

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Turnerův syndrom
Bakalářská práce

2022

Daniela Zachrdlová

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Turner syndrome
Bachelor thesis

2022

Daniela Zachrdlová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Daniela Zachrdlová**
Osobní číslo: **C19453**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Turnerův syndrom**
Téma práce anglicky: **Turner Syndrome**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma Turnerův syndrom.
2. V úvodu krátce zmínit historii poznání tohoto onemocnění.
3. Popsat genetickou podstatu a klinické projevy.
4. Uvést diagnostiku a možnosti léčby.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Tuto práci s názvem Turnerův syndrom jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20. 6. 2022

.....

Daniela Zachrdlová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, laskavý přístup a čas, který mi věnovala a také za cenné rady, které mi poskytla. Velké poděkování patří také mé rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou Turnerova syndromu. Na začátku je popsána historie a prevalence tohoto syndromu. Další část je zaměřena na příčiny Turnerova syndromu, mezi které patří hlavně monozomie chromozomu X a chromozomální mozaika, a klinické projevy Turnerova syndromu jako je nízký vzrůst, porucha pohlavního vývoje a poruchy kardiovaskulárního systému. Závěrečná část se zabývá diagnostikou, jak prenatální, tak i postnatální, a léčbou, která ženám s Turnerovým syndromem pomáhá se začleněním do společnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA

Turnerův syndrom, karyotyp 45,X, chromozom, růstová porucha, porucha pohlavního vývoje, růstový hormon, estrogen

TITLE

Turner syndrome

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the issue of Turner's syndrome. The beginning describes the history and prevalence of this syndrome. The next part focuses on the causes of Turner syndrome, which mainly include X chromosome monosomy and chromosomal mosaicism, and clinical manifestations of Turner syndrome such as short stature, disorder of sex development and cardiovascular disorders. The final part deals with diagnosis, both prenatal and postnatal, and treatment that helps women with Turner syndrome to integrate into society.

Keywords

Turner syndrome, karyotype 45,X, chromosome, growth disorder, disorder of sex development, growth hormone, estrogen

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AFP	α -fetoprotein
BAV	bikuspidální aortální chlopeň (bicuspid aortic valve)
CoA	koarktace aorty
ERT	estrogenová substituční terapie (estrogen replacement therapy)
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FSH	folikulostimulační hormon
GH	růstový hormon (growth hormone)
hCG	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
LH	luteinizační hormon
OE	perorálně podávaný estrogen (oral estrogen)
SHOX	lidský gen (short stature homeobox-containing gene)
TDE	transdermálně podávaný estrogen (transdermal estrogen)
TS	Turnerův syndrom
XIST	RNA na chromozomu X (X inactive specific transcript)

Seznam obrázků

Obrázek 1 – Přehled možných karyotypů Turnerova syndromu	17
Obrázek 2 – Karyotyp pacientky s monozomií X (45,X)	18
Obrázek 3 – Syndrom hypoplastického levého srdce	25
Obrázek 4 – Přehled vybraných kardiovaskulárních defektů u Turnerova syndromu ..	26
Obrázek 5 – Podkovovitá ledvina	27
Obrázek 6 – Hygroma colli cysticum	28
Obrázek 7 – Ruka zdravého člověka (vlevo) a cubitus valgus (vpravo)	29
Obrázek 8 – Strukturní vzorec oxandrolonu	39

Obsah

Úvod.....	12
1 Objevení a historie Turnerova syndromu	13
2 Prevalence.....	15
3 Příčina vzniku Turnerova syndromu.....	16
3.1 Patofyziologie	16
3.2 Cytogenetika	16
3.2.1 Monozomie chromozomu X	17
3.2.2 Chromozomální mozaika.....	18
3.2.3 Izochromozom X	19
3.2.4 Delece krátkých nebo dlouhých ramen chromozomu X.....	20
3.2.5 Ring chromozom.....	21
3.2.6 Přítomnost chromozomu Y	21
4 Klinické projevy Turnerova syndromu.....	23
4.1 Růstová porucha.....	23
4.2 Pohlavní vývoj	23
4.3 Kardiovaskulární systém.....	25
4.4 Uropoetický systém.....	27
4.5 Lymfatický systém.....	27
4.6 Kůže a kožní adnexa	28
4.7 Abnormality kostního systému	29
4.8 Smyslové orgány	30
4.8.1 Oči a zrak	30
4.8.2 Uši, sluch a řeč.....	30
4.9 Autoimunitní onemocnění.....	31
4.9.1 Tyreoiditida.....	31
4.9.2 Celiakie	31

4.9.3	Zánětlivá onemocnění střev	31
5	Diagnostika	32
5.1	Prenatální.....	32
5.2	Postnatální	34
6	Léčba.....	36
6.1	Terapie růstovým hormonem	36
6.2	Oxandrolonová terapie	38
6.3	Estrogenová substituční terapie.....	39
	Závěr	42

Úvod

První zmínka o zdravotní poruše, dnes nazývané Turnerův syndrom, pochází již z 18. století, kdy Giovanni Battista Morgagni popsal u pitvané ženy malou postavu, tvarovou anomálii ledvin a chybějící ovariální tkáň. Svě jméno však syndrom dostal po endokrinologovi jménem Henry Turner, jehož pozorování sice nebylo první, ale poprvé pojednávalo o větší skupině pacientek.

Turnerův syndrom patří mezi klasické syndromy způsobené numerickou chromozomální aberací, mezi něž řadíme například i Downův syndrom, Edwardsův syndrom nebo Klinefelterův syndrom. Tyto syndromy jsou způsobeny převážně trizomií somatického či pohlavního chromozomu, kdežto Turnerův syndrom je zřejmě jedinou kompletní monozomií, kdy je jedinec schopen dlouhodobě přežít. Nejčastěji se vyskytuje jako monozomie celého chromozomu X nebo ve formě částečné monozomie, kdy chybí pouze část chromozomu X, případně v podobě chromozomální mozaiky. Turnerův syndrom postihuje pouze ženské pohlaví a jeho incidence je 1:2 000 až 1:2 500 živě narozených dívek.

Mezi klinické příznaky postihující ženy a dívky s Turnerovým syndromem patří převážně růstová porucha a ovariální selhání způsobující infertilitu. Mezi další příznaky se řadí srdeční vady, porucha sluchu a zraku, kostní abnormality nebo vrozené vady ledvin. Pacientky mají také vyšší riziko výskytu nádorů či autoimunitních chorob.

Turnerův syndrom lze diagnostikovat prenatálně i postnatálně pomocí cytogenetických nebo molekulárně biologických metod.

Dnes již lze díky hormonální terapii normalizovat konečnou výšku žen s Turnerovým syndromem. Pomocí substituční hormonální terapie lze i přes ovariální selhání vyvolat pubertu u dívek a udržet feminizaci žen v dospělosti. V současné době mohou dívky s Turnerovým syndromem díky technikám asistované reprodukce porodit zdravé dítě. U všech žen, které plánují těhotenství, se však doporučuje podstoupit podrobné kardiovaskulární a echokardiografické vyšetření kvůli riziku postižení vrozenými srdečními vadami a následným úmrtím v průběhu těhotenství.

1 Objevení a historie Turnerova syndromu

První zmínka o Turnerově syndromu (TS) se datuje do roku 1786, kdy Giovanni Battista Morgagni, jenž je považován za otce vědeckého pojetí medicíny, popsal ve svém díle pitvu ženy, která měla malou postavu, tvarovou anomálii ledvin a chybějící ovariální tkáň. Jeho nález však zůstal po 150 let zapomenut. V roce 1883 zpochybnil podstatu TS vyskytujícího se pouze u žen Kobylinski, který zveřejnil pozorování kožní řasy na krku mužského pacienta. Roku 1902 popsal Funke 15letou dívku s malou postavou, chybějícími projevy puberty, pterygiem colli, otoky nohou, nízko nasedajícími ušními boltci a takzvaným gotickým patrem. V roce 1928 se Šereševskij setkal s pacientkou s podobnými příznaky. Podle něj je v Rusku tento syndrom nazýván syndrom Šereševskij-Turnerův. Otto Ullrich v Německu roku 1930 popsal u osmileté dívky nízký vzrůst, lymfedém rukou a nohou, kožní řasu na krku, gotické patro, nízko posazené boltce a několik dalších rysů, které jsou v současné době spojovány s TS. V německy mluvících zemích je proto tato porucha označována jako Ullrichův-Turnerův syndrom (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

V roce 1938 vydal Henry Turner, podle nějž byla nemoc pojmenována, studii, kde popsal skupinu sedmi žen, které vykazovaly řadu fyzických změn, charakterizovaných malým vzrůstem, porušeným vývojem gonád, kožní řasou na krku (pterygium colli) a omezenou schopností natáhnout paže v loketních kloubech (cubiti valgi). Mylně se však domníval, že je syndrom spojen také s mentální retardací. Přestože nebyl prvním, co TS popsal, byl prvním, kdo do svého pozorování zahrnul větší počet pacientek a také úplně prvním, kdo začal těmto pacientkám podávat přípravky obsahující estrogeny (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Roku 1944 zjistili Wilkins a Fleishman, že příčinou sexuálního infantilismu jsou tzv. proužkovité gonády. Následoval objev roku 1949, kdy Murray Llwellyn Barr a Ewart George Bertram zjistili, že genetické pohlaví jedince určuje přítomnost nebo nepřítomnost tzv. Barrova tělíska. Toto tělísko je tvořeno druhým (inaktivovaným) chromozomem X. Ženy tedy Barrovo tělísko mají, kdežto mužům chybí. V roce 1954 prokázal Polani nepřítomnost Barrova tělíska u žen s TS, což vedlo k položení základů pro rozpoznání chromozomální aberace jako příčiny TS. Roku 1959 Ford se spolupracovníky rozpoznal, díky objevu cytogenetických technik, chromozomální základ syndromu, kdy zjistil, že pacienti mají 45 chromozomů s jediným chromozomem X

(IBARRA-RAMÍREZ a MARTÍNEZ-DE-VILLARREAL, 2016; SAENGER a BONDY, 2014; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Ford tedy stanovil cytogenetický základ a Ferguson-Smith následně navrhl existenci genů v krátkých ramenech pohlavních chromozomů, které pomohly určit fenotyp TS. Od té doby jsou cytogenetické nálezy u pacientů s touto poruchou spojovány s molekulárními zdroji, což umožňuje lepší porozumění patogenezi tohoto onemocnění (ÁLVAREZ-NAVA a LANES, 2018).

První společnost Turnerova syndromu byla založena v roce 1981 v Torontu. Tato společnost měla za úkol rozšířit informace o tomto onemocnění mezi ženami s TS, jejich rodinami i mezi lékařskou veřejností. V roce 1989 byl založen první český Klub dívek a žen s Turnerovým syndromem (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Úspěšný pokus otěhotnění ženy s TS a ovariální dysgenezí se pomocí *in vitro* fertilizace s využitím darovaného oocyty uskutečnil v roce 1985. Léčba rekombinantním růstovým hormonem se v České republice začala využívat roku 1992 (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

2 Prevalence

Turnerův syndrom se vyskytuje u 1 z 2 500 živě narozených dívek. Jedná se o jedinou genetickou poruchu, u které je absence celého chromozomu slučitelná se životem. Monozomie X se vyskytuje přibližně v 50 % případů, 25–30 % případů je způsobeno strukturálními změnami na chromozomu X, jako je izochromozom dlouhého raménka, delece krátkých nebo dlouhých ramének chromozomu či ring chromozom. Většina ostatních diagnostikovaných případů má chromozomální mozaiku s jednou nebo více dalšími buněčnými liniemi (LEONE a kol., 2020).

Výskyt TS na základě prenatalního vyšetření činí 50 případů na 100 000 živě narozených žen. Zdá se, že prevalence případů TS, který byl diagnostikován postnatálně v kohortách nedávných narození, klesá. To lze částečně vysvětlit tím, že ne všechny živě narozené děti trpící TS byly dosud diagnostikovány. Je třeba také zmínit, že některé případy nalezené prenatalně a následně potracené snižují postnatální prevalenci (GRAVHOLT a kol., 1996).

Míra spontánních potratů v prvním trimestru se odhaduje na 99 %. Pokud nedojde k samovolnému potratu, je 75 % všech těhotenství s diagnostikovaným TS legálně ukončeno. Věk matky podle studií není rizikovým faktorem pro porod dítěte s TS. Turnerův syndrom je v 85 % případů mateřského původu, což vylučuje možnost meiotické chyby u starších matek. Studie o spontánních potratech naopak prokázaly, že u mladších matek dochází častěji k spontánnímu potratu plodu s TS (45,X). Několik zpráv naznačilo spojitost mezi strukturálními abnormalitami v karyotypech spermií a věkem otce. Spekuluje se, že by to mohlo být podnětem pro zjevný vzestup prenatalně diagnostikovaného TS (LEONE a kol., 2020; GRAVHOLT a kol., 1996).

Výsledky výzkumů týkajících se diagnostiky TS mohou být ovlivněny dvěma mechanismy. Jedna z možností je, že zvýšená informovanost mezi klinickými lékaři a zavedení prenatalních vyšetření zvyšují pravděpodobnost odhalení dítěte nebo plodu s TS. Druhou možností je, že specifčnost prenatalních vyšetření není dokonalá, což vede k falešně pozitivním diagnózám (GRAVHOLT a kol., 1996).

3 Příčina vzniku Turnerova syndromu

3.1 Patofyziologie

Turnerův syndrom není dědičné onemocnění. Nejčastější příčinou TS je monozomie chromozomu X, což je náhodná chromozomální abnormalita vznikající během tvorby reprodukčních buněk u rodiče dané osoby. Tato chyba v buněčném dělení se nazývá nondisjunkce. Nondisjunkce vzniká v důsledku selhání separace pohlavních chromatid během meiózy v rodičovské gametě nebo v časných embryonálních děleních a může způsobit vznik reprodukčních buněk s abnormálním počtem chromozomů. Příkladem může být ztráta pohlavního chromozomu z vajíčka či spermie. V případě, že atypická pohlavní buňka přispívá ke genetické výbavě dítěte, bude každá jeho buňka mít pouze jeden chromozom X. Druhý chromozom, ať už chromozom X od matky nebo chromozom Y od otce, bude chybět (SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021).

Mozaicismus TS taktéž není geneticky dědičný stav. Dochází k němu v důsledku náhodné události ve fázi buněčného dělení v časném vývoji postiženého plodu. Výsledkem tohoto jevu je, že některé lidské buňky mají normálně dva pohlavní chromozomy, zatímco jiné buňky mají pouze jednu kopii chromozomu X (SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021).

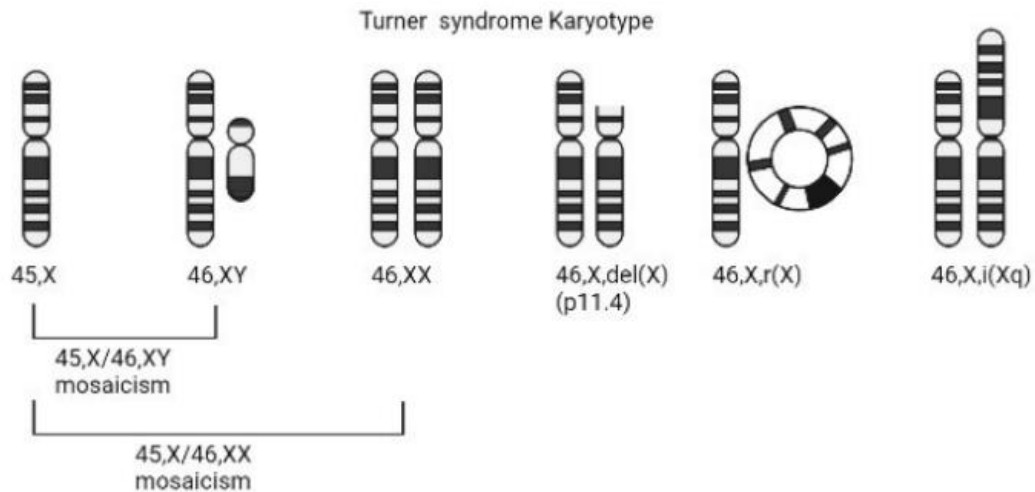
Případné jiné abnormality pohlavních chromozomů jako je izochromozom ramene Xp nebo Xq, ring chromozom X nebo přítomnost buněčné linie obsahující chromozom Y jsou možné u žen s mozaikou (SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021; HUANG a kol., 2021).

Výskyt TS může vycházet také z částečné delece chromozomu X, tento jev je dědičný, a tedy může přecházet z jedné generace na druhou (SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021).

3.2 Cytogenetika

Turnerův syndrom je ve více než 50 % případů způsoben monozomií chromozomu X, tedy karyotypem 45,X, což je nejběžnější karyotyp a zároveň karyotyp spojen s nejvíce abnormálním fenotypem. Dalších 20–40 % případů je způsobeno mozaikou buněčné linie 45,X s jinou buněčnou linií jako je 46,XX nebo 46,XY, případně jiným přeuspořádání pohlavního chromozomu. Zbývající procenta případů jsou způsobena přítomností abnormálního chromozomu X, kam řadíme izochromozom X, nejčastější je

izochromozom dlouhého ramene, ring chromozom či delecí chromozomu X na krátkém i dlouhém rameni. Možná je také přítomnost abnormálního chromozomu Y. Přehled karyotypů lze vidět na příloženém obrázku 1 (ELSHEIKH a kol., 2002; IBARRA-RAMÍREZ a MARTÍNEZ-DE-VILLARREAL, 2016).



Obrázek 1 – Přehled možných karyotypů Turnerova syndromu. Ideogramy zleva doprava představují: monozomii X, mozaiku, delecí krátkého ramene X, prstencový chromozom X a izochromozom X. Mozaicismus 45,X/46,XY může zahrnovat také strukturně abnormální chromozom Y (HUANG a kol., 2021)

3.2.1 Monozomie chromozomu X

Monozomie chromozomu X se vyskytuje ve více než 50 % případu TS. Nejčastější příčinou ztráty pohlavního chromozomu je nondisjunkce během gametogeneze, která přispívá k tvorbě zygot monozomických pro X nebo Y chromozom. V asi 80 % případů je X chromozom mateřského původu, což znamená, že k nondisjunkci v meióze dochází převážně u otce (BONDY a CHENG, 2009; HASSOLD a kol., 1988).

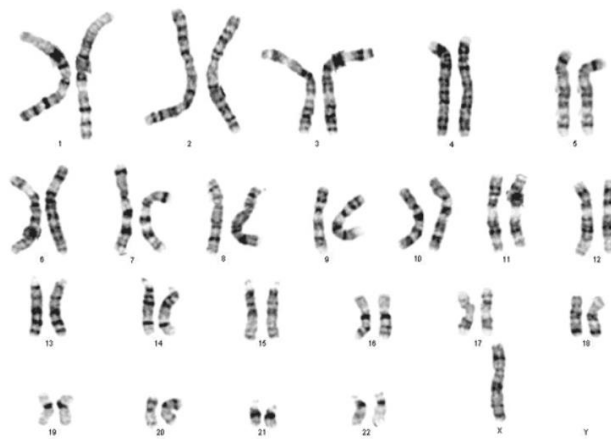
Monozomie TS vzniká buď fertilizací nullizomického vajíčka normální spermií nesoucí jeden chromozom X, nebo fertilizací normálního vajíčka, které je oplodněno nullizomickou spermií. Jestliže nullizomické vajíčko, které nenese žádný chromozom X, je oplodněno spermií, která nese chromozom X, bude zygota karyotypu 45,X a dojde tak k vývoji plodu s TS. Druhou možností je, že vajíčko nese jeden chromozom X a je oplodněno nullizomickou spermií, která nemá žádný pohlavní chromozom. V tomto případě bude zygota také typu 45,X (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

K meiotické nondisjunkci dochází během anafáze I. nebo II. meiotického dělení. Jestliže dojde k nondisjunkci pohlavních chromozomů během I. meiotického dělení pohlavních buněk, tak v jednom gametocyту budou oba pohlavní chromozomy

a v druhém nebude přítomen žádný pohlavní chromozom. V následujícím II. meiotickém dělení jsou v polovině gamet přítomny dva pohlavní chromozomy a další dvě buňky jsou nullizomické, tzn., že neobsahují žádný pohlavní chromozom. Takto vzniklé gamety jsou tedy všechny abnormální. Nondisjunkce mitotická vzniká po normálním oplodnění a formaci zygot v průběhu anafáze. Tyto pozdní formy nondisjunkce vedou většinou k vytvoření strukturální aberace chromozomu X nebo k vytvoření chromozomální mozaiky (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Klinickými příznaky monozomie jsou v podstatě všechny fenotypové projevy TS jako je malý vzrůst, ovariální nedostatečnost, defekt kardiovaskulárního a lymfatického vývoje nebo jejich kombinace. Asi 50 % žen s monozomií X má reziduální kardiovaskulární onemocnění včetně hypertenze a případných defektů aortálního oblouku a chlopně, které jsou hlavní příčinou předčasné mortality u TS (BONDY a CHENG, 2009).

Monozomie na geny chudého chromozomu Y není slučitelná se životem, zatímco embrya s jediným chromozomem X jsou životaschopná pro raná stadia vývoje a malé procento lidí s touto monozomií přežije až do dospělosti. Karyotyp pacientky s monozomií 45,X lze vidět na přiloženém obrázku 2 (BONDY a CHENG, 2009).



Obrázek 2 – Karyotyp pacientky s monozomií X (45,X) (PIŠTOROVÁ, 2012)

3.2.2 Chromozomální mozaika

Přestože je klasický TS popisován jako monozomie chromozomu X s karyotypem 45,X, až 40 % případů TS má mozaikový vzor s druhou buněčnou linií. Jedná se o chromozomální mozaiky 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XY, 45,X/47,XYY, které zahrnují jak buněčnou linii s normálním karyotypem, tak patologickou cytogenetickou strukturu (GÜRSOY a ERÇAL, 2017).

Nejčastější formou mozaiky, vyskytující se v 15 % případů, je 45,X/46,XX. Tato mozaika vzniká ztrátou jednoho z pohlavních chromozomů v průběhu anafáze. Výsledkem je jedna normální dceřiná buňka 46,XX a druhá abnormální dceřiná buňka 45,X. Výsledný karyotyp je tedy 45,X/46,XX. Čím vyšší je procentuální zastoupení linie buněk s normálním karyotypem 46,XX, tím jsou fenotypové projevy syndromu mírnější. U těchto pacientek se objevuje spíše normální fenotyp než typické vlastnosti pro TS. Spontánní menstruace se vyskytuje až u 20 % žen s touto mozaikou, zatímco u žen s 45,X se spontánní menstruace vyskytuje pouze asi u 3 % případů. Tyto ženy bývají vyšší a mají nižší pravděpodobnost přítomnosti somatické anomálie. U žen s mozaikou 45,X/46,XX lze pozorovat i psychické poruchy, zvláště pak schizofrenii (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Další často se vyskytující formou mozaiky je mozaika 45,X/46,XY vyskytující se v 5–10 % případů. Tato chromozomální mozaika vzniká ztrátou Y chromozomu při mitóze v průběhu anafáze. Klinické rysy této chromozomální mozaiky jsou variabilní. U pacientů se může vyskytovat typický fenotyp TS, střední maskulinizace, mužský pseudohermafroditismus a smíšená gonadální dysgeneze, která může být transformována do maligní formy. Nicméně také pacientky s normálním ženským fenotypem mohou mít buněčnou linii 46,XY. Proto by měly být pacientky důkladně sledovány kvůli riziku vzniku nádoru ze zárodečných buněk (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Velmi vzácným karyotypem TS je 45,X/47,XXX. Tento karyotyp se vyskytuje asi u 3–4 % případů TS. Vzniká nondisjunkcí v průběhu anafáze, kdy do jedné buňky putuje pouze jeden chromozom a druhá dceřiná buňka dostane o jeden chromozom X víc. U pacientek je obvykle mírnější fenotyp a charakteristické znaky TS nemusí být tolik vidět. Můžeme však pozorovat selhání vaječnicků. Spontánní menarche a plodnost jsou u těchto pacientů s karyotypem 45,X/47,XXX častější než u pacientů s monozomií (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

3.2.3 Izochromozom X

Izochromozom X se vyskytuje v 15–18 % případů TS a je nejčastější strukturální chromozomální aberací způsobující TS. Izochromozomy vznikají v průběhu anafáze II. meiotického dělení nesprávným horizontálním dělením centromery. Při tomto patologickém rozdělení tvoří chromozom X buď dvě kopie krátkých ramének, nebo dvě

kopie dlouhých ramének spojených v centromere. Nejčastěji se však vytvoří izochromozom dlouhých ramének 46,X,i(Xq), krátká raménka jsou v tomto případě ztracena. Vzniklý izochromozom X je delší než normální chromozom X a je označován i(Xq). Karyotyp 46,X,i(Xp) je velmi vzácný, jedná se o karyotyp s izochromozomem z krátkých ramen chromozomu X, kdy naopak nejsou přítomna dlouhá raménka. Vzniklý izochromozom X je kratší než normální chromozom X a je označován i(Xp) (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; WOLFF a kol., 1996).

U pacientů s 46,X,i(Xq) karyotypem je častěji přítomen malý vzrůst, zatímco u méně častého karyotypu 46,X,i(Xp) je pravděpodobnější gonadální dysfunkce. Navíc se u žen s izochromozomem X vyskytuje zvýšené riziko rozvoje autoimunitního onemocnění štítné žlázy. Výskyt tohoto onemocnění u TS stoupá s vyšším věkem (GÜRSOY a ERÇAL, 2017).

3.2.4 Delece krátkých nebo dlouhých ramen chromozomu X

Delece Xp, tedy delece krátkého raménka, karyotyp 46,X,del(Xp), se vyskytuje přibližně u 2 % pacientů s TS. Ještě vzácnější je delece dlouhého raménka chromozomu X, tedy karyotyp 46,X,del(Xq). V případě pacientů s delecí větší části krátkých ramének chromozomu X jsou charakteristické typické projevy TS jako je nízký vzrůst nebo porucha pohlavních žláz. Kromě těchto projevů je fenotyp pacienta variabilní v rozsahu částečných delecí. Nižší vlasová hranice pacientek byla popsána u zlomu v oblasti Xp22.31. Kongenitální edémy a kostní abnormality jako je krátký krk či gotické patro byly popsány u pacientek, jež měly zlom v oblasti Xp22.3. Pacientky se zlomem, který se vyskytoval distálně od Xp11, neměly žádné kardiovaskulární problémy. Naopak pokud se zlom vyskytoval proximálně od Xp11, případně přímo v něm, pacientky kardiovaskulární problémy měly. Renální problémy byly zjištěny u zlomu proximálně od Xp22.3. Nadměrné névy se vyskytly u pacientek se zlomem proximálně od Xp22 a výskyt onemocnění autoimunitního původu byl vázán na zlom proximálně od Xp11.4 (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; JAMES a kol., 1998).

U pacientů s delecí části dlouhého raménka nemusí být růstová porucha vůbec přítomna a ostatní klinické projevy bývají méně nápadné. Cytogenetické studie ukázaly, že oblast mezi Xq13 a Xq28 je důležitá pro normální funkce vaječnicků. Oblast Xq13-q21 je definována jako kritická oblast 1 (CR1) – delece této oblasti bývají sluchové

s normální menstruací a plodností. Případné delece CR2 na Xq23-q28 mívají za následek předčasné ovariální selhání (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; GÜRSOY a ERÇAL, 2017).

3.2.5 Ring chromozom

Ring chromozom neboli kruhový chromozom s karyotypem 46,X,r(X) se vyskytuje přibližně v 6 % případů TS. Vzniká zlomením a následnou ztrátou zlomených koncových částí krátkých i dlouhých ramen chromozomu X. Nakonec dojde ke spojení přerušovaných konců chromozomu do kruhu (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; GUILHERME, 2011).

Fenotyp žen s ring chromozomem je velmi variabilní, závažnost fenotypového projevu podléhá zejména velikosti ring chromozomu v závislosti na rozsahu delece krátkých a dlouhých ramének (čím menší ring chromozom, tím těžší forma projevu). Kromě typických nálezů TS se u žen s ring chromozomem, častěji než u ostatních pacientek s TS, vyskytují mentální retardace, poruchy učení a poruchy autistického spektra spojené se strukturní abnormalitou mozku. Fenotypové projevy TS u malých ring chromozomů jsou výraznější díky ztrátě regulačního XIST genu (X inactive specific transcript). Při mozaikovém 45,X/46,X,r(X) výskytu ring chromozomu bez XIST exprese se kromě již zmíněných poruch mohou vyskytovat také anomálie končetin či abnormální pigmentace. Kvůli této ztrátě XIST genu nejsou ring chromozomy schopny podstoupit transkripční inaktivaci a některé geny jsou transkribovány ve vyšším množství, než je normální. (GÜRSOY a ERÇAL, 2017; MIGEON a kol., 1993).

3.2.6 Přítomnost chromozomu Y

Muži s TS se nevyskytují, jelikož život bez chromozomu X není možný. Pokud by u mužů došlo ke ztrátě pohlavního chromozomu X, vznikl by karyotyp 45,Y, lidský zárodek by se nemohl dále vyvíjet a došlo by k potratu plodu (KOŠŇAROVÁ, 2020).

U žen s TS se může vyskytnout mužský pohlavní chromozom Y. Jedná se zejména o chromozomální mozaiku s karyotypem 45,X/46XY, kdy jde o smíšenou gonadální dysgenezi, žlázy tak obsahují dysgenetickou ovariální případně i testikulární tkáň. Může se také objevit syndrom čisté gonadální dysgeneze s karyotypem 46,XY, ten se nepovažuje za TS v pravém slova smyslu, jelikož nemá typickou symptomatologii TS. Chromozom Y se nemusí vyskytovat pouze v celku, může být přítomna pouze jeho část například v podobě chromozomálního markeru, jenž může být translokován na jiný chromozom (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Ženy, které mají chromozom Y v karyotypu, bývají vyšší a mají méně výrazné dysmorfické rysy TS. U některých žen lze pozorovat výraznější ochlupení či nápadnější muskularitu. Přítomnost materiálu chromozomu Y u pacientů s patologicky vyvinutými gonádami zvyšuje riziko gonadálních nádorů zejména v období puberty, jedná se především o gonadoblastom (OLIVEIRA a kol., 2009; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

4 Klinické projevy Turnerova syndromu

4.1 Růstová porucha

Malý vzrůst je i přes značnou fenotypovou variabilitu nejčastěji se vyskytujícím příznakem TS. Růstová porucha je přítomna u všech žen s monozomií chromozomu X a až u 96 % žen s mozaikou nebo strukturní abnormalitou chromozomu X. Nízký vzrůst je tedy často prvním a mnohdy i jediným příznakem vedoucím k diagnóze TS. Porucha růstu začíná již intrauterinně, což vede ke ztrátě 3 cm porodní tělesné délky a 540 g porodní tělesné hmotnosti. K dalšímu zhoršení růstu dochází během prvních dvou let života. Následně je zpomalení růstu čím dál tím nápadnější a k největšímu opoždění růstu dochází při nástupu pubertálního zrání. Konečná výška dospělých žen s TS se pohybuje mezi 143–147 cm, což je o 20 cm méně než u běžné ženské populace. Včasným zavedením vhodné léčby lze dosáhnout průměrného nárůstu konečné výšky až o 10 cm (ELSHEIKH a kol., 2002; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Příčina růstového selhání není v současnosti zcela známa. Předpokládá se, že jde o komplexní poruchu, na níž se podílí více faktorů. Růst je totiž kromě genetiky ovlivněn také působením endogenních a exogenních faktorů. Geny zodpovědné za malý vzrůst byly lokalizovány v distální části krátkého ramene chromozomů X (Xp11–22) a Y (Yp11). U těchto pseudoautozomálních oblastí bylo prokázáno, že unikají inaktivaci X. Růstová porucha je však často spojována převážně s absencí genu SHOX (short stature homeobox-containing gene) (ELSHEIKH a kol., 2002; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Objev genu SHOX v pseudoautozomální oblasti PAR 1 (Xp22.3) obou pohlavních chromozomů a jeho role v růstu kostí významně přispěl k pochopení příčiny malého vzrůstu u TS. Za výškový deficit u pacientek s TS může především haploinsuficience genu SHOX, kdy ženy zdědí pouze jednu kopii genu SHOX. Defekty genu SHOX však nejsou jediným důvodem nízkého vzrůstu. K růstové poruše mohou přispět také jiné faktory jako jsou geny určující výšku, aneuploidie, chromozomová nerovnováha, selhání vaječníků a opožděná puberta. Mezi významné faktory ovlivňující konečnou výšku žen s TS patří také výška rodičů (OLIVEIRA a ALVES, 2011).

4.2 Pohlavní vývoj

Druhým nejčastěji se vyskytujícím příznakem TS, který provází téměř všechny pacientky, je hypergonadotropní hypogonadismus, tedy zvýšená hladina gonadotropinů v důsledku nedostatečné ovariální hormonální produkce. Hypergonadotropní

hypogonadismus vede k primární nebo sekundární amenoree a následně k neplodnosti žen s TS (GRAVHOLT a kol., 2019).

U dívek s TS se gonády normálně diferencují až do třetího měsíce těhotenství. Následně dochází k zrychlené degeneraci a úbytku oocytů z vaječníků, během několika prvních měsíců či let života, v důsledku nepřítomnosti části nebo celého chromozomu X. Tyto vaječníky bez oocytů ustupují do „proužku“ vazivové tkáně neschopné produkce estrogenu, což vede k neplodnosti a absenci pubertálního vývoje. Životaschopné oocyty jsou totiž důležité pro spuštění vývoje folikulů a produkci estrogenu, která je spojena se spontánní pubertou a případným dosažením přirozeného těhotenství. Přestože si malé procento žen s TS zachová dostatek životaschopných oocytů, u většiny z nich stejně dojde kolem věku 30 let k předčasnému selhání vaječníků (BONDY a CHENG, 2009; ELSHEIKH a kol., 2002).

Výskyt spontánní puberty a menarché u žen s TS je vysoce závislý na karyotypu. Zatímco u žen s monozomií chromozomu X je výskyt spontánní puberty a menarche 8 %, u žen se strukturální abnormalitou chromozomu X je to 10 % a u žen s mozaikou je frekvence výskytu až 47 % díky částečně zachované normální ovariální tkáni (ELSHEIKH a kol., 2002; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

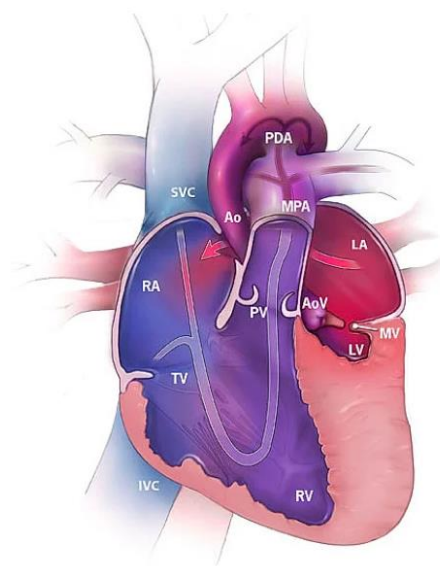
Spontánní vývoj prsů během normálního nástupu puberty je přítomen u 20–30 % dívek s TS, kdy je zachována alespoň částečná sekrece estrogenů dostačující k počátečnímu vývoji prsních žláz. U ostatních dívek je zvětšení prsou nepatrné nebo jsou prsa nedokonale vyvinutá. Příčinou je nejspíše intrauterinně vzniklé rozšíření hrudníku, které vzniklo abnormálním utvářením lymfatického systému (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; GRAVHOLT a kol., 2019).

Hormonální substituční terapie estrogenem a gestagenem je tedy pro ženy s TS nezbytná k dosažení správného vývoje ženských pohlavních znaků, normální velikosti dělohy a maximální kostní hmoty (GRAVHOLT a kol., 2019).

U pár procent žen s TS je možné spontánní těhotenství, díky zachování ovariálních funkcí. Většina těchto těhotenství se vyskytuje u žen s mozaikou. Přestože přirozeně otěhotní, až 40 % těhotenství končí spontánním potratem nebo perinatální smrtí. Pokud plod přežije až do porodu, je u něj 37% riziko chromozomálních abnormalit (ELSHEIKH a kol., 2002).

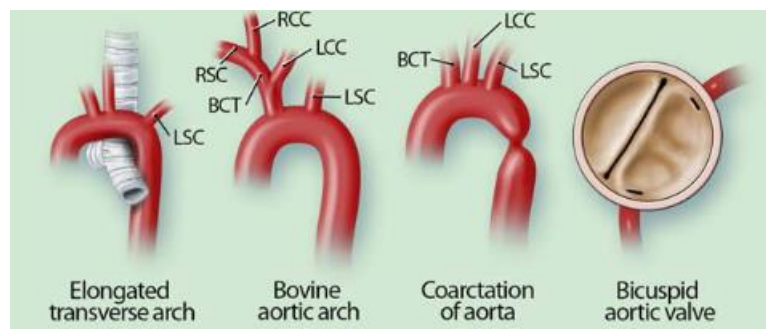
4.3 Kardiovaskulární systém

Vrozené srdeční vady postihující zejména levé srdce a aortu se vyskytují v 25–50 % případů TS a jde o jednu z nejčastějších příčin úmrtí pacientek s TS. Jedná se hlavně o syndrom hypoplastického levého srdce (obrázek 3), kdy levá komora není schopna zajišťovat srdeční výdej, jelikož je malá a nefunkční kvůli nedostatečně vyvinuté struktuře levého srdce. Pravá komora tak zajišťuje jak plicní, tak systémovou cirkulaci. Převážně kvůli této srdeční vadě dochází v mnoha případech k úmrtí již v prenatálním období. Plody, které mají méně závažné kardiovaskulární defekty, často přežívají až do porodu (HUANG a kol., 2021; MARIN a kol., 2015).



Obrázek 3 – Syndrom hypoplastického levého srdce (GESUNDHEIT.GV.AT.)

Jelikož je spektrum vrozených kardiovaskulárních anomálií široké a postihuje zejména levostranné srdeční oddíly jako je aortální chlopeč a aorta, nejčastějšími kardiovaskulárními defekty u pacientek s TS, které přežily porod, jsou bikuspidální aortální chlopeč (BAV), koarktace aorty (CoA) a dilatace aorty spojená s aortální disekcí. Mezi méně známé anatomické anomálie, spojené se srdeční vadou, patří také vyšší výskyt částečného anomálního návratu plicních žil, bovinního oblouku aorty a elongace transverzálního aortálního oblouku. Přehled některých kardiovaskulárních defektů lze vidět na příloženém obrázku 4 (MARIN a kol., 2015; KLÁSKOVÁ a kol., 2012).



Obrázek 4 – Přehled vybraných kardiovaskulárních defektů u Turnerova syndromu. Obrázky zleva doprava představují elongaci transverzálního oblouku, bovinní oblouk aorty, koarktaci aorty a bikuspidální aortální chlopeň (GRANGER a kol., 2016)

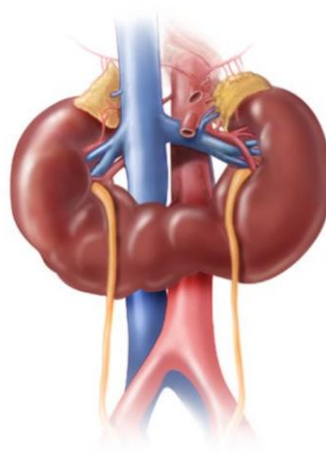
BAV se řadí mezi nejčastější vrozená kardiovaskulární onemocnění, vyskytují se totiž až u 30 % pacientek s TS oproti běžné populaci, kde se BAV vyskytuje maximálně ve 2 %. K BAV dochází, pokud se dva z cípů aortální chlopně neoddělí během embryogeneze. V mládí je BAV klinicky neměnná, s rostoucím věkem však začíná rychleji degenerovat a kalcifikovat, čímž se zvyšuje pravděpodobnost morbidity. Navíc jsou pacienti s BAV vystaveni zvýšenému riziku CoA, což je abnormální zúžení aortálního oblouku, a dilatace aorty, kdy dochází k rozšíření aortálního průměru. Výskyt dilatace aorty je uváděn až u 32–42 % žen s TS. K dilataci aorty dochází izolovaně, avšak nejčastěji je výskyt spojován právě s BAV nebo CoA, která postihuje přibližně 12 % žen s TS a může se také vyskytovat i samostatně. Disekce aorty je náhlá cévní příhoda, při které dochází k natržení stěny aorty. Je vždy spojována s dilatací aorty a vyskytuje se u žen s TS ve výrazně nižším věku, než je výskyt v normální populaci. Částečný anomální plicní venózní návrat je nejčastější venózní anomálie vyskytující se u až 13 % žen s TS a může vést k pravostranným srdečním selháním nebo plicním hypertenzím (MARIN a kol., 2015; HUANG a kol., 2021; KLÁSKOVÁ a kol., 2012).

Příčina vzniku vrozených srdečních vad není dosud zcela jasná. Vývojové srdeční vady jsou nejčastěji pozorovány u pacientek s TS s karyotypem 45,X. Vysoký výskyt kardiovaskulárních defektů je také u žen s TS, kterým chybí pouze krátké raménko chromozomu X, což pravděpodobně znamená, že haploinsuficience pro geny Xp přispívá k abnormálnímu vývoji aortální chlopně a oblouku aorty. Tato teorie koreluje s Clarkovou hypotézou z roku 1984, podle které je vznik vrozených vad srdečních u TS způsoben pozdním vývojem nebo zcela chybějící drenáží mezi hrudním mízovodem a jugulárními a podklíčkovými vénami (MARIN a kol., 2015; KLÁSKOVÁ a kol., 2012).

Při prenatalním podezření na TS by měl být proveden fetální echokardiogram. V případě pacientů s TS by měl být proveden translokální echokardiogram k vyloučení vrozené srdeční vady. Doporučuje se celoživotní sledování kardiogramem, včetně nových metod jako je magnetická rezonance srdce a velkých cév, která umožňuje zobrazení hrudní aorty a stanovení morfologie aortální chlopně u dívek, u nichž nejde spolehlivě provést echokardiografické vyšetření zejména kvůli neobvyklé morfologii hrudního koše (HUANG a kol., 2021; KLÁSKOVÁ a kol., 2012).

4.4 Uropoetický systém

Renální anomálie jsou přítomny u 30–40 % žen s TS. Nejčastější strukturální renální anomálií je podkovovitá ledvina (obrázek 5) vyskytující se u 7–20 % žen s TS. Mezi další anomálie patří zdvojený sběrný systém, chybějící ledvina, rotační a polohové renální abnormality nebo ureteropelvicá obstrukce. Zatímco strukturální malformace se vyskytují častěji u monozomie 45,X, malformace sběrného systému se častěji vyskytují u pacientek s monozomií (GRANGER a kol., 2016; ELSHEIKH a kol., 2002; GONZALEZ a WITCHEL, 2012).

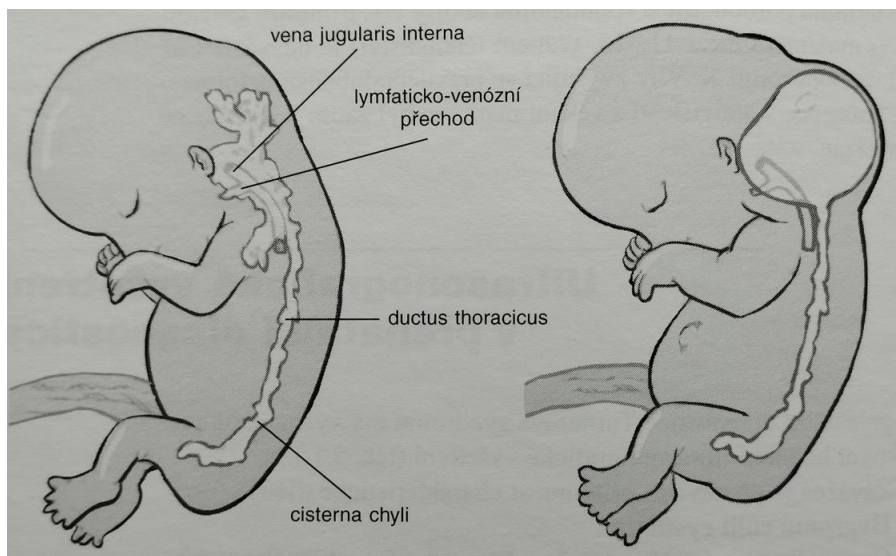


Obrázek 5 – Podkovovitá ledvina (ŠNAJDR, 2012)

4.5 Lymfatický systém

Abnormální vývoj lymfatického systému a porucha jeho komunikace s cévním řečištěm se podílí na vzniku typických projevů TS. Některé projevy se objevují již v období embryogeneze, kdy úplně chybí drenáž, odvádějící lymfu do venózního systému, mezi hrudním mízovodem a jugulárními a podklíčkovými vénami nebo dochází k jejímu pozdnímu vývoji. Lymfa hromadí se v intersticiálních prostorech rozšiřuje mízní systém v zadních a bočních oblastech krku a vytváří tzv. hygroma colli cysticum (obrázek 6), což je hlavní symptom TS v prenatalní diagnostice. Doprovázet jej může

generalizovaný lymfedém, jež vyvolává spontánní potrat až u 99 % plodů s karyotypem 45,X, vznikající v důsledku hypoplazie nebo nepřítomnosti periferních lymfatických cév (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).



Obrázek 6 – Hygroma colli cysticum (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003)

Mezi postnatální projevy, v důsledku abnormálního vývoje lymfatického systému *in utero*, se řadí široký krk s kožními řasami, nízká vlasová hranice, abnormální tvar a posazení ušních boltců, štítový tvar hrudníku, dysplazie nehtů nebo také lymfedém nártu, hřbetu rukou a zevního genitálu. Lymfedémy končetin, přítomny u více jak 60 % kojenců, mizí většinou do 2 let věku, avšak rozšíření lymfatických cest přetrvává, což může mít za následek otoky dolních končetin v jakémkoliv pozdějším věku. Uvedené příznaky jsou typické zejména pro dívky s delecí krátkého raménka chromozomu X. Předpokládá se, že se lymfogenní gen nachází v chromozomálních oblastech Xp11.4, avšak tento předpoklad nebyl dosud vědecky potvrzen (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; ATTON a kol., 2015).

4.6 Kůže a kožní adnexa

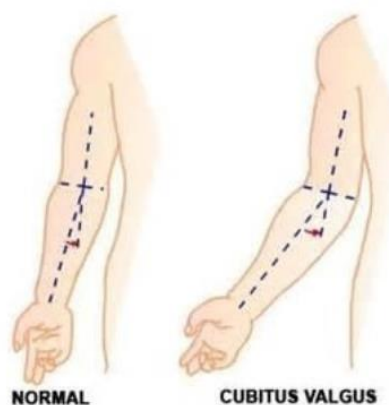
Zvýšený výskyt pigmentových névů se objevuje až u 75 % žen s TS. Průměrné névy bývají klinicky malé, cca 1–5 cm, a mají benigní vzhled. Zatímco u běžné populace je průměr 20–40 névů na osobu, u žen s TS je to až 115 névů na osobu. Stejně jako v běžné populaci se počet névů zvyšuje s věkem, avšak na rozdíl od pigmentových névů vyvíjejících se v běžné populaci, není vystavení slunci hlavním faktorem pro růst névů u TS. I přes zvýšený počet névů, což by se mohlo jevit jako výrazný rizikový faktor pro

melanom, je výskyt melanomu u TS výrazně snížen (LOWENSTEIN a kol., 2004; ELSHEIKH a kol., 2002; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

Dalším příznakem TS je také ohraničená ztráta pigmentu, tzv. vitiligo, která je pravděpodobně autoimunního původu, seboroická dermatitida, kdy dochází k nadměrné produkci kožního mazu, a sušší kůže na tvářích, stehnech a zevních stranách paží. Rány pacientek s TS se většinou hojí keloidní jizvou (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

4.7 Abnormality kostního systému

TS doprovázejí časté kostní změny. Celkovým důsledkem kostních abnormalit je dysproporcionální růst, abnormality epifyzy, opožděné kostní zrání, odchylky ve struktuře kostní matrix připomínající osteoporózu, a odchylky v mineralizaci skeletu. Výskyt kostních projevů je stejně jako u ostatních příznaků variabilní. Mezi nejčastější projevy patří malý vzrůst, zkrácení distálních segmentů končetin, hypoplastická dolní čelist, cubitus valgus (obrázek 7), krátký krk, zkrácené metakarpy a gotické patro. Za většinu kostních abnormalit může mutace genu SHOX. Gen je exprimován hlavně v distálních částech dlouhých kostí a zápěstních kůstkách, což zřejmě vysvětluje výskyt typického postavení loktů, holenních kostí a zkrácení a zakřivení předloktí. S jeho delecí zřejmě souvisí také odlišný tvar sluchových kůstek a zevního zvukovodu (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).



Obrázek 7 – Ruka zdravého člověka (vlevo) a cubitus valgus (vpravo) (PHYSIOTHERAPY CLINIC, 2021)

Nízká minerální denzita je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin. Křehkost kostí může být způsobena abnormalitami chromozomu X, avšak deficit estrogenů, ke kterému dochází během vývojového období dívek s TS, může také výrazně přispívat ke sníženému nárůstu kostní hmoty. Podle provedených studií je riziko zlomenin u žen s TS až dvakrát vyšší, než je tomu v běžné populaci. Ke zlomeninám dochází zejména v oblasti předloktí,

záprstních kostí a krčku stehenní kosti. Studie také prokázaly sníženou hladinu vitamínu D v séru pacientek s TS, což může výrazně přispět ke snížení minerální hustoty kostí. Mimo to byl také popsán vztah mezi velikostí a hustotou kostí s úrovní fyzické aktivity. Aktivní životní styl s dostatkem pohybu a suplementací vitamínu D by tedy mohl mít pozitivní vliv na udržení zdraví kostí u TS (FAIENZA a kol., 2016).

4.8 Smyslové orgány

4.8.1 Oči a zrak

Problém s očima má až 63 % žen s TS. Nejčastější abnormalitou je strabismus, který se vyskytuje až u třetiny žen s TS. Další často se vyskytující oční abnormalitou je ptóza víček, kterou můžeme pozorovat až u 16–29 % žen s TS. Ptózu víček je nutno chirurgicky upravit, neboť může narušovat zrak. Dalšími vadami se zvýšenou frekvencí výskytu jsou amblyopie, hypermetropie, myopie. Barvoslepost, která se vyskytuje až u 10 % pacientek, je pseudoautozomálně recesivně dědičným znakem vázaným na dlouhé raménko X chromozomu. Drobné odchylky, mezi něž řadíme například epikantus neboli kožní řasu, která překrývá vnitřní koutek oka, nebo neobvyklé utváření očních štěrbin, jsou funkčně nevýznamné (ELSHEIKH a kol., 2002; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

4.8.2 Uši, sluch a řeč

Choroby sluchového aparátu postihují 50–70 % pacientek s TS, 60–75 % z nich prodělává již ve velmi nízkém věku opakované záněty středního ucha. Příčinou bývá zkrácení Eustachovy trubice, která je spojena se středoušní dutinou a nosohltanem. Abnormální anatomické poměry postihují i měkké a tvrdé patro, které bývá nápadně vysoké (tzv. gotické patro). Tyto abnormální anatomické poměry vedou často k opakovaným zánětům středouší, hltanu nebo párových mandlí (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

V důsledku anomálního utváření sluchových kůstek bývá u dětí typická nedoslýchavost převodního typu, kdy nedochází k dostatečnému šíření zvuku ze zevního ucha do ucha vnitřního. U starších dívek se často připojuje nedoslýchavost sensorineurálního typu, která se s věkem zhoršuje. Je zapříčiněna postupnou dysfunkcí kochleárního aparátu s defektem, který postihuje vlasové buňky Cortiho aparátu. Až 27 % pacientek s TS potřebuje naslouchátko. U dětí může mít porucha sluchu negativní vliv na vývoj řeči a verbální komunikaci. Porucha sluchu by tak měla být rozpoznána brzy a léčena. Při nedůsledné léčbě může dojít k poškození středního ucha s následnou trvalou

poruchou sluchu. Pokud je však léčba zahájena včas, je možné výskyt trvalé poruchy sluchu významně snížit. Již dříve zmíněné gotické patro může bránit proudění vzduchu v nose nebo deformovat místa, která jsou důležitá pro hlasovou rezonanci a vést tak k huhňavému nebo nepřiměřeně vysokému hlasu. Často se vyskytující dysplazie ušních boltců u pacientek s TS je pouze kosmetickým problémem (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; RANKE a SAENGER, 2001).

4.9 Autoimunitní onemocnění

4.9.1 Tyreoiditida

Mezi nejčastější autoimunitní onemocnění, které se vyskytuje až u 50 % pacientek s TS středního věku, patří autoimunitní tyreoiditida, nazývána též Hashimotova tyreoiditida podle svého objevitele Hashimota Hakary. Prevalence tohoto onemocnění se s přibývajícím věkem zvyšuje. Autoimunitní tyreoiditida je charakterizována abnormální lymfocytární aktivací, která je namířena proti vlastním antigenům. Většina forem autoimunitní tyreoiditidy se vyvine v hypotyreózu. Některé pacientky nemusí mít klinické příznaky a mohou mít takzvanou subklinickou hypotyreózu, kdy je hladina hormonu stimulujícího štítnou žlázu nad horní hranicí referenčního rozmezí a hladina volného tyroxinu v referenčním rozmezí. Některé studie uvádějí určitou souvislost mezi autoimunitní tyreoiditidou a karyotypem izochromozomu Xq (KHATER, 2019).

4.9.2 Celiakie

Celiakie neboli intolerance na lepek, vyskytující se v rozmezí 0,9–10,2 % případů, je druhým nejčastějším autoimunitním onemocněním pacientek s TS. Převažují subklinické formy zhoršující se v kojeneckém věku, kdy dochází k zhoršení potíží s krmením, které jsou už samy o sobě pro TS typické. U starších dívek se projevuje nechutenstvím a s tím spojeným zhoršením již tak nízkého růstového tempa. Navíc pacientky s celiakií hůře reagují na terapii růstovým hormonem, což také snižuje konečnou výšku (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; KHATER, 2019).

4.9.3 Zánětlivá onemocnění střev

Zánětlivá onemocnění střev souvisí spíše s přítomností abnormálního chromozomu X než s jeho úplnou nepřítomností. Ženy s izochromozomem Xq mají až dvanásobně vyšší riziko ulcerózní kolitidy. Kromě ulcerózní kolitidy je u pacientek s TS také častější výskyt Crohnovy choroby, která postihuje tlusté střevo a je dvakrát častější než ulcerózní kolitida (LLEO a kol., 2012).

5 Diagnostika

5.1 Prenatální

U plodů s detekovaným TS prenatálně je poměrně horší prognóza než u případů detekovaných postnatálně. Do porodu nepřežije přibližně více než 90 % plodů. Celková prognóza TS je velmi variabilní a také závislá na závažnosti souvisejících anomálií. Často se na TS přijde pomocí ultrazvuku. Většina prenatálně diagnostikovaných případů TS však bývá nalezena náhodně, a to při odběru choriových klků nebo při aminocentéze. Tato vyšetření bývají provedena z důvodů nesouvisejících s TS. Nejčastěji se vyskytujícím důvodem těchto vyšetření bývá pokročilý věk matky, který sám o sobě není spojen s vyšším výskytem TS (SAENGER, 2001; POLIVKA a MERIDETH, 2015).

Za spolehlivý nástroj v prenatální diagnostice TS je považován ultrazvuk. Některé ultrazvukové nálezy jako je CoA, levostranné srdeční defekty, brachycefalie, renální anomálie, polyhydramnion, oligohydramnion či retardace růstu naznačují zvýšenou pravděpodobnost výskytu TS. Přestože jsou některé ze zmíněných ultrazvukových znaků TS přechodné a mohou vymizet v pozdějších fázích gravidity, rozhodně by je lékaři neměli opomíjet. Dalším častým příznakem TS je ultrazvukem zjištěná zvýšená nuchální translucence, která však může být pozorována i u několika jiných chromozomálních poruch. Přítomnost cystického hygromu zjištěného ultrazvukem může sám o sobě předpovědět TS v 30–70 % případů. Obecně lze říct, že pokud je díky specifickým ultrazvukovým nálezům objeven plod 45,X, jedná se pravděpodobně o „klasický“ fenotypový nález (SAENGER a kol., 2001; PINSKER, 2012; CHEN a CHIEN, 2007).

Triple test je nabízen všem těhotným v 15.–18. týdnu gravidity. Biochemický trojitý screening mateřského séra porovnávající hodnoty α -fetoproteinu (AFP), choriového gonadotropinu (hCG) a nekonjugovaného estriolu s věkem těhotné, její hmotností a kalibrací přesného stáří plodu může také naznačit diagnózu TS. Zvýšená hodnota AFP je totiž spojena s vývojem plodu s cystickým hygromem, což je typický znak TS. Naopak vyšší hladina hCG a sérového inhibinu je považována spíše za odraz hydropsu než za přímou souvislost s TS. Pokud hydrops není přítomen, hCG je snížen a sérový inhibin chybí (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; POLIVKA a MERIDETH, 2015).

Ultrazvuk ani mateřský sérový screening by neměl být považován za diagnostiku TS a k potvrzení diagnózy by měla být provedena prenatální analýza karyotypu odběrem choriových klků nebo amniocentézou. Odběr choriových klků je metoda, kdy se pod

přísnou sonografickou kontrolou tenkou jehlou proniká přes břišní a děložní stěnu k choriové tkáni a následně se pomocí stíravých pohybů punkční jehly do odběrové stříkačky nasají bioptické vzorky. Touto metodou lze získat materiál ke karyotypizaci plodu již v časném období gravidity a to v 10.–12. týdnu. Riziko ztráty plodu touto metodou se pohybuje mezi 0,5–1 %. Amniocentéza je odběr plodové vody pod ultrazvukovou kontrolou. Jednorázovým vpichem se odebere 20 ml plodové vody z amniální dutiny. Z centrifugací získaných amniocytů se provádí karyotypizace plodu nebo izolace DNA k vyšetření molekulárně-genetickými metodami. Tato metoda se na rozdíl od odběru choriových klků provádí až od 15. týdne cca do 21. týdne. Riziko ztráty plodu se pohybuje ve stejném rozmezí jako u odběru choriových klků. Ve výjimečných případech se po 20. týdnu gravidity může provést kordocentéza, což je odběr pupečnickové krve. Pod ultrazvukovou kontrolou se pomocí jehly odebírá krev z jedné pupečnickové cévy. Následně se z fetálních lymfoblastů pupečnickové krve stanoví karyotyp. Riziko ztráty plodu touto metodou je vyšší než u předchozích metod a pohybuje se okolo 1,5 % (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; POLIVKA a MERIDETH, 2015).

Nitroděložní mortalita je zvýšená zejména během prvního trimestru, kdy dojde k odumření plodu *in utero* s následným spontánním potratem. V dalším období je již mortalita pouze mírně zvýšená nebo žádná. Prenatální poradenství předává informace o variabilitě somatických anomálií, vysoké pravděpodobnosti nízkého vzrůstu a selhání vaječnicků a jejich správné léčbě a zároveň dává do povědomí, že i při ultrazvukovém nálezu je možné porodit životaschopné dítě, které se může stát produktivním členem společnosti. Současná data však naznačují, že 60–80 % plodů diagnostikovaných prenatálně je i po konzultaci rodičů s genetikem či porodníkem legálně potraceno (GRAVHOLT, 2004; SAENGER, 2001).

Prenatální diagnostika TS není vždy správná a může být obtížně předvídatelná, což platí zejména v případě mozaicismu, kde se případy 45,X/46,XX a 45,X/46,XY mohou jevit jako fenotypově normální. Stupeň mozaiky však nepředpovídá závažnost fenotypu TS. To znamená, že by člověk neměl spoléhat pouze na karyotyp, než se rozhodne, zda podniknout legální potrat nebo pokračovat v těhotenství, ale měl by zvážit případné provedení ultrazvukového vyšetření s vysokým rozlišením nebo fetální echokardiografii pro diagnostiku dalších rysů TS (PINSKER, 2012; GRAVHOLT, 2004).

Přestože byla prenatalní diagnóza stanovena podle karyotypu, doporučuje se informovat rodinu, že náhodný nálezn karyotypu TS bez klinických ultrazvukových nálezů je často spojen s mírným fenotypem, což může zkreslovat výsledek. Pro potvrzení diagnózy je proto vyžadováno ještě kompletní vyšetření postnatálního karyotypu (PINSKER, 2012).

5.2 Postnatální

Incidence TS je 50 na 100 000 živě narozených dívek. Dle této četnosti případů syndromu se předpokládá, že v České republice žije asi 2 000 dívek a žen s TS a každý rok se narodí dalších 20 novorozenců s TS (GRAVHOLT a STOCHHOLM, 2006; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

V dnešní době je diagnostika TS oproti původním cytogenetickým průzkumům méně častá a značně zpožděná. Počet případů TS narozených v Dánsku v letech 1970–93 a diagnostikovaných nejpozději v roce 1996 byl 32 na 100 000 živě narozených dívek, což znamená, že by podle původních průzkumů zůstalo 18 na 100 000 živě narozených dívek nediodagnostikovaných. Novější dánské diagnostické údaje ukazují, že postupem času došlo ke zvýšení počtu diagnostikovaných dívek. V roce 2006 vzrostla diagnostika dívek s TS, narozených v letech 1970–93, na 40 na 100 000 živě narozených dívek. Zpoždění diagnostiky je u dívek s 45,X a izochromozomem Xq podobné, kdy tyto dívky bývají diagnostikovány ve věku 13 a 14 let. U dívek s jinými karyotypy TS jako je 45,X/46,XX, delece Xq nebo Xp, případně karyotypy zahrnující Y-chromozom, bývá diagnostika ještě opožděnější, a to v průměru na 19 let. TS s karyotypem jiným než 45,X vykazuje delší zpoždění kvůli menšímu počtu typicky se vyskytujících stigmat, i když konečná výška je stejně snížena jako u žen s 45,X. Kromě zpoždění diagnózy TS v dětství a dospívání je třeba zmínit, že TS je často diagnostikován i u žen, které jsou již dospělé (GRAVHOLT a STOCHHOLM, 2006).

Dřívější léčbu selhání růstu by mohla usnadnit včasnější diagnostika kardiovaskulárních a renálních odchylek, zejména pokud by ji bylo možné provést neinvazivně nebo jako součást novorozeneckého screeningu. Tyto anomálie totiž bývají často neidentifikované až do doby diagnostiky TS (PINSKER, 2012).

Diagnóza dívek s TS je často opožděna kvůli nedostatečnému vyšetření, což může mít mnoho důsledků, včetně pozdního zahájení léčby podporující růst a pubertu. Všem dívkám s podezřením na TS by měla být provedena analýza karyotypu. Měl by být

spočítán dostatečný počet buněk, doporučováno je nejméně 50 buněk, aby se vyloučilo nízké procento mozaiky, i když její výskyt nelze nikdy zcela vyloučit. Přestože je karyotyp periferní krve obvykle dostačující, u dívek s vysokým podezřením na TS může být vhodné, i přes normální krevní karyotyp, posoudit karyotyp získaný z periferní kůže (BATCHELOR, 2002).

Pokud má pacientka s TS známky virilizace nebo je u ní identifikován markerový chromozom, doporučuje se screening na materiál chromozomu Y. Screening je založený na cytogenetickém sondování materiálu chromozomu Y hybridizací DNA nebo fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) pomocí Y centromerické nebo krátkoramenné sondy. V případě výskytu virilizace nebo markerového chromozomu může být nutné otestovat dvě až tři tkáně k vyloučení výskytu Y materiálu. Pomocí FISH bukálních buněk může být detekována Y mozaika, kterou nelze detekovat v periferní krvi (BATCHELOR, 2002; FRERIKS a kol., 2013).

Diagnóza TS může být určena kdykoliv během postnatálního života, ať už v novorozeneckém a kojeneckém období (15 %), v dětství (21 %), dospívání (26 %) nebo až v dospělosti (38 %). U novorozenců a kojenců je zejména důležité u každého jedince sledovat, zda se u něj vyskytuje lymfedém rukou a nohou, nízká zadní vlasová linie s nadbytečnými šijovými kožními záhyby, CoA a další typické rysy TS jako je štítový hrudník a nízko posazené uši. Podezření na diagnózu TS v dětství by mělo být u každé malé, pomalu rostoucí dívky, u níž nelze identifikovat žádnou jinou příčinu těchto projevů. Pokud má dívka některý z rysů naznačených v kojeneckém období nebo případně cubitus valgus, hypoplazii nehtů, hyperkonvexní nehty, pigmentové névy, charakteristické rysy obličeje, krátký čtvrtý metakarp, vysoké klenuté patro nebo recidivující zánět středního ucha, měla by u ní být provedena analýza karyotypu k vyloučení TS. Diagnózu TS je třeba také zvážit, pokud je hladina folikulostimulačního hormonu (FSH) v séru výrazně zvýšena před 3. rokem života. Každá dospívající dívka s opožděnou pubertou, zejména s přidruženým malým vzrůstem, pubertální zástavou se zvýšenými gonadotropiny nebo dívka s diagnózou primární nebo sekundární amenorey, by měla být podezřelá na diagnózu TS (HJERRILD, 2008; BATCHELOR, 2002).

6 Léčba

6.1 Terapie růstovým hormonem

Nízký vzrůst je jedním z nejčastějších klinických znaků TS a postihuje nejméně 95 % dívek s tímto syndromem. Přestože dosud nebylo zjištěno, zda za zpomalený růst může odolnost vůči růstovému hormonu (GH) nebo jeho nedostatek, kdy některé studie uvádějí sníženou sekreci GH u pacientek s TS, zatímco většina studií uvádí zhoršenou odpověď na GH, a tedy jakousi odolnost pacientek vůči tomuto hormonu, použití GH k léčbě nízkého vzrůstu u pacientek s TS bylo jedním z prvních schválených léčebných postupů. Studie prokázaly, že je velmi účinný při zlepšování rychlosti růstu a s tím spojené konečné výšky žen s TS v dospělosti. Dívky s TS, které v minulosti nedostávaly terapii GH, měly v dospělosti v průměru až o 20 cm nižší vzrůst, než je obvyklé u dospělých žen příslušné etnické skupiny. Přestože k selhání růstu dochází již *in utero*, průměrná porodní délka a váha dívek s TS spadá do nižších čísel normálního rozmezí těchto hodnot. Další zpomalení růstu, a to i pod pátý percentil populačního standardu, může nastat již v polovině druhého roku života. Léčba GH se stala standardem v péči o dívky s TS a měla by být zvážena u všech dívek se sníženou lineární rychlostí růstu (GONZALEZ a WITCHEL, 2012; LOCHE a kol., 2014; PARK a kol., 2013).

Možnost zlepšení konečné výšky pacientek s TS zůstává v mnoha případech omezená kvůli opožděné diagnostice syndromu. I přes snahu diagnostikovat dívky s TS v co nejmladším věku, mnoho případů je diagnostikováno teprve až v polovině dětství, v pubertě nebo dokonce až v dospělosti. Účinnost léčby GH je poměrně vysoká, přesto existují významné rozdíly ve výsledném vzrůstu jednotlivých pacientek. Lékař zvažující léčbu GH u dívky s TS má tedy omezenou schopnost poskytnout rodině informaci, jak moc bude léčba u dané dívky účinná. Lze říct, že ke zlepšení konečné výšky pacientky je důležitá včasná diagnóza TS a včasné odeslání dívky k dětskému endokrinologovi, který posoudí fyzické a vývojové problémy včetně selhání růstu. Obecně platí, že čím mladší pacientka je v době zahájení léčby GH, tím menší je její výškový deficit, který je třeba překonat, a tím rychleji lze její výšku normalizovat (DAVENPORT a kol., 2007).

Nasazení terapie GH by tedy mělo být zváženo, pokud vzrůst pacientky s TS klesne pod pátý percentil normální ženské růstové křivky. Léčbu pouze samostatným GH lze zahájit u dívek do 9–12 let. U těchto dívek je doporučována počáteční dávka 0,05 mg/kg/den (0,15 IU/kg/den). Jejich růst by měl být pozorován v průběhu

3–6 měsíců, pokud je odpověď na terapii GH neodpovídající předpokládanému výsledku, je třeba zvážit případnou úpravu individuálního dávkování podle rychlosti růstu pacientky. Aplikace GH je prováděna jednou denně, a to nejlépe před spaním, aby byl optimálně napodoben přirozený rytmus produkce GH, podkožními injekcemi. Studie ukazují, že pokud je léčba zahájena do 4 let věku, dochází k nejlepší korekci selhání růstu, a to až o 10–12 cm. Terapie GH může být podávána dívkám již ve 2 letech, avšak s léčbou v takto mladém věku zatím neexistuje mnoho zkušeností. Dívky, u nichž byla léčba GH započata mezi 8.–12. rokem, měly konečnou výšku zvýšenou v průměru o 7 cm. Avšak takového zvýšení výšky mnoho dívek nedosáhne kvůli komplikujícím faktorům, mezi které patří zejména opožděná diagnóza, zahájení terapie v pozdním věku, nedostatečná adherence k léčbě nebo nevhodné dávkování GH (SAENGER a kol., 2001; GRAVHOLT a kol., 2019; DAVENPORT a kol., 2007; MAIN, 2009; SAS a kol., 2014).

Celkově lze říct, že konečná výška dívek s TS léčených GH bývá nejvyšší u pacientek, které již byly vyššího věku v době zahájení terapie GH, terapie u nich byla zahájena v nízkém věku, terapie u nich trvala déle a s vyššími dávkami GH nebo i v případě, kdy pacientky měly vyšší rodiče (PINSKER, 2012).

Pokud je tedy TS včasné diagnostikován a léčba GH zahájena již v mladém věku, lze předpokládat, že konečná výška pacientek bude přinejmenším zlepšena a v některých případech dokonce normalizována. Výška 150 cm je tedy pro pacientky s TS léčených GH v dnešní době dosažitelným cílem. Mezi hlavní faktory ovlivňující konečnou výšku pacientek patří dávkování GH a doba léčby GH před nasazením léčby estrogy (SAENGER a kol., 2001).

Terapie GH pokračuje do doby dosažení uspokojivé výšky, do doby, kdy se rychlost růstu pacientky sníží na méně než 2,0 cm za rok nebo dokud kostní věk nepřekročí 14 let (SAENGER a kol., 2001).

Zlepšení výsledné výšky je přínosné pro kvalitu života pacientky s TS, a to hlavně v oblasti psychologického včlenění se do společnosti. Léčba GH však může být prospěšná i v jiných oblastech, než je zlepšená konečná výška žen s TS. GH zlepšuje tělesné proporce a celkové fyzické zdraví díky snížení tělesného tuku a zvýšení svalové hmoty, dále snižuje diastolický krevní tlak, příznivě ovlivňuje celkový cholesterol a lipoprotein s nízkou i s vysokou hustotou. Terapie GH zřejmě nepůsobí negativně na rozměry srdce ani aorty, minerální hustota kostí také nebývá léčbou GH ovlivněna, avšak existuje

možnost zvýšeného rizika zánětu středního ucha, případně některých kloubních poruch. Negativem GH je, že zvyšuje inzulínovou rezistenci, pacientky však na podání GH reagují dalším zvýšením inzulínové sekrece, která kompenzuje inzulínovou rezistenci. Přestože při léčbě GH k poruše glukózové tolerance ani ke vzniku diabetes mellitus nedochází, je vhodné glukózovou toleranci během léčby sledovat (PINSKER, 2012; KESLER, 2007; ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003; PARK a kol., 2013).

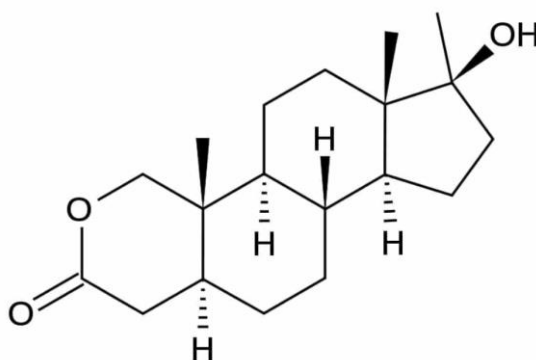
Přestože léčbu GH lze považovat za bezpečnou, doporučuje se bedlivé sledování vedlejších účinků terapie GH jako je skolióza, benigní intrakraniální hypertenze nebo abnormální metabolismus glukózy. Studie doposud neprokázaly větší úmrtnost u dívek s TS léčených GH (GRAVHOLT a kol., 2019; GONZALEZ a WITCHEL, 2012).

Alternativním řešením z historie je korekce vzrůstu dívek s TS pomocí ortopedického operačního prodloužení dolních končetin. Tato metoda je však náročná na provedení a má výrazný psychosociální dopad, proto se tato metoda u pacientek nerozšířila (ŠNAJDEROVÁ a kol., 2003).

6.2 Oxandrolonová terapie

U dívek starších 9–12 let případně u dívek starších 8 let, u nichž byla léčba GH zahájena v době, kdy již jejich výška byla hluboko pod pátým percentilem normální ženské růstové křivky, by měla být kromě terapie GH zvažena také léčba oxandrolonem (SAENGER a kol., 2001).

Oxandrolon je syntetický anabolický steroid a derivát testosteronu (obrázek 8). Používá se u dívek s TS, s velmi nízkým vzrůstem, s očekávaným nízkým vzrůstem v dospělosti nebo u dívek u kterých je odpověď na léčbu GH velmi špatná. Působí na růstové ploténky a zvyšuje koncentraci inzulínu podobného růstového faktoru 1, čímž zlepšuje růst dívek o 2,3–4,6 cm. Doporučené dávkování je 0,03–0,05 mg/kg/den. Léčba by měla být zahájena nejdříve kolem věku 8–10 let. Oproti léčbě GH, kdy jsou nejlepší výsledky pozorovány, pokud je léčba zahájena v co nejnižším věku, u terapie oxandrolonem se nezdá být dřívější léčba účinnější. Neexistuje však přesně definované načasování zahájení léčby, délky léčby ani nejsou přesně stanoveny nežádoucí účinky léčby oxandrolonem. Vzhledem k nedostatku kvalitních studií by bylo vhodné provést další výzkum ke zjištění ideálního věku pro zahájení léčby a ideální doby jejího trvání (SHEANON a BACKELJAUW, 2015; SAS a kol., 2014).



Obrázek 8 – Strukturní vzorec oxandrolonu (KRATENA a kol., 2017)

Pokud jsou dávky oxandrolonu nižší než 0,06 mg/kg/den, nejsou jeho vedlejší účinky nijak výrazné. Největší obavy jsou zejména z virilizace, zpožděného vývoje prsů a poklesu HDL cholesterolu. Dlouhodobé vedlejší nežádoucí účinky však nebyly pozorovány (SAS a kol., 2014).

U dospělých žen bylo kromě přechodného zpoždění vývoje prsů pozorováno také akné, prohloubení hlasu nebo klitoromegalie. Na základě studií bylo dospěno k závěru, že dávky vyšší než 0,06 mg/kg/den by neměly být k léčbě dívek s TS používány, jelikož nemají významný vliv na výšku žen v dospělosti, zato mají výrazný vliv na nevratné virilizační účinky (FRERIKS a kol., 2013).

6.3 Estrogenová substituční terapie

Další z nejčastěji se vyskytujících klinických znaků doprovázejících TS je ovariální dysgeneze, která se vyskytuje až u 90 % žen. Ovariální dysgeneze je spojována s nedostatečností pohlavních hormonů, jako je estrogen, způsobenou předčasným selháním vaječníků, což je také spojeno s nedostatečným rozvojem sekundárních pohlavních znaků a často se vyskytující osteoporózou u žen s TS. Nedostatek pohlavních hormonů představuje také poměrně vysoké kardiovaskulární riziko. Estrogenová substituční terapie (ERT) je u žen s TS používána k vyvolání puberty, k udržení feminizace v dospělosti, ale také ke snížení nemocnosti a mortality. ERT je významná také pro vývoj prsů, růst dělohy, k získání maximální kostní hmoty a prevenci osteoporózy a zlomenin kostí. Důležité je, aby byla substituční terapie zahájena v době, která odpovídá normálnímu ženskému pubertálnímu vývoji. Hlavním cílem tedy je, aby dívky zažily fyzické změny puberty a menarche společně s vrstevníky kolem 12–14 let (QUIGLEY a kol., 2014; TROLLE a kol., 2012; GRAVHOLT a kol., 2019; GONZALEZ a WITCHEL, 2012; NAKAMURA a kol., 2015).

Ženy s TS potřebují léčbu estrogény, i když prožijí spontánní menarche s následnou normální menstruací. I přes spontánní pubertu dochází u dívek s TS po několika letech k selhání vaječnicků nebo časně menopauze. Ať už jde o ženu s TS, u níž došlo k selhání vaječnicku ještě před narozením nebo až v období po spontánní pubertě, měla by léčba ERT trvat nejméně 40–50 let, aby co nejvíce napodobila normální dobu expozice u ženy s endogenní produkcí pohlavních hormonů. Postupné vysazování ERT by následně mělo napodobit menopauzu u obecné ženské populace (GRAVHOLT a kol., 2019; SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021; CAMERON-PIMBLETT a kol., 2019).

Počet zárodečných buněk je u plodu s TS do 18. týdne těhotenství normální. V 18. týdnu těhotenství začíná předčasná degenerace ovariálních folikulů, kdy jsou folikuly nahrazeny bohatou pojivovou tkání (proužková gonáda). Dochází ke zvýšení hladin gonadotropinů FSH a luteinizačního hormonu (LH), což je znakem ovariálního selhání stejně jako nízké hladiny estradiolu, což je hormon z řady estrogenů, které působí na velké množství tkání. Delší nedostatek estrogenu během důležitých fází růstu a vývoje dívek s TS může mít proto na tkáň škodlivé účinky. Hladiny FSH a LH jsou zvýšené zejména u batolat a v raném dětství, následně klesají a jejich hodnoty jsou podobné jako u zdravých dívek bez ovariálního selhání, proto nelze získané koncentrace gonadotropinů v tomto věkovém rozmezí použít pro posouzení funkce vaječnicků. Hladiny FSH a LH opět stoupají s nástupem puberty nebo pokud je ztracena původní funkce vaječnicků, a tedy dojde k selhání ovariální funkce v pozdějším věku. Navození puberty je proto vyžadováno pomocí zvyšujících se dávek estradiolu do doby průlomového menstruačního krvácení. Obecně se uvádí, že nejlepší doba pro začátek hormonální léčby pro příslušné pubertální zrání je 11–12 let, zejména v případě výskytu zvýšených hodnot gonadotropinů FSH a LH. Tato léčba by měla trvat přibližně 2–2,5 roku. Po prvním menstruačním krvácení je přidán gestagen, konkrétně progesteron, aby se nastavily měsíční menstruace a léčba se tak stala cyklickou (GRAVHOLT a kol., 2019; SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021; TROLLE a kol., 2012; QUIGLEY a kol., 2014; KLEIN a kol., 2018).

Spontánní puberta se objevuje u 20–30 % dívek, nejčastěji u dívek s mozaikovým karyotypem, a neasistované těhotenství se objevuje až u 5 % žen s TS. U těhotenství žen s TS však hrozí zvýšené riziko potratů, výskyt genetických abnormalit, malformací a mrtvě narozených dětí. Existuje i malý počet těhotenství bez patologických příhod. Většina žen s TS je však neplodná a jediná možnost oplodnění je pomocí *in vitro*

fertilizace darovanými oocyty (GONZALEZ a WITCHEL, 2012; KESLER, 2017; SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021).

Estrogen lze podávat dvěma způsoby, a to perorálně (OE) nebo transdermálně (TDE). Studie, které porovnávaly podávání podobných dávek OE i TDE, nezjistily významný rozdíl v naměřených výsledcích, co se týká hustoty kostí, inzulínové tolerance, obsahu tuku versus netukové hmoty a zrání dělohy. Další debaty se vedou nad dávkováním estrogeneru. Ve většině případů jsou podávány standardní dávky, a to 2 mg denně OE a 100 µg dvakrát týdně TDE. Léčba by však měla být zahájena 1/10 až 1/8 dávky pro dospělé a postupně se zvyšovat každých 6 měsíců o 25–100 %, aby byl simulován normální průběh puberty, až do dosažení dávky pro dospělé (GRAVHOLT a kol., 2019; ZAIEM a kol., 2017; SHANKAR KIKKERI a NAGALLI, 2021).

Pacientky, které užívají OE, mají vyšší dávky estrogeneru než pacientky užívající TDE. U OE podání se totiž produkty dostávají do systémové cirkulace až po vstřebání do trávicího traktu a průchodu portálním žilním systémem s následnou metabolizací v játrech, což vystavuje tělo mnohem vyšší dávce estrogeneru. U TDE podání dochází k přímé absorpci do krevního oběhu, což vede k trvalé terapeutické hladině estrogeneru. TDE podání proto získává v posledních letech na popularitě. Navíc lze náplasti TDE řezat, a tak ovlivňovat podávanou dávku. Primárně je proto pro počáteční léčbu spíše voleno TDE podání (GONZALEZ a WITCHEL, 2012; ZAIEM a kol., 2017; BACKELJAUW a KLEIN, 2019).

Ženy s neléčeným nedostatkem estrogeneru mají zvýšené riziko cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční a předčasného úmrtí. To naznačuje další prospěšnost hormonální substituční terapie (GRAVHOLT a kol., 2019).

Některé studie naznačují, že by ERT mohla mít za následek snížený účinek GH. Podle některých studií by mělo docházet k uzavření epifýzy a zvýšení mineralizace kostí zejména při OE podání. V minulosti byla proto ERT zahájena až když měla pacientka 15 let, aby se předešlo dříve zmiňovanému předčasnému uzavření epifýzy, tudíž ovlivnění její celoživotní výšky. Nejnovější studie však naznačují, že použití TDE podání nebo použití nižší počáteční dávky OE podání s postupně se zvyšujícím dávkovacím schématem může snižovat vliv ERT na konečnou výšku (TROLLE a kol., 2012; KESLER, 2007; CUI a kol., 2018).

Závěr

Turnerův syndrom je komplexní onemocnění, které vyžaduje spolupráci více vědních oborů jako je pediatrie, endokrinologie, genetika, kardiologie, gynekologie a neméně důležité psychologie. Tato bakalářská práce byla sepsána s cílem seznámení se s problematikou, diagnostikou a léčbou Turnerova syndromu, který je považován za jediný syndrom, s kompletní monozomií, slučitelný se životem. Přestože je Turnerův syndrom často diagnostikován prenatálně nebo v poměrně nízkém věku, zejména díky zpomalenému růstu, mnohdy mohou být klinické příznaky velmi nenápadné, a tak je poměrně hodně případů Turnerova syndromu diagnostikováno až v pokročilém věku, kdy ženy začínají řešit problémy s otěhotněním.

Přestože v současné době není možné Turnerův syndrom úplně vyléčit, ať už je diagnostikován v prenatálním nebo až v postnatálním vývoji, díky moderním medicínským metodám, jako je terapie růstovým hormonem a substituční hormonální terapie, lze dívkám a ženám trpícím tímto syndromem poskytnout relativně normální a plnohodnotný život díky zlepšení růstové prognózy a zmírnění následků ovariálního selhání. Základním předpokladem, že bude léčba maximálně účinná, je včasné stanovení diagnózy, které umožní zahájení léčby v co nejnižším doporučeném věku.

Díky terapii růstovým hormonem a substituční hormonální terapii je tady možné dosáhnout uspokojivé výšky i vzhledu. Fertilitu nelze vždy obnovit, je zde však možnost těhotenství pomocí *in vitro* fertilizace díky darovanému oocytu.

I přes moderní medicínské metody a vyšetřovací techniky zůstává kolem Turnerova syndromu ještě spousta otazníků. Není zcela prozkoumán vztah mezi genotypem a fenotypem. Diskuze se vedou také ohledně nejvhodnějšího věku pro zahájení léčby růstovým hormonem, zejména ohledně ideálního věku pro zahájení léčby estrogeny. Mimo doby zahájení léčby se vedou diskuze také ohledně doby trvání léčby a synchronizace léčby dříve zmíněných hormonů.

Zdroje

ÁLVAREZ-NAVA, F. a R. LANES. Epigenetics in Turner syndrome. *Clinical Epigenetics* [online]. 2018, 10(1) [cit. 2022-04-04]. ISSN 1868-7075. Dostupné z: doi:10.1186/s13148-018-0477-0.

ATTON, G., K. GORDON, G. BRICE, V. KEELEY, K. RICHES, P. OSTERGAARD, P. MORTIMER a S. MANSOUR. The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2015, 23(12), 1634-1639 [cit. 2022-05-23]. ISSN 1018-4813. Dostupné z: doi:10.1038/ejhg.2015.41.

BACKELJAUW, P. a K. KLEIN. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. 2019, 181(1), 79-83 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1552-4868. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.c.31685.

BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence [online]. 2002, 16(3), 465-482 [cit. 2022-04-11]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1053/beem.2002.0217.

BONDY, C. A. a C. CHENG. Monosomy for the X chromosome. *Chromosome Research* [online]. 2009, 17(5), 649-658 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0967-3849. Dostupné z: doi:10.1007/s10577-009-9052-z.

CAMERON-PIMBLETT, A., M. C DAVIES, E. BURT, V. S. TALAULIKAR, C. LA ROSA, T. F. J. KING a G. S. CONWAY. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use [online]. 2019, 104(7), 2820-2826 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2018-02137.

CUI, X., Y. CUI, L. SHI, J. LUAN, X. ZHOU aj. HAN. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment [online]. 2018, 7(4), 223-228 [cit. 2022-05-01]. ISSN 2186-361X. Dostupné z: doi:10.5582/irdr.2017.01056.

DAVENPORT, M. L., B. J. CROWE, S. H. TRAVERS, et al. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial [online]. 2007, 92(9), 3406-3416 [cit. 2022-04-23]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2006-2874.

ELSHEIKH, M., D. B. DUNGER, G. S. CONWAY a J. A. H. WASS. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews* [online]. 2002, 23(1), 120-140 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/edrv.23.1.0457.

FAIENZA, M. F., A. VENTURA, S. COLUCCI, L. CAVALLO, M. GRANO a G. BRUNETTI. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2016, 7 [cit. 2022-05-23]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2016.00034.

FRERIKS, K., H. J. L. M. TIMMERS, R. T. NETEA-MAIER, et al. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome. *European Journal of Medical Genetics* [online]. 2013, 56(9), 497-501 [cit. 2022-04-15]. ISSN 17697212. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmg.2013.07.008.

FRERIKS, K., T. C. J. SAS, M. A. F. TRAAS, et al. Long-term effects of previous oxandrolone treatment in adult women with Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2013, 168(1), 91-99 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-12-0404.

GESUNDHEIT.GV.AT. Vrozené srdeční vady: časté formy. Národní zdravotnický informační portál [online]. [cit. 2022-05-24]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/915-vrozene-srdecni-vady-caste-formy>.

GONZALEZ, L. a S. F. WITCHEL. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertility and Sterility* [online]. 2012, 98(4), 780-786 [cit. 2022-04-23]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1104.

GRANGER, A., A. ZURADA, A. ZURADA-ZIELIŃSKA, J. GIELECKI a M. LOUKAS. Anatomy of turner syndrome. *Clinical Anatomy* [online]. 2016, 29(5), 638-642 [cit. 2022-05-22]. ISSN 08973806. Dostupné z: doi:10.1002/ca.22727.

GRAVHOLT, C. H., S. JUUL, R. W. NAERAA a J. HANSEN. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* [online]. 1996, 312(7022), 16-21 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.312.7022.16.

GRAVHOLT, C. H., M. H. VIUFF, S. BRUN, K. STOCHHOLM a N. H. ANDERSEN. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*

[online]. 2019, 15(10), 601-614 [cit. 2022-04-23]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-019-0224-4.

GRAVHOLT, C. H. a K. STOCHHOLM. The epidemiology of Turner syndrome. International Congress Series [online]. 2006, 1298, 139-145 [cit. 2022-04-11]. ISSN 05315131. Dostupné z: doi:10.1016/j.ics.2006.06.009.

GRAVHOLT, CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. European Journal of Endocrinology [online]. 2004, 151(6), 657-687 [cit. 2022-04-11]. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/eje.0.1510657.

GUILHERME, R. S., V. F. AYRES MELONI, Ch. A. KIM, et al. Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequences. BMC Medical Genetics [online]. 2011, 12(1) [cit. 2022-04-04]. ISSN 1471-2350. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2350-12-171.

GÜRISOY, S. a D. ERÇAL. Turner Syndrome and Its Variants. The Journal of Pediatric Research [online]. 2017, 171-175 [cit. 2022-04-04]. ISSN 21479445. Dostupné z: doi:10.4274/jpr.35744.

HASSOLD, T., F. BENHAM a M. LEPPERT. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. American journal of human genetics [online]. 1988, 42(4), 540 [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715233/?page=7>.

HJERRILD, B. E., K. H. MORTENSEN a C. H. GRAVHOLT. Turner syndrome and clinical treatment. British Medical Bulletin [online]. 2008, 86(1), 77-93 [cit. 2022-04-11]. ISSN 0007-1420. Dostupné z: doi:10.1093/bmb/ldn015.

HUANG, A. C., S. B. OLSON a Ch. L. MASLEN. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. Journal of Cardiovascular Development and Disease [online]. 2021, 8(11) [cit. 2022-04-04]. ISSN 2308-3425. Dostupné z: doi:10.3390/jcdd8110138.

CHEN, Ch. P. a S. Ch. CHIEN. Prenatal Sonographic Features of Turner Syndrome. Journal of Medical Ultrasound [online]. 2007, 15(4), 251-257 [cit. 2022-04-11]. ISSN 09296441. Dostupné z: doi:10.1016/S0929-6441(08)60042-9.

IBARRA-RAMÍREZ, M. a L. E. MARTÍNEZ-DE-VILLARREAL. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria* [online]. 2016, 18(70), 42-48 [cit. 2022-04-04]. ISSN 16655796. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmu.2016.03.003.

JAMES, R. S., B. COPPIN, P. DALTON, et al. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Human Genetics* [online]. 1998, 102(5), 507-516 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0340-6717. Dostupné z: doi:10.1007/s004390050733.

KESLER, S. R. Turner Syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* [online]. 2007, 16(3), 709-722 [cit. 2022-04-23]. ISSN 10564993. Dostupné z: doi:10.1016/j.chc.2007.02.004.

KHATER, D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomedica* [online]. 2019, 90(3), 341–344 [cit. 2022-05-24]. Dostupné z: doi:10.23750/abm.v90i3.8737.

KLÁSKOVÁ, E., Z. TÜDÖS, J. WIEDERMANN, M. ŠNAJDEROVÁ a J. ZAPLETALOVÁ. Postižení kardiovaskulárního systému u Turnerova syndromu. *Česko-slovenská pediatrie* [online]. 2012-02-01, 67, 103-111 [cit. 2022-05-15]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/263662915_Cardiovascular_disease_in_Turner_syndrome_Postizeni_kardiovaskularniho_systemu_u_Turnerova_syndromu.

KLEIN, K. O., R. L. ROSENFELD, R. J. SANTEN, A. M. GAWLIK, P. F. BACKELJAUW, C. H. GRAVHOLT, T. C. J. SAS a N. MAURAS. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations [online]. 2018, 103(5), 1790-1803 [cit. 2022-04-29]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2017-02183.

KOŠŇAROVÁ, B. Turnerův syndrom postihuje pouze ženy. Na vině je absence pohlavního chromozómu. *Zdravi.euro.cz* [online]. 2020 [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/leky/turneruv-syndrom-priciny-priznaky-lecba/>.

KRATENA, N., B. STÖGER, M. WEIL, V. S. ENEV a P. GÄRTNER. Synthesis of two epimeric long-term metabolites of oxandrolone. *Tetrahedron Letters* [online]. 2017, 58(13), 1316-1318 [cit. 2022-05-24]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2017.02.048.

LEONE, P. E., V. YUMICEBA, A. JIJÓN-VERGARA, et al. Cytogenetic and genomic analysis of a patient with turner syndrome and t(2;12): a case report. *Molecular*

Cytogenetics [online]. 2020, 13(1) [cit. 2022-04-04]. ISSN 1755-8166. Dostupné z: doi:10.1186/s13039-020-00515-0.

LLEO, A., L. MORONI, L. CALIARI a P. INVERNIZZI. Autoimmunity and Turner's syndrome. Autoimmunity Reviews [online]. 2012, 11(6-7), A538-A543 [cit. 2022-05-24]. ISSN 15689972. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2011.11.015.

LOCHE, S., L. CARTA, A. IBBA a Ch. GUZZETTI. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children [online]. 2014, 19(1) [cit. 2022-04-23]. ISSN 2287-1012. Dostupné z: doi:10.6065/apem.2014.19.1.1.

LOWENSTEIN, E. J., K. H. KIM a S. A. GLICK. Turner's syndrome in dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology [online]. 2004, 50(5), 767-776 [cit. 2022-05-22]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2003.07.031.

Main K. 2009. Growth hormone treatment. In: Gravholt CH. Turner - know your body!. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 22-29.

MARIN, A., J. R. WEIR-MCCALL, D. J. WEBB, E. J. R. VAN BEEK a S. MIRSADRAEE. Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome. Clinical Radiology [online]. 2015, 70(8), 803-814 [cit. 2022-05-15]. ISSN 00099260. Dostupné z: doi:10.1016/j.crad.2015.03.009.

MIGEON, B. R., S. LUO, B. A. STASIOWSKI, et al. Deficient transcription of XIST from tiny ring X chromosomes in females with severe phenotypes. Proceedings of the National Academy of Sciences [online]. 1993, 90(24), 12025-12029 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.90.24.12025.

NAKAMURA, T., T. TSUBURAI, A. TOKINAGA, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. Endocrine Journal [online]. 2015, 62(11), 965-970 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0918-8959. Dostupné z: doi:10.1507/endocrj.EJ15-0172.

OLIVEIRA, C. S. a C. ALVES. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. Endocrinología y Nutrición (English Edition) [online]. 2011, 58(8), 433-442 [cit. 2022-06-05]. ISSN 21735093. Dostupné z: doi:10.1016/j.endoen.2011.06.003.

OLIVEIRA, R. M. R. de, I. T. do N. VERRESCHI, M. V. N. LIPAY, L. P. EÇA, A. D. GUEDES a B. BIANCO. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. Sao Paulo Medical Journal [online]. 2009, 127(6), 373-378 [cit. 2022-04-04]. ISSN 1516-3180. Dostupné z: doi:10.1590/S1516-31802009000600010.

PARK, H. K., H. S. LEE, J. H. KO, I. T. HWANG a J. S. HWANG. Response to three years of growth hormone therapy in girls with Turner syndrome [online]. 2013, 18(1) [cit. 2022-04-23]. ISSN 2287-1012. Dostupné z: doi:10.6065/apem.2013.18.1.13.

PHYSIOTHERAPY CLINIC. CUBITUS VALGUS DEFORMITY. Mobile Physiotherapy Clinic: Physiotherapy Clinic Bapunagar Amaraiwadi Odhav Naroda Vastral [online]. 2021, 2021-7-16 [cit. 2022-05-24]. Dostupné z: <https://mobilephysiotherapyclinic.in/cubitus-valgus-deformity/>.

PINSKER, J. E. Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care [online]. 2012, 97(6), E994-E1003 [cit. 2022-04-11]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2012-1245.

PIŠTOROVÁ, K. Turnerův syndrom - příznaky, projevy, symptomy, obrázek, fotografie. Příznaky-projevy nemocí [online]. 2012 [cit. 2022-05-24]. Dostupné z: <https://www.priznaky-projevy.cz/geneticke-nemoci/241-turneruv-syndrom-priznaky-projevy-symptomy-obrazek-fotografie>.

POLIVKA, B. a K. L. MERIDETH. Sonographic Prenatal Diagnosis of Turner Syndrome. Journal of Diagnostic Medical Sonography [online]. 2015, 31(2), 99-102 [cit. 2022-04-18]. ISSN 8756-4793. Dostupné z: doi:10.1177/8756479314555222.

QUIGLEY, Ch. A., X. WAN, S. GARG, K. KOWAL, G. B. CUTLER a J. L. ROSS. Effects of Low-Dose Estrogen Replacement During Childhood on Pubertal Development and Gonadotropin Concentrations in Patients With Turner Syndrome: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial [online]. 2014, 99(9), E1754-E1764 [cit. 2022-04-29]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2013-4518.

RANKE, M. B a P. SAENGER. Turner's syndrome. The Lancet [online]. 2001, 358(9278), 309-314 [cit. 2022-05-22]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(01)05487-3.

SAENGER, P., K. A. WIKLAND, G. S. CONWAY, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome 1 [online]. 2001, 86(7), 3061-3069 [cit. 2022-04-11]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.86.7.7683.

SAENGER, P. a C. A. BONDY. Turner syndrome. *Pediatric Endocrinology* [online]. Elsevier, 2014, 2014, 664-696.e1 [cit. 2022-04-04]. ISBN 9781455748587. Dostupné z: doi:10.1016/B978-1-4557-4858-7.00025-1.

SAS, T. C. J., E. J. GAULT, M. ZEGER BARDSLEY, et al. Safety and Efficacy of Oxandrolone in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome: Evidence from Recent Studies and Recommendations for Use. *Hormone Research in Paediatrics* [online]. 2014, 81(5), 289-297 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1663-2818. Dostupné z: doi:10.1159/000358195.

SHANKAR KIKKERI, N. a S. NAGALLI. Turner Syndrome. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021, [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>.

SHEANON, N. M. a P. F. BACKELJAUW. Effect of oxandrolone therapy on adult height in Turner syndrome patients treated with growth hormone: a meta-analysis. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [online]. 2015, 2015(1) [cit. 2022-04-24]. ISSN 1687-9856. Dostupné z: doi:10.1186/s13633-015-0013-3.

STOCHHOLM, K., S. JUUL, K. JUEL, R. W. NAERAA a C. HØJBJERG GRAVHOLT. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome [online]. 2006, 91(10), 3897-3902 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2006-0558.

ŠNAJDEROVÁ, M., J. ZAPLETALOVÁ a J. LEBL. *Turnerův syndrom*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-726-2204-8.

ŠNAJDR, M. Ren arcuatus, podkovovitá ledvina – příznaky, projevy, symptomy. *Příznaky-projevy nemocí* [online]. 2012, 2012-10-21 [cit. 2022-05-24]. Dostupné z: <https://www.priznaky-projevy.cz/urologie-nefrologie/457-ren-arcuatus-podkovovita-ledvina-priznaky-projevy-symptomy>.

TROLLE, Ch., B. HJERRILD, L. CLEEMANN, K. H. MORTENSEN a C. H. GRAVHOLT. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* [online]. 2012,

41(2), 200-219 [cit. 2022-04-29]. ISSN 1355-008X. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-011-9569-8.

WOLFF, D. J., A. P. MILLER, D. L. DYKE, S. SCHWARTZ a H. F. WILLARD. Molecular definition of breakpoints associated with human Xq isochromosomes: implications for mechanisms of formation. American journal of human genetics [online]. 1996, 58(1), 154 [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914957/?page=1>.

ZAIEM, F., F. ALAHDAB, A. AL NOFAL, M. H. MURAD a A. JAVED. Oral Versus Transdermal Estrogen In Turner Syndrome: A Systematic Review And Meta-Analysis. Endocrine Practice [online]. 2017, 23(4), 408-421 [cit. 2022-04-30]. ISSN 1530891X. Dostupné z: doi:10.4158/EP161622.OR.