

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka



Bakalářská práce

Růst a kostní denzita u dívek s Turnerovým syndromem

Jana Matysková

Školitel: RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Praha 2010

Chtěla bych tímto poděkovat školitelce své bakalářské práce RNDr. Daniele Zemkové, CSc. za pečlivé vedení, čas věnovaný konzultacím a vstřícnému přístupu při zodpovídání dotazů, za cenné rady a předávání praktických zkušeností.

Dále děkuji své rodině za trpělivost a podporu během dosavadního studia.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně s použitím citovaných pramenů.

V Praze, dne 11. 8. 2010

Jana Matysková

Obsah

1	Abstrakt.....	4
2	Úvod.....	5
3	Etiologie Turnerova syndromu.....	6
3.1	Cytogenetika	6
3.2	Molekulární genetika Turnerova syndromu.....	8
3.2.1	Inaktivace X-chromozómu	9
3.2.2	SHOX gen a lymfogenní gen.....	10
4	Diagnostika.....	11
4.1	Prenatální diagnostika.....	11
4.2	Postnatální diagnostika	11
5	Klinická symptomatologie.....	12
6	Růst, růstová retardace a kostní odchylky	16
6.1	Příčina růstové retardace u Turnerova syndromu	18
6.2	Spontánní růst u dívek s Turnerovým syndromem a jeho kategorizace	20
6.3	Hodnocení růstu	21
6.3.1	Růstové grafy.....	21
6.3.2	Predikce dospělé tělesné výšky u dívek s Turnerovým syndromem	21
6.3.3	Kostní věk.....	23
6.4	Proporcionalita a abnormality skeletu u dívek s Turnerovým syndromem	23
6.4.1	Proporcionalita dívek s Turnerovým syndromem	23
6.4.2	Odchylky vývoje skeletu	25
7	Léčba.....	27
7.1	Léčba růstovým hormonem	27
7.2	Estrogenní substituce	28
8	Kostní denzita a metody jejího vyšetřování u Turnerova syndromu	28
8.1	Diagnostika osteoporózy u dětí.....	28
8.2	Kostní denzita u Turnerova syndromu.....	29
9	Závěr	33
10	Seznam citované a použité literatury	34

1 Abstrakt

Turnerův syndrom je onemocnění způsobené monozomií nebo jinými abnormalitami X chromozómu postihující výhradně ženské pohlaví. K charakteristickým symptomům syndromu patří růstová retardace vedoucí k malé finální tělesné výšce, gonadální dysgeneze a řada jiných vývojových vad postihující různé orgány. Tato práce se zabývá současnými etiologickými a diagnostickými aspekty Turnerova syndromu, zejména poruchou růstu a nízkou kostní denzitou, jakožto faktorem podílejícím se na zvýšené fragilitě skeletu.

Klíčová slova: Turnerův syndrom, haploinsuficience SHOX genu, růstová retardace, kostní denzita, růstový hormon

Abstract

Turner syndrome is disease caused by monosomy or other abnormalities of chromosome X. This syndrome affects exclusively females and is characterized by growth retardation leading to short final stature, gonadal dysgenesis and other abnormalities of different organs. This work describes current etiological and diagnostic aspects of Turner syndrome, especially growth failure and low bone mineral density as a factor contributing to increased bone fragility.

Key words: Turner syndrome, haploinsufficiency of SHOX, growth retardation, bone mineral density, growth hormone

2 Úvod

Turnerův syndrom (TS) patří mezi nejčastější chromozomální aberace vyskytující se v lidské populaci. Jeho incidence se odhaduje na 1:2000-2500 živě narozených dívek, přičemž skutečný výskyt bude ještě vyšší, protože nemalá část dívek s TS zůstává stále nediagnostikována (Zapletalová et al., 2003). TS je způsoben monozomií X chromozómu (s charakteristickým karyotypem 45,X); přibližně u 50 % dívek ale nalezneme buď chromozomální mozaiku, nebo strukturální aberace chromozómu X (Sybert a McCauley, 2004). První kazuistika dívky s TS byla poprvé popsána v roce 1938 Henry Hubertem Turnerem, který pozoroval sexuální infantilismus a amenoreu u dívky s malou postavou, pterygiem colli a cubiti valgi (Turner, 1938). Název Turnerův syndrom byl poprvé použit Fordem v roce 1959; tato práce též poprvé odhalila monozomii chromozómu X jako příčinu vzniku TS (Ford et al., 1959). Mezi základní symptomy, které nejčastěji vedou k suspekci a následné diagnóze TS, patří růstová retardace, gonadální dysgeneze způsobující absenci pubertálního vývoje a infertilitu, dále dysproporcionální habitus, srdeční vady a převodní porucha sluchu. Kromě těchto „klasických“ příznaků byla v poslední dekádě publikována řada prací, které popsaly sníženou kostní denzitu a změny v geometrii kostí u dívek s TS. Dosud však není zcela jasné, zda a který z faktorů charakterizujících kostní strukturu a pevnost je zodpovědný za zvýšenou fragilitu kostí popsanou některými autory (Bakalov a Bondy, 2008; Gravholt et al., 1998). Růstová retardace je částečně ovlivnitelná aplikací růstového hormonu (GH – growth hormone), responzibilita na tuto terapii je však variabilní, a to z ne zcela objasněných příčin. Ostatní příznaky je možné ovlivnit pouze symptomaticky.

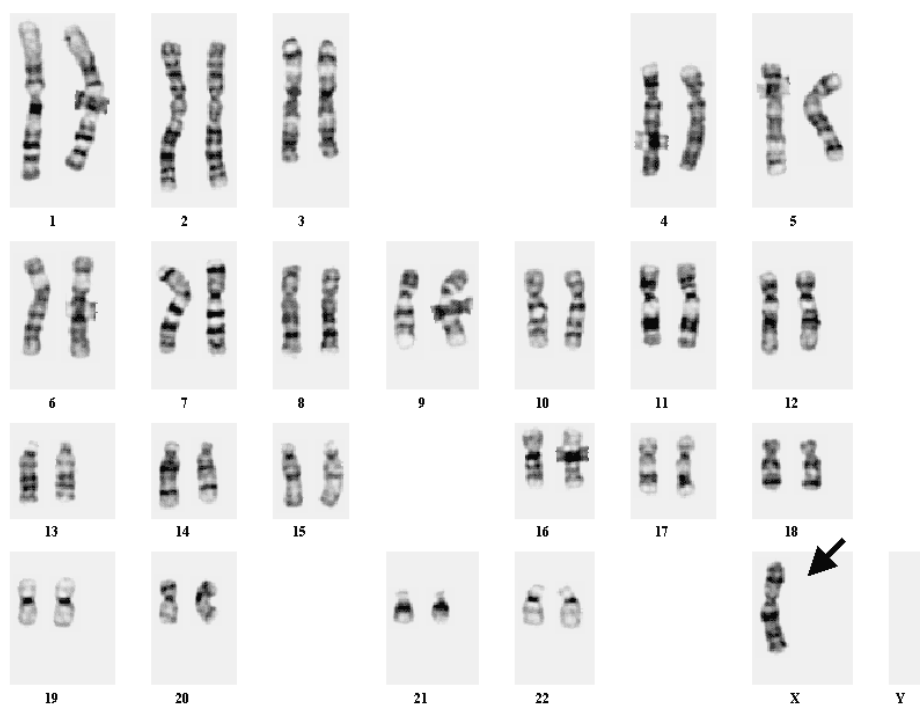
3 Etiologie Turnerova syndromu

3.1 Cytogenetika

Vznik moderní lidské cytogenetiky jako vědní disciplíny je datován od roku 1956, kdy Tjio a Levan stanovili, že jádro normální lidské buňky obsahuje 46 chromozómů (Tjio a Levan, 1956). O tři roky později byla identifikována autozomální trizomie 21. chromozómu, příčina Downova syndromu, a některé aneuploidie pohlavních chromozómů - monozomie chromozómu X jako příčina vzniku Turnerova syndromu nebo trizomie s karyotypem 47,XXY způsobující Klinefelterův syndrom (Zapletalová et al., 2003).

S rozvojem metodiky chromozomální analýzy bylo postupně zjišťováno, že vedle monozomie chromozómu X existují další příčiny vzniku TS. Jedná se o tzv. chromozomální mozaiky (včetně mozaik se strukturálními abnormalitami chromozómu X), strukturální aberace chromozómu X (izochromozóm X, isodicentrický chromozóm X, kruhový chromozóm, delece krátkých nebo dlouhých ramen chromozómu X) a další strukturní abnormality chromozómů (reciproká translokace, přítomnost marker chromozómu) (Zapletalová et al., 2003). Je ověřeno, že abnormality chromozómu X se vyskytují u 1-3 % všech gravidit, ale kolem 99 % embryí nebo fetů postrádajících chromozóm X je během 1. a 2. trimestru gravidity spontánně potraceno (Hassold et al., 1988). Někteří autoři se proto domnívají, že čistá monozomie chromozómu X neexistuje, a že se u jedinců s karyotypem 45,X jedná vždy o skrytou mozaikovou formu TS (Araújo a Ramos, 2008). Tato hypotéza je podporována cytogenetickými nálezy při stanovení karyotypu z buněk více tkání (např. z kožních fibroblastů nebo lymfocytů periferní krve) nebo hodnocením velkého počtu mitóz. Frekvence jednotlivých karyotypů u pacientek s TS je těžko detekovatelná, ať už z důvodu používání různých cytogenetických metod při určování karyotypu pacientek nebo z důvodu mírnějšího fenotypového poškození plodů s mozaikovými formami (Massa et al., 2005; Zapletalová et al., 2003).

Nejčastěji uváděnou chromozomální abnormalitou způsobující TS zůstává **monozomie chromozómu X** vyjádřená karyotypem 45,X (obr. 1). Ke ztrátě jednoho chromozómu X dochází nejčastěji nondisjunkcí při gametogenezi během anafáze I. nebo II. meiotického dělení. Nondisjunkce se může objevit i během anafáze postzygotického mitotického dělení. Výsledkem je většinou chromozomální mozaika nebo strukturální aberace chromozómu X (Nussbaum et al., 2004; Zapletalová et al., 2003). Nastane-li nondisjunkce pohlavních chromozómů během I. meiotického dělení, všechny vzniklé gamety jsou abnormální. Dvě obsahují 22 autozómů a oba pohlavní chromozómy, dvě jsou nullisomické - pohlavní chromozómy chybí. Dojde-li k nondisjunkci pohlavních chromozómů během II. meiotického dělení, jsou abnormální dvě ze čtyř gamet – jedna nullisomická, druhá nese oba pohlavní chromozómy. Patologický karyotyp 45,X je výsledkem splynutí buď nullisomického vajíčka se spermií nesoucí chromozóm X, nebo nullisomické spermie s vajíčkem s chromozómem X (Nussbaum et al., 2004; Zapletalová et al., 2003).



Obr. 1. Karyotyp pacientky s monozomií X (45,X)
(převzato z http://www.subtelomeres.org/ChromosomeAbnormalities_272.html).

Použitím restrikční analýzy DNA bylo zjištěno, že v 60-80 % je jediný chromozóm X mateřského původu (Jacobs et al., 1997; Skuse et al., 1997; Uematsu et al., 2002). Vlivem genomického imprintingu (procesu, kdy jsou exprimovány pouze určité geny získané od jednoho z rodičů) na klinické symptomy TS se zabývalo několik studií. V roce 1991 vyšla studie o korelaci původu chromozómu X a porodní délkou, tělesnou adultní výškou, přítomností širokého krku, kardiovaskulárních a renálních onemocnění a autoimunitním onemocnění štítné žlázy. Žádné signifikantní rozdíly se mezi porovnávanými skupinami neobjevily (Mathur et al., 1991). Někteří uvádějí, že přítomnost chromozómu X mateřského původu vede k vyššímu výskytu vývojových srdečních vad, nápadnějším kožním řasám na krku a výraznějším poruchám abstraktního myšlení (Zapletalová et al., 2003). Další zdroj tvrdí, že pacientky s chromozómem X od otce mají lepší verbální vyjadřování a sociální schopnosti (Skuse et al., 1997). Jiní ale správnost těchto výsledků popírají (Elsheikh et al., 2002; Sybert a McCauley, 2004). Význam mateřského nebo otcovského imprintingu pro fenotyp TS tedy zůstává předmětem studia.

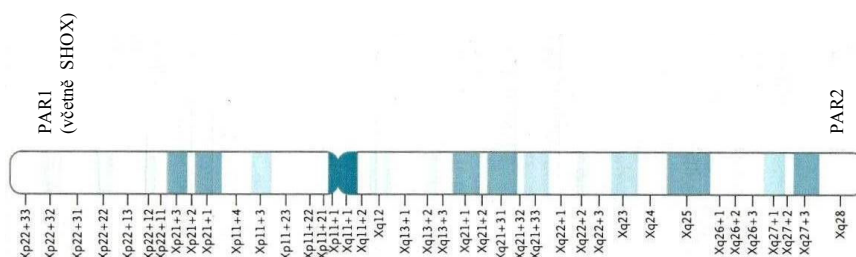
Chromozomální mozaika je charakterizována přítomností dvou a více buněčných linií s různým karyotypem v jednom organismu. V případě osob s TS je vždy zastoupena buněčná populace s karyotypem 45,X, v dalších buněčných liniích je přítomen buď karyotyp 46,XX nebo 47,XXX, případně strukturálně změněný chromozóm X nebo chromozóm Y (46,XY) (Sybert a McCauley, 2004; Zapletalová et al., 2003). Korelace mezi mozaikovými karyotypy a klinickými projevy postižení

je zřetelná; až třetina novorozenců s lymfedémy má karyotyp 45,X; pacientky s karyotypem 45,X/46,XX nebo 45,X/47,XXX mají oproti ostatním karyotypům TS větší naději spontánního nástupu menarche a otěhotnění; pacientky s mozaikovým karyotypem 45,X/46,XX jsou nepatrně vyšší než ostatní ženy s TS apod. (Elsheikh et al., 2002; Sybert a McCauley, 2004). Je tedy zřejmé, že jedinci s mozaikovou formou TS mají obecně postižení menšího rozsahu než pacienti bez mozaiky (Nussbaum et al., 2004).

Mezi další příčiny vzniku TS patří **strukturální aberace chromozómu X**. Mohou být buď balancované, kdy nedochází ke kvantitativní změně chromozomálního materiálu, nebo nebalancované, při kterých dojde ke ztrátě nebo navýšení chromozomálního materiálu (Zapletalová et al., 2003). Nejčastější strukturální aberací, způsobující TS, je **izochromozóm X** (46,X,i(Xq)/46,X,i(Xp)). Jedná se o chromozóm, kterému v důsledku patologického II. meiotického dělení jedno rameno chybí (většinou krátké) a druhé je naopak duplikováno. Přítomnost karyotypu 46,X,i(Xq) souvisí s vyšším rizikem výskytu hypotyreózy a zánětlivými onemocněními střev (Elsheikh et al., 2001). Další strukturální aberací je **isodicentrický chromozóm X** vzniklý patologickým zlomem a spojením krátkých ramen obou chromozómů X. Výsledný chromozóm má dvě centromery a dvě homologní neidentická raménka. K méně častým nálezům patří **delece krátkého** (46,X,del(Xp)) nebo **dlouhého raménka** chromozómu X (46,X,del(Xq)). **Kruhový chromozóm X** (46,X,r(X)) vzniká zlomením a ztrátou terminálních částí obou ramen chromozómu X a následným spojením svých konců do kruhu. U dívek s tímto chromozómem byl pozorován častější výskyt mentální retardace (Sybert a McCauley, 2004). Stejný klinický projev byl zaznamenán u dívek s **marker chromozómem**, nadpočetným malým chromozómem. Další vzácnější chromozomální abnormalitou je **reciproká translokace**, jež obvykle není provázena klinickými příznaky, nebo **přítomnost chromozómu Y**, celého nebo jeho části (Zapletalová et al., 2003).

3.2 Molekulární genetika Turnerova syndromu

V rámci Projektu lidského genomu bylo zjištěno, že chromozóm X (obr. 2), je složen ze 150 Mb DNA, a že obsahuje přes 1400 genů, které ovlivňují různé biologické funkce. Mutace genů na chromozómu X podmiňují různá dědičná onemocnění a syndromy. Strukturně zcela odlišný chromozóm Y je výrazně menší - obsahuje přibližně 50 Mb DNA a 200 genů. Euchromatinové oblasti chromozómu Y obsahují kromě vysoce repetitivních nekódujících sekvencí i geny s důležitými biologickými funkcemi, heterochromatinové oblasti jsou zřejmě geneticky inertní (Genes and disease dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gnd&part=A272#A295>).



Obr. 2. Schematické znázornění chromozómu X a lokalizace oblastí PAR1 (včetně oblasti SHOX) a PAR2 (upraveno podle Sybert a McCauley, 2004).

3.2.1 Inaktivace X-chromozómu

Přestože ženy mají na rozdíl od mužů v jádře buněk dva chromozómy X, je exprese genů vázaných na chromozóm X u obou pohlaví ekvivalentní. Podle hypotézy Lyonové je rovnosti genetické dávky dosaženo inaktivací, transkripčním utišením, chromozómu X v somatických buňkách (Lyon, 1961). Inaktivace chromozómu X je v ženských somatických buňkách náhodným procesem, což vede k existenci mozaikové formy dvou buněčných populací, z nichž každá exprimuje jinou X-vázanou alelu (Nussbaum et al., 2004). Výjimkou jsou strukturálně abnormální chromozómy X (kruhový chromozóm, isochromozóm), které podléhají inaktivaci vždy. Inaktivace X je trvalou událostí, v dalších dceřiných buňkách je tedy inaktivován stejný X chromozóm jako v buňce mateřské (Zapletalová et al., 2003). Inaktivovaný chromozóm X vytváří v interfázických buňkách tzv. Barrovo tělísko, sex chromatin. Inaktivační mechanismus chromozómu X je udržován kombinací epigenetických mechanismů zahrnující asociaci nekódujícího RNA Xist transkriptu, histonové modifikace a DNA methylaci na cytosin na 5' konci genů (Xu a Disteche, 2009). Při studiu inaktivovaných chromozómů X bylo zjištěno, že v oblasti proximální části dlouhých ramének chromozómu (Xq13) je umístěno tzv. inaktivační centrum chromozómu X (Xic - X-inactivation center). Tato oblast (1 Mb) obsahuje několik regulačních genů zprostředkovávajících inaktivaci X (Xist gen, Xce, Tsix) (Clerc a Avner, 2006). Zásadním řídicím a regulačním lokusem je **Xist gen** (X-inactivation specific transcript gene), který je exprimován pouze na inaktivovaném chromozómu X. Jeho produktem je protein-nekódující RNA transkript, který zůstává uvnitř jádra, odkud nejspíš řídí rozšiřování inaktivovaného stavu podél celého chromozómu X (Avner a Heard, 2001). Tsix (protiklad Xist) je nekódující element, jež je transkribován na antisense vláknu vůči Xist. Jeho funkcí je regulace funkce Xist a udržení jednoho aktivního chromozómu X. Xce (X-chromosome controlling element) ovlivňuje výběr X chromozómu maternálního nebo paternálního původu pro inaktivaci (Clerc a Avner, 2006).

Většina genů na inaktivovaném chromozómu není transkribována, ale existuje několik genových oblastí, které inaktivaci nepodléhají a jsou tedy u žen exprimovány z obou chromozómů X

(Blaschke a Rappold, 2006; Nussbaum et al., 2004). Tyto geny se dělí do tří skupin. První skupinu tvoří geny lokalizované v pseudoautozomálních oblastech (PAR1 a PAR2) na distálních koncích krátkého a dlouhého raménka savčích chromozómů X a Y. Protože jsou PAR chromozómu X a Y homologické, jsou schopné meiotické rekombinace u mužů, což může vést k přenosu genetického materiálu z chromozómu X na Y (podobnost s autozomální dědičností) (Mangs a Morris, 2007; Nussbaum et al., 2004; Zapletalová et al., 2003). Druhá skupina zahrnuje X-vázané geny umístěné vně PAR na krátkém a dlouhém raménku a se stejnými kopiemi na chromozómu Y. X-vázané kopie těchto genů nevykazují pseudoautozomální dědičnost, protože ke crossing-overu s chromozómem Y při meióze u mužů nedochází (Nussbaum et al., 2004; Zapletalová et al., 2003). Třetí skupina neinaktivovaných genů je opět vně PAR, ale nemá Y-homology. Je možné, že jsou tyto geny potenciálními kandidáty sexuálního dimorfismu (Craig et al., 2004).

3.2.2 SHOX gen a lymfogenní gen

Mezi dobře zmapované geny vázané na chromozóm X s dobře prozkoumanou funkcí patří SHOX gen (Short stature HOmeoboX-containing gene) neboli PHOG gen (Pseudoautosomal Homeobox-containing Osteogenic Gene) a lymfogenní gen.

SHOX gen je zásadní pro vývoj lidského skeletu a je považován za regulační gen, který kóduje vznik transkripčního faktoru, jež se významně podílí na růstu dlouhých kostí. Během lidské embryogeneze je exprimován nejprve v ektodermálních základech končetin (převážně v oblasti distální části humeru, radia a ulny a některých zápěstních kůstek, distální části femuru, tibie a fibuly a metatarzálních kůstek), později ve tkáních odvozených od mezenchymálních základů prvních dvou žaberních oblouků (čelisti, kostní struktury podílející se na formování středního a zevního ucha) (Clement-Jones et al., 2000; Zapletalová et al., 2003). Za fyziologického stavu je SHOX gen přítomen ve dvou funkčních kopiích a nepodléhá inaktivaci. Absence jednoho z genů nebo narušení jeho aktivity (důsledkem genomové mutace či terminální delece) vede k jeho haploinsuficientnímu stavu. **Haploinsuficience SHOX genu** se zásadně podílí na předčasném uzavírání růstových zón, které je způsobeno vyčerpáním proliferační schopnosti chondrocytů, a tím na etiologii růstové poruchy dysproporcionálního (mezomelického) typu. Dále pravděpodobně přispívá ke vzniku některých kostních deformit charakteristických pro TS (cubiti valgi, mikrognathie, Madelungova deformita, gotické patro, krátké čtvrté metakarpy a metatarsy, krátký krk) (Clement-Jones et al., 2000; Day et al., 2009). Dále se předpokládá, že exprese SHOX genu se částečně podílí na produkci natriuretického peptidu typu B (BNP – brain natriuretic peptide) v proliferačních zónách epifyzárních růstových plotének (Marchini et al., 2007). Avšak zda se haploinsuficience SHOX genu a následná nižší koncentrace BNP podílí na kardiovaskulárních malformacích, zůstává rovněž předmětem studia (Hjerrild et al., 2008).

Nepřítomnost **lymfogenního genu** společně s absencí proximální části Xp je příčinou abnormálního utváření mízních cest (lymfedémy, apod.) již v intrauterinním období plodů s TS. Nedostatečnost lymfogenního genu je také považována za přidruženou příčinu vzniku kardiovaskulárních anomálií a dysmorfických projevů (hypoplastická dolní čelist, krátký krk). Je prokázáno, že četnost těchto znaků je vyšší u pacientek s monozomií X než u pacientek s Xp delecí. Možným vysvětlením je hypotetická přítomnost dalšího lymfogenního genu na Xq (Ogata et al., 2001; Zapletalová et al., 2003).

4 Diagnostika

4.1 Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika využívá k určení zdravotního stavu plodu různé neinvazivní a invazivní techniky. Nejběžněji používaným neinvazivním vyšetřením je ultrasonografie. K typickým ultrasonografickým nálezům u plodů s TS patří nuchální translucence, cystický hygrom, vývojové vady srdce a ledvin (Moore a Persaud, 2002; Ranke a Saenger, 2001). Podezření na přítomnost TS lze po nálezů anomálií lymfatického systému vyslovit nejdříve v 9.-11. týdnu těhotenství (Zapletalová et al., 2003). Další neinvazivní technikou je biochemický screening prováděný v 16.-18. týdnu těhotenství (tzv. triple test), kdy se z krevního séra matky stanovuje hladina alfa-fetoproteinu, choriogonadotropinu a volného estriolu. Někdy se využívá tzv. quad (čtverný) test, při kterém je navíc detekována hladina inhibinu A. U fétů s TS se vyskytují abnormálně zvýšené hodnoty všech těchto hormonů, ale v rozdílných koncentracích v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti hydropsu. Hladina inhibinu A je nižší u plodů bez hydropsu, vyšší s hydropsem, naopak koncentrace choriogonadotropinu jsou vyšší u případů s hydropsem (Ruiz et al., 1999). Pro diagnostiku TS však tato neinvazivní vyšetření nejsou dostatečně specifická (Bondy, 2007). Na základě pozitivních nálezů při vyšetření předchozími metodami by mělo proběhnout vyšetření karyotypu invazivními metodami, jež jsou doporučovány matkám starších 35 let nebo při podezření na závažné onemocnění plodu. Mezi invazivní metody patří amniocentéza, biopsie choriových klků nebo perkutánní odběr vzorků pupečnickové krve (Moore a Persaud, 2002).

4.2 Postnatální diagnostika

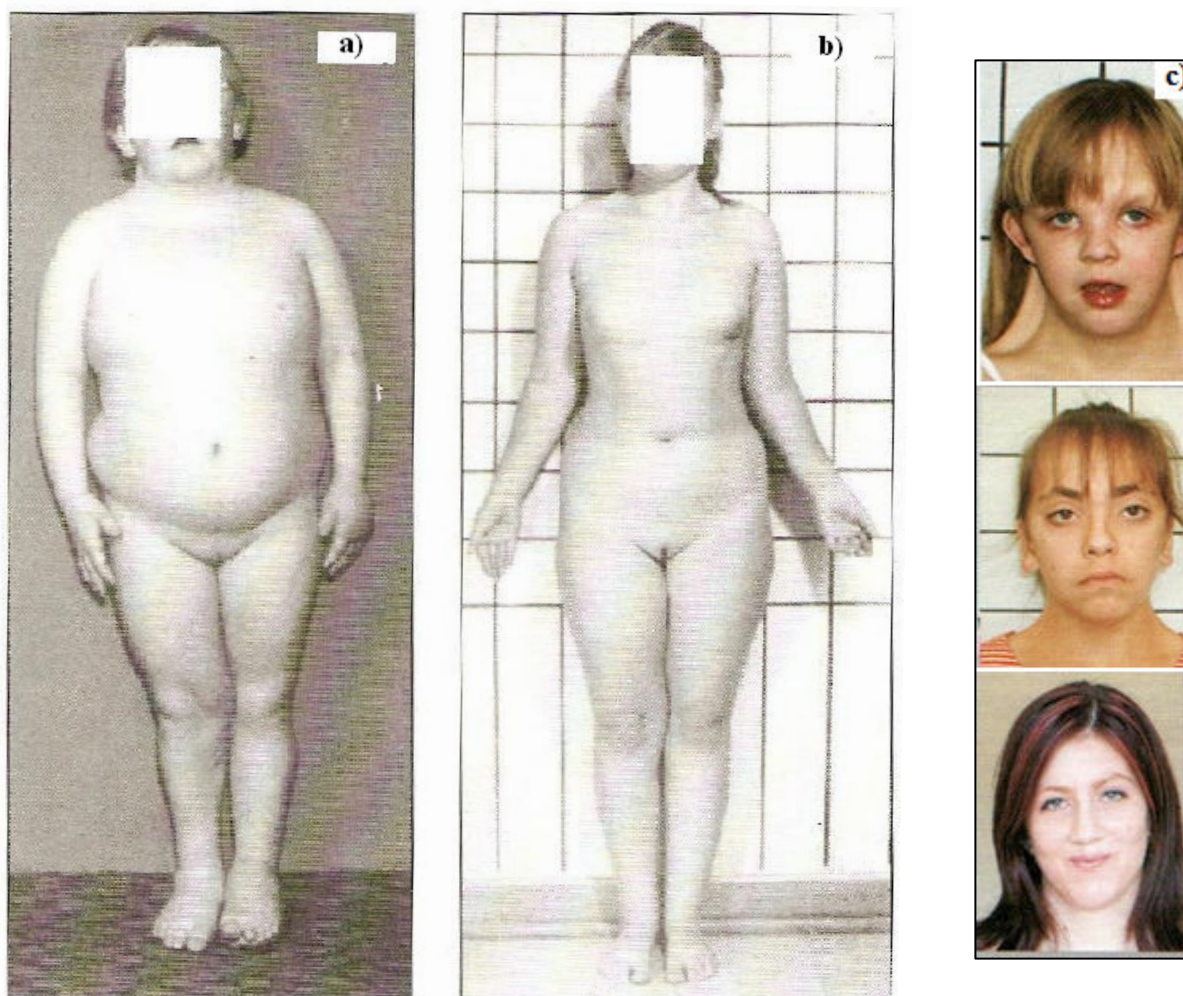
Incidence TS je 50:100 000 živě narozených dívek (Gravholt, 2004). Při této četnosti syndromu se předpokládá, že v České republice žije asi 2000 dívek a žen s TS. Každý rok se narodí asi 20 novorozenců s TS (Zapletalová et al., 2003). Klinické rozpoznávání a následné stanovení diagnózy

není ani ve vyspělých zemích vždy snadné. Věk při vyslovení diagnózy se mezi jednotlivými zeměmi významně liší. Jedním z důvodů může být rozdílná úroveň pediatrické péče (Zapletalová et al. 2003). Kvůli často opožděnému rozpoznání TS někteří autoři doporučují u všech dívek s nevysvětlitelným malým vzrůstem, opožděnou pubertou, širokým krkem, lymfedémy nebo koarktací aorty provést vyšetření karyotypu (Saenger et al., 2001; Sävendahl a Davenport, 2000). Kromě toho by měla být analýza karyotypu zvážena u dívek, jejichž tělesná výška se sice dlouhodobě pohybuje nad 5. percentilem, ale jsou u nich patrné dva a více znaků charakteristických pro TS (např. gotické patro, nehtové dysplazie, krátké čtvrté metakarpy či strabismus) (Sävendahl a Davenport, 2000).

Pro spolehlivé určení diagnózy TS obvykle postačuje karyotypizace lymfocytů periferní krve chromozomální analýzou G proužkováním. Nicméně je-li výsledek vyšetření sporný (např. přítomnost karyotypu 46,XX s přítomností klinických symptomů svědčících pro diagnózu TS), je třeba indikovat vyšetření karyotypu z další tkáně, např. kůže. Senzitivnější molekulárně-cytogenetické metody (in situ hybridizace, např. fluorescenční in situ hybridizace; in situ polymerázová řetězová reakce) se u pacientek s TS používají především k detekci marker chromozómu, Y sekvencí či chromozomální mozaiky (Bondy, 2007; Saenger et al., 2001). Přítomnost části nebo celého chromozómu Y může způsobit zvýšené riziko vzniku gonadoblastomu (uvádí se mezi 7-30 %) (Verp a Simpson, 1987; Gravholt et al., 2000). Proto se u těchto jedinců doporučuje provedení preventivní gonadektomie (laparoskopické odstranění testikulární tkáně) nebo přinejmenším jejich dlouhodobá dispenzarizace na gynekologii (Gravholt et al., 2000; Sybert a McCauley, 2004).

5 Klinická symptomatologie

Mezi pacientkami s TS existují značné rozdíly v klinických projevech. Za vedoucí symptom syndromu bývá považována růstová retardace s nebo bez dalších fenotypových znaků, následuje gonadální dysgeneze a infertilita (Gravholt, 2004; Hjerrild et al., 2008; Žižka, 1994). U některých dívek se symptomy plně a hluboce projeví závažnými zdravotními obtížemi, u jiných jsou sotva patrné (obr. 3) (Davenport a Azam, 2009). Určitá korelace mezi fenotypem a genotypem sice existuje (viz kapitola 3.1), ale přesto nelze predikovat budoucí fenotyp pouze na základě karyotypu (Sybert a McCauley, 2004; Zapletalová et al., 2003).



Obr. 3. Rozmanitost klinických projevů TS.

(a) Desetiletá dívka s TS, karyotyp 45,X. Malý vzrůst (tělesná výška 112 cm), nízko posazené ušní boltce, krátký a široký krk s naznačeným pterygiem colli, široký hrudník, hypoplastické a lateralizované prsní bradavky, pozůstatek edémů na levé horní a dolní končetině (upraveno podle Žižka, 1994).

(b) Třináctiletá dívka s TS, karyotyp 45,X/46,X,r(X). Malý vzrůst (tělesná výška 130 cm), cubiti valgi, normální vývoj prsních žláz (upraveno podle Žižka, 1994).

(c) Faciální variabilita dívek s TS (upraveno podle Zapletalová et al., 2003).

Na rozvoji rozmanitého fenotypu pacientek s TS se patrně podílí několik odlišných mechanismů. Nejdůležitějším z nich je haploinsuficience genů na chromozomu X. Haploinsuficience SHOX genu má vliv na růstovou retardaci a vznik kostních abnormalit, haploinsuficience lymfogenního genu vede k odchylkám ve formaci měkkých tkání a vnitřních orgánů. Dalším mechanismem je nespecifický chromozomální efekt (stav, kdy buňky s nepárovým pohlavním chromozómem nemohou vstoupit do meiotického dělení), který způsobuje atrézii oocytů, jejímž výsledkem je gonadální dysgeneze a infertilita. Posledním mechanismem je genomický imprinting podílející se na rozvoji neurokognitivních dysfunkcí pacientek (Zapletalová et al., 2003). Nicméně díky nedostatečným a často protichůdným studiím zůstává problematika uvedených mechanismů předmětem studia (Ross et al., 2001; Zapletalová et al., 2003).

Frekvenci jednotlivých příznaků TS popisuje tabulka 1.

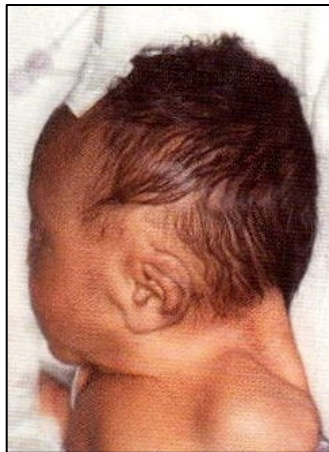
<i>Příznak</i>	<i>Frekvence [%]</i>
Růstová retardace a malá adultní tělesná výška	95 – 100
Gonadální dysgeneze	
žádný pubertální vývoj	85
infertilita	98
chronický nedostatek estrogenu	95 - 98
nedostatek androgenů	?
Endokrinní poruchy	
porucha glukózové tolerance	15 - 50
diabetes 2. typu	10
diabetes 1. typu	?
tyreoiditida	15
zvýšené hladiny jaterních enzymů	50 - 80
hypertenze	50
androidní tělesné složení	?
Fyzické abnormality	
Oči	
epikantus	20
krátkozrakost	20
strabismus	15
ptóza	10
Uši	
infekce středního ucha	60
nedoslýchavost	30
deformity boltce	15
Ústa	
mikrognatie (malá mandibula)	60
gotické patro	35
abnormální vývoj zubů	?
Krk	
nízká zadní vlasová hranice	40
široký krátký krk	40
pterygia colli	25
přebytek volné kůže na zadní straně krku u novorozenců	25
Hrudník	
široký hrudník (štítovitý) s větší vzdáleností bradavek	30
vpáčené bradavky	5
Kůže, nehty, vlasy	
vyšší počet dermatoglyfů	30
lymfedémy na rukou a nohou při narození (i později)	25
více pigmentových névů	25
hypoplastické nehty	10
vítligo	5
alopecie	5
Kostra	
opoždění kostního věku oproti kalendářnímu věku	85
snížená kostní denzita	50-80
cubitus valgus	50
zkrácené IV. metakarpy	35
genu valgum	35
vrozená luxace kyčle (congenital hip luxation)	20
skolióza	10
Madelungova deformita	5

Srdce	
bikuspidální aortální chlopeň	14-34
koarktace aorty	7-14
aneurysma/ dilatace aorty	3-42
Ledviny	
podkovovitá ledvina	10
dystopie ledviny, duplikace ledvinných pánviček, ureterů nebo cév	15
renální aplázie	3
Psychosociální problémy	
emoční nevyzrálост	-40
specifické poruchy učení	-40
mentální problémy	-25
neurokognitivní deficit	?
Ostatní	
neprospívání v kojeneckém věku	50

Tab. 1. Klinické symptomy charakteristické pro TS (upraveno podle Gravholt, 2004).

Rozpoznání typických znaků TS je důležitým krokem v péči o dívky s TS, protože včasná diagnóza a zahájení léčby zásadních problémů může zmírnit důsledky plynoucí ze zdravotních problémů spojených s TS.

V **prenatálním období** jsou vedoucími příznaky TS cystické hygromy v nuchální oblasti a generalizované edémy nejen v oblasti krku, ale také v oblasti trupu a končetin, zejména na nártách a hřbetech rukou. Jejich příčinou jsou vývojové vady lymfatického systému (např. anomálie lymfatických cév, absence periferních lymfatických cév) a následné abnormální nahromadění tekutiny ve jmenovaných částech těla (Moore a Persaud, 2002; Ranke a Saenger, 2001). Tím dochází k utlačování a deformaci okolních, zvláště měkkých tkání. Je-li tento stav závažný, nastává často během 1. a 2. trimestru spontánní abortus (Gravholt et al., 1996). Dále se poměrně často objevují srdeční vady a vady velkých cév. Nejčastějším nálezem u TS je bikuspidální aortální chlopeň a koarktace (konstrikce) aorty, dále atrézie aorty a aortální stenóza (Baena et al., 2004; Sävendahl a Davenport, 2000; Sybert, 1998). Dalšími příznaky jsou vývojové vady ledvin – např. jejich tvarové (podkovovitá ledvina, zdvojení ledvinných pánviček a ureterů) a poziční změny (Flynn, 1996; Saenger et al., 2001). Porucha růstu je u plodů s TS vyjádřena intrauterinní růstovou retardací. **Novorozenci** s TS mají oproti stejně starým zdravým novorozencům nižší porodní váhu a délku. Vedoucími symptomy TS u novorozenců jsou lymfedémy lokalizované především na nártách, hřbetech rukou a zevním genitálu, dále široké kožní řasy po stranách krku – tzv. pterygium colli (jakožto pozůstatek měštnání tkáňové tekutiny), krátký krk s posteriorně nízkou vlasovou hranicí (obr. 4), ptóza víček, štitovitý hrudník, miskovité nehty nebo specifické dermatoglyfy (Davenport a Azam, 2009; Zapletalová et al., 2003). Již při narození je možné diagnostikovat pětinu až třetinu dívek s TS (Sybert a McCauley, 2004)



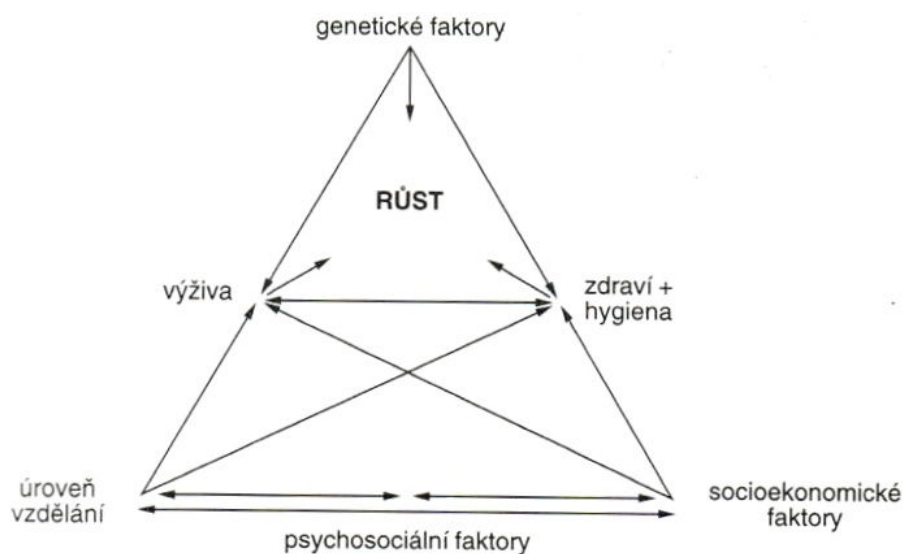
Obr. 4. Novorozenec s typickými symptomy TS - krátkým krkem, nízkou vlasovou hranicí, pterygii colli a nízko posazenými malformovanými ušními boltci (převzato z Davenport a Azam, 2009).

Nápadné zhoršení kardiovaskulárních onemocnění (srdeční šelesty, hypertenze) a renálních poruch (infekce) nastává v **časném dětství**. Dalším alarmujícím signálem mohou být často se opakující záněty středního ucha, které nesou určité riziko ztráty sluchu (Kastrup, 2009). Začíná být zřejmé celkové neprospívání dítěte a růstová retardace. Ta progreduje ve středním dětském věku, kdy bývá diagnostikována asi třetina pacientek s TS (Massa et al., 2005; Sybert a McCauley, 2004). V souvislosti s růstovou poruchou se může začít rozvíjet skolióza a kyfóza (Day et al., 2009; Davenport a Azam, 2009). V **období adolescence** je nejzávažnějším symptomem gonadální dysgeneze, která vede k absenci pohlavního vývoje a primární amenorey. V **dospělosti** se malfunkce ovárií projeví neplodností či habituálním potrácením (Bondy, 2007; Elsheikh et al., 2002).

6 Růst, růstová retardace a kostní odchylky

Základními rysy ontogeneze člověka je růst a vývoj. Růst je definován jako proces kvantitativní, vývoj jako proces kvalitativní. Realizace růstu probíhá na základě hyperplazie (přibývání počtu buněk) a hypertrofie (zvětšování velikosti buněk) (Čihák, 2001).

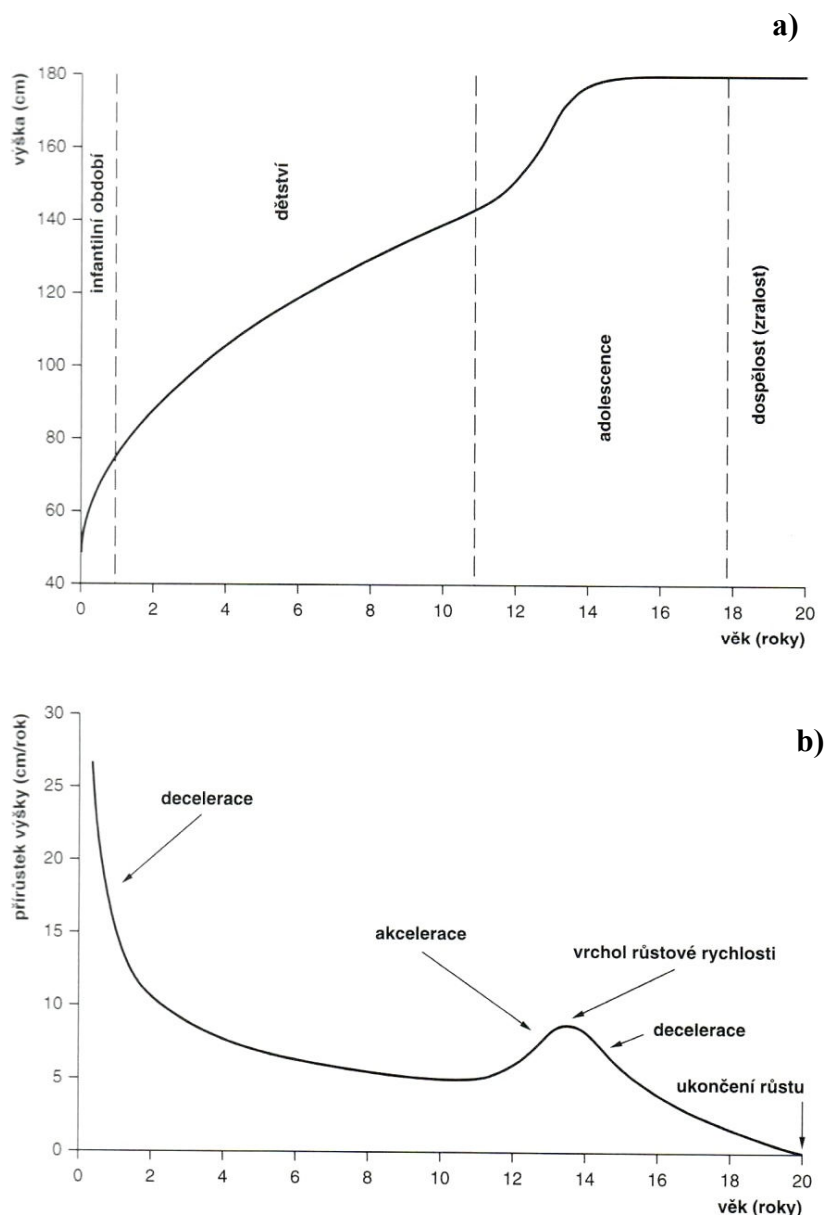
Růst dítěte závisí na interakci genetických, endokrinních (působení růstového hormonu, somatomedinu, estrogenů, hormonů štítné žlázy atd.) a environmentálních faktorů, mezi které patří výživa, klima, nadmořská výška, míra pohybové aktivity, socioekonomický status, psychosociální faktory a zdravotní stav (obr. 5). Dále je růst ovlivněn pohlavím a etnickým původem dítěte (Lebl a Krásničanová, 1996; Šmahel, 2001).



Obr. 5. Faktory působící na růst (převzato z Lebl a Krásničanová, 1996).

Při posuzování růstu těla se kromě vyšetřování tělesné délky (resp. výšky), sleduje též proporционаlnita těla, a tělesná hmotnost (váha), přičemž pro vyšetřování správného vývoje jsou nejdůležitější relativní přírůstky v konkrétním časovém úseku. Výsledkem záznamu tělesné délky (výšky) jedince od jeho narození do ukončení růstu je růstová křivka (Čihák, 2001; Lebl a Krásničanová, 1996). Růst těla není plynulým procesem. Období relativně pomalejšího růstu (období dětství) se střídají s obdobími intenzivnějšího růstu (období infantilní a pubertální) v závislosti na aktuální hormonální a metabolické situaci organismu. Tyto fáze se odrážejí na profilu růstových křivek, které lze vyjádřit ve třech základních formách – distanční, rychlostní a akcelerační. Distanční křivka znázorňuje závislost velikosti znaku na věku (obr. 6a), podrobně ji analyzoval Karlberg ve svém ICP (I - infancy, C - childhood, P - puberty) modelu. Rychlostní křivka je vyjádřením rychlosti růstu znaku v jednotlivých věkových obdobích, její analýza dává informaci o ročních přírůstcích (obr. 6b). Méně používaná je akcelerační křivka, která popisuje rozdíly mezi dvěma následnými přírůstky a udává se v metrických jednotkách za rok na druhou (Lebl a Krásničanová, 1996; Šmahel, 2001).

Porucha růstu je definována jako tělesná výška dítěte pod 3. percentilem pro daný věk (tj. hodnocení z jednorázového měření) a/nebo růstová rychlost dítěte pod 25. percentilem pro daný věk (vypočítanou ze dvou přesných měření v odstupu alespoň 6 měsíců) (Lebl, 2003).



Obr. 6. Růstové křivky.

(a) Distanční růstová křivka.

(b) Rychlostní růstová křivka (upraveno podle Lebl a Krásničanová, 1996).

6.1 Příčina růstové retardace u Turnerova syndromu

Etiologie růstové retardace je velmi heterogenní. Mezi základní příčiny poruchy růstu patří endokrinopatie (deficit růstového hormonu, hypotyreóza, nadbytek glukokortikoidů, předčasná puberta, kongenitální adrenální hyperplazie), chronická onemocnění (celiakie, Crohnova nemoc, cystická fibróza, achondroplazie, rachitis z deficitu vitamínu D apod.), chromozomální aberace (Turnerův syndrom, trisomie 13 apod.) nebo dysmorfické syndromy (syndrom Noonanové, Silver-Russellův syndrom apod.). Jednotlivé příčiny se mohou vzájemně kombinovat a ani přes pokroky v molekulární biologii nelze vždy příčinu retardace odhalit (Lebl a Krásničanová, 1996).

Za základní příčinu poruchy růstu u dívek s TS je považována haploinsuficience SHOX genu (viz kapitola 3.2), nelze však přesně posoudit, do jaké míry je růstová retardace u TS způsobena pouze tímto mechanismem (Day et al., 2009; Zapletalová et al., 2003).

Dalším faktorem podílejícím se na růstové poruše u TS je hormonální dysbalance, konkrétně změny v produkci GH, inzulinu podobnému růstovému faktoru-I (IGF I - insulin-like growth factor-I) a estrogenů. U dívek s TS se v prepubertálním období spontánní ani stimulovaná sekrece GH a IGF-I od jejich zdravých vrstevnic neliší. Výjimkou mohou být dívky s karyotypem 45,X. V pubertě je ale produkce obou hormonů klíčových pro růst organismu u TS podstatně nižší, což je jeden z významných mechanismů růstové retardace u těchto dívek (Ranke et al., 1987; Wit et al., 1992; Zapletalová et al., 2003). V případě GH jde o snížení amplitudy i trvání pulsů, která se projeví snížením koncentrace IGF-I.

V patofyziologii růstové poruchy u TS se zásadním způsobem spolupodílí též malfunkce ovárií, jejichž dysgeneze vede k nedostatečné produkci estrogenů. Klinicky se hypogonadismus projevuje absencí spontánního pubertálního vývoje a infertilitou (Gravholt, 2004). Někteří autoři připisovali chybějící růstový výšvih u TS a pokles růstové rychlosti pouze hypogonadálnímu stavu (Massarano et al., 1989). Podle jiných studií je však mechanismus růstové retardace u TS podstatně složitější a kombinuje v sobě změny obou hormonálních os klíčových pro růst. Tato hypotéza je založena na následujících pozorováních:

1. U dívek se spontánní pubertou, a tedy zachovanou ovariální steroidogenezi, je pubertální růstový spurt oproti zdravým dívkám výrazně menší (Massa et al., 1990).
2. Pubertální růstový spurt sice může být částečně akcelеровán substitucí estrogeny, ale k normalizaci růstového tempa nedojde (Zadik et al., 1992). V roce s nejvyšší růstovou rychlostí není obvykle růstová rychlost větší než 5 cm/rok oproti rychlosti 9 cm/rok u zdravých dívek (Zapletalová et al., 2003).
3. Průměrná dospělá tělesná výška žen s TS se spontánním dospíváním a žen s gonadální dysgenezi vykazuje stejné hodnoty (Massa et al., 1990).
4. Estrogenní substituce nezvýší u dívek s TS hladiny cirkulujícího IGF-I (Zapletalová et al., 2003).

Z uvedených faktů je zřejmé, že výhradně estrogenní teorie není pro rozluštění výše popsaných souvislostí dostatečná. V současné době převládá názor, že patogeneze růstové poruchy není způsobena pouze sekundárním nedostatkem růstového hormonu v důsledku nedostatečné stimulace estrogeny při hypergonadotropním hypogonadismu, ale z určité části též sníženou citlivostí tkání na IGF-I (především v růstových zónách kostí), resp. snížením jeho parakrinní a autokrinní sekrece (Hochberg et al., 1997; Naeraa a Kristensen, 2009).

6.2 Spontánní růst u dívek s Turnerovým syndromem a jeho kategorizace

Růstovou retardaci neléčených dívek s TS lze rozložit do 4 fází: (1) fáze intrauterinní růstové retardace, (2) fáze pozvolna progredující růstové retardace v dětství, (3) fáze bez pubertálního růstového spurtu, (4) fáze přídatného růstu s nízkou růstovou rychlostí asi do 20 let věku (Zapletalová et al., 2003).

Intrauterinní růstová retardace je definována jako hmotnost plodu v dolním desátém percentilu příslušného gestačního věku (Berkow et al., 1996). Zvláště zřetelnou se stává poslední tři měsíce těhotenství. Porodní délka доношенého novorozence s TS je v průměru o 0,5 SDS nižší (měří asi 48 cm) a porodní hmotnost až o 1,0 SDS (váží asi 2800g) oproti zdravým novorozencům ženského pohlaví (Davenport et al., 1999; Hjerrild, 2008; Naeraa a Kristensen, 2009). U nedonošených novorozenců s TS jsou rozdíly v porodních rozměrech ještě výraznější (Moore a Persaud, 2002; Naeraa a Kristensen, 2009).

Postnatální fáze růstové poruchy se u dívek s TS začíná projevovat během prvních dvou let. U ročních děvčátek s TS je průměrná tělesná výška o 1,7 SDS nižší než u zdravých kojenců a do 18 měsíců věku klesne již na -2,0 SDS (Davenport et al., 1999; Zapletalová et al., 2003). Na dalším zpomalení růstu těchto dívek se během kojeneckého období a dětství mohou spolupodílet obtíže s příjmem potravy (např. špatné sání) a progresi některých onemocnění (např. hypotyreóza, celiakie) (Davenport a Azam, 2009). V předškolním a prepubertálním věku se růstová retardace u TS pozvolna prohlubuje (Lyon et al., 1985), ve věku nástupu puberty se stává nápadnější kvůli chybějícímu nebo nepatrnému pubertálnímu růstovému spurtu. Průměrná tělesná výška v této fázi vývoje je až o 4 SDS nižší než u zdravých vrstevnic (Gravholt, 2004; Lyon et al., 1985; Zapletalová et al., 2003).

Dospělá výška neléčených dívek s TS je ve všech populacích průměrně o 20 cm (asi - 2,6 SDS) nižší než výška zdravých žen (Gravholt a Naeraa, 1997; Lyon et al., 1985; Saenger, 1999; Sempé et al., 1996). Hodnoty finálních výšek žen s TS se pohybují v rozmezí 134-158 cm, průměrná výška je potom 146 cm (Brook et al., 1974; Gravholt, 2004; Ranke a Grauer, 1994; Sempé et al., 1996). Konečná výška neléčených pacientek závisí též na národnosti nebo etnické příslušnosti. Zatímco průměrná výška žen s TS v Japonsku je 139 cm, v severní Evropě sahá v průměru ke 147 cm (Naeraa a Kristensen, 2009). Právě z tohoto důvodu je nejvhodnější používat růstové grafy vypracované pro populaci konkrétního zeměpisného pásma a konkrétního etnika (Saenger, 1999). Dále je finální výška ženy s TS ovlivněna (podobně jako u ostatních osob) tělesnou výškou rodičů. Má-li dívka s TS vyšší rodiče, bude obvykle vyšší než jiná děvčata s TS, ale bude stále ještě o asi 20 cm menšího vzrůstu než její sestry (Brook et al., 1974; Naeraa a Kristensen, 2009).

Role parentálního původu chromozómu X není pro finální výšku dívky důležitá, protože tělesná výška je znakem polygenní dědičnosti, přičemž se jedná o působení více genů malého účinku lokalizovaných zejména mimo chromozóm X. Vztah mezi karyotypem a finální tělesnou výškou ani

jinými tělesnými rozměry pacientek podle většiny provedených studií taktéž neexistuje (Gravholt, 2004).

6.3 Hodnocení růstu

6.3.1 Růstové grafy

Pro hodnocení růstu dítěte se běžně používají percentilové grafy tělesné délky (výšky) a percentilové grafy růstové rychlosti. V současné době se v České republice používají grafy, k jejichž tvorbě byla použita vstupní data z Celostátního výzkumu dětí a mládeže v roce 2001 (Bláha et al., 2003).

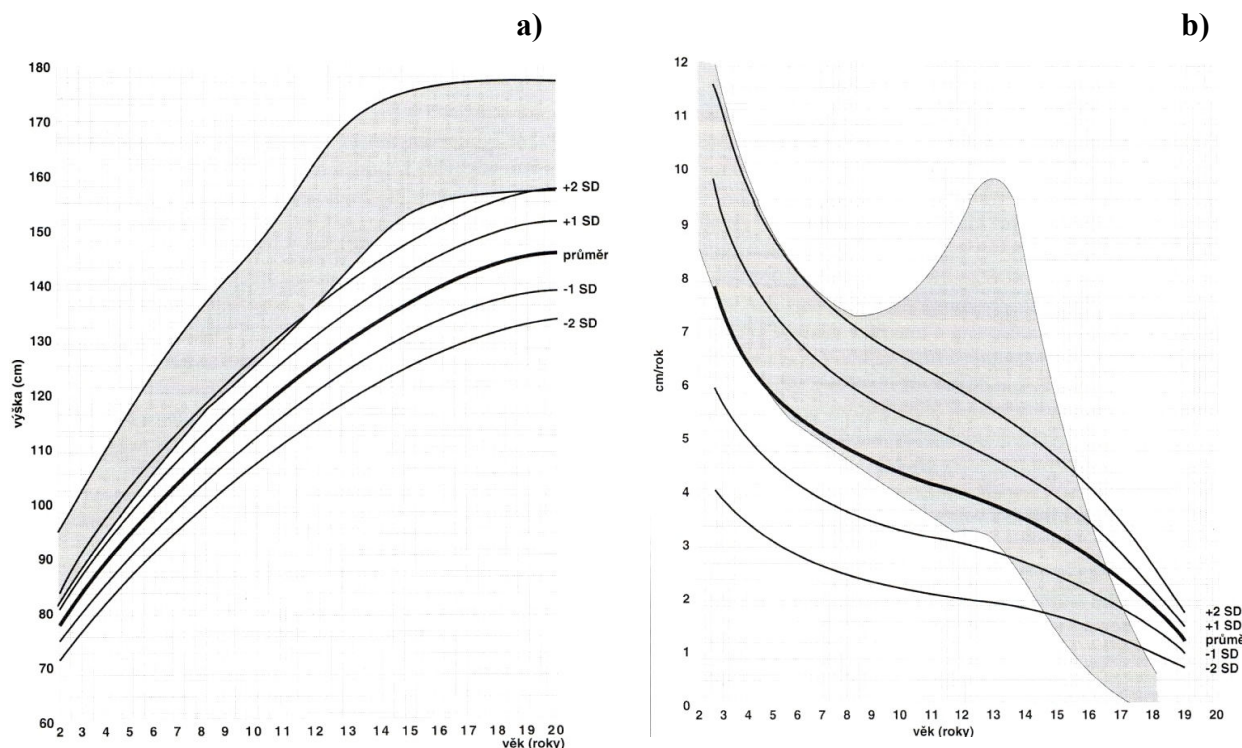
Pravidelným záznamem změřené výšky dítěte do grafu tělesné výšky nebo výsledku dvou měření výšky dítěte v odstupu 3-6 měsíců do grafu růstové rychlosti pozorovatel snadno posoudí, zda růst dítěte spadá do růstových norem daného pohlaví a populace. Obvykle je pásmo širší normy růstu vymezeno mezi 3. a 97. percentilem. Do dvou let života dítě zaujme v percentilové síti místo, které je předurčeno jeho genetickým růstovým potenciálem. V tomto percentilovém pásmu by mělo dítě růst i nadále. Vyskytne-li se měřená hodnota pod 3. nebo nad 97. percentilem po druhém roce života jedince, jedná se o nefyziologický stav. Stejně podezření vykazuje růstová rychlost, která je dlouhodobě pod 25. percentilem (Lebl a Krásničanová, 1996; Šmahel, 2001). V těchto případech je nutné zajistit adekvátní vyšetřování dítěte a případně zahájit léčbu. V současné době mohou díky široké dostupnosti růstových grafů kontrolovat růst dítěte i rodiče. Kromě uvedených růstových grafů se dále pro sledování dětí v pediatrických praxích používají percentilové grafy hmotnostně-výškového poměru, obvodu hlavy, BMI (body mass indexu), obvodu levé paže, obvodu boků, obvodu břicha, obvodu břicha k tělesné výšce (Bláha et al., 2003). Porucha růstu se může stát těžkým handicapem postižených osob, včetně dívek s TS, proto je skutečně nutné nepodcenit tento krok kontroly zdraví dítěte a případným odchylkám od normy věnovat pozornost.

Pro kontrolu růstu děvčat s TS se používají speciální růstové grafy, které byly vypracovány postupně několika autory na základě dokumentací spontánního růstu těchto dívek a rozborů jejich růstové rychlosti (Lyon et al., 1985). V České republice se standardně používají růstové grafy podle Rankeho (Ranke et al., 1938), které odpovídají populaci střední Evropy (obr. 7).

6.3.2 Predikce dospělé tělesné výšky u dívek s Turnerovým syndromem

Predikce finální tělesné výšky u dívek s TS není jednoduchá, protože nelze pracovat se standardními predikčními metodami podle věku dítěte, jeho aktuální výšky a kostního věku.

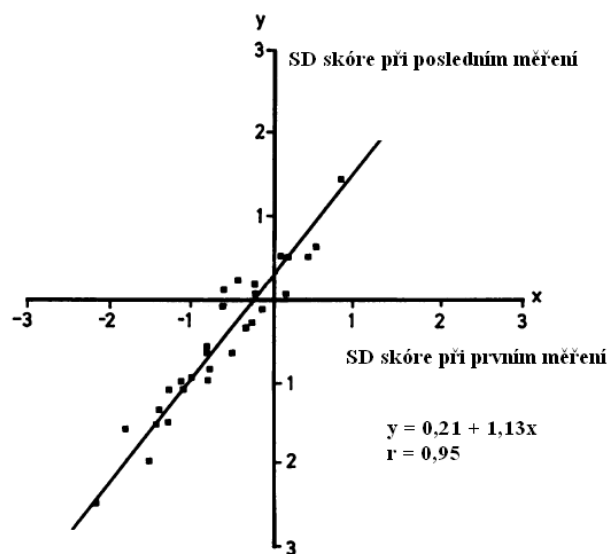
Nicméně, existuje poměrně přesná metoda, která je na kostním věku nezávislá. Jedná se o projekci finální tělesné výšky, která vychází z konkrétních růstových standardů pro TS. Tato metoda využívá těsné korelace SDS výšky v dětství a SDS výšky v dospělosti. Do směrodatné odchylky jsou započítány i individuální vlivy, např. výška rodičů (Zapletalová et al., 2003). Pro ilustraci může posloužit studie z roku 1985, která ukazuje korelaci dvou SDS tělesné výšky. Studie zkoumá 29 dívek s TS, první SDS je určeno ve věku 3-12 let, druhé SDS v 19-24 letech. Referenčním skupinou jsou neléčené dívky s TS (obr. 8) (Lyon et al., 1985).



Obr. 7. Speciální percentilové grafy pro dívky s TS.

(a) Percentilový graf tělesné výšky neléčených dívek s TS od 2 do 20 let ve srovnání s fyziologickým rozpětím tělesné výšky zdravých dívek.

(b) Percentilový graf růstové rychlosti u neléčených dívek s TS od 2 do 20 let ve srovnání s fyziologickým rozpětím růstové rychlosti zdravých dívek (převzato ze Zapletalová et al., 2003).



Obr. 8. Vztah mezi SDS tělesné výšky při prvním měření (věk 3-12 let) a při posledním měření mezi 19-24 lety (upraveno podle Lyon et al., 1985).

6.3.3 Kostní věk

Neopomenutelnou součástí péče o dívky s TS (a poruchami růstu obecně) je vyšetření kostního věku. Kostní věk je specifickým indikátorem biologického věku (biologického zrání) u všech jedinců s neukončeným lineárním růstem skeletu, a je považován za relativně přesné vyjádření jejich hormonálního stavu. Jeho hodnocení umožňuje předpovědět dobu, během které dítě ještě může růst (Riegrová et al., 2006; Šmahel, 2001). Přesnost hodnocení kostního zrání a kostního věku závisí na použité metodě – např. metodě Greulich-Pyleové nebo metodě Tanner-Whitehouse TW2. U neléčených dívek s TS bylo použitím metody TW2 zjištěno, že se kostní věk opožďuje za chronologickým od prvních 3 let života. Ve věku 7-12 let bývá rozdíl mezi kostním a chronologickým věkem jeden rok. V období puberty se v důsledku chybějících estrogenů rozdíl prohlubuje a k uzavěru epifyzárních plotének nedochází před dosažením 17.-19. roku pacientky (Ranke et al., 1983; Schwarze et al., 1998). V současné době se doporučuje pro hodnocení kostního věku nejen u dívek s TS používat metodu Tanner-Whitehouse TW3, která je aktualizována vzhledem k současnému sekulárnímu trendu v Evropě. Oproti metodě TW2 pracuje odděleně s hodnotami kompartmentu RUS (radius, ulna, metakarpy, falangy) a kompartmentu CARP (karpální kosti), nikoliv celku skeletu ruky jako metoda TW2. Bylo prokázáno, že oba zmíněné kompartmenty zrají odlišným tempem – karpální kosti bývají v porovnání s kalendářním (chronologickým) věkem více opožděny než metakarpy a falangy (Lebl a Krásničanová, 1996; Šmahel, 2001).

6.4 Proporcionalita a abnormality skeletu u dívek s Turnerovým syndromem

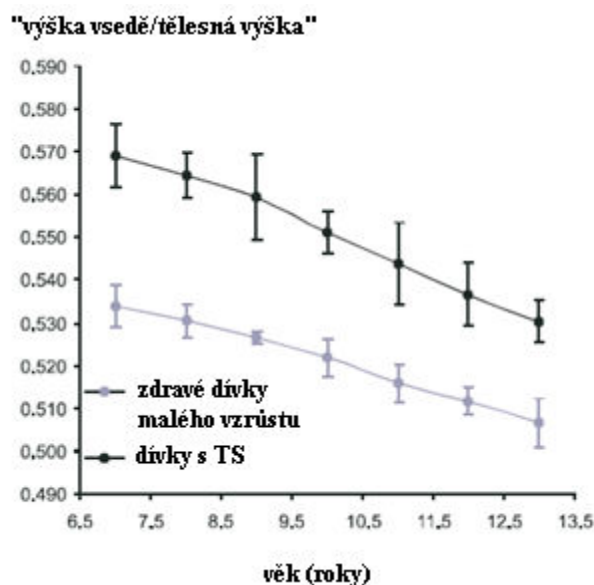
6.4.1 Proporcionalita dívek s Turnerovým syndromem

Hodnocení proporcionality tělesných rozměrů patří k základním antropometrickým úkonům, které jsou důležité při komplexní péči o dívky s TS. Růstová dynamika jednotlivých částí těla se projevuje na jejich vzájemném poměru, který se od narození do dospělosti mění a koresponduje s vývojovým stupněm jedince (Riegrová et al., 2006).

Stejně jako v jiných rysech TS platí i zde, že některé dívky s TS vykazují větší rozdíly v proporcích od normálu, jiné méně. Obecně lze říci, že u dívek s TS dominuje vzhledem k jejich malé tělesné výšce relativně velký hrudník trapezoidálního tvaru (biakromiální rozměr je větší než biiliakální) s často vypouklým sternem. Dále jsou nápadné - krátký a široký krk, kratší dolní končetiny, větší ruce a nohy, široká ramena a pánev (Davenport a Azam, 2009; Gravholt a Naeraa, 1997; Sas et al., 1999).

Příkladem hodnocení proporcí dívek s TS může být studie z roku 2007, která se zabývala rozdíly mezi poměrem „výška vsedě/tělesná výška“, délkovými a obvodovými rozměry horní poloviny

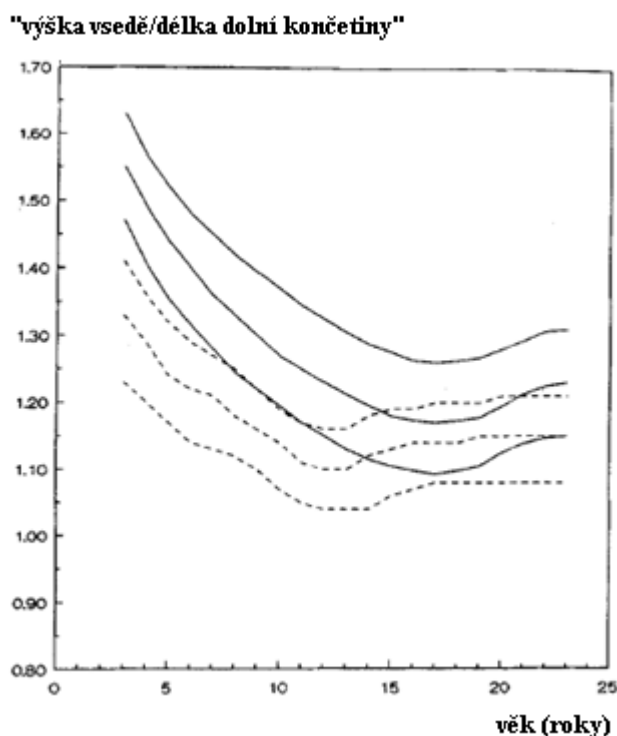
těla (délka horní končetiny, obvod hrudníku, obvod boků) mezi neléčenými pacientkami s TS a zdravými děvčaty malého věku (pod 10. percentilem) ve věku 7-14 let. Signifikantní rozdíl v délce horní končetiny nebyl mezi pacientkami a zdravými dívkami pozorován. Naopak významné rozdíly byly zjištěny při posuzování poměru „výška vsedě/tělesná výška“.



Obr. 9. Průměrné hodnoty včetně rozmezí poměru „výška vsedě/tělesná výška“ zaznamenaných u zdravých dívek (n = 46) a dívek s TS (n = 46) (upraveno podle Milde et al., 2007).

U zdravých dívek činil tento poměr $0,519 \pm 0,002$, u dívek s TS $0,546 \pm 0,003$, $p < 0,001$ (obr. 9). Obvod hrudníku a obvod boků byl u dívek s TS oproti zdravým vrstevnicím rovněž vyšších hodnot (Milde et al., 2007).

Dokladem faktu, že se tělesné proporce během ontogeneze jedince mění, mohou být výsledky retrospektivní studie z roku 1993 (Rongen-Westerlaken et al., 1993). Ve 3 letech věku dívek s TS byla průměrná hodnota výšky vsedě téměř stejná jako u zdravých dětí, v 16 letech klesla na hodnotu -3,4 SDS a v dospělosti byla asi o 2,4 SDS pod normálním průměrem. Dalším měřeným tělesným parametrem byla délka dolní končetiny. Ve 3 letech věku děvčat s TS byla průměrná hodnota -2,7 SDS, ve 13 letech -3,6 SDS a v dospělosti až -4,3 SDS od normální průměrné hodnoty. Poměr „výška vsedě/délka dolní končetiny“ byl u dívek s TS od 2 do 10 let 1,39 (u kontroly 1,18), ve věkové skupině 10-20 let klesl na 1,22 (u kontroly na 1,09) a v dospělosti zůstala jeho průměrná hodnota na 1,25 (u kontroly 1,15). Tvary křivek těchto poměrů u osob s TS a zdravými kontrolami jsou podobné (obr. 10). To dokládá, že u dívek s TS se růst nohou zastaví dříve než růst trupu, stejně jako tomu je u zdravých jedinců. Závěrem lze říci, že děti a v menší míře i dospělí s TS mají dysproporcionální malý vzrůst s relativně krátkými dolními končetinami, zatímco tělesné proporce adolescentů se téměř vyrovnávají normě.



Obr. 10. Percentilové vyjádření poměru „výška vsedě/délka dolní končetiny“ (P10, P50, P90) u pacientek s TS (nepřerušovaná linie) a kontroly (přerušovaná linie) (upraveno podle Rongen-Westerlaken et al., 1993).

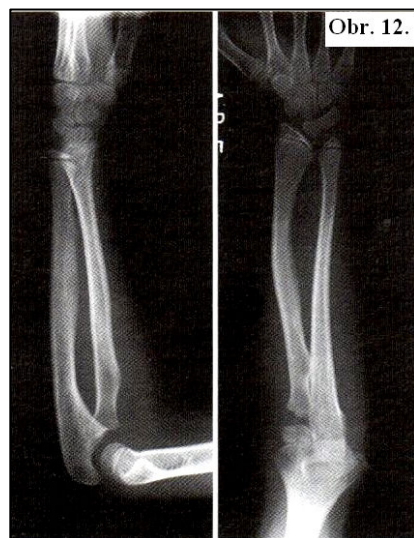
Na modelování tělesných proporcí pacientek s TS se dále podílí léčba GH. Gerver ve své antropometrické studii zjistil, že k nejnápadnějším změnám v tělesných proporcích dívek s TS ve věku 6-19 let během krátkodobé léčby GH (2 roky) patří širší pánev, delší a širší ruce a nohy ve srovnání se zvyšující se tělesnou výškou (Gerver et al., 1992). Dlouhodobá léčba GH (7 let) se kromě výraznějších přírůstků tělesné výšky pravděpodobně podílí na normalizaci poměru mezi tělesnou výškou a výškou vsedě a působí na longitudinální zvětšování chodidla (Sas et al., 1999).

Studium proporcionality dívek s TS není jednoduché především díky značné variabilitě skeletálních odchylek, rozdílnému efektu hormonální substituční léčby a obtížnému vymezení kontrolní skupiny.

6.4.2 Odchytky vývoje skeletu

Kojenci s TS mají oproti zdravým dětem vyšší predispozici k vrozené luxaci kyčle. Tato komplikace se většinou zjistí při screeningovém vyšetření (Davenport a Azam, 2009). Dívky s TS prepubertálního a pubertálního věku mají oproti zdravé populaci vyšší riziko vzniku skoliózy a kyfózy. Bylo zjištěno, že prevalence skoliózy u dívek s TS je 11,6 % (oproti prevalenci idiopatické skoliózy u zdravých dívek 2,4 %); průměrný věk nástupu skoliózy bývá 9 let 11 měsíců (Kim et al., 2001). Téměř u poloviny žen s TS lze v důsledku vývojové vady loketního kloubu nalézt cubiti valgii

neboli vbočené lokty. Proto dívky s TS nejsou schopny zcela napřímít paže. Procentuálně méně jsou zastoupené abnormality mediálních holenních a mediálních stehenních kondylů vedoucích ke genua valga, nohám do tvaru písmene X. Na rentgenových snímcích ruky/ nohy pacientky s TS jsou nacházeny zkrácené čtvrté metakarpy/ metatarsy, které vedou ke vzniku tzv. Archibaldova znamení (obr. 11). Správnou funkci končetin ovšem neomezují. Poměrně vzácným postižením u patientek s TS je Madelungova deformita předloktí (zakřivení a zkrácení radia s dorzální subluxací distální části ulny), která omezuje pohyblivost zápěstí (obr. 12) (Elsheikh et al., 2002; Hjerrild et al., 2008).



Obr. 11. Zkrácený čtvrtý metakarp, který vede ke vzniku tzv. Archibaldova znamení (upraveno podle <http://radiopaedia.org/cases/turners-syndrome-hand>).

Obr. 12. Madelungova deformita předloktí u desetileté dívky s TS (upraveno podle Zapletalová et al., 2003).

S delecí SHOX genu pravděpodobně souvisí i skeletální odchylky v obličejové části patientek s TS. Příkladem je mikrognathie (hypoplastická mandibula) vedoucí k chybnému prořezávání zubů a zhoršování zubní okluze nebo tzv. gotické patro (vysoce klenuté tvrdé patro), které se kromě ortodontických problémů podílí na problémech s řečí, sáním mateřského mléka a správným prouděním vzduchu, které v kombinaci s deformacemi míst nutných pro rezonanci může vést k vysokému nebo huhňavému hlasu (Davenport a Azam, 2009; Elsheikh et al., 2002). U TS se dále vyskytují abnormality sluchových kůstek a zevního zvukovodu (např. spojení dolního a horního raménka antihelixu, rozšířené konchy), postavení uší je nižší než u zdravých osob a může se posteriorně stáčet (Davenport a Azam, 2009).

7 Léčba

7.1 Léčba růstovým hormonem

První zmínka o použití GH (extračního GH) u dívky s TS je z roku 1960 (Escamilla et al., 1960). Výsledky této terapie nebyly zpočátku příliš povzbudivé. Zlepšení nastalo v 80. letech se zahájením výroby rekombinantního růstového hormonu a jeho zavedením do klinické praxe. První dlouhodobá studie o podávání rekombinantního GH dívkám s TS prokázala, že tato léčba vede k výraznému zlepšení prognózy finální výšky u dívek s TS (Rosenfeld et al., 1998). V České republice je TS indikací k léčbě GH od roku 1992 (Zapletalová et al., 2003). Lékařská péče o pacientky s TS je soustředěna do specializovaných center pro léčbu růstovým hormonem.

Přestože léčba růstovým hormonem vede k významnému urychlení růstové rychlosti, přírůstky tělesné výšky během léčby GH jsou vysoce variabilní. V České republice proběhla v letech 1991-1998 studie, která se zabývala vlivem léčby GH na finální výšku dívek s TS. Všem vyšetřovaným dívkám s TS ve věku $8,5 \pm 3,5$ roku byl podáván rekombinantní GH v dávce $0,05 \text{ mg/kg/den}$. Predikovaná dospělá tělesná výška v případě spontánního růstu činila u těchto dívek $147,4 \pm 5,5 \text{ cm}$. Výsledky studie byly uspokojující – po čtyřleté léčbě se predikce dospělé výšky vyšetřovaných pacientek s TS zlepšila na $159,4 \pm 5,8 \text{ cm}$, tedy o 12 cm (Zapletalová et al., 2000). Hodnota přírůstků výšky je závislá na věku a tělesné výšce pacientky na začátku léčby, dávce podávaného GH, délce trvání léčby a střední výšce rodičů. Faktorů ovlivňujících vliv GH na tělesnou výšku i tělesnou výšku samotnou je však více a ne všechny jsou detailně prozkoumány. Proto není možné při zahájení terapie s jistotou předpovědět finální tělesnou výšku konkrétní dívky (Chernašek et al., 2000; Rosenfeld et al., 1998).

Ve většině případů začíná léčba GH kolem 5. - 6. roku věku dívek s TS a pokračuje do ukončení jejich růstu, tedy přibližně do 15 - 16 let. Ovšem léčbu GH lze zcela bezpečně zahájit i v 9 měsících postnatálního života dítěte (Davenport et al., 2007). Některé dívky jsou diagnostikovány až v pozdním dětství a pubertálním věku, pak musí být individuálně posouzeno, zda je léčba GH ještě stále relevantní. Pro větší přírůstek tělesné výšky je lepší, pokud léčba trvá co nejdéle (Main, 2009).

GH je aplikován jednou denně (nejlépe před spaním, aby se optimálně napodobil přirozený rytmus produkce GH) podkožními injekcemi. Průměrná dávka GH pro dívky s TS je $54 \text{ } \mu\text{g/kg.den}$, dávka je tedy asi o polovinu vyšší než dávka indikovaná dětem s nedostatkem GH. Tyto dávky jsou dle potřeby upravovány na základě pravidelných kontrol u dětského endokrinologa, kdy se měří tělesná výška a tělesná hmotnost pacientek, stanovují se hladiny IGF-1a jednou za 1-2 roky se hodnotí kostní věk (Main, 2009).

Léčba GH má u pacientů s nedostatkem GH také pozitivní vliv na redukci tělesného tuku, snížení krevního tlaku a zlepšení srdeční funkce. Současné znalosti o těchto efektech u osob léčených růstovým hormonem z jiných indikací než deficit GH, včetně TS, jsou stále omezené (Hjerrild et al., 2008).

Dočasnými nežádoucími účinky léčby GH mohou být bolesti kostí, kloubů a svalů. Během léčby je na místě kontrolovat hladinu glukózy v krvi, protože GH snižuje citlivost těla k inzulinu (Chernašek et al., 2000; Main, 2009).

7.2 Estrogenní substituce

Dospělou výšku žen s TS ovlivňuje pozitivně nejen dodávání GH, ale i estrogenů, za předpokladu správné koordinace léčby GH s estrogenní terapií. Zjistilo se, že pro nejefektivnější působení těchto determinant na finální výšku pacientky s TS je nutné poměrně časně zahájení léčby GH, její dlouhodobé trvání a dostatečný časový rozestup mezi jejím začátkem a začátkem estrogenní substituce (před příchodem spontánního dospívání). Estrogenní léčba je podstatná pro pubertální rozvoj dívky s TS, Nicméně zvýšená koncentrace estrogenů napomáhá dřívějšímu uzavírání růstových šterbin a ukončení růstu. Věk pacientky vhodný pro započetí estrogenní substituce záleží taktéž na individuálním posouzení každého případu, obvykle však není zahájena před 12. rokem života (Bondy, 2007; Hanton et al., 2003; Chernašek et al., 2000). V léčbě estrogeny se pro udržení feminizace a prevenci osteoporózy pokračuje až do menopauzy (Saenger et al., 2001).

8 Kostní denzita a metody jejího vyšetřování u Turnerova syndromu

8.1 Diagnostika osteoporózy u dětí

Nejrozšířenější metodou pro hodnocení kostní denzity je **DXA** (dual-energy X-ray absorptiometry). Podstatou vyšetření je průchod dvou paprsků různé energetické hladiny určitou tkání, přičemž platí, že oslabení paprsku při průchodu tkání je přímo úměrné denzitě této tkáně. Ideální je tato technika pro měření kostní denzity lumbální páteře nebo proximálního femuru, kdy lze právě díky dvěma odlišným energetickým hladinám odečíst měkké tkáně. Stejného efektu je dosaženo při měření celotělové kostní denzity, přičemž lze zjistit zastoupení tukové a netukové složky těla. Výsledkem měření je plošná kostní denzita (aBMD – areal bone mineral density) vyjádřená v g/cm^2 (Pors et al., 1998; Souček et al., 2009). Určitou nevýhodou této metody je její závislost na velikosti kosti, a tedy neznalost rozložení kostního minerálu (BMC – bone mineral content) v trajektorii paprsku. Toto úskalí může u dětí s poruchou růstu (a dospělých malého vzrůstu) vést k nesprávné diagnostice snížené kostní denzity respektive osteopenie a osteoporózy (Carter et al., 1992; Pors et al., 1998; Souček et al., 2009). Výsledky vyšetření DXA se vyjadřují jako T-skóre, tedy jako SD od průměrné hodnoty denzity mladých zdravých dospělých stejného pohlaví, a Z-skóre, jako SD od denzity stejně starých jedinců

téhož pohlaví. Pro vyšetřování dětí je T-skóre nepoužitelné; všechny děti mají T-skóre arteficiálně snižené, protože velikost dětských kostí je menší než u dospělých (Souček et al., 2009).

Na principu počítačové tomografie pracuje **kvantitativní CT denzitometrie** (QCT – quantitative computed tomography) a **periferní kvantitativní CT denzitometrie** (pQCT – peripheral quantitative computed tomography). Předmětem hodnocení metody QCT mohou být všechny oddíly skeletu, ale nejčastěji se měří lumbální páteř a proximální femur. Výsledkem je volumetrická kostní denzita (vBMD - volume bone mineral density) vyjádřená v g/cm^3 , která není zkreslena velikostí kosti. K dalším přednostem patří rozlišení trabekulární a kortikální kosti a posouzení geometrie kosti. Nevýhodou QCT je vyšší radiační zátěž. Proto se používá především metoda pQCT s nižší radiační zátěží, která je bezpečná pro měření denzity skeletu dětí. Objekt hodnocení tvoří několik oblastí dlouhých kostí, nejčastěji radia a tibie (Carter et al., 1992). Na vstupním CT snímku se v oblasti distální růstové chrupavky nebo kloubní chrupavky označí referenční linie, od které se proximálně vyměří 4% a 65% délky předloktí, kde se provedou další snímky. Ve 4% vzdálenosti snímku je hodnocena trabekulární denzita, BMC a celková plocha kosti na průřezu, v 65% vzdálenosti se hodnotí kortikální denzita, BMC, šíře kortikalis, plocha kortikální kosti, index kostní pevnosti, a také plocha svalů (Souček et al., 2009).

Osteoporóza je definována jako generalizovaný progredující úbytek kostní hmoty na jednotku objemu, který vede ke zvýšené lomivosti kostí, přestože je poměr mezi minerálními a organickými komponentami ve zbývající morfologicky neporušené kosti nezměněný (Berkow et al., 1996). Ačkoliv je pojem osteopenie (T-skóre -1 až -2,5) a osteoporóza (T-skóre $> -2,5$) u dospělé populace jasně definována na základě denzitometrických kritérií, u dětí není formulace těchto pojmů jednoznačná. Je to kvůli rozdílným přístupům a názorům na diagnostiku a léčbu jednotlivých osteologických pediatrických společností. Radikálně tuto situaci posunula vpřed publikace Mezinárodní společnosti klinické denzitometrie (ISCD - International Society of Clinical Denzitometry ISCD) z roku 2007, která doporučuje místo termínů osteopenie a osteoporóza pracovat s pojmem snížená kostní denzita. Při vyšetření DXA je snížená kostní denzita formulována jako Z-skóre ≤ -2 . Kromě určení snížené kostní denzity se pro diagnostiku osteoporózy u dětí doporučuje vzít ještě v potaz pozitivní anamnézu fraktur (jedna fraktura dlouhé kosti dolní končetiny nebo dvě a více fraktur dlouhých kostí horní končetiny nebo kompresivní fraktura obratle) (Rauch a Schoenau, 2008).

8.2 Kostní denzita u Turnerova syndromu

Turnerův syndrom je napříč všemi věkovými obdobími pacientek spojen s vyšším rizikem vzniku fraktur. Udává se 25-106 % zvýšené nebezpečí zlomeniny oproti ostatní populaci (Bakalov a Bondy, 2008; Gravholt et al., 1998; Gravholt et al., 2003). Metodika dosud publikovaných dat však není optimální, studie byly koncipovány jako dotazníková šetření či telefonické kontakty s

pacientkami, nikoli analýza lékařských zpráv, a proto mohlo dojít k podhodnocení skutečné incidence fraktur (Bakalov a Bondy, 2008).

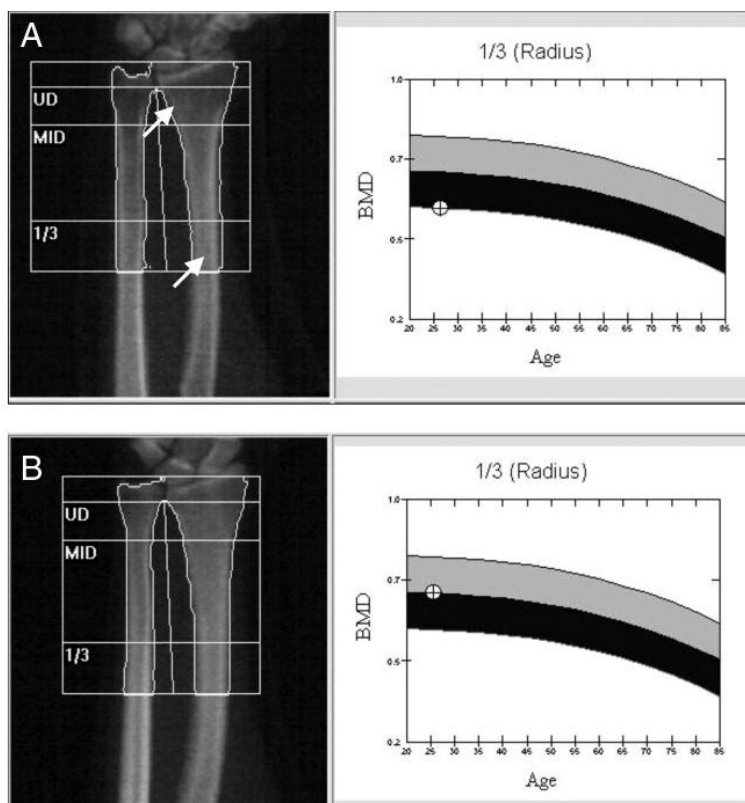
Příčiny vedoucí ke zvýšené fragilitě kostí u TS nejsou dosud dostatečně objasněny. Dříve byly tyto problémy přičítány především haploinsuficienci genu SHOX, snížená BMD zjištěna nebyla buď vůbec (Ross et al., 1991), nebo minimálně (Gravholt et al., 1998). V současné době je v popředí názor, že za uvedenými problémy stojí snížená BMD a změněná geometrie kostí dívek s TS (Bechtold et al., 2001; Holroyd et al., 2010). Negativní efekt na pevnost kostí u TS lze předpokládat v rámci estrogení insuficience v důsledku hypergonadotropního hypogonadismu, kostní dysmorfogeneze jakožto následek genové delece či při zvýšeném riziku pádů a poranění osob s TS v důsledku jemných poruch nervosvalové koordinace (Bakalov a Bondy, 2008; Bechtold et al., 2001).

Pro správné zhodnocení BMD a kostní geometrie u dívek a žen s TS je nutné pracovat s adekvátními denzitometrickými metodami. Mnoho studií používající konvenční metodu DXA prokázalo u žen s TS sníženou aBMD. Příkladem může být práce Gravholta et al., která vyhodnotila sníženou aBMD lumbální páteře a proximálního femuru jako Z-skóre $-0,82 \pm 1,01$ respektive $-0,75 \pm 1,09$ (Gravholt et al., 2002), nebo studie Lagea et al., která zhodnotila aBMD lumbální páteře jako Z-skóre $-2,31 \pm 1,42$ (Lage et al., 2005). Ovšem jak bylo uvedeno výše, metoda DXA nebere v úvahu tělesnou výšku osoby ani velikost kosti, tedy zásadní tělesné parametry pro pacientky s TS, což může následně směřovat k nesprávné interpretaci naměřených výsledků (Bakalov a Bondy, 2008).

Tento nedostatek eliminují volumetrické metody. Jejich používání v klinické praxi ovšem zatím není běžnou záležitostí, což dokládá i nízký počet uskutečněných studií. Vzácnou ukázkou práce s pQCT je studie Bechtoldové et al., která hodnotila na 21 dívkách s TS ve věkovém rozmezí 16 - 25 let mj. geometrii kosti, BMC, celkovou BMD, trabekulární BMD a kortikální BMD radia (Bechtold et al., 2001). Ve 4% vzdálenosti proximálně od distální kloubní plochy (distální radius) byl zjištěn snížený obsah BMC, dále nízká celková BMD (Z-skóre $-1,01 \pm 1,00$). Naproti tomu trabekulární BMD byla normální. Na proximálním radiu (65% vzdálenost od distálního konce radia) byl popsán nízký BMC v důsledku významně snížené šíře kortikální kosti (Z-skóre $-1,6 \pm 1,2$). Autoři tento deficit kortikální BMD připisovali deficitu estrogenů (Bechtold et al., 2001), je ale možné, že se jedná i o vliv haploinsuficience X chromozómu. K podobným závěrům dospěla studie Holroyda et al. z roku 2010, jejíž studovanou skupinu tvořilo 22 dívek s TS ve věku 7 - 19 let. Na distálním radiu byla detekována snížená celková BMD (Z-skóre $-1,04$ (SD, 1,06)) a normální trabekulární BMD. Na proximálním radiu byla naměřena snížená kortikální BMD i redukovaná šíře kortikální kosti (Z-skóre $-2,58$ (SD, 1,30) respektive $-2,89$ (SD, 1,57)) (Holroyd et al., 2010).

Reakcí na studii Bechtoldové et al. je práce Bakalova et al., která za použití DXA metody došla k závěru, že se na snížené kortikální BMD u žen s TS (41 žen ve věku 18-45 let) kromě ovariální insuficience podílí i genetická složka (nejspíš působením haploinsuficience SHOX genu). Srovnávací

skupinu tvořily ženy s předčasným ovariálním selháním (35 žen ve věku 18-45 let) (obr. 13) (Bakalov et al., 2003).



Obr. 13. Vyšetření předloktí žen s TS (A) a žen s POF (B) metodou DXA. Šipky označují oblasti měření BMD; 1/3 značí 1/3 distálního radia, která obsahuje až 95 % kortikální kosti. Rozdíly mezi naměřenými hodnotami BMD v uvedené oblasti mezi vyšetřovanými skupinami ilustruje pravá strana obrázku (upraveno podle Bakalov et al., 2003)

Dosažení optimální kostní denzity v mladé dospělosti (tzv. peak bone mass) má zásadní význam pro prevenci zlomenin a osteoporózy v seniu. U dívek s TS je kromě včasné diagnostiky důležitá adekvátní komplexní péče, především terapie růstovým hormonem a estrogeny. Dále je vhodné monitorovat hladinu vápníku a vitamínu D v krvi (Carrascossa et al., 2000; Gravholt et al., 2002), a nabádat ke správné životosprávě a pravidelnému fyzickému cvičení (Saenger et al., 2001). Estrogeny zabraňují kostnímu odbourávání a je-li podáván ve správných dávkách po delší dobu, mohou u dívek s TS zvýšit BMD (Hanton et al., 2003; Mora et al., 1992). Z tohoto důvodu někteří doporučují zahájit u dívek s TS estrogenní substituci již před 12. rokem života (Mora et al., 1992), ale je nutné mít na paměti, že určitá koncentrace estrogenu se podílí na předčasném uzavírání růstových plotének a dřívějším ukončení růstu. Proto je nutné individuální zvážení věkové hranice pro indikaci k léčbě (Chernausek et al., 2000). Někteří autoři se domnívají, že estrogenní léčba se na zlepšení mineralizace kostí vůbec nepodílí, a proto není její zahájení v brzkém věku nutné (Shaw et al., 1997). V léčbě se doporučuje pokračovat i za hranicí normální menopauzy pro příznivý účinek na kostní metabolismus a prevenci kardiovaskulárních chorob (Zapletalová et al., 2003). Výsledky studií zabývající se

účinkem léčby GH na hodnotu BMD u dívek s TS jsou rovněž sporné. Někteří autoři tvrdí, že suprafyziologické dávky GH podávané dívkám s TS v prepubertálním a pubertálním věku vedou k dosažení normální hodnoty celkové, kortikální i trabekulární BMD (Bertelloni et al., 2000; Lanes et al., 1995), jiní neprokázali žádný efekt léčby GH na BMD (Carrascosa et al., 2000; Shaw et al., 1997). Alternativním názorem je i negativní dopad léčby GH na kortikální BMD u dívek s TS (Bakalov et al., 2003).

9 Závěr

Turnerův syndrom je komplexní onemocnění vyžadující multidisciplinární přístup ze strany pediatrů, endokrinologů, genetiků, kardiologů, gynekologů, psychologů a dalších odborníků. V současné době existuje mnoho způsobů, jak zmírnit projevy nemoci a zlepšit kvalitu života těchto pacientek. Základním předpokladem pro plné využití adekvátních lékařských postupů je nutné včasné stanovení diagnózy, která umožní zahájení léčby. Terapie spočívá v aplikaci růstového hormonu, který je schopen výrazně zlepšit růstovou prognózu dívek s TS, a substituční léčbě estrogy, jež je nutná pro zmírnění následků ovariální insuficience.

Přes rozvoj medicínských znalostí, vyšetřovacích technik a postupů zůstává mnoho otázek nezodpovězeno. Není například zcela prozkoumán vztah mezi genotypem a fenotypem ani přesné mechanismy podílející se na typickém fenotypu dívek s TS. Předmětem diskusí je i optimální věk pro zahájení léčby GH a zejména estrogy, dále doba trvání terapie a synchronizace podávání uvedených hormonů. Mezi kontroverzní témata patří též vztah mezi kvalitou kostní hmoty a zvýšeným rizikem fraktur popsaným u dívek s TS. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je kombinace snížené kostní denzity a změněné geometrie kostí, nicméně v současné době nejsou k dispozici studie, které by tato tvrzení jednoznačně dokazovaly. Jednou z příčin je rozmanitost metod používaných při vyšetřování kostní denzity a obtížnost vymezení věkové a výškově specifické kontrolní skupiny.

Ve svém magisterském studiu bych se ráda podílela na výzkumu vlivu poruch koordinace a biomechaniky na pevnost a utváření kostry u dívek s TS v předškolním a školním věku.

10 Seznam citované a použité literatury

- Araújo A, Ramos ES. 2008. Cryptic mosaicism involving a second chromosome X in patients with Turner syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 41(5):368-372.
- Avner P, Heard E. 2001. X-chromosome inactivation: counting, choice and initiation. *Nat Rev Genet* 2(1):59-67.
- Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, Guitart M. 2004. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 129A(1):16-20.
- Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA. 2003. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5717-5722.
- Bakalov VK, Bondy CA. 2008. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 9(2):145-151.
- Bechtold S, Rauch F, Noelle V, Donhauser S, Neu CM, Schoenau E, Schwarz HP. 2001. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5819-5823.
- Berkow R, Fletcher AJ (eds.). 1996. *Merck Manual - Kompendium klinické medicíny*. Praha: X-Egem.
- Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G. 2000. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. *Horm Res* 53(2):72-76.
- Bláha P, Vignerová J, Kobzová J, Krejčovský L, Riedlová J. 2003. VI. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. *Čes.-slov. Pediat.* 58(12). 766-770.
- Blaschke RJ, Rappold G. 2006. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 16(3):233-9.
- Bondy AB. 2007. Care of Girls and Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1):10-25.
- Brook CG, Mürset G, Zachmann M, Prader A. 1974. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 49(10):789-795.
- Carrascosa A, Gussinye M, Terradas P, Yeste D, Audi L, Vicens-Calvet E. 2000. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 15:2005-2010.
- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. 1992. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 7(2):137-145.
- Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, Robson SC, Binder G, Glass I, Strachan T, Lindsay S, Rappold GA. 2000. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 9(5):695-702.
- Clerc P, Avner P. 2006. Random X-chromosome inactivation: skewing lessons for mice and men. *Curr Opin Genet Dev* 16(3):246-253.
- Craig IW, Mill J, Craig GM, Loat C, Schalkwyk LC. 2004. Application of microarrays to the analysis of the inactivation status of human X-linked genes expressed in lymphocytes. *Eur J Hum Genet* 12:639-646.
- Čihák R. 2001. *Anatomie 1*. Praha: Grada.
- Davenport ML, Azam A. 2009. Typical signs of Turner syndrome. In: Gravholt CH. *Turner - know your body!*. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 56-65.

- Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thraillkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. 2007. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3406-3416.
- Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. 1999. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 88(433):118-121.
- Day G, Szvetko A, Griffiths L, McPhee IB, Tuffley J, LaBrom R, Askin G, Woodland P, McClosky E, Torode I, Tomlinson F. 2009. SHOX gene is expressed in vertebral body growth plates in idiopathic and congenital scoliosis: implications for the etiology of scoliosis in Turner syndrome. *J Orthop Res* 27(6):807-813.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. 2002. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews* 23(1):120-140.
- Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS 2001 Autoimmune thyroid disease in women with Turner's syndrome - the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:223-226.
- Escamilla RF, Hutschings JJ, Deamer WC, Li CH. 1960. Clinical experiences with human growth hormone in pituitary infantilism and in gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol, Suppl, A* 253.
- Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. 1996. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:498-500.
- Ford CE, Miller OJ, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. 1959. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1(7075):711-713.
- Gerver WJ, Drayer NM, van Es A. 1992. Does growth hormone treatment of patients with Turner's syndrome cause an abnormal body shape? *Acta Paediatr* 81(9):691-694.
- Gravholt CH. 2004. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 151(6):657-687.
- Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J, Fisker S, Christiansen JS. 2000. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3199-202.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. 1996. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 312:16-21.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. 1998. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 51(2):147-158.
- Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. 2002. Marked dysproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6):2798-2808.
- Gravholt CH, Naeraa RW. 1997. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 72:403-408.
- Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. 2003. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59(1):89-96.
- Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. 2003. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Women's Health* 12(10):971-977.
- Hassold T, Benham F, Leppert M. 1988. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 42(4):534-541.
- Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. 2008. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 86:77-93.
- Hochberg Z, Aviram M, Rubin D, Pollack S. 1997. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes. *Eur J Clin Invest* 27(7):543-547.

- Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, Dennison EM. 2010. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int* (Epub ahead of print).
- Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. 2000. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2439-2445.
- Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. 1997. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 61:471-483.
- Kastrup KW. 2009. Turner syndrome in childhood. In: Gravholt CH. *Turner - know your body!*. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 12-16.
- Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH. 2001. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome. *J Pediatr Orthop* 21:765-766.
- Lage AZ, Brandão CA, Mendes JR, Huayllas MK, Liberman B, Mendonça BB, Costa EM, Verreschi IT, Lazaretti-Castro M. 2005. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *J Clin Densitom* 8(4):461-466.
- Lanes R, Gunczler P, Paoli M, Weisinger JR. 1995. Bone mineral density of prepubertal age girls with Turner's syndrome while on growth hormone therapy. *Horm Res* 44(4):168-171.
- Lebl J. 2003. Porucha růstu. *Pediatric pro Praxi* 6:332-334.
- Lebl J, Krásničanová H. 1996. *Růst dětí a jeho poruchy*. Praha: Galén.
- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. 1985. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 60:932-935.
- Lyon MF. 1961. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190:372-373.
- Main K. 2009. Growth hormone treatment. In: Gravholt CH. *Turner - know your body!*. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 22-29.
- Mangs AH, Morris BJ. 2007. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Current Genomics* 8:129-136.
- Marchini A, Häcker B, Marttila T, Hesse V, Emons J, Weiss B, Karperien M, Rappold G. 2007. BNP is a transcriptional target of the short stature homeobox gene SHOX. *Hum Mol Genet* 16(24):3081-3087.
- Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. 1990. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 149(4):246-250.
- Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, de Zegher F, François I, Du Caju M, Maes M, Heinrichs C. 2005. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 90(3):267-268.
- Massarano AA, Brook CG, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Teale JD, Stanhope R, Preece MA. 1989. Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol. *Archives of Diseases in Childhood* 64:587-592.
- Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren NK, Scott ML, Lippe B. 1991. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 48(4):682-686.
- Milde K, Majcher A, Tomaszewski P, Sienkiewicz-Dianzenza E, Wiśniewski A. 2007. Selected body proportions in girls with Turner's syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 13(3):113-115.
- Moore KL, Persaud TVN. 2002. *Zrození člověka – Embryologie s klinickým zaměřením*. Praha: ISV nakladatelství.

- Mora S, Weber G, Guarneri MP, Nizzoli G, Pasolini D, Chiumello G. 1992. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 79(5(Pt 1)):747-751.
- Naeraa RW, Kristensen K. 2009. Spontaneous growth in girls with Turner syndrome. In: Gravholt CH. *Turner - know your body!*. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 18-21.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. 2004. *Thompson & Thompson - Klinická genetika*. Praha: Triton.
- Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, Hasegawa Y, Horikawa R, Tachibana K. 2001. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11):5498-5508.
- Pors Nielsen S, Kolthoff N, Bärenholdt O, Kristensen B, Abrahamsen B, Hermann AP, Brot C. 1998. Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded? *Br J Radiol* 71(849):934-943.
- Ranke MB, Blum WF, Haug F, Rosendahl W, Attanasio A, Enders H, Gupta D, Bierich JR. 1987. Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 116(3):305-313.
- Ranke MB, Grauer ML. 1994. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm Res* 42(3):90-94.
- Ranke MB, Pflügler H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. 1983. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 141: 81-88.
- Ranke MB, Saenger P. 2001. Turner's syndrome. *Lancet* 358(9278):309-314.
- Rauch F, Schoenau E. 2008. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects - New reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 8:217-226.
- Riegrová J, Přidalová M, Ulbrichová M. 2006. *Aplikace fyzické antropologie v tělesné výchově a sportu (příručka funkční antropologie)*. Olomouc: Hanex.
- Rongen-Westerlaken C, Rikken B, Vastrick P, Jeuken AH, de Lange MY, Wit JM, van der Tweel L, Van den Brande JL. 1993. Body proportions in individuals with Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 152(10):813-817.
- Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernauek S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney CP, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ. 1998. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 132:319-324.
- Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB. 1991. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73(2):355-359.
- Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, Abboudi J, Osterman L, Kushner H, Carter P, Ezaki M, Elder F, Wei F, Chen H, Zinn AR. 2001. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5674-5680.
- Ruiz C, Lamm F, Hart PS. 1999. Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem* 45: 2259-2261.
- Saenger P. 1999. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84(12):4345-4348.
- Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. 2001. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86(7):3061-3069.
- Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop

- SL. 1999. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84(12):4607-4612.
- Sävendahl L, Davenport ML. 2000. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137(4):455-459.
- Sempé M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. 1996. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 1-22 years. *Eur J Pediatr* 155(10):862-869.
- Shaw NJ, Rehan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS. 1997. Bone mineral density in Turner's syndrome: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:367-370.
- Schwarze CP, Arens D, Haber HP, Wollmann HA, Binder G, Mayer EI, Ranke MB. 1998. Bone age in 116 untreated patients with Turner's syndrome rated by a computer-assisted method (CASAS). *Acta Paediatr* 87(11):1146-1150.
- Skuse DH, James RS, Bishop DV, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, Bacarese-Hamilton M, Creswell C, McGurk R, Jacobs PA. 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387:705-708.
- Souček J, Šumník Z, Lebl J. 2009. Kostní denzita a ostatní parametry pevnosti kosti: vztah k riziku fraktur u dětí. *DMEV* 12(2):85-92.
- Sybert VP (1998) Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics*, 101, E11-E17.
- Sybert VP, McCauley E. 2004. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 351:1227-1238.
- Šmahel Z. 2001. Principy, teorie a metody auxologie. Praha: Karolinum.
- Tjio TH, Levan A. 1956. The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-6.
- Turner HH. 1938. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 23:566-574.
- Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M, Yamanaka C, Momoi T, Nakahata T. 2002. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. *Am J Med Genet* 111(2):134-139.
- Verp MS, Simpson JL. 1987. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 25(2):191-218.
- Wit JM, Massarano AA, Kamp GA, Hindmarsh PC, van Es A, Brook CG, Preece MA, Matthews DR. 1992. Growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome as determined by time series analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 127(1):7-12.
- Xu J, Disteche CHM. 2009. Turner syndrome and genetics. In: Gravholt CH. *Turner - know your body!*. Gothenburg: Novo Nordisk. p. 66-90.
- Zadik Z, Landau H, Chen M, Altman Y, Lieberman E. 1992. Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner's syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 75(2):412-416.
- Zapletalová J, Lebl J, Dvořáková M, Hníková O, Janštová V, Kalvachová B, Klabochová J, Koloušková S, Lisá L, Magnová O, Novotná D, Philippiová O, Pomahačová R, Škvor J, Šnajderová M, Zahradníková M. 2000. Výsledky léčby růstovým hormonem u děvčat s Turnerovým syndromem (Český registr 1992-1998). *Čes.-slov. Pediat.* 2:70-79.
- Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M, Dařílková N, Krásničanová H, Mardešič T, Hyjánek J, Šantavá A, Vodička R, Vrtěl R. 2003. *Turnerův syndrom*. Praha: Galén.
- Žižka J. 1994. *Diagnostika syndromů a malformací*. Praha: Galén.

Internetové zdroje:

The National Center for Biotechnology Information, National Library of medicine (United States),
National Institutes of Health, Genes and disease

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gnd&part=A272#A295>), stáhnuto 20. 7. 2010

Subtelomeres, Chromosome abnormalities

http://www.subtelomeres.org/ChromosomeAbnormalities_272.html), stáhnuto 21. 7. 2010

Radiopedia

<http://radiopaedia.org/cases/turners-syndrome-hand>, stáhnuto 28. 7. 2010