

Turnerův syndrom vyžaduje multidisciplinární přístup

M. Berková¹, Z. Berka², Z. Krčová³

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

³ Ústav patologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.

Souhrn: Turnerův syndrom je jedno z nejčastějších geneticky podmíněných postižení, které vzniká kompletní nebo parciální monosomií chromozomu X. Prevalence v populaci je asi 1 : 2 500 živě narozených dívek. Hlavními znaky syndromu je malý vzrůst a dysgeneze ovarí s deficitem estrogenů. Turnerův syndrom je spojen s dalšími četnými, více či méně závažnými abnormalitami a s vysokým rizikem kardiovaskulární mortality. Článek podává stručný přehled nejčastější problematiky u Turnerova syndromu a zdůrazňuje nutnost multidisciplinární péče o postižené pacientky.

Klíčová slova: Turnerův syndrom – ovariální dysgeneze – deficit estrogenů – vrozené vady – kardiovaskulární mortalita

Turner's syndrome requires multidisciplinary approach

Summary: Turner syndrome is one of the most frequent genetic disorders, the result of complete or partial monosomy of the X chromosome. It affects 1 : 2,500 live female births. The principal features of Turner syndrome are short stature and ovarian dysgenesis accompanied by estrogen deficit. Turner syndrome is associated with further numerous, more or less serious abnormalities and high risk of cardiovascular mortality. The article concisely summarizes the most frequent problems in Turner syndrome and emphasizes the need of multidisciplinary care for affected patients.

Key words: Turner syndrome – ovarian dysgenesis – estrogen deficit – congenital disease – cardiovascular mortality

Úvod

Turnerův syndrom (TS) je genetické postižení žen, které je zapříčiněno chyběním jednoho chromozomu X nebo jeho strukturální abnormalitou či přítomností chromozomové mozaiky 45X buněk v kombinaci s jiným genotypem buněk (nejčastěji 45X/46XX, 45X/46XX/47XXX, 45X/46XY apod.).

Syndrom byl pojmenován podle amerického endokrinologa Henry Turnera [1], který v roce 1938 popsal 7 případů žen s charakteristickými znaky tohoto postižení. V Rusku referoval o tomto syndromu Šereševskij v roce 1928 a v Německu Ullrich v roce 1930 [2], proto bývá někdy nazýván Turner-Šereševského nebo Turner-Ullrichův syndrom.

Monosomie X vzniká chybným dělením sex chromozomu X během meiózy. Pokud dojde k chybnému dělení v časných stádiích embryonálního vývoje, vznikne chromozomální mozaika. V některých případech dochází k poškození a strukturálním změnám chromozomu X (např. jeho rozlomení a znovu

spojení s abnormální sekvencí genů, někdy jde o ztrátu části raménka nebo přítomnost prstencového chromozomu X, který vzniká odlomením částí dlouhého a krátkého raménka chromozomu X s následným spojením zbývajících částí chromozomu do kruhu).

U žen s normálním genotypem je jeden z chromozomů X fyziologicky inaktivován (vytváří tzv. Barrovo tělísko, sex chromatin), ale část jeho genů zůstává aktivních [3]. Jejich aktivita při monosomii 45X chybí a dochází ke ztrátě jejich genové exprese.

Výskyt Turnerova syndromu se udává 1 : 2 500 narozených dívek (u nás se rodí ročně asi 20–25 dívek s TS). Většina plodů s TS (zejména s karyotypem 45X) však končí spontánním potratem. Některé studie pracují s hypotézou, že přežívají pouze plody s chromozomální mozaikou [4].

Klinická symptomatologie u Turnerova syndromu

Turnerův syndrom má poměrně širokou fenotypickou variabilitu v závis-

losti na chybění či závažnosti aberace druhého chromozomu X. **Nejvýraznější fenotypické změny bývají u genotypu 45X nebo při závažných strukturálních abnormalitách chromozomu X.** Hlavním znakem je **dysgeneze vaječníků** s následným chyběním estrogenů a **poruchou růstu**.

Neléčené dívky s Turnerovým syndromem dosahují malé výšky (průměrně 143–147 cm) [5]. **Malý vzrůst** je způsoben chyběním tzv. SHOX (nebo též PHOG) genu krátkého raménka X chromozomu, který patří rovněž mezi geny nepodléhající inaktivaci. Předpokládá se, že tento gen reguluje vývoj pojivové tkáně [6]. Dívky s Turnerovým syndromem mají **krátký široký krk** při **hypoplazii krčních obratlů, krátké předloketní kosti a bérce. Kratší dolní končetiny mění celkovou proporci těla ve prospěch horní poloviny.** Chybění nebo mutace SHOX genu může vést i k dalším abnormalitám skeletu a svalstva, jako je **Madelungova deformita – tzv. bajonetové zápěstí** (dorzální zakřivení a zkrácení radia se subluxací

distální ulny s omezenou hybností zápěstí), **genua valga**, **zkrácení metakarpů** (zejména čtvrtého) a **metatarzů**, **cubiti valgi** v důsledku vývojového defektu hlavice ulny, **gotické patro** a **mikrognatie**, **abnormální utváření sluchových kůstek**, **nízko posazené uši**, někdy s **tvarově odlišnými boltci**, **epicanthus** (kožní řasa při vnitřním očním koutku).

V důsledku chybění **skupiny genů** (tzv. „**lymfogenní gen**“) [6], za normálních okolností umístěných na krátkém raménku chromozomu X a nepodléhající inaktivaci [5,7], dochází během intrauterinního života k abnormálnímu utváření mízních cév s tvorbou **lymfedémů**, zejména na krku, v horní polovině hrudníku, na ruce, nohou a genitálu. Objemné lymfedémy utlačují okolní struktury, zejména měkké tkáně, a zapříčiňují jejich malformace. Vzniká **pterygium colli** (široká kožní řasa laterálně na krku), **nízká vlasová hranice vzadu na krku**, **ptóza víček**, **štíťovitý hrudník se široko od sebe umístěnými mamillami**, **miskovité nehty**. Poruchou lymfatické drenáže se vysvětluje i vznik vrozených vad kardiovaskulárního a močového systému [8]. Lymfedémy rukou a nohou po porodu většinou odezní, ale mohou se vrátit, zejména po započetí léčby estrogeny.

Ovariální dysgeneze s chyběním ženských pohlavních hormonů, především estrogenů, souvisí pravděpodobně s haploinsuficiencí genů krátkého raménka chromozomu X [7,9], které nepodléhají inaktivaci. Na začátku intrauterinního vývoje vzniká základ ovarií, ale ty ještě během nitroděložního života rychle degenerují a postupně se mění zčásti nebo úplně v nefunkční vazivovou tkáň. **Nedostatkem estrogenů** nedochází ke spontánní pubertě. Je obvyklá **primární amenorrhea**, **chybí vývoj sekundárních pohlavních znaků, včetně růstu prsů**. Uterus zůstává **hypoplastický**. Ženy s Turnerovým syndromem jsou v naprosté většině **infertilní**. U dívek s chromozomální mozaikou nebo menší strukturální odchylkou chromo-

zomu X a s alespoň částečně funkčními ovarií může v malém procentu případů dojít k určité produkci estrogenů s nástupem menstruačního cyklu [10]. Výjimečně mohou tyto ženy i spontánně otěhotnět (méně než 5%) [10]. Většina spontánních gravidit však končí abortem nebo narozením poškozeného plodu (chromozomální abnormality – Downův syndrom, Turnerův syndrom, kongenitální malformace, vrozené vady srdeční) [11].

Pacientky s chromozomální mozaikou s přítomností chromozomu Y (45X/46XY) mají vysoké riziko vzniku **gonadoblastomu** (12%) v dysgenetických ovariích. Gonadoblastom může být hormonálně aktivní a produkovat estrogeny či androgeny s virilizací ženy.

Porucha tvorby kostní tkáně je dána u Turnerova syndromu jednak geneticky a jednak nedostatkem estrogenů. Vrcholová kostní denzita je u patientek s Turnerovým syndromem redukována až o 25% [12,13]. Nedostatek estrogenů vede k těžké **osteoporóze s patologickými frakturami**. **Chybí pozitivní vliv estrogenů na rozvoj kognitivních funkcí**.

Závažné je postižení **kardiovaskulárního systému**, které je nejčastější příčinou **zvýšené mortality patientek** [14,15]. Vrozené srdeční vady postihují až 40% žen s Turnerovým syndromem [16,17], zejména u 45X monosomie.

Mezi nejčastější vrozené srdeční vady se řadí bikuspidální aortální chlopeč (16%). Může být spojena s aortální insuficiencí. Představuje riziko časnějších degenerativních změn s kalcifikacemi a vzniku aortální stenózy či kombinované aortální vady. **Koarktace aorty** se vyskytuje asi v 10% případů TS. Poslední studie však ukázaly, že tato vada je bez vyšetření magnetickou rezonancí často poddiagnostikována. Koarktace aorty může být příčinou hypertenze. Je častá u patientek s pterygium colli. Častější je výskyt **prolapsu mitrální chlopně** s insuficiencí chlopně. Po zavedení vyšetření magnetickou rezonancí do praxe byla odhalena vysoká prevalence **venózních malformací**, které byly diagnostikovány až u 20% pacien-

tek, včetně **parciálního anomálního návratu plicních žil a perzistující levé vena cava superior** [18]. Abnormální mezenchymální tkáň cévních stěn vede k rozšíření kořene aorty (20–40% patientek) s rizikem vzniku **disekce aorty**. Ohroženy jsou ženy zejména během těhotenství. Na EKG patientek s TS jsou popisovány abnormality vlny T, zkrácení atrioventrikulárního vedení a prodloužení QTc intervalu [19]. **Ab-sence protektivního vlivu estrogenů** se podílí na **předčasném rozvoji ischemické choroby srdeční** (ICHS). **Ischemická choroba srdeční** je 2krát častější než v běžné populaci žen [15]. Rizikovým faktorem pro vznik ICHS je dyslipidemie s malými denzními částicemi a zvýšený výskyt **hypertenze**. Hypertenze je u patientek s TS 3krát častější než u žen bez Turnerova syndromu. Již u normotenzních dívek je zjišťován abnormální cirkadiánní rytmus krevního tlaku [20]. Většinou se jedná o primární hypertenzi bez zřejmé sekundární příčiny [21], ale příčinou mohou být i renální a renovaskulární patologie nebo koarktace aorty. Turnerův syndrom je také spojen se zvýšeným rizikem **poruchy glukózové tolerance až diabetu**, na jehož vzniku se může podílet jak snížená sekrece inzulínu [22,23], tak inzulínová rezistence u obézních patientek s omezeným pohybem při sedavém způsobu života. Rizikovým faktorem pro vznik ICHS je i zvýšený **sklon k obezitě**.

U 50% žen s TS byly prokázány protilátky proti štítné žláze a až 30% žen trpí **hypothyreózou na podkladě autoimunitní thyreoiditis**. Přesná příčina není známa [24], ale důsledkem může být akcentace poruchy metabolismu cukrů a tuků, urychlující aterosogenezi.

Vývojové anomálie postihují ve 25–43% močový systém. Nejčastěji se vyskytuje **zdvojený vývodný močový systém, solitární nebo podkovovitá ledvina** [5]. Anomálie uropoetického aparátu s sebou nesou riziko opakovaných infekcí močových cest a ledvin s alterací renálních funkcí a následného chronického renálního selhávání.

Gastrointestinální trakt jeví větší náchylnost ke vzniku **autoimunitních zánětlivých onemocnění střeva**, především **celiakie** (4–6%), **ulcerózní kolitidy** a **Crohnovy choroby**. Na rozdíl od běžné populace je u Turnerova syndromu častější výskyt Crohnovy choroby než ulcerózní kolitidy. Onemocnění vzniká v důsledku imunologické dysfunkce, spojené snad s defektem genu na dlouhém raménku X chromozomu [5]. Není objasněna ani příčina častější **chronické hepatopatie**.

U Turnerova syndromu bývá také častější výskyt **teleangiektazií** zažívací trubice s krvácením do gastrointestinálního traktu. Některé práce popisují zvýšený výskyt **karcinomu tlustého střeva** [25]. **Kůže pacientek má sklon k tvorbě pigmentových névů** (téměř 1/3 pacientek), častější je i výskyt psoriázy a alopecie areata [5]. Je zvýšené riziko keloidních jizev po operačních výkonech.

Časté jsou smyslové vady, zejména poruchy sluchu a zraku. **Poruchu sluchu** lze prokázat u 80% dospělých žen. **Abnormální utváření sluchových kůstek** vede k **nedoslýchavosti převodního typu**. **Široce zející Eustachova trubice při zkrácení zadní části baze lebny** je příčinou **opakovaných infekcí středouší**, které dále zhoršují nedoslýchavost, k níž se v dospělosti často přidružuje i **senzorineurální hypacusis**.

Oční vady jsou 10krát častější než u ostatní populace, snad v důsledku fetálního lymfedému [5]. K nejčastějším patří **strabismus**, **ptóza víček**, **hypermetropie** a **myopie**. **Barvoslepost** je recesivně dědičný znak, který je vázán na dlouhé raménko chromozomu X. Touto poruchou trpí asi 10% pacientek.

Intelligence žen s TS většinou nevybočuje z normy (výjimku tvoří především postižení s přítomností prstencovitého chromozomu X). Přesto mohou být u pacientek s TS známky určité neverbální kognitivní dysfunkce, zhoršení prostorové orientace a motorické koordinace (známky infantilizmu popsal u některých pacientek s TS Tur-

ner v roce 1938). Neurokognitivní dysfunkce je častější u pacientek s přítomným mateřským chromozomem X (genomický imprinting) [26]. Navzdory těmto nedostatkům dosahují dnes ženy s Turnerovým syndromem většinou dobrých studijních výsledků a jsou absolventkami středních i vysokých škol. Mohou se vyznačovat určitými osobnostními zvláštnostmi, někdy s horším zařazováním do kolektivu a hledáním životního partnera, které plyne z jejich somatického postižení.

Diagnostika, sledování a léčba

Základní podmínkou správné léčby Turnerova syndromu je správná a **včasná diagnostika**. Onemocnění lze stanovit již prenatálně vyšetřením karyotypu plodových buněk získaných amniocentézou, kordocentézou či biopsií choriových klků. Tato vyšetření se však provádějí jen při podezření na geneticky podmíněné postižení. Upozornit na přítomnost TS může prenatální zjištění **hygroma colli cysticum** při ultrazvukovém vyšetření plodu nebo atypické výsledky těhotenského biochemického screeningu. Pokud není diagnóza stanovena prenatálně, bývá obvykle zjištěna v dětství při nedostatečném růstu nebo dle vyjádřených dalších fenotypických znaků, někdy až v dospívání, kdy se nevyvíjejí sekundární pohlavní znaky a nedostaví se menstruace. Některé případy byly odhaleny až v dospělosti. Přesná diagnóza se stanoví na základě **genetického vyšetření**. Vzhledem k mozaikovým formám je vhodné ověřit karyotyp z buněk i jiného zárodečného listu než mezodermy, např. z kožní biopsie, což je významné pro zhodnocení klinické prognózy, a zejména před aplikací hormonální terapie [4]. Genetické vyšetření je také důležité pro odlišení jiných geneticky podmíněných onemocnění, které fenotypicky připomínají TS, především syndromu Noonanové (molekulární genetické odchylky). Syndrom Noonanové na rozdíl od TS postihuje obě pohlaví, bývá podobná dysmorfie měkkých tkání a obličej je při lymfatické dyspla-

zii, široký, krátký krk, nízko posazené uši, abnormality tvaru hrudníku, častý je výskyt pravostranných srdečních vad, především stenózy pulmonální chlopně, hypertrofické kardiomyopatie, zjišťovány jsou koagulační defekty a mentální poruchy různého stupně. Tělesná výška je redukována u 50% pacientů, není obvykle gonadální dysgeneze. Turnerovu syndromu se částečně podobá i Léri-Weillův syndrom s haploinsuficiencí SHOX genu. Tento syndrom se vyskytuje u obou pohlaví, jsou přítomny růstové poruchy a kostní odchylky, ale gonády jsou normálně utvářené a chybí dysmorfie měkkých tkání [6].

Pro postižení vícero orgánových systémů u TS je nutné již v dětství **podrobné komplexní vyšetření** za spolupráce odborníků mnoha oborů (endokrinologie, gynekologie, kardiologie, urologie, otorinolaryngologie, oftalmologie) a pacientky by měly být sledovány pravidelně i v dospělosti.

Je nutno pátrat po vrozených srdečních vadách (**echokardiografie**, **magnetická rezonance**). Hemodynamicky významná koarktace aorty je indikována k operační korekci v dětství. Při průkazu srdeční chlopní vady je postup závislý na závažnosti postižení, při hemodynamicky nevýznamné srdeční vadě je nutné další pravidelné sledování pacientky se správným načasováním event. operačního řešení při progresi vady. Nutná je **prevence infekční endokarditidy** dle zvyklých doporučení u srdečních vad. Zvýšené riziko disekujícího aneuryzmatu aorty vyžaduje pravidelné sledování. Vzhledem k nižšímu vzrůstu se doporučuje šíři aorty hodnotit ve vztahu k povrchu tělnímu (nejlépe zobrazení magnetickou rezonancí, echokardiografie nemusí vždy odhalit patologii aorty). Kromě sledování je nutná **důsledná léčba hypertenze**, zejména podávání beta-blokátorů. Aplikace beta-blokátorů je vhodná též pro relativně častý výskyt klidové tachykardie u pacientek s TS. Při průkazu významné dilatace aorty je indikován kardiochirurgický výkon.

V laboratorních vyšetřeních je nutno v ročních intervalech sledovat **lipidogram, glykemie**, s event. doplněním **orálního glukózo-tolerančního testu**, nelze opomenout **vyšetření jaterních testů, urey, kreatininu, krevního obrazu, antityreoideálních protilátek a testů štítné žlázy**.

Sonografie močového systému odhalí vrozené vady uropoetického aparátu, které patří do péče urologa. Je nutná důsledná léčba močových infekcí.

Dívky a ženy s Turnerovým syndromem by měly také pravidelně podstupovat otorinolaryngologické vyšetření (**audiometrie, léčba otitid**) a vyšetření zraku s **korekcí zrakových vad**.

Hormonální léčba patří do rukou zkušených endokrinologů a gynekologů specializovaných center. K dosažení většího vzrůstu dívek s TS a k ovlivnění stavby a mineralizace kostí v adolescenci [27] se v dětství a dospívání aplikuje **růstový hormon**. Není stanoven optimální věk pro započítí léčby růstovým hormonem, doporučuje se s léčbou začínat hned po zjištění opoždování růstu. Studie ukazují efekt léčby již od 9. měsíce věku [28]. U dívek s TS je normální produkce vlastního růstového hormonu, ale kostní tkáň má k němu sníženou citlivost. Dlouhodobá léčba růstovým hormonem (0,05 mg/kg/den) nedokáže úplně odstranit růstovou poruchu, ale dokáže ji podstatně zmírnit. Terapie růstovým hormonem je dostupná v českých zemích od roku 1991 ve specializovaných dětských endokrinologických ambulancích. Růstový hormon, na rozdíl od estrogenů, nezpůsobuje progresi kostního zrání a uzavírání epifyzárních štěrbin. Aplikuje se v subkutánní injekci denně večer před spaním k udržení cirkadiálního rytmu. Růstový hormon vede ke zvýšení inzulínové rezistence, ale ta bývá kompenzována zvýšenou sekrecí inzulínu, přesto se doporučuje v tomto směru sledování. V současné době probíhají další velké studie, které mají za cíl zhodnotit efekt léčby růstovým hormonem na tě-

lesný vývoj a srdeční funkci v dospělosti (echokardiografické zhodnocení a vyšetření myokardiální perfuze a metabolismu glukózy pozitronovou emisní tomografií) [29]. Doporučuje se také **dostatečný příjem kalcia** a tělesné cvičení (s ohledem na event. možná omezení). U dívek s ovariální insuficiencí je k navození puberty s vývojem sekundárních pohlavních znaků a nástupu menstruace nutná substituční léčba ženskými pohlavními hormony, se kterou začínáme obvykle po dosažení 12 let života. Začíná se desetinou dávky pro dospělé a tato dávka se postupně zvyšuje během 2–4 let. Obvyklá dávka estradiolu pro dospělé ženy je 2 mg p.o. denně. **Cyklická léčba estrogeny**, po první menstruaci v kombinaci s **gestageny**, je dlouhodobá (až do období, kdy by nastoupila fyziologická menopauza), nezbytná k prevenci osteoporózy (denzitometrické vyšetření), snížení rizika patologických fraktur a zlepšení kognitivních funkcí. Je důležitá pro svůj kardioprotektivní účinek. Zlepšuje také hypoplazii vaginy a pohlavní život pacientek. **Riziko rakoviny prsu a endometria** lze snížit podáváním fyziologických dávek estrogenů v kombinaci s progesteronem. Důležité je časně profylaktické laparoskopické **odstranění dysgenetických gonád** k prevenci vzniku gonadoblastomu u chromozomové mozaiky s chromozomem Y.

Pokud se ženě s Turnerovým syndromem podaří spontánně otěhotnět, pak je nutné **prenatální vyšetření plodové vody** k vyloučení **genetického postižení plodu**.

Současná medicína umožňuje graviditu infertilní ženy **in vitro oplodněným vajíčkem od dárkyně**. Těhotenství se však doporučuje jen po podrobném kardiologickém vyšetření a zvážení možného rizika pro pacientku. In vitro fertilizaci se dává přednost před spontánní graviditou i u těch žen, které mají částečně zachovalou funkci ovarií, aby se předešlo vzniku geneticky podmíněných vad plodu. K přípravě endometria k nidaci oplodněného vajíčka se podá-

vají vysoké dávky estrogenů a progestagenu. Riziko potratu je však zvýšené pro hypoplazii uteru a jeho relativní ischemii. Jen 50 % těhotenství skončí porodem živého dítěte. Porod je většinou veden císařským řezem pro častou cefalopelvickou disproporcii při změnách tělesných proporcí žen s Turnerovým syndromem, ale také z indikace rizika disrupce aorty (podobně jako u Marfanova syndromu).

Závěr

Ženy s Turnerovým syndromem jsou i přes své postižení plnohodnotnými, ekonomicky produktivními členy společnosti. K vyrovnání se s jejich obtížemi jim pomáhají organizace stejně postižených dívek a žen. První Společnost Turnerova syndromu byla založena v roce 1981 v Torontu a od té doby společnosti a kluby Turnerova syndromu vznikly v mnoha zemích světa. Klub českých dívek a žen s TS byl založen v Praze v roce 1989. Lékařská péče o dívky s TS je zajišťována na odborných pediatrických pracovištích, po dosažení dospělosti je však nutno tyto pacientky předat k dalšímu sledování či léčbě do specializovaných ambulancí pro dospělé.

Literatura

1. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566–574.
2. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderheilk* 1930; 49: 271–276.
3. Avner P, Heard E. X chromosome inactivation: counting, choice and initiation. *Ann Rev gen* 2001; 2: 59–67.
4. Held KR, Kerber S, Kaminski E et al. Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have sex-chromosomal mosaicism. In: *Turner syndrome: Growth promoting therapies*. Elsevier Science Publishers BV, Ranke, Rosenfeld ed. 1991.
5. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS et al. Turner syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 120–140.
6. Zapletalová J, Lebl J, Šnajdlerová M. Turnerův syndrom. Praha: Galén 2003: 35–37.
7. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z et al. Evidence of a Turner syndrome locus or loci

at Xp11.2–p22.1. *Am J Hum Gen* 1998; 63: 1757–1766.

8. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner Syndrome. *Pediatr* 2005; 115: 732–735.

9. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Gen* 1995; 95: 607–629.

10. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 1997; 82: 1810–1813.

11. Tarani L, Lampariello S, Raguso G et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 83–87.

12. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 467–473.

13. Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner syndrome. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 193–198.

14. Naeraa RW, Gravholt CH, Hansen J et al. Mortality in Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). *Turner syndrome in a lifespan perspective: research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier 1995: 323.

15. Gravholt CH. Turner Syndrome in Adulthood. *Hormone Research* 2005; 64 (Suppl 2).

16. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133: 688–692.

17. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatr* 1998; 101: E11.

18. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1694–700.

19. Bondy CA, Cenicerio I, Van PLet al. Prolonged of rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 1220e–1225e.

20. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG et al. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrin (Oxf)* 2000; 52: 363–370.

21. Ho SL, Gleeson HK, Smerthurst L et al. Hypertension and plasma renin activity in women with Turner syndrome. London UK: Society for Endocrinology Annual Meeting 2003.

22. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3516–3520.

23. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B et al. Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998; 21: 1062–1070.

24. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid disease in women with Turner's syndrome – the association with caryotype. *Clin Endocrin (Oxf)* 2001; 55: 223–226.

25. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147–158.

26. Skuse DH, James RS, Bishop DVM et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705–708.

27. Sass TC, De Muinck Keizer Schrama SM, Stijnen T et al. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial. *Clin Endocrin (Oxf)* 2000; 52: 531–536.

28. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 2007; 92: 3406–3416.

29. Cleemann L. Defining of Optimal Hormonal Replacement Therapy in Turner Syndrome. Pediatric Unit, Hillerød Hospital, Denmark 2007, MedLine.

MUDr. Marie Berková, Ph.D.

www.fnol.cz

e-mail: Marie.Berkova@fnol.cz

Doručeno do redakce: 31. 10. 2008

Přijato po recenzi: 30. 12. 2008