendelkező, szabályozó szerkezeti egységei, melyek a kromatin sejttípusonként eltérő mintázatú térbeli strukturálódásának eredményei. A TAD-okban specifikusan, mint egy ujjlenyomat, olyan DNS-régiók kerülhetnek egymáshoz közel, melyek több gén expressziójának komplex, egyidejű szabályozását biztosítják azáltal, hogy különböző szabályozómolekulák összehangolt, több helyre történő szimultán bekötődését teszik lehetővé (Smyk és mtsai 2017). A TAD-ok szerkezetét több tényező is befolyásolja, köztük a struktúrát képező DNS hossza is. A TAD-ok szerkezete az ún. kromoszóma-konformáció rögzítés (*chromosome conformation capture/3C*) módszerrel vizsgálható. Ez az eljárás igazolta, hogy a *SOX9*-et tartalmazó 17q24.3 kromoszóma-régió magasan szerveződött DNS-terület, vagyis szabályozása erősen függ a TAD szerkezetétől. Egérkísérletekben a TAD-okon belüli ún. intra-TAD duplikációk a TAD funkciójának módosításán keresztül maszkulinizációhoz vezetnek (Franke és mtsai 2016).

Hasonló patomechanizmus feltételezhető az általam vizsgált testvérpár esetében is, ahol az intra-TAD duplikációk helyzete és mérete közti finomabb eltérések a TAD-ok különböző mértékű funkciómódosulásán keresztül a *SOX9* fokozott expressziójának és más génekkel történő interakciójának eltérő hatását és a két gyermek különböző mértékű maszkulinizációját eredményezték (Pinti és mtsai 2019).

A három családtag némileg eltérő méretű és töréspontú CNV-jének kialakulására az ezen kromoszómaregióban található számos ismétlődő, mobilis DNS-szekvencia ad magyarázatot. A CNV-k töréspontjaik és képződési módjaik alapján lehetnek visszatérőek/rekurrenssek és vissza nem térőek/nem rekurrenssek. Előbbieket alacsony kópiaszámú szekvenciaismétlődések (*low copy repeat*-ek, LCR-ek) határolják, méretük meghatározott, a meiózis során bekövetkező nem allélikus homológ rekombináció okozta eltolódás következtében jönnek létre, közülük néhányat különböző betegségekkel hoznak összefüggésbe (Bourque és mtsai 2018, Pös és mtsai 2021). A legtöbb, túlnyomórészt betegséget okozó CNV azonban nem rekurrens, méretük betegenként változó, nem szegélyezik LCR-ek, kialakulásuk eltérő. Ilyen nem rekurrens CNV-eket a DNS kettős szálának töréseit rendellenesen helyreállító mechanizmusok eredményezhetik, mint a nem homológ (*non-homologous end joining*, NHEJ) vagy mikrohomológia-mediált végegyesülés (*microhomology-mediated end joining*, MMEJ), a szintézisfüggő szákapcsolás (*synthesis-dependent strand annealing*, SDSA), a replikáció elcsúszása (*replication slippage*), a replikációs villaleállás és sablonváltás (*fork stalling and template switching*), vagy a mikrohomológia-mediált törésindukált replikáció (*microhomology-mediated break-induced replication*) (Binsbergen 2011, Pös és mtsai 2021). Az LCR-eken kívül sok más ismétlődő szekvencia is található a genomban. Ugyancsak nagy számban fordulnak elő a DNS-ben a magas kópiaszámú szekvenciaismétlődések (*high copy repeat*-ek, HCR-ek), amik endogén retrovírusokat, retrotranszpozonokat és egyéb mobilis elemeket tartalmaznak. A retrotranszpozonok magukba foglalják a hosszú terminális ismétlődéseket (*long terminal repeat*-eket, LTR-eket) és a nem LTR retrotranszpozonokat, mint a rövid és hosszú megszakított nukleáris elemeket (*short and long interspersed nuclear elements*, SINE és LINE).

Az alacsony és magas kópiaszámú ismétlődések egyaránt részt vehetnek más CNV-k kialakulásában azáltal, hogy a DNS-törés helyeinek forrópontjai. Az általam vizsgált család *SOX9 upstream* szabályozó régió CNV-je nem rekurrens, területén és környékén számos SINE és LINE található az UCSC Genome Browser internetes adatbázis alapján (Kent és mtsai 2002). Ez magyarázatul szolgálhat arra, hogy hogyan és miért alakult ki a három érintett családtagban némileg eltérő méretű és töréspontú CNV, ami más-más TAD-ot és fenotípust eredményezett.

A DSD-k komplex vizsgálata több szempontból is kiemelt klinikai jelentőségű: a külső megjelenés és a nemi identitás a további kezelés és gondozás egyik fő szempontja, ezért a genetikai, anatómiai, szövettani és endokrinológiai vizsgálatok mellett a pszichológiai vizsgálat is esszenciális (Pinti és mtsai 2018). Az általam vizsgált testvérpár nemi identitása és fenotípusa alapján a herezacskói hipospadiázis műtéti korrekciója volt a legelső lépés a kezelésben. Kevert (petefészek- és hereszövetet egyaránt tartalmazó) gonádok esetében fontos az Y kromoszóma jelenlétének tisztázása az emelkedett ivarmirigy daganat kockázat meghatározása céljából. Az Y kromoszómán több olyan terület is található mind a rövid, mind a hosszú karon, melyek hasüregi vagy intrapelvicus elhelyezkedésű gonádok esetében növelik a gonadoblastoma és dysgerminoma kialakulásának lehetőségét (Akcan és mtsai 2021). Habár Y kromoszóma parciálisan sem volt jelen az általam vizsgált betegekben, a gonád műtéti eltávolítása mégis indikált volt az ovarium szövet termelte ösztrogén hatásának mérséklésére. Kevert ivarmirigyek esetében lehetőség van parciális gonádelutávolítás elvégzésére és a választott nemnek megfelelő szövetrésztlet megtartására, mely többnyire részlegesen, de akár teljesen is képes lehet a szükséges mennyiségű nemihormonok termelésére és az esetlegesen meglévő fogamzóképeség megőrzésére. Betegeink esetében ilyen részleges ivarmirigy-megtartásra nem volt lehetőség, mert a kevert szövetek makroszkóposan és műtéttechnikailag sem voltak elkülöníthetők.

Mindkét gyermek szoros és rendszeres endokrinológiai ellátásban részesült: az idősebb gyermek (D1) a pubertásnak megfelelő időszakban a férfi hipergonadotróp hipogonadizmus ellátásának megfelelően, protokoll szerinti tesztoszteron pótlást kapott a serdülés komplettálása céljából. A páciens szervezete a hormonpótlásra jól reagált, emlőmirigy-növekedése mérséklődött, emelkedett gonadotróphormon és E₂ szintjei csökkentek a pótlott tesztoszteron negatív visszacsatoló hatásán keresztül.

Vizsgálatunk idejében a fiatalabb gyermek (D2) prepubertásnak megfelelő életkorban volt, ezért hormonpótlása ekkor még nem kezdődött meg.

A fenti ellátások mellett a rendszeres pszichológiai utánkövetés és gondozás is kiemelt szerepű a zavartalan testi és lelki nemi érés és identitásfejlődés biztosítása, valamint a zavarukból eredő komorbid pszichés zavarok megelőzése, a jó életminőség biztosítása céljából. A genetikai tanácsadás mind a testvérek, mind a szülei szempontjából fontos a pontos genetikai kóreredet megértése, az ismétlődési és továbbörökítési kockázat, valamint a gyermekvállalás lehetőségének tisztázása miatt.

A *SOX9* szabályozórégió duplikációval diagnosztizált testvérpár esete szemléletes példa a családban halmozódó, hasonló CNV-k apró eltérései okozta jelentős fenotípusos varianciára, a szabályozórégiókat érintő eltérések kóroki szerepére, valamint a genetikai vizsgálatok és a klinikai tünetek/megjelenés/fenotípus egymást szorosan kiegészítő hatására, a DSD esetében a multidiszciplinaritás fontosságára.

5.3.2. Különböző nemi kromoszóma-rendellenességek azonos *SHOX* kifejeződéssel
Az Xp22.33-on található *SHOX* különböző eltérései más-más tünettant okozhatnak különböző öröklésmenettel. A gén funkcióvesztésével járó eltérései az alábbi, fokozódó súlyosság szerint felsorolt kórképeket okozhatják:

- izolált familiáris alacsonynövés (öröklésmenete nem ismert),
- Léri-Weill diszkondroszteózis (LWD) (*SHOX* haploinsufficienciája eredményezi, pseudoautoszómális domináns öröklésmenettel),
- Langer-féle mezoméliás diszplázia (*SHOX* expresszió teljes hiánya homozigóta vagy kapcsolt heterozigóta patogén variáció következtében, pseudoautoszómális recesszív öröklésmenettel) (OMIM: *312865; Binder és mtsa 2005).

Az LWD-t diszproporcionált alacsonynövés (135 cm-től normálisig terjedő végső testmagasság), rövidebb és görbe végtagok (a hosszú csöves csontok görbülete, más néven mezoméliája), magas és szűk szájpad, gerincferdülés, csökkent könyök és csukló mozgástartomány jellemzi. Utóbbiakat a felső végtagi hosszú csöves csontok epifízis fugáinak rendellenes fejlődése okozza, melyek közül a csuklók szöglettörése különösen jellegzetes, ún. Madelung-deformitásként ismert. Az LWD kórképhez nőkben centrális obezitás is társulhat. Az általam vizsgált mindkét családban a fenti tünetek és a genetikai vizsgálati eredmények alapján LWD-t diagnosztizáltunk, ami a *SHOX* deléciójának és duplikációjának génkifejeződésre gyakorolt azonos, expressziót csökkentő hatásával magyarázható. A gének ellentétes mennyiségi eltérései ugyanis nem feltétlenül ellenkező mértékű génkifejeződést eredményeznek. Egy gén deléciója ugyan nem vezethet a deletálódott gén fokozott expressziójához, duplikációja azonban okozhat csökkent génkifejeződést a génkópia-emelkedés ellenére. Ennek hátterében állhat a gén expresszióját befolyásoló TAD vagy szabályozórégió CNV okozta funkcióvesztése. A duplikálódott gént magába foglaló CNV egyrészt megváltoztathatja a TAD háromdimenziós szerkezetét, másrészt töréspontjai által károsíthatja a szabályozórégiót a DNS primer szekvenciaváltozásán keresztül.

Amint azt a két család esetén bemutattam, mind a *SHOX* deléciója, mind a gén duplikációja következtében kialakulhat az LWD-nek megfelelő tünettan, amit egyéb genetikai eltérések módosítottak (a lány és családja esetében az Y kromoszóma-addíciója, a kisfiú esetében a 14-es és Y kromoszómák CNV-je).

Az ellentmondást - miszerint a *SHOX* duplikációja inkább magasnövésessel kellene társuljon az LWD-nek megfelelő fenotípus helyett (Upnars és mtsai 2017) - az oldhatja fel, hogy a duplikáció által funkcióvesztett TAD vagy szabályozórégió a delécióhoz hasonlóan a *SHOX* expressziócsökkenéséhez vezetett.

Az általam vizsgált két család esetének további jelentősége, hogy szemléletes példák a nemi kromoszóma-rendellenességek nem kizárólag DSD-t okozó típusaira. Az LWD-t okozó Xp22.33 CNV-in kívül természetesen sok egyéb nemi kromoszóma-régió különféle eltérései előfordulhatnak rendkívül változatos betegségekhez vezetve. A nemi kromoszómák rendellenességei a DSD-n és növekedési zavaron kívül például okozhatnak Duchenne-féle izomdisztrófiát is, ahogy azt egy fiatal lány t(X;10) eltérése kapcsán készült társszerzős cikkben ismertettem (Szűcs és mtsai 2022).

5.3.3. Ritka, összetett kariotípusú nemi kromoszóma-rendellenesség várható fenotípusa
Az összetett kromoszóma-rendellenességek esetében általában a fenotípus is komplex, nem elegendő az egyes eltérések potenciális következményeit szimplán összegezni, hanem azok egymásra gyakorolt hatását is elemezni kell. A várható fenotípus meghatározását a ritka szerkezeti variációk egyedisége is tovább bonyolíthatja.

A kettős és többszörös aneuploidiák kariotípus összetételét leginkább a fenotípus súlyossága határozza meg. Összehasonlítva az autoszómák többleteit hiányaikkal, az X kromoszóma hiányát többletével, a többszörös aneuploidiákat az egyszerűekkel, az előbbieket az étellel kevésbé összeegyeztethetők. Ebből következik, hogy az eltérő kromoszóma-aneuploidiák incidenciája más a spontán vetélések, valamint a halva- és élveszületések között. Míg az autoszómális triszómiák X monoszómiával társulva inkább a halvaszületések esetén gyakoribbak, addig a 21-es triszómia és Klinefelter-szindróma kombinációja az élveszülöttek között jellemzőbb (Bozdogan és mtsai 2017, Reddy és mtsai 2012). A 21-es és X kromoszómák gyakran képeznek kettős aneuploidiát (Shivakumar és mtsai 2014), a Down- és Klinefelter-szindróma együttes előfordulása azonban a külön-külön vett gyakoriságuk alapján vártnál ($1,298 \times 10^{-6}$) is gyakoribb ($9,8 \times 10^{-2}$) (Kovaleva és mtsai 2005). Ez a nondiszjunkciós események kialakulásának emelkedett kockázatát okozó tényezők fennállásával magyarázható (Illiopoulos és mtsai 2004), vagyis azzal a megfigyeléssel, hogy egy kromoszóma-rendellenesség további kialakulására hajlamosíthat (Lejeune 1963, Tüttelmann és mtsai 2010).

Az aneuploidiák gyakorisága szülői eredet alapján is eltérő, vagyis más-más eséllyel keletkeznek az anyai vagy az apai kromoszómák szétválási zavarából. A Down-szindrómás esetek 88%-a a második anyai vagy az első anyai nagymamai meiotikus sejtosztódás zavarának, 8%-a az apai ivarsejtek osztódási zavarának, 4%-a pedig a fertilizáció utáni mitózisok zavarának eredménye (Coppede 2016, Cheng és mtsai 2008). A Klinefelter-szindróma az esetek 50-56%-ában anyai (36% az első, 20% a második), míg 44-50%-a apai (100% az első) meiotikus osztódási zavar következménye (Lanfranco és mtsai 2004, Kondo és mtsai 2018). Az Xq izokromoszóma feltehetően a második anyai meiosis során alakulhat ki a testvérkromatidák centromérikus szeparációs zavara hatására (Kondo és mtsai 2018). Az általam vizsgált újszülött fiú 21-es triszómiája minden vizsgált sejten kimutatható volt, ezért egyaránt lehetett apai vagy anyai ivarsejti aneuploidia, vagy korai posztzigotikus sejtosztódási zavar eredménye.

Ezzel szemben a gyermek X,+i(X)(q10),Y nemi kromoszómákkal társuló Klinefelter-szindróma variánsa a mozaicizmus miatt inkább szomatikus eredetre utal. Kevésbé valószínű, de előfordulhat az is, hogy az anyai szám feletti X izokromoszóma a zigóta sejtosztódásai során valamely negatív szelekciós hatás következtében az utódsejtek egy bizonyos alpopulációjába már nem került tovább. Hasonló jelenség a gyűrű-, valamint isoYp és isoYq kromoszómák esetében már ismert (Haltrich 2012, Yip 2015).

A 21-es triszómia genotípus-fenotípus összefüggései:

A Down-szindróma prenatális szűrővizsgálatok segítségével általában korán felismerhető. Tünettana a szakirodalomban jól ismert, a genotípustól függően változhat, a híg mozaicizmus vagy a parciális triszómia többnyire enyhébb tünetekkel társul (Pinti és mtsai 2020, Hasle és mtsai 2016, Lejeune és mtsai 1959, Patterson 2009). Érdekes megfigyelés, hogy a Down-szindrómások körében egyes szolid tumorok (emlő-, tüdő-, prosztatadaganatok) ritkábban fordulnak elő, melynek hátterében a 21-es kromoszómán található, feltételezeten tumorszuppresszor szerepű régiók magasabb száma játszhat szerepet (Forés-Martos és mtsai 2015, Sheltzer és mtsai 2017). Ezzel szemben a Down-szindrómás gyerekeknél hússzor magasabb az akut limfoid leukémia (ALL) és ötszázszor az akut myeloid leukémia (AML) kockázata. Az átlagos túlélés esetükben rosszabb a nem Down-szindrómás ALL-esekéhez képest (70% vs. 89%), ami a leukémia kezelésében használt gyógyszerek rosszabb metabolizmusa okozta fokozott toxicitásával és a leukémiától függetlenül is rosszabb immunrendszeri működés eredményezte magasabb fertőzéskockázattal magyarázható.

A Down-szindrómások hosszútávú betegségkimenetelét tovább rontja a még hemopoetikus őssejttranszplantációt követően is magasabb relapszus ráta, mely a minimális maradvány betegség (MRD) alapján megbecsülhető, ezzel segítve az optimális kemoterápiás dózisintenzitás megválasztását (Mateos és mtsai 2015). A Down-szindrómások AML-je ezzel szemben szignifikánsan jobb betegségmentes túléléssel társul a nem Down-szindrómához társuló AML-lel szemben (88-89% vs. 42%) a jobb kemozenszitivitás és ezáltal a kisebb szükséges dózis eredményezte alacsonyabb toxicitás miatt (Mateos és mtsai 2015).

A 47,XXY Klinefelter-szindróma genotípus-fenotípus összefüggései:

A Klinefelter-szindróma tünetei ugyancsak rendkívül változatosak lehetnek. A jellegzetes fenotípust pubertáskortól a hipergonadotróp hipogonadizmus határozza meg, ezt megelőzően ritkán okoz - és többnyire enyhe - tüneteket (Pinti és mtsai 2020, Jacobs és mtsai 1959, Frühmesser és mtsai 2011, Bearely és mtsai 2019, Gravholt és mtsai 2018, Skakkebaek és mtsai 2018). Számos tanulmány foglalkozott a Klinefelter-szindróma patomechanizmusával, melyek alátámasztották a számfeletti X kromoszóma génjeinek és autoszómákra gyakorolt hatásának együttes szerepét. Klinefelter-szindrómában a fenotípust nemcsak az X kromoszóma génjeiek kópiaszám-emelkedése határozza meg. A dóziselmélet mellett az autoszómák hipermetilációja is fontos szerepet tölt be a tünettan kialakításában (Migeon 2017, Tüttelmann és mtsai 2010, Skakkebaek és mtsai 2018), mivel férfiakban is kialakul az extra X inaktivációja. Klinefelter-szindrómában az X inaktiváció magyarázza a női predominanciát mutató autoimmun betegségek emelkedett incidenciáját (Seminog és mtsai 2015), mely nem teljesen azonos az egészséges nőknél megfigyelhetővel. A különbséget az autoszómákra jutó eltérő nemi kromoszómaszám, valamint az Y kromoszóma jelenléte okozhatja. Skakkebaek és munkatársai 2018-as tanulmányában az egészséges nők, férfiak és Klinefelter-szindrómások perifériás vér leukocitáinak teljes genom transzkriptóm és metilóm mintázatát hasonlították össze, mely mindhárom csoportra jellegzetes genetikai és epigenetikai mintázatot eredményezett (Skakkebaek és mtsai 2018).

Az $i(X)(q10)$ Klinefelter-szindróma genotípus-fenotípus összefüggései:

A 47,X+i(X)(q10),Y rendkívül ritka eltérés, a klinikánkon diagnosztizált betegén kívül dolgozatomb megírásáig összesen 22 eset ismert a szakirodalomból (Pinti és mtsai 2020).

A klasszikus Klinefelter-szindrómára is jellemző tünetektől eltérően a 47,X,+i(X)(q10),Y szerkezeti variáns az Xp relatív hiánya miatt nem társul magasnövés, cukorbetegséggel, kognitív diszfunkcióval, azoospermiával és hipogonadizmussal, emellett az X inaktivációs különbségek következtében az autoimmun betegségek kockázata is eltérő (Tüttelmann és mtsai 2010, Frühmesser és mtsai 2011, Skakkebaek és mtsai 2018, (Disteche és mtsai 2015).

Egyelőre nem teljesen tisztázott, hogy az inaktiváció a különböző X kromoszóma-rendellenességekben pontosan hogyan módosul, de többnyire a szerkezetileg módosult X marad inaktív a gyűrűkromoszómák és az X-autoszóma transzlokációk kivételével (Fang és mtsai 2019, Lepping és mtsai 2001, Szűcs és mtsai 2022). Az Xp-n található gyulladásellenes citokingének csökkent dózisa és az Xq-n lévő gyulladásserkentő citokingének emelkedett kópiaszáma az i(X)(q10)-ben együttesen vezethet bizonyos - 45,X,i(X)(q10) Turner-szindrómában már leírt - autoimmun betegségek emelkedett kockázatához (Bakalov és mtsai 2012).

A 48,XXY,+21 kettős aneuploidia genotípus-fenotípus összefüggései:

A Down- és a Klinefelter-szindróma kettős triszómiájáról a dolgozat írásáig összesen 17 pre- és 82 posztnatális esetleírást közöltek a szakirodalomban (Ford és mtsai 1959, Jeanty és mtsai 2009). Külön érdekesség, hogy 1963-ban Wright és munkatársai két olyan, rokoni kapcsolatban nem álló testvérpár esetét írták le, ahol az egyik gyermek Down-, a másik pedig Klinefelter-szindrómával született (Wright és mtsai 1963). Ez a két független eset a fenti triszómiák gyakori társulását és az emelkedett nondiszjunkciós hajlam kóroki szerepét szemlélteti. A két aneuploidia együttes előfordulásánál prenatálisan gyanúkelő lehet az anyai szérumbiomarkerszint-eltérés, a Down-szindrómára jellemző magzati UH jelek, esetleg a Klinefelter-szindrómában megfigyelt SGA. Az általam vizsgált csecsemő esetében a gondozott várandósság alatt nem volt magzati UH-eltérés és a 35 éves édesanyjánál a szérumbiomarkerszintek sem kerültek meghatározásra. Ez az eset kiemeli a kombinált prenatális vizsgálatok jelentőségét a nem komplikált (nem emelkedett kockázatú) várandósságok esetében.

A klasszikus Down- és Klinefelter-szindróma társulásában a szívfejlődési rendellenességek incidenciája meghaladja a szindrómákban külön-külön várhatókat (Rodrigues és mtsai 2017), ezen kívül a mentális betegségek kockázata is magasabb. A minor anomáliák kezdetben a Down-szindrómára jellegzetesek, amiket a Klinefelter-szindróma tünetei árnyalhatnak (Pinti és mtsai 2020).

A Down- és i(X)(q10) Klinefelter-szindróma genotípus-fenotípus összefüggései:

A fenti esetismertetés (P80) szemlélteti, hogy egyértelműnek tűnő tünettán esetén is érdemes a gyanút genetikai vizsgálattal megerősíteni, a pontos kariotípust meghatározni. Előfordulhat, hogy egy genetikai eltéréshez további társul, mely módosíthatja a várható fenotípust, ezáltal pedig a gondozást és a kezelést. Több kromoszóma-rendellenesség együttes fennállása, valamint ritka szerkezeti variánsok esetén érdemes az egyes eltérésekre jellemző tünetek patomechanizmusát áttekinteni, az egymásra gyakorolt hatásukat részletesen elemezni. Ezen szempontok alapján a 21-es triszómia és az i(X)(q10) Klinefelter-szindróma kombinációját számos betegség emelkedett kockázata és bizonyos eltérések kifejezettebb megjelenése jellemezhet (**13. táblázat**) (Pinti és mtsai 2020).

13. táblázat: A Down- és i(X)(q10) Klinefelter-szindrómára jellemző eltérések. A tüneteket és gyanújeleket megjelenésük és szervrendszerek szerint csoportosítottam.

<i>Prenatális eltérések</i>
anyai szérum biomarker szintek eltérései; UH eltérések (hipopláziás orrcsont, >3 mm tarkóredő-vastagság, ductus venosus áramlási zavar, oligo-/polihidramnion, V. ujj brachimezofalangia, ventrikulomegália, rövid comb- és sípcsont, SGA)
<i>Idegrendszeri eltérések</i>
pszichomotoros fejlődési és értelmi elmaradás; epilepszia
<i>Mentális és szocioökonómiai státusz</i>
autizmus spektrum zavar; Alzheimer-kór; szorongás; depresszió; viselkedészavarok
<i>Vázizom- és kötőszöveti rendszer eltérései</i>
kötőszöveti gyengeség (rektusz diasztázis, lágyék-/köldöksérv, laza ízületek); csökkent izomtömeg/-tónus/-erő; korai kezdetű és gyorsabb progressziójú osteopénia/-porózis
<i>Hallászavarok</i>
szenzorineurális és/vagy vezetési hallásvesztés (gyakori középfülgyulladás)
<i>Szemészeti eltérések</i>
Brushfield-foltok; szürkehályog; zöldhályog; keratokónusz; kancsalság; fénytörési zavarok
<i>Szív- és érrendszer eltérései</i>
pitvari és/vagy kamrai szívsvény-hiány; Fallot-tetralógia; mitrális billentyű prolapszus/insufficiencia; magas vérnyomás; mélyvénás thrombosis; tüdőembólia
<i>Immunrendszer működészavarai</i>
gyakori és súlyosabb lefolyású infekciók; autoimmun betegségek (szklerózis multiplex, rheumatoid artrítisz, Hashimoto-tireoidítisz, Sjögren-szindróma, szisztémás lupusz eritematózus, 1-es típusú cukorbetegség)
<i>Endokrin rendszer eltérései</i>
veleszületett primer hipotireózis; 1-/2-es típusú cukorbetegség, hipergonadotrop hipogonadizmus; metabolikus szindróma
<i>Emésztőrendszeri eltérések</i>
csökkent étvágy és etethetőség; obstipációs hajlam; Hirschprung-betegség; pilórus sztenózis; duodenális/anális atrézia; Meckel-divertikulum; cöliákia; reflux betegség
<i>Íny, fogak és szájpád eltérései</i>
nekrotizáló ulceratív gingivitisz; periodontitisz; kései fogzás; korai fogvesztés; kisebb fogak; fogzománc hipokalcifikáció; malokklúzió; keilognatopalatoszkízis
<i>Fertilitás, nemi élet zavarai</i>
oligo-/azoospermia; csökkent libidó
<i>Tumorpredispozíció</i>
emelkedett kockázat: extragonadális csírasejtes és heretumorok, akut leukémiák; csökkent kockázat: tüdő- és prosztaták

6. Következtetések

Tudományos munkám alapján a genetikai vizsgálatok klinikai jelentőségével kapcsolatosan a célkitűzések szerint az alábbi általános és specifikus következtetéseket állapítom meg:

6.1. Az NF1 gyermekkori diagnózisának nehézségei és jelentősége

1) Az 1987-es NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszer alapján az NF1 gyermekkorban korlátozott szenzitivitással és rendkívül alacsony specificitással diagnosztizálható. Ennek oka, hogy fiatal életkorban az NF1 kevés és aspecifikus tünetekkel társul, számos NF1-szerű szindrómával/eltéréssel mutat átfedést, emellett viszonylag magas a negatív családi anamnézisű, *de novo* esetek aránya.

2) Az NF1-szerű kórképek/eltérések különböző mértékű tumorprediszpozíciós szerepe és az általam vizsgált betegcsoportban a már a kivizsgálás kezdetén sokaknál fennálló daganatos érintettség a korai, pontos diagnózis szükségességére hívja fel a figyelmet. Az NF1 diagnosztikai nehézsége az elmúlt években gyakran tárgyalt kérdéskör volt a szakirodalomban, mely végül az NF1 diagnosztikai kritériumrendszerének revideálásához vezetett egy nemzetközi konzorcium keretében. Számításaim alapján a megújított kritériumrendszer szenzitivitása az általam vizsgált betegcsoportban nőtt (16/20 főről 19/20 főre), míg specificitása változatlanul alacsony maradt (6/20 fő), ezért klinikai gyanú esetén mindenképp javasolt a megerősítő/kizáró genetikai vizsgálat elvégzése. Kiemelendő továbbá, hogy a NIH kritériumok diagnosztikusak, nem szűrő jellegűek, ezért az NF1 lehetőségét gyermekkorban szegényes tünettan esetén sem szabad elvetni, gyanú esetén utánkövetés és genetikai vizsgálat javasolt. A kritériumok alacsony specificitása miatt fordított esetben, vagyis a diagnosztikus kritériumok teljesülésekor is javasolt a megerősítő genetikai vizsgálat, mellyel kiküszöbölhetők a téves diagnózis negatív következményei. Azokban az esetekben, amikor az NF1 klinikai diagnózisát a genetikai vizsgálat sem megerősíteni, sem cáfolni nem tudja, célszerű a klinikai alapon valószínűsíthető NF1 diagnózist használni.

6.2. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek pre- és perinatális vonatkozásai, a speciális variációk genotípus-fenotípus összefüggései

1) Vizsgálataim alapján a nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált betegcsoportban a szakirodalmi adatokhoz képest a Klinefelter-, dupla Y-, tripla X- és poli X-szindrómák a Turner-szindrómához viszonyítva aluldiagnosztizáltak, amit a nemi kromoszóma-poliploidia általában későbbi életkorban megjelenő és többnyire enyhébb tünetei magyarázhatnak. A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek (leginkább a nem mozaikos, számbeli nemi kromoszóma-többletek) előfordulását az előrehaladott apai és anyai életkor egyaránt növeli, ezért mindkét szülői életkor figyelembevétele javasolt a perinatális rizikóbecslés során. Ezek mellett a konvencionális IVF is növelheti az utód nemi kromoszóma-rendellenességének kockázatát a szülői fertilitási zavart okozó csírasejtes mozaicizmusból származó aneuploid ivarsejtek közvetítésével. A DSD-k perinatális felismerése az anyai szérumbiomarkerszintek és a magzati UH vizsgálatok alapján nehéz, náluk érzékenyebb szűrőeljárás az anyai vérben található sejtmentes magzati DNS szekvenálása. A DSD-k felismerése nem csak perinatálisan, hanem újszülöttkorban is nehéz, mivel ritkán okoztak gyanút keltő és főként aspecifikus tünetet.

A nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben átlagosan magas a koraszülések aránya, melyek növelhetik az újszülöttek éretlenségéből eredő perinatális szövődeményeket. Az aneuploidiaikon belül a Klinefelter- és dupla Y-szindrómák vezetnek inkább koraszüléshez, míg a Turner-szindróma többnyire korai vetélést eredményez és a megmaradó, kevésbé súlyos tünettannú X-monoszómias magzatok a várandósság későbbi szakaszában viszonylag zavartalanul fejlődnek. A különböző nemi kromoszóma-rendellenességekben a szomatikus (súly- és hossz-) növekedés is eltérő, nem egyformán arányos a nemi kromoszómákon található SHOX gének számával, ezért azt valószínűleg egyéb tényezők is befolyásolhatják. A rendellenes magzati fejlődés ebben a betegcsoportban a császármetszések fő indikációja, ami növelheti az újszülöttkori szövődemények arányát. Utóbbiak nagyrészt a Turner-szindrómások koraszülöttségével állnak összefüggésben, míg az idő előtti születést jóval nagyobb arányban okozó Klinefelter- és dupla Y-szindrómák ritkán okoznak perinatális adaptációs zavart a valószínűleg érettebb újszülötteknél.

2) Az eddig kevésbé ismert, speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek genotípus-fenotípus összefüggéseivel kapcsolatban egyrészt megállapítható, hogy a családban halmozódó CNV-k mérete és töréspontja, társuló fenotípusa eltérő lehet a tartalmazott gén szabályozórégiójára gyakorolt különböző hatás, a változó expresszivitás és penetrancia, valamint az egyéb genetikai és környezeti módosító tényezők következtében. Az általam vizsgált 46,XX(*SRY*-) DSD-s, különböző mértékben maszkulinizált testvéreknél a *SOX9*-et tartalmazó, magasan szerveződött 17q24.3 kromoszóma-régió kis mértékben eltérő duplikációi valószínűleg különböző szerkezetű és funkciójú TAD-okat eredményeztek. A DSD-k pontos genetikai diagnózisa nem csak a várható külső megjelenés és a nemi identitás szempontjából jelentős, hanem a további multidiszciplináris kezelés és gondozás egyik fő szempontja, mivel rejtett gonádok esetében az Y kromoszóma jelenléte emelkedett ivarmirigydaganat-kockázattal társul, ezért gonadektómia indikációját képezheti.

A ritka nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek kapcsán további megállapítás, hogy a gének ellentétes eltérései (deléciói és duplikációi) hasonló tünettanhoz is vezethetnek. Duplikációban a delécióhoz hasonlóan ugyancsak csökkenhet az érintett gén kifejeződése a töréspont következtében akár direkt, akár indirekt módon a szabályozórégió funkciósökkenése következtében. Az általam vizsgált két, hasonló tünettanú családban a *SHOX* haploinsufficienciája okozta LWD-t egyik esetben a gén deléciója, a másik családban a gén TAD-jának/szabályozórégiójának funkciósökkenésével járó duplikációja eredményezhette.

A harmadik, ritka nemi kromoszóma-rendellenességgel társuló eset jelentősége az összetett genotípus fenotípusra gyakorolt komplex hatásában rejlik. A Down- és az i(X)(q10) Klinefelter-szindróma variáns együttes előfordulásakor az Xp (és rajta a *SHOX*) relatív hiánya várhatóan nem fogja “kompenzálni” a 21-es triszómiára jellemző szomatikus növekedési elmaradást, emellett tovább növeli az autoimmun betegségek, a szívfejlődési rendellenességek és a pszichiátriai betegségek kockázatát. Az i(X)(q10) variáns ezen kívül a klasszikus Klinefelter-szindrómához képest nem okoz kognitív deficitet, kisebb agytérfogatot, cukorbetegséget, vagyis nem növeli tovább ezen Down-szindrómához is társuló eltérések kockázatát.

7. Összefoglalás

Két, magyarországi viszonylatban is gyakori betegségcsoportot vizsgáltam a személyre szabott betegellátás javítása érdekében. A diagnózis nehézségeit, a genetikai vizsgálatok klinikai jelentőségét tanulmányoztam NF1-ben, valamint a geno- és fenotípus kapcsolatát nemi kromoszóma-rendellenességekben és egyéb gonáddiszgenézisekben.

Az NF1 korai diagnózisa tumorprediszpozíciós szerepe miatt jelentős, azonban gyermekkori felismerése klinikai alapon nehéz, mivel tünetei számos NF1-szerű kórképpel mutathatnak átfedést. Az 1987-es NIH kritériumok az NF1-ben gyakran előforduló tünetek, specificitásuk gyakoriságukkal azonban fordított arányban áll. Az NF1 diagnosztikai nehézségei a kritériumrendszer revideálásához vezettek. Az általam vizsgált 18 év alatti betegcsoportra alkalmazva a 2021-es kritériumrendszer szenzitivitása nőtt, specificitása viszont alacsony maradt. NF1-ben a klinikai gyanút ezért javasolt genetikai vizsgálattal megerősíteni. Emmellett gyermekkorban szegényes, kritériumokat nem teljesítő NF1-szerű tünettán esetén sem szabad elvetni, utánkövetés és genetikai vizsgálat javasolt.

A nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek együttesen gyakoriak, pre- és perinatális vonatkozásairól, a speciális formák genotípus-fenotípus összefüggéseiről azonban kevés a szakirodalmi adat. A Klinefelter-, dupla Y-, tripla- és poli X-szindrómák a Turner-szindrómához viszonyítva aluldiagnosztizáltak a későbbi életkorban jelentkező, enyhébb tüneteik miatt. Kialakulásukban a magasabb anyai mellett az apai életkor, valamint az IVF is szerepet játszik, prenatálisan nehezen ismerhetők fel. Bizonyos típusaikban nagyobb a koraszülöttség és a szomatikus fejlődési zavar aránya, melyek növelik az újszülött éretlenségéből eredő perinatális szövődményeket, a császármetszések számát. Újszülöttkorban kevés, nem mindig jellegzetes tüneteket okoznak. Három speciális DSD és nemi kromoszóma-rendellenesség geno-fenotípus összefüggését részletesen tanulmányozva az alábbi következtetésekre jutottam: 1) családban halmozódó *SOX9 upstream* szabályozó régió CNV betegenként eltérő fenotípust eredményezhet a különböző TAD-ok okozta eltérő expressziós hatás miatt; 2) a *SHOX* ellentétes mennyiségi eltérései azonos tünettant okozhatnak, ha egyformán befolyásolják a gén expresszióját; 3) a Down- és i(X)(q10) Klinefelter-szindróma kettős aneuploidia várható tünettana nem egyszerűen a két klasszikus szindróma összessége, azoktól sok szempontból eltér.

8. Summary

To improve the personalized patient management I examined two relatively common disease groups in Hungary. The aim of my research was to determine the diagnostic difficulties and clinical consequences of genetic testing in type 1 neurofibromatosis (NF1), as well as to clarify the genotype-phenotype correlations in sex chromosome abnormalities and other gonadal dysgeneses.

Early diagnosis of NF1 is important due to its role in tumor predisposition, but its clinical recognition in childhood is difficult, as its symptoms may overlap with many NF1-like symptoms. The original NF1 clinical diagnostic criteria represent frequent symptoms in NF1, but their specificity is inversely proportional to their frequency. The diagnostic difficulties of NF1 led to the revision of the criteria. When I applied the new criteria to the group of patients under 18 years of age sensitivity increased, but specificity remained low, therefore the clinical suspicion of NF1 needs to be supported by genetic testing. Even in the case of scarce symptoms in childhood, the possibility of NF1 should not be dismissed, follow-up and genetic testing is recommended.

Sex chromosome abnormalities and other gonadal dysgeneses are overall common, but there is little literature data on their pre- and perinatal aspects, as well as on the genotype-phenotype correlations of their special forms. Klinefelter-, Double Y-, Triple X- and Poly X-syndromes are underdiagnosed compared to Turner-syndrome due to their milder symptoms appearing later in life. In addition to advanced maternal age, paternal age and *in vitro* fertilization also play a role in their formation, and they are difficult to recognize prenatally. Certain types have a higher risk for prematurity and somatic developmental disorders, which increase the number of perinatal complications resulting from the immaturity of the newborn and the number of caesarean sections. In the newborn period, they cause few, but mostly characteristic symptoms. Research of three special forms led to the following conclusions: 1) a SOX9 gene upstream regulatory region copy number variation resulted in variable expressivity in a family, presumably due to the altered expression caused by the different topologically associated domains; 2) deletion and duplication of SHOX gene can cause the same symptoms depending on how its expression is affected; 3) in the case of combined Down- and i(X)(q10) Klinefelter-syndrome the expected symptoms are not simply the sum of the two classical syndromes, special aspects need to be taken into account.

9. Irodalomjegyzék

1. Akcan AB, Bodurođlu OK. (2021) Y Chromosome Material in Turner Syndrome. *Cureus*, 13(11): e19977. <https://doi.org/10.7759/cureus.19977>
2. Ars E, Kruyer H, Morell M, Pros E, Serra E, Ravella A, Estivill X, Lázaro C. (2003) Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *J Med Genet*, 40(6): e82. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.6.e82>
3. Álvarez-Nava F, Lanes R. (2018) Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenet*, 10: 45. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0477-0>
4. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, Arepalli S, Vanderhoof V, Nelson LM, Bondy CA. (2012) Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun*, 38(4): 315-321. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.015>
5. Baudou E, Chaix Y. (2020) The value of screening tests in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Childs Nerv Syst*, 36(10): 2311-2319. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04711-6>
6. Bearely P, Oates R. (2019) Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Res*, 8: F1000 Faculty Rev-112. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16747.1>
7. Benko S, Gordon CT, Mallet D, Sreenivasan R, Thauvin-Robinet C, Brendehaug A, Thomas S, Bruland O, David M, Nicolino M, Labalme A, Sanlaville D, Callier P, Malan V, Huet F, Molven A, Dijoud F, Munnich A, Faivre L, Amiel J, Harley V, Houge G, Morel Y, Lyonnet S. (2011) Disruption of a long distance regulatory region upstream of SOX9 in isolated disorders of sex development. *J Med Genet*, 48(12): 825-830. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100255>
8. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. (2020) The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 184(2): 202-215. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31805>

9. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA és mtsai (szerk.), GeneReviews® [Internet] 1993-2022. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2005. [Frissítve 2018.06.28.]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/>
10. Binsbergen E. (2011) Origins and breakpoint analyses of copy number variations: up close and personal. *Cytogenet Genome Res*, 135(3-4): 271-276. <https://doi.org/10.1159/000330267>
11. Bourque G, Burns KH, Gehring M, Gorbunova V, Seluanov A, Hammell M, Imbeault M, Izsvák Z, Levin HL, Macfarlan TS, Mager DL, Feschotte C. (2018) Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol*, 19(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1577-z>
12. Boyd KP, Korf BR, Theos A. (2009). Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*, 61(1): 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.051>
13. Bozdogan ST, Bisgin A. (2017) A rare double aneuploidy case (Down–Klinefelter). *J Pediatr Genet*, 6: 241–243. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604098>
14. Brandt JS, Ithier MAC, Rosen T, Ashkinadze E. (2019) Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenat Diagn*, 39(2): 81-87. <https://doi.org/10.1002/pd.5402>
15. Brosius S. (2010) A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci*, 19(4): 333-348. <https://doi.org/10.1080/09647041003642885>
16. Cai M, Lin N, Xu L, Huang H. (2021) Comparative clinical genetic testing in spontaneous miscarriage: Insights from a study in Southern Chinese women. *J Cell Mol Med*, 25(12): 5721-5728. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16588>
17. Campen CJ és Gutmann DH. (2018) Optic pathway gliomas in Neurofibromatosis type I. *J Child Neurol*, 33(1): 73–81. <https://doi.org/10.1177/0883073817739509>
18. Campian J és Gutmann DH. (2017) CNS tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol*, 35(21): 2378–2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7199>
19. Chen Y, Wang X, Li L, Lu S, Zhang Z. (2020) New cut-off values for screening of trisomy 21, 18 and open neural tube defects (ONTD) during the second trimester in pregnant women with advanced maternal age. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20(1): 776. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03464-z>

20. Cheng L, Zhang DY, Eble JN. Molecular genetic pathology. Humana Press, New York, 2008: 45. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-405-6_2
21. Choe SA, Seol HJ, Kwon JY, Park CW, Kim M, Lee JY, Kim MA, Hwang HS, Na S, Shim JY, Kim K, Ryu HM. (2021) Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (1) Prenatal Aneuploidy Screening. Journal of Korean medical science, 36(4): e27. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e27>
22. Coppédé F. (2016) Risk factors for Down syndrome. Arch Toxicol, 90(12): 2917–2929. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1843-3>
23. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. (2011) A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder. N Engl J Med, 364(1): 91-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1010311>
24. Croft B, Ohnesorg T, Hewitt J, Bowles J, Quinn A, Tan J, Corbin V, Pelosi E, van den Bergen J, Sreenivasan R, Knarston I, Robevska G, Vu DC, Hutson J, Harley V, Ayers K, Koopman P, Sinclair A. (2018) Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9. Nat Commun, 9(1): 5319. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07784-9>
25. Dai C, Cheng D, Li W, Zeng S, Lu G, Zhang Q. (2020) Identification of paternal germline mosaicism by MicroSeq and targeted next-generation sequencing. Mol Genet Genomic Med, 8(9): e1394. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1394>
26. Darendeliler F. (2019) IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 33(3): 101260. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.001>
27. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. (2000) Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics, 105(3 Pt 1): 608-614. <https://doi.org/10.1542/peds.105.3.608>
28. Dhamankar R, DiNonno W, Martin KA, Demko ZP, Gomez-Lobo V. (2020) Fetal Sex Results of Noninvasive Prenatal Testing and Differences With Ultrasonography. Observational Study Obstet Gynecol, 135(5): 1198-1206. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003791>

29. Disteche M, Berletch JB. (2015) X-chromosome inactivation and escape. *J Genet*, 94(4): 591–599.
30. Dobek WA, Kim HG, Walls CA, Chorich LP, Tho SP, Wang ZX, McDonough PG, Layman LC. (2015) Long-term follow-up of females with unbalanced X;Y translocations-reproductive and nonreproductive consequences. *Mol Cytogenet*, 8: 13. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0112-0>
31. Dotters-Katz SK, Humphrey WM, Senz KL, Lee VR, Shaffer BL, Caughey AB. (2016) The Effects of Turner Syndrome, 45,X on Obstetric and Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Evaluation. *Am J Perinatol*, 33(12): 1152-1158. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585083>
32. Dotters-Katz SK, Humphrey WM, Senz KL, Lee VR, Shaffer BL, Caughey AB. (2016) The impact of prenatally diagnosed Klinefelter Syndrome on obstetric and neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 203: 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.006>
33. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. (1999) First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 3(5): 305-307. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13050305.x>
34. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. (2018) Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*, 15(9): 535-562. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0051-8>
35. Fang H, Disteche CM, Berletch JB. (2019) X Inactivation and Escape: Epigenetic and Structural Features. *Front Cell Dev Biol*, 7: 219. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00219>
36. Farahmand K, Kalantari H, Fakhri M, Fazeli AS, Moradi SZ, Almadani N, Hashemi M, Gourabi H, Mohseni-Meybodi A. (2016) Evaluation of 1100 couples with recurrent pregnancy loss using conventional cytogenetic, PGD, and PGS: hype or hope. *Gynecol Endocrinol*, 32(6): 483-487. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1134476>

37. Finney EL, Finlayson C, Rosoklija I, Leeth EA, Chen D, Yerkes EB, Cheng EY, Johnson EK. (2020) Prenatal detection and evaluation of differences of sex development. *J Pediatr Urol*, 16(1): 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.11.005>
38. Ford CE, Jones KW, Miller OJ, Mittwoch U, Penrose LS, Ridler M, Shapiro A. (1959) The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. *Lancet*, 1(7075): 709-710. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(59\)91891-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91891-4)
39. Forés-Martos J, Cervera-Vidal R, Chirivella E, Ramos-Jarero A, Climent J. (2015) A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21. *Front Physiol*, 4(6): 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00010>
40. Franke M, Ibrahim DM, Andrey G, Schwarzer W, Heinrich V, Schöpflin R, Kraft K, Kempfer R, Jerković I, Chan WL, Spielmann M, Timmermann B, Wittler L, Kurth I, Cambiaso P, Zuffardi O, Houge G, Lambie L, Brancati F, Pombo A, Vingron M, Spitz F, Mundlos S. (2016) Formation of new chromatin domains determines pathogenicity of genomic duplications. *Nature*, 538(7624): 265-269. <https://doi.org/10.1038/nature19800>
41. Frühmesser A, Kotzot D. (2011) Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. *Sex Dev*, 5: 109–123. <https://doi.org/10.1159/000327324>
42. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. (2020) Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol*, 13(4): 169-178. <https://doi.org/10.1159/000499274>
43. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. (2018) Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*, 39(4): 389–423. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00212>
44. Hamouda H, Mkacher N, Elghezal H, Bannour H, Kamoun M, Soua H, Saad A, Souissi MM, Sfar MT. (2009) Prenatal diagnosis and prognosis of triple X syndrome: 47, XXX. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 38(7): 599-603. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2009.08.003>
45. Haltrich I. (2012) Genotype-phenotype correlations of Y chromosome structural abnormalities. *Magyar Belorvosi Archívum*, 65: 304-311.

46. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. (2016) Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med*, 18(11): 1151–1157. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.23>
47. Hook EB, Warburton D. (1983) The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*, 64(1): 24-27. <https://doi.org/10.1007/BF00289473>
48. Hughes IA. (2008) Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22(1): 119-134. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.11.001>
49. Hyon C, Chantot-Bastaraud S, Harbuz R, Bhourri R, Perrot N, Peycelon M, Sibony M, Rojo S, Piguel X, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Kitzis A, McElreavey K, Siffroi JP, Bashamboo A. (2015) Refining the regulatory region upstream of SOX9 associated with 46,XX testicular disorders of Sex Development (DSD). *Am J Med Genet A*, 167A(8): 1851-1858. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37101>
50. Illiopoulos D, Poultides G, Peristeri V, Kouri G, Andreou A, Voyiatzis N. (2004) Double trisomy (48,XXY,+21) in monozygotic twins: case report and review of the literature. *Ann Genet*, 47: 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2003.08.025>
51. Ishida C, Gupta V. Genetics, Molecular Testing. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021. PMID: 32809547
52. Jacobs PA, Strong JA. (1959) Case of human intersexuality having possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*, 183: 302–303.
53. Janeczko D, Hołowczuk M, Orzeł A, Klatka B, Semczuk A. (2020) Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring. *Biomedical reports*, 12(3), 83–88. <https://doi.org/10.3892/br.2019.1266>
54. Jeanty C, Turner C. (2009) Prenatal diagnosis of double aneuploidy, 48,XXY,+21, and review of the literature. *J Ultrasound Med*, 28: 673–681. <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.5.673>

55. Jongmans MCJ, Loeffen J, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Hoogerbrugge N. (2016) Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*, 59(3): 116-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.01.008>
56. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. (2018) Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*, 20(9): 1082-1086. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.215>
57. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. (2022) Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet*, 141(2): 177-191. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z>
58. Kemeny S, Pebrel-Richard C, Gouas L, Veronese L, Lemery D, Tchirkov A, Goumy C, Vago P. (2013) Prenatal ultrasound diagnosis of a 48,XXYY syndrome. *Morphologie*, 97(317): 65-67. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2013.01.001>
59. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, Haussler D. (2002) The human genome browser at UCSC. *Genome Res*, 12(6): 996-1006.
60. Kondo T, Kuroda S, Usui K, Mori K, Asai T, Takeshima T, Kawahara T, Hamanoue H, Uemura H, Yumura Y. (2018) A case of a rare variant of Klinefelter syndrome, 47,XY,i(X)(q10). *Andrologia*, 50(7): e13024. <https://doi.org/10.1111/and.13024>
61. Kovaleva NV, Mutton DE. (2005) Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. *Am J Med Genet A*, 134A(01): 24–32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30306>
62. Kushnir VA, Frattarelli JL. (2009) Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *J Assist Reprod Genet*, 26(2-3): 93-97. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9292-z>
63. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 364: 273–383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6)

64. Le LQ és Parada LF. (2007) Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene*, 26(32): 4609–4616. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210261>
65. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K. (2021) International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*, 23(8): 1506-1513. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
66. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. (1959) Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences (Paris)*, 248: 1721–1722.
67. Lejeune J. (1963) Autosomal disorders. *Pediatrics*, 32: 326–337.
68. Leppig KA, Distèche CM. (2001) Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. *Semin Reprod Med*, 19(2): 147-157. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15395>
69. Lu X, Wang C, Sun Y, Tang J, Tong K, Zhu J. (2021) Noninvasive prenatal testing for assessing foetal sex chromosome aneuploidy: a retrospective study of 45,773 cases. *Mol Cytogenet*, 14(1): 1. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00521-2>
70. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. (2015) Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr*, 4(2): 76–92. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.03>
71. McElreavey K, Cortes LS. (2001) X-Y translocations and sex differentiation. *Semin Reprod Med*, 19(2): 133-139. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15393>
72. Migeon BR. (2017) Choosing the active X: the human version of X inactivation. *Trends Genet*, 33(12): 899–909. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.005>
73. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. (2020) Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 785: 108320. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>

74. Moore BD. (2009) Potential influences on mathematical difficulties in children and adolescents with neurofibromatosis, type 1. *Dev Disabil Res Rev*, 15(1): 45-51. <https://doi.org/10.1002/ddrr.53>
75. Morgan T. (2007) Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 76(3): 405-410.
76. Nagy S és Papp Z. (2021) Global approach of the cesarean section rates. *J Perinat Med*, 49(1): 1–4. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0463>
77. Neurofibromatosis. (1987) Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement, 6(12): 1-7.
78. Niemeyer CM és Flotho C. (2019) Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*, 133(10): 1060–1070. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844688>
79. OECD. “Caesarean sections”. In: *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*. OECD Publishing, Paris, 2017. https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-66-en
80. Ohnesorg T, van den Bergen JA, Belluoccio D, Shankara-Narayana N, Kean AM, Vasilaras A, Ewans L, Ayers KL, Sinclair AH. (2017) A duplication in a patient with 46,XX ovo-testicular disorder of sex development refines the SOX9 testis-specific regulatory region to 24 kb. *Clin Genet*, 92(3): 347-349. <https://doi.org/10.1111/cge.12976>
81. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, Sorensen K, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A. (2010) Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A*, 152A(5): 1206-1212. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33334>
82. Phupong V, Sittisomwong T. (2007) Spontaneous resolution of cystic hygroma in 47,XYY fetus. *Arch Gynecol Obstet*, 276(1): 77-80. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0295-z>
83. Pös O, Radvanszky J, Buglyó G, Pös Z, Rusnakova D, Nagy B, Szemes T. (2021) DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects. *Biomed J*, 44(5): 548-559. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.02.003>

84. Raznahan A, Parikshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, Zinn AR, Wangsa D, Wise J, Murphy DGM, Bolton PF, Ried T, Ross J, Giedd JN, Geschwind DH. (2018) Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(28): 7398-7403. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802889115>
85. Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, Yajima A. (2000) Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 50(4): 237-241. <https://doi.org/10.1159/000010323>
86. Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J. (2018) Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online*, 36(4): 472-482. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.009>
87. Pacot L, Burin des Roziers C, Laurendeau I, Briand-Suleau A, Coustier A, Mayard T, Tlemsani C, Faivre L, Thomas Q, Rodriguez D, Blesson S, Dollfus H, Muller YG, Parfait B, Vidaud M, Gilbert-Dussardier B, Yardin C, Dauriat B, Derancourt C, Vidaud D, Pasmant E. (2019) One NF1 Mutation may Conceal Another. *Genes (Basel)*, 10(9): 633. <https://doi.org/10.3390/genes10090633>
88. Patterson D. (2009) Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet*, 126(1): 195–214. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0696-8>
89. Pavone V, Chisari E, Vescio A, Lucenti L, Sessa G, Testa G. (2018) The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: a systematic review. *J Orthop Surg Res*, 13(1): 206. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0913-z>
90. Pinhas-Hamiel O, Zalel Y, Smith E, Mazkereth R, Aviram A, Lipitz S, Achiron R. (2002) Prenatal diagnosis of sex differentiation disorders: the role of fetal ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10): 4547-4553. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011034>
91. Pinti E, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2018) A nemi identitás és fejlődés zavarainak genetikai háttere. *GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS*, 17(3): 134–137.

92. Pinti É, Lengyel A, Sallai Á, Fekete G, Haltrich I. (2018) Nemi kromoszóma-rendellenességek vizsgálata gyermekkorban [Examination of sex chromosome abnormalities in childhood]. *Orv Hetil*, 159(27): 1121-1128. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31081>
93. Pinti E, Piko H, Lengyel A, Luczay A, Karcagi V, Fekete G, Haltrich I. (2019) Similar Cause, Different Phenotype: SOX9 Enhancer Duplication in a Family. *Horm Res Paediatr*, 92(5): 335-339. <https://doi.org/10.1159/000503299>
94. Pinti E, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2020) What should we consider in the case of combined Down- and 47,XY,+i(X)(q10) Klinefelter syndromes? The unique case of a male newborn and review of the literature. *BMC Pediatr*, 20(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1905-9>
95. Pinti E, Nemeth K, Staub K, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2021) Diagnostic difficulties and possibilities of NF1-like syndromes in childhood. *BMC Pediatr*, 21(1): 331. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02791-0>
96. Rasmussen SA, Friedman JM. (2000) NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol*, 151(1): 33-40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010118>
97. Reddy UM, Page GP, Saade GR. (2012) The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat Diagn*, 32(4): 371–375. <https://doi.org/10.1002/pd.3825>
98. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL. (2015) ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17(5): 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
99. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, Raca G, Ritter DI, South ST, Thorland EC, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Martin CL. (2020) Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*, 22(2): 245-257. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>

100. Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, Moreira RV, Maia PD, Sales AFH, Ribeiro PD. (2017) Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res*, 16(3). <https://doi.org/10.4238/gmr16039780>
101. Rosenbaum T, Wimmer K. (2014) Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klin Padiatr*, 226(6-7): 309-315. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382021>
102. Sadler B, Haller G, Antunes L, Nikolov M, Amarillo I, Coe B, Dobbs MB, Gurnett CA. (2020) Rare and de novo duplications containing SHOX in clubfoot. *J Med Genet*, 57(12): 851-857. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106842>
103. Samango-Sprouse C, Kirkizlar E, Hall MP, Lawson P, Demko Z, Zneimer SM, Curnow KJ, Gross S, Gropman A. (2016) Incidence of X and Y Chromosomal Aneuploidy in a Large Child Bearing Population. *PLoS One*, 11(8): e0161045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161045>
104. Santos AC, Heck B, Camargo BD, Vargas FR. (2016) Prevalence of Café-au-Lait Spots in children with solid tumors. *Genet Mol Biol*, 39(2): 232-238. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2015-0024>
105. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, Goldacre MJ. (2015) Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity*, 48(2): 125-128. <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.968918>
106. Shah KN. (2010) The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am*, 57(5): 1131-1153. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.07.002>
107. Sheltzer JM, Ko JH, Replogle JM, Habibe Burgos NC, Chung ES, Meehl CM, Sayles NM, Passerini V, Storchova Z, Amon A. (2017) Single-chromosome Gains Commonly Function as Tumor Suppressors. *Cancer Cell*, 31(2): 240-255. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.12.004>
108. Shivakumar S, Venkat RP, Susan M. (2014) Double and multiple chromosomal aneuploidies in spontaneous abortions: a single institutional experience. *J Hum Reprod Sci*, 7(4): 262-268. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.147494>
109. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DG. (2002) Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child*, 87(1): 65-70. <https://doi.org/10.1136/adc.87.1.65>

110. Skakkebaek A, Nielsen MM, Trolle C, Vang S, Hornshøj H, Hedegaard J, Wallentin M, Bojesen A, Hertz JM, Fedder J, Østergaard JR, Pedersen JS, Gravholt CH. (2018) DNA hypermethylation and differential gene expression associated with Klinefelter syndrome. *Sci Rep*, 8(1): 13740. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31780-0>
111. Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. (2018) Sex chromosome aneuploidies. *Handb Clin Neurol*, 147: 355-376. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00024-5>
112. Smyk M, Akdemir KC, Stankiewicz P. (2017) SOX9 chromatin folding domains correlate with its real and putative distant cis-regulatory elements. *Nucleus*, 8(2): 182-187. <https://doi.org/10.1080/19491034.2017.1279776>
113. Szűcs Z, Pinti É, Haltrich I, Szén OP, Nagy T, Barta E, Méhes G, Bidiga L, Török O, Ujfalusi A, Koczok K, Balogh I. (2022) An Ultra-Rare Manifestation of an X-Linked Recessive Disorder: Duchenne Muscular Dystrophy in a Female Patient. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21): 13076. <https://doi.org/10.3390/ijms232113076>
114. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. (2010) A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*, 5: 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-8>
115. Thorpe J, Osei-Owusu IA, Avigdor BE, Tupler R, Pevsner J. (2020) Mosaicism in Human Health and Disease. *Annu Rev Genet*, 54: 487-510. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-041720-093403>
116. Tüttelmann F, Gromoll J. (2010) Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*, 16(6): 386–395. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq019>
117. Upners EN, Jensen RB, Rajpert-De Meyts E, Dunø M, Aksglaede L, Juul A. (2017) Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. *Acta Paediatr*, 106(10): 1651-1657. <https://doi.org/10.1111/apa.13969>

118. Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, Merico M, Manolakos E, Parada-Bustamante A, Castro A, Radi O, Camerino G, Brusco A, Sabaghian M, Sofocleous C, Forzano F, Palumbo P, Palumbo O, Calvano S, Zelante L, Grammatico P, Giglio S, Basly M, Chaabouni M, Carella M, Russo G, Bonaglia MC, Zuffardi O. (2015) Testis development in the absence of SRY: chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3. *Eur J Hum Genet*, 23(8): 1025-1032. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.237>
119. Wang Y, Li S, Wang W, Dong Y, Zhang M, Wang X, Yin C. (2020) Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma. *Mol Cytogenet*, 13: 10. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0478-5>
120. Wright SW, Day RW, Moiser HD, Koons A, Mueller H. (1963) Klinefelter's syndrome. Down's syndrome (mongolism), and twinning in the same sibship. *J Pediatr*, 62: 217–224.
121. Yip MY. (2015) Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. *Translational pediatrics*, 4(2): 164–174. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.04>
122. Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Shimada T, Tanigawa T, Yoshida A, Nakayama D, Masuzaki H. (2008) Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. *J Hum Genet*, 53(8): 688. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0299-6>
123. Zhang J, Li M, Yao Z. (2016) Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café-au-lait macules. *Mol Med Rep*, 14(5): 4023–4029. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5760>

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. Az értekezéshez kapcsolódó publikációk jegyzéke

- **Pinti E**, Nemeth K, Staub K, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2021) Diagnostic difficulties and possibilities of NF1-like syndromes in childhood. BMC Pediatr, 21(1): 331. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02791-0>
IF: 2,567
- **Pinti E**, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2020) What should we consider in the case of combined Down- and 47,XY,+i(X)(q10) Klinefelter syndromes? The unique case of a male newborn and review of the literature. BMC Pediatr, 20(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1905-9>
IF: 2,125
- **Pinti E**, Piko H, Lengyel A, Luczay A, Karcagi V, Fekete G, Haltrich I. (2019) Similar Cause, Different Phenotype: SOX9 Enhancer Duplication in a Family. Horm Res Paediatr, 92(5): 335-339. <https://doi.org/10.1159/000503299>
IF: 2,127
- **Pinti E**, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2018) A nemi identitás és fejlődés zavarainak genetikai háttere. GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS, 17(3): 134–137.
- **Pinti É**, Lengyel A, Sallai Á, Fekete G, Haltrich I. (2018) Nemi kromoszóma-rendellenességek vizsgálata gyermekkorban [Examination of sex chromosome abnormalities in childhood]. Orv Hetil, 159(27): 1121-1128. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31081>
IF: 0,564

10.2. Az értekezéstől független publikációk jegyzéke

- Lengyel A, **Pinti É**, Pikó H, Kristóf Á, Abonyi T, Némethi Z, Fekete G, Haltrich I. (2022) Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort. *Mol Cytogenet*, 15(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00623-z>
IF: 1,904
- Szűcs Z, **Pinti É**, Haltrich I, Szén OP, Nagy T, Barta E, Méhes G, Bidiga L, Török O, Ujfalusi A, Koczok K, Balogh I. (2022) An Ultra-Rare Manifestation of an X-Linked Recessive Disorder: Duchenne Muscular Dystrophy in a Female Patient. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21): 13076. <https://doi.org/10.3390/ijms232113076>
IF: 6,208
- Baba N, Lengyel A, **Pinti E**, Yapici E, Schreyer I, Liehr T, Fekete G, Eggermann T. (2022) Microdeletions in 1q21 and 8q12.1 depict two additional molecular subgroups of Silver-Russell syndrome like phenotypes. *Mol Cytogenet*, 15(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00596-z>
IF: 1,904
- Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, Lengyel A, **Pinti É**, Némethi Z, Abonyi T, Csáky-Szunyogh M, Fekete G, Haltrich I. (2022) A 22q11.2-microdeletió szindróma klinikai jellemzői [Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome]. *Orv Hetil*, 163(1): 21-30. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32299>
IF: 0,707
- Lengyel A, **Pinti É**, Nebral K, Pikó H, Ujfalusi A, Haas OA, Fekete G, Haltrich I. (2021) Chromosome 2q14.3 microdeletion encompassing CNTNAP5 gene in a patient carrying a complex chromosomal rearrangement. *J Genet*, 100: 66.
IF: 1,508
- Lengyel A, **Pinti É**, Eggermann T, Fekete G, Haltrich I. (2021) Deletion of 16q22.2q23.3 in a Boy with a Phenotype Reminiscent of Silver-Russell Syndrome. *Mol Syndromol*, 12(5): 300-304. <http://doi.org/10.1159/000515941>
IF: 1,494

- Kovács ÁF, Ponyi A, Constantin T, Kovács G, Németh K, Varga E, Lengyel A, **Pinti É**, Horváth Zs, Bereczki D, Kádár K. (2021) Fabry-betegség: terápiás és utánkövetési irányelvek. *Gyermekegyógyászat*, 72(3): 131-142.
- Kovács ÁF, Ponyi A, Constantin T, Kovács G, Németh K, Varga E, Lengyel A, **Pinti É**, Bereczki D, Kádár K, Medvecz M. (2021) Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató. *Gyermekegyógyászat: gyermek- és ifjúság-egészségügyi szaklap*, 72(2): 73-84.
- Lengyel A, **Pinti É**, Pikó H, Jávorszky E, David D, Tihanyi M, Gönczi É, Kiss E, Tóth Z, Tory K, Fekete G, Haltrich I. (2020) Clinical and genetic findings in Hungarian pediatric patients carrying chromosome 16p copy number variants and a review of the literature. *Eur J Med Genet*, 63(10): 104027. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104027>
IF: 2,708
- Eßinger C, Karch S, Moog U, Fekete G, Lengyel A, **Pinti E**, Eggermann T, Begemann M. (2020) Frequency of KCNQ1 variants causing loss of methylation of Imprinting Centre 2 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Epigenetics*, 12(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00856-y>
IF: 6,551
- Lengyel A, Kosik A, **Pinti É**, Lódi C, Tory K, Fekete G, Haltrich I. (2018) 9p triszómia és a klinikai sokszínűség: egy váratlan megjelenésű eset ismertetése [Trisomy 9p and clinical heterogeneity: case report of an unusual presentation]. *Orv Hetil*, 159(47): 1994-2000. <http://doi.org/10.1556/650.2018.31223>
IF: 0,564
- Lengyel A, **Pinti É**, Bertalan R, Bajnóczky K, Tóth Zs, Kiss E, Fekete Gy, Haltrich I. (2018) Barangolás egy ritka betegség világában: a cri du chat szindróma. *Gyermekegyógyászat*, 69(2): 113-118.

11. Köszönetnyilvánítás

Legfőbb köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Haltrich Irént, aki 2014-ben orvostanhallgatóként karolt fel. A közös munka során bevezetett a kutatás, a laboratóriumi munka szépségeibe, megmutatta annak klinikai hasznát. Szakmai és emberi példamutatása meghatározó volt további tanulmányaim és pályaválasztásom során. A medikus éveim és a tudományos diákköri munkám során a Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részlegének humángenetikai tanácsadó rendelésein Fekete György Professzor Úr segítségével sajátíthattam el a klinikai genetika sajátos szemléletét, PhD-hallgatóként témavezetőm mellett ő is jelentős mértékben formálta a betegellátással kapcsolatos attitűdömet.

Külön hálával tartozom az egyetem kezdetétől végig mellettem álló hallgató, majd később munkatársamnak, Dr. Lengyel Annának, aki barátságával, kitartásával, megértésével, szakmai segítséggel, tanácsaival és türelmével is megtisztelt.

A genetika részleg többi - korábbi és jelenlegi - dolgozójának, Abonyi Tündének, Gönczi Józsefnének, Gudlin Gabriellának, Kiss Eszternek, Dr. Kun Ilonának, Dr. Németh Krisztinának, Némethi Zarándnak, Staub Krisztinának, Tóth Zsuzsának, Varga Xéniának is hálával tartozom a genetikai vizsgálatok elvégzése, betanítása, a kutatásban nyújtott segítségük és hasznos tanácsaik miatt.

A genetikai vizsgálatok elvégzéséért továbbá köszönettel tartozom Dr. Karcagi Veronikának és Dr. Pikó Henriettnek, akik szabadidejüket áldozták kutatásom támogatására és a korai diagnózis biztosítására a betegellátás érdekében.

A szakmai együttműködés miatt hálás vagyok a másik három hazai orvosegyetem genetikai laboratóriumainak, amiért számos vizsgálat elvégzésével segítették kutatásom megvalósulását. A Pécsi Tudományegyetem az NF1 genetikai vizsgálatával, a Szegedi Tudományegyetem néhány ritkábban érintett NF1-szerű kórképet okozó gén vizsgálatával, a Debreceni Egyetem pedig az aCGH és MLPA vizsgálatokkal járult hozzá munkám eredményéhez.

A szakmai együttműködés és a genetikai vizsgálatok miatt köszönöm a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay Utcai Részleg dolgozóinak, Dr. Jávorszky Eszternek, Dr. Luczay Andreának és Dr. Tory Kálmánnak a rengeteg támogatást.

Külön hálával tartozom az Országos Onkológiai Intézetben dolgozó Patócs Attila Professor Úrnak és Dr. Butz Henriettnek a tumorpediszpozíciós és endokrinológiai betegségekért felelős gének vizsgálatáért.

Hálás vagyok a PhD munkám székhelyéül szolgáló Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részleg korábbi és jelenlegi igazgatóinak, Szabó András, Kovács Gábor és Szabó Attila Professor Uraknak kutatómunkám támogatásáért.

A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika minden dolgozójának külön-külön köszönöm a betegellátás folyamatában nyújtott lelkiismeretes munkáját, kiemelve a genetikai betegséggel diagnosztizált betegek további gondozását végző endokrinológus, neurológus, onkológus kollégák szakmai segítségét.

Nem utolsó sorban köszönöm a páciensek és szüleik együttműködését, a tudományos ismeretek bővítésének elősegítését.

Végezetül hálás vagyok a családom, a barátaim és a párom türelméért, támogatásáért, akik erőfeszítéseimhez erőt, kitartást adtak.