

Turnerův syndrom

Antonín Šípek

Studijní kruh: **3007**

Akademický rok. **2006/2007**

ÚVODEM

Turnerův syndrom patří mezi klasické syndromy způsobené numerickou chromozomální aberací, mezi které patří i syndromy Downův, Edwardsův, Patauův, Klinefelterův či syndromy 47, XXX a 47, XYY (dříve nazývané „Superfemale“ a „Supermale“). Na rozdíl od těchto syndromů, které jsou (ve většině případů) způsobeny trizomií ať již somatického nebo pohlavního chromozomu, představuje Turnerův syndrom (způsobený nejčastěji karyotypem 45, X) zřejmě jedinou kompletní monozomií, jejíž nositelé jsou schopni dlouhodobě přežít. Historie Turnerova syndromu jako samostatné patologické jednotky se začala víceméně psát až ve 20. století, přičemž dnes je syndrom spojován především se jménem amerického endokrinologa Henryho Turnera a jeho článkem – A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus – z roku 1938. V samotném názvu článku jsou přitom shrnuty nejmarkantnější příznaky tohoto syndromu.

V průběhu dalších let spolu s vývojem cytogenetických a molekulárně genetických metod se zlepšila i diagnostika tohoto syndromu včetně diagnostiky prenatální. Slibný vývoj zaznamenala i léčba, především léčba substitucí chybějících hormonů. Dnes již nejsou výjimkou ženy s Turnerovým syndromem, které díky darovanému oocytu a substituční hormonální léčbě mohly porodit zdravé dítě.

OBECNÁ PATOGENEZE

Při identifikaci patogenetických mechanismů u syndromu způsobeného numerickou chromozomální aberací se soustředíme zejména na karyotyp a na to, jakým způsobem chybějící (respektive přebývající – u jiných syndromů) genetická informace ovlivňuje fyziologické procesy na úrovni buňky, orgánů i organismu. Rozebereme si tedy situaci z hlediska cytogenetiky a molekulární genetiky.

Cytogenetika

Jak již bylo řečeno v úvodu, Turnerův syndrom je nejčastěji způsoben monozomií chromozomu X, tedy karyotypem 45,X (starší zápis 45,X0 je podle současné normy ISCN 1995 nepřipustný). Nepřítomnost chromozomu Y (existují výjimky – viz níže) určuje vývoj směrem k ženskému pohlaví – syndrom je tak charakteristický pro ženy. Okolo 50% případů Turnerova syndromu však je podmíněno jiným karyotypem – nejčastěji to jsou chromozomální mozaiky: 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX; případně i 45,X/46,XX/47,XXX, dále strukturální aberace – izochromozom X: 46,X,i(Xq); vzácně i 46,X,i(Xp), delece krátkých nebo dlouhých ramének chromozomu X: 46,X,del(Xp); respektive 46,X,del(Xq), kruhový chromozom X: 46,X,r(X) nebo idiocentrický chromozom X: 46,X,idic(X).

Tyto strukturální aberace se mohou vyskytovat i v rámci chromozomální mozaiky - například 45,X/46,X,r(X). Mezi vzácné chromozomální nálezy patří například přítomnost marker chromozomu: 46,X + mar. nebo různé reciproké translokace chromozomu X.

Zvláštní pozornost si zaslouží případy spojené s výskytem chromozomu Y v karyotypu. Ne všechny tyto případy lze považovat za Turnerův syndrom v pravém slova smyslu, dokonce nemusí být vždy spojeny výhradně s ženským fenotypem. Jedná se zejména o mozaiku 45,X/46,XY (spojenou se smíšenou gonadální dysgenezí) nebo o karyotyp 46,XY spojený s čistou gonadální dysgenezí. Chromozom Y nemusí být přítomen celý, může se jednat pouze o malý translokovaný úsek, idiocentrický chromozom nebo marker chromozom.

Tabulky četnosti jednotlivých karyotypů u pacientek s Turnerovým syndromem najdete v příloze (Tabulky 1,2).

X chromozom

Z hlediska cytogenetiky existuje určité pojetí pro případy Turnerova syndromu a tím je absence celého X chromozomu nebo delece některých jeho částí. Patologicky tedy působí absence určitých genů, které by jinak měly být přítomny. K tomuto problému je však třeba přistoupit podrobněji, neboť jedinci mužského pohlaví (karyotyp 46,XY) mají rovněž pouze

jeden X chromozom a i u žen s úplným karyotypem (46,XX) je jeden z dvojice X chromozomů inaktivován.

Inaktivace či lyonizace X chromozomu nastává v časných fázích vývoje (zhruba někdy ve stádiu embrya tvořeného 100 – 200 buňkami) v případě, že karyotyp obsahuje více než 1 X chromozom (nejčastěji v případě úplného ženského karyotypu 46,XX; nicméně dochází k němu i u jedinců mužského pohlaví s Klinefelterovým syndromem – karyotypem 47,XXY a u dalších patologických karyotypů s více než jedním X chromozomem.). Inaktivace X chromozomu je v každé z buněk embrya náhodné, nicméně i trvalé, neboť všechny další buňky vznikající dělením této buňky budou již mít nadále inaktivovaný stejný chromozom ať již maternálního nebo paternálního původu. Takto inaktivovaný X chromozom představuje ložisko vysoce kondenzovaného chromatinu patrné jako tzv Barrovo tělísko nebo sex chromatin. Jedinci s monozomií 45,X stejně jako muži 46,XY Barrovo tělísko nemají. V procesu inaktivace se uplatňuje X – inaktivační centrum (XIC) a RNA-transkript genu XIST (X Inactivation Specific Transcript; Xq13.2; OMIM: *314670); regulační úlohu pak má transkript genu TSIX (X Inactivation Specific Transcript Antisense Xq13.2; OMIM: *300181).

Geny

Důležité je, že některé geny na inaktivovaném X chromozomu jsou i nadále transkribovány (a proto jsou vzhledem k patogenezi Turnerova syndromu obzvláště zajímavé). Jedná se o tři skupiny genů:

1. Geny lokalizované v tzv. pseudoautozomálních úsecích chromozomu X. Jedná se o dva úseky – PAR 1 (větší úsek) na konci krátkého raménka chromozomu X a PAR 2 (menší úsek) na konci dlouhého raménka chromozomu X. Tyto geny mají své homologní kopie ve stejném pořadí na chromozomu Y. Díky těmto oblastem mohou chromozom X a Y utvořit během meiózy „homologní“ pár; mezi geny v těchto oblastech může docházet ke crossing-overu. Příkladem může být gen SHOX (viz dále) a jeho homolog gen SHOXY (Yp11.2; OMIM: *400020)
2. Geny lokalizované mimo pseudoautozomální úseky chromozomu X, které ovšem mají rovněž své homologní kopie na chromozomu Y.
3. Geny lokalizované pouze na chromozomu X (bez homologní kopie na chromozomu Y), které ovšem nepodléhají lyonizaci – například gen SSDD (Steroid Sulfatase Deficiency Disease; Xp22.32; OMIM: +308100; gen kóduje steroidní sulfatázu a jeho mutace způsobuje X-vázanou formu kongenitální ichtyózy).

Vzhledem k tomu, že chromozom X nemusí chybět celý - mohou chybět jen některé geny – může být i fenotyp u postižených jedinců různý, v závislosti na tom, které geny chybí. Nejzávažnější je právě ona prostá monozomie 45,X (uvádí se, že až 99% plodů s tímto karyotypem je časně potraceno), formy pouze s určitými strukturálními aberacemi druhého X chromozomu nebo mozaikové formy jsou klinicky méně závažné (existuje dokonce názor, že prostá monozomie 45,X je se životem neslučitelná a v případě žijících osob s tímto karyotypem se ve skutečnosti jedná o nerozpoznanou mozaiku).

V další části budou zmíněny nejčastější klinické symptomy Turnerova syndromu spolu s úlohou zodpovědných genů (pokud jsou známy).

KLINICKÉ PROJEVY A JEJICH PŘÍČINY

Jako komplexní syndrom má i Turnerův syndrom celou řadu projevů. Jelikož ne u všech těchto projevů je patogeneze zcela objasněna a vzhledem k tomu, že cílem této práce je objasnit patofyziologické procesy u příslušného tématu, budu se nadále soustředit na ty projevy, u nichž je patogeneze objasněna a pro rozsáhlejší seznam klinických příznaků odkazuji na tabulku č. 3 v přílohách.

Poruchy růstu a skeletu

Porucha růstu je zřejmě nejčastějším projevem Turnerova syndromu. Nejedná se ovšem o pouhý nízký vzrůst, neboť se vyskytují i různé skeletální abnormality (např. cubiti valgi) a osteoporóza. Jedná se o komplexní poruchu, jejíž etiologie stále není zcela objasněna, ovšem úloha jednoho genu nemůže být vynechána.

Jde již o dříve zmíněný gen SHOX (Short Stature Homeobox; Xp22.32; OMIM: *312865) též známý jako PHOG (Pseudoautosomal Homeobox Containing Osteogenic Gene). Jedná se o homeoboxový gen lokalizovaný v PAR 1 regionu uplatňující se během ontogenetického vývoje lidského jedince. Díky alternativnímu sestřihu tvoří gen 2 typy zralé mRNA o délce 1870 nukleotidů (SHOXa – exprese v kosterním svalu, placentě, pankreatu, srdci a ve fibroblastech kostní dřevě) a 1349 nukleotidů (SHOXb – exprese ve fetální ledvině, kosterním svalu a zejména dřevných fibroblastech). Nejvýznamnější je úloha SHOX genu při vývoji skeletu a to zejména středních a distálních úseků horních i dolních končetin – tedy především předloktí a bérců. Díky absenci jedné kopie SHOX genu je vývoj skeletu u pacientek s Turnerovým syndromem do jisté míry narušen (nelze na něj však svádět celou patogenezi poruch růstu a skeletu); podobný (velmi variabilní) fenotypový projev však můžeme pozorovat i u dalších chorob, způsobených mutací SHOX (či SHOXY!) genu – jedna mutovaná / chybějící kopie způsobuje syndrom Léri-Weillův (LVD; OMIM: #127300), těžší forma, způsobená mutací v homozygotním stavu (nebo delecí obou kopií genu), je Langerův syndrom (OMIM: #249700); zvláštní formu pak tvoří idiopatická růstová retardace (OMIM: #604271), která má obecně lehčí fenotypové projevy a může být způsobena i mutacemi v genu pro růstový hormon (GH), či v genech pro jeho membránový (GHR) či volný receptor (GHSR). Vyšší postavu můžeme naopak najít u jedinců se znásobením SHOX či SHOXY genů – například u syndromu Klinefelterova, syndromu 47,XXX („Superfemale“) či 47,XYY („Supermale“).

Kostní odchylky dále zahrnují projevy jako cubiti valgi, genua vara, Madelungova deformita předloktí, zkrácení metakarpálních kůstek, odlišný tvar horní a dolní čelisti a anomálie

zvukových kůstek a zevního zvukovodu (abnormální sluchové kůstky mohou způsobovat nedoslýchavost převodního typu; díky neobvyklému tvaru zadní části baze lební, která je kratší a delší dochází ke zkrácení a rozšíření Eustachovy trubice – vznikají časté záněty jako např. otitis media).

Pacientky s Turnerovým syndromem mají víceméně normální hladinu růstového hormonu i růstového faktoru podobného inzulínu (IGF-I). Absence ovariální steroidogeneze (viz dále) rovněž nemá na výslednou výšku nikterak velký vliv, ačkoliv dříve měla „výhradně estrogení“ teorie mnoho zastánců.

Poslední teorie se přiklání k názoru, že jde o poruchu parakrinní a autokrinní sekrece IGF-I na úrovni fibroblastů (zejména v růstových zónách dlouhých kostí); případně může být i přidružen rezistence na růstový hormon či IGF-I.

Dnes je již běžná léčba podáváním rekombinantního růstového hormonu, který dokáže konečnou výšku do určité míry vylepšit, obzvláště je-li podáván již od dětského věku. Účinek léčby není takový jako například u deficitu růstového hormonu (jak již bylo řečeno, problém není ve snížené hladině růstového hormonu), ovšem často může znamenat alespoň psychologický přínos.

Na tomto místě je rovněž vhodné vzpomenout inzulinorezistenci, která se podle starších studií vyskytuje u značného (některé údaje hovoří až o polovině) množství pacientek s Turnerovým syndromem, často již v dětském věku. Toto však prokazatelně nesouvisí s terapií růstovým hormonem (růstový hormon zvyšuje plazmatickou hladinu glukózy), neboť nedávné studie dokázaly, že pacientky dokáží na zvýšenou hladinu glukózy dobře reagovat zvýšením produkce inzulínu, který pokrývá i případnou rezistenci. Dřívější studie, že u pacientek s Turnerovým syndromem se postupem času často vyvíjí diabetes mellitus II. typu, hypertenze nebo hyperlipidémie, byly některými novějšími studiemi zmírněny, uvažuje se i o vlivech spojených se získanou obezitou (vliv psychiky – izolace – nedostatek pohybu?).

Jelikož růstový hormon dokáže zadržovat Na^+ (a vodu), může u pacientek s Turnerovým syndromem vést léčba pomocí růstového hormonu k recidivám lymfedémů (zejména díky nízkým schopnostem lymfatické drenáže – viz dále).

Gonády

Dalším základním projevem Turnerova syndromu je gonadální dysgeneze se všemi somatosexuálními a endokrinologickými důsledky, které z toho plynou. Je jisté, že nejtěžší formu – pruhovitá fibrózní ovaria bez zárodečných buněk – najdeme u pacientek s karyotypem 45,X. Naopak u některých strukturních aberací a mozaikových forem může být postižení ovarií jen malé (pokud vůbec je) nebo nastupuje později.

Které geny jsou za vývojovou chybu zodpovědné stále není zcela jasné. Existuje několik „kritických regionů“ (Xp11, Xq13-25, Xq26-28) a kandidátních genů: ZFX (Zinc Finger Protein X-linked; Xp22.2-21.3; OMIM: *314980); DIAPH2 (Homolog of Drosophila Diaphanous 2; Xq22; OMIM: *300108) a DFFRX (Drosophila Fat Facets Related X-linked; Xp11.4; OMIM: *300072). Gen ZFX kóduje transkripční faktor typu “zinkového prstu”; gen DFFRX kóduje ubiquitin specifickou proteázu 9. Všechny 3 geny jsou nějakým způsobem spojeny s vývojem gonád (je třeba si uvědomit, že některé z těchto genů byly objeveny na základě komparativně genomických metod a jejich funkce byla hlavně prozkoumána na modelovém organismu – v tomto případě na octomilce); u genu ZFX se uvažuje i úloha v poruchách růstu.

V případě čisté monozomie chromozomu X (a u buněčných linií s karyotypem 45,X v případě mozaikové formy) je pak třeba počítat ještě s jedním faktorem, který gonadální dysgenezi ještě zhoršuje a urychluje, a tím je nespecifický chromozomální efekt, neboť buňky s nepárovým pohlavním chromozomem nemohou vstoupit do meiózy, což vede k atrézii oocytů.

Gonadální dysgeneze vede k absenci ovariálních steroidních hormonů pod obrazem hypergonadotropního hypogonadismu. Estrogenová insuficience je doprovázena několikanásobně vyššími hladinami gonadotropních hormonů (především FSH), jejichž sekrece si ovšem zachovává bifázický průběh. Nedostatek estrogenů pak vede k nedostatečnému vývoji ženských pohlavních orgánů a prsní žlázy. Pouze u 11-22% pacientek má dostatek ovariálních hormonů k vyvolání menstruace (ovariální insuficience však má tendenci vyvíjet se postupně); minimální množství pacientek (2-5%) má dlouhodobě pravidelný menstruační cyklus a jsou fertillní. Morfologický obraz ovaríí je závislý na karyotypu; děloha zůstává dlouho málo vyvinutá tzv. infantilního typu. Právě primární amenhorhea a nedostatečný vývoj sekundárních pohlavních znaků jsou spolu s malým vzrůstem nejčastější důvody, které dovedou pacientky s Turnerovým syndromem k lékaři.

Dnes existuje možnost substituční hormonální terapie, která má za úkol zlepšit vývoj sekundárních pohlavních znaků a (v závislosti na závažnosti postižení ovaríí) pokusit se zajistit pravidelný menstruační cyklus, případně i ovulaci. Jisté zlepšení se dá očekávat i u osteoporózy, která však u pacientek s Turnerovým syndromem není primárním důsledkem nedostatku estrogenů. Je třeba zhodnotit biologický věk pacientky (který bývá opožděn) před podáním substituční léčby estrogeny, které způsobí uzávěr epifyzárních štěrbin a znemožní další růst. Prvních 21-23 dnů cyklu se podává estrogen, dalších 10-14 dní se přidává i

gestagen; následujících 5 dní se ponechává bez medikace a mělo by se dostavit menstruační krvácení.

Moderní medicína již umí částečně řešit i problém infertility u pacientek s Turnerovým syndromem. I u pacientek s úplnou gonadální dysgenézí je možné otěhotnění, díky darovanému oocytu a metodě IVF. Implantuje se do dělohy, která musí být pod substituční hormonální stimulací. Těhotenství takovéto pacientky je třeba podpořit příslušnou hormonální léčbou a je třeba pohlížet na něj jako na vysoce rizikové.

U jedinců s Turnerovým syndromem, kteří mají v karyotypu část nebo celý chromozom Y existuje zvýšené riziko vzniku gonadoblastomu. Uplatňuje se zde především oblast chromozomu Y známá jako GBY (Gonadoblastoma Locus on the Y Chromosome), jejíž geny plní u muže fyziologické funkce, ovšem v dysgenetických gonádách mohou působit onkogenně. Nejvýznamějším genem z této skupiny je patrně gen TSPY (Testis Specific Protein Y-linked; Yp11.2; OMIM: *480100); předpokládá se, že hraje významnou roli při indukci meiózy u spermatogonií, ovšem jeho chybná či nepatřičná exprese může být onkogenní. Další „podezřelé“ geny jsou RBMY (RNA Binding Motif Protein Y Chromosome; Yq11; OMIM: *400006), PRKY (Protein Kinase Y-linked; Yp11.2; OMIM: *400008), PRY (PTBL Related Gene on Y; Y; OMIM: *400019), a AMELY (Amelogenin Y Chromosomal; Yp11; OMIM: *410000).

Lymfatický systém

Abnormální vývoj lymfatického systému se podílí na řadě poruch a obtíží u Turnerova syndromu, ovšem zodpovědné geny na chromozomu X stále unikají přesné identifikaci. Tzv. „lymfogenní gen“ je prozatím lokalizován na krátké raménko X chromozomu, další informace zatím nejsou dostupné. Předpokládá se, že nepodléhá lyonizaci a má funkční homolog na chromozomu Y. Jeho absence je příčinou vývojové poruchy lymfatického systému, které se projeví poruchou lymfatické drenáže spojenou s dilatací lymfatických cév a městnáním lymfy. Vznikají rozsáhlé otoky – lymfedémy, které postihují horní část hrudníku, krk, nárty a další struktury. Tyto otoky deformují sousední měkké tkáně a jsou zodpovědné za řadu poruch měkkých tkání u Turnerova syndromu. Tímto způsobem vznikánštíovitý hrudník, nízká vlasová hranice, abnormality ušních boltců a nehtů. I postranní kožní řasy – pterygia (pterygium colli), typické pro Turnerův syndrom, vznikají na tomto podkladě.

Rovněž patogeneze typických kardiovaskulárních anomálií (koarktace aorty, arteriální aneuryzma, abnormality levého srdce) je spojována s poruchou lymfatické drenáže v prenatálním věku. Existují i domněnky, že i defekty močového ústrojí (např. podkovovitá ledvina) vznikají na podkladu blokované lymfatické drenáže.

Neurokognitivní poruchy

Často se uvádí, že Turnerův syndrom není spojen s poruchami intelektu. Ve skutečnosti to není tak docela pravda, ačkoliv k takovým poruchám jako u jiných chromozomálních abnormalit (Downův syndrom, Cri-du-chat syndrom) rozhodně nedochází. Chromozom X má zvláštní postavení, neboť je na něm lokalizováno okolo čtvrtiny všech genů spojených s mentální retardací.

Hodnoty IQ jsou u pacientek s Turnerovým syndromem téměř shodné, jako v běžné populaci. Poněkud snížené však mohou být hodnoty neverbálního – percepčního IQ (PIQ). Pacientky s Turnerovým syndromem mohou mít problémy s krátkodobou pamětí, koncentrací a mohou být nerozhodné při plnění jednoduchých úloh.

V etiologii neurokognitivních a psychosociálních poruch u Turnerova syndromu se zřejmě uplatňuje fenomén genomického imprintingu. Ačkoliv nebyly prozatím identifikovány konkrétní geny, ukazuje se, že není tak docela jedno jestli X chromozom (u karyotypu 45,X) je maternálního nebo paternálního původu. Zúčastněné geny zřejmě nemají homologní kopii na chromozomu Y, přesto nepodléhají lyonizaci a pravděpodobně hrají roli v sexuálním dimorfismu některých psychických projevů. Celý proces je stále zahalen tajemstvím, zkoumají se rovněž anatomické odchylky některých struktur mozku (amygdala, hipokampus, ně). Výsledky dosavadních studií ukazují, že pacientky se zachovalým maternálním X chromozomem mají větší sklon k neurokognitivním poruchám a mají spíše problémy se sociální adaptací. Naopak pacientky s paternálním X chromozomem mají horší vizuální paměť.

Vzhledem k určité fyzické odlišnosti pacientek s Turnerovým syndromem je třeba očekávat psychologické komplikace i z tohoto důvodů (a to nejen v kritickém období dospívání).

DIAGNOSTIKA

Diagnostické metody lze rozdělit na metody diagnostiky prenatalní a diagnostiky postnatální. Z metod prenatalní diagnostiky se uplatňuje především ultrasonografie (markerem je především hygroma colli cysticum) a stanovení karyotypu (po amniocentéze, respektive odběru choriových klků). Nověji se uplatňuje také metoda amnio-PCR, jejíž výsledek je ještě nutné potvrdit karyotipizací. Biochemický screening není u Turnerova syndromu specifický.

Podle současné tendence není Turnerův syndrom (bez závažnějších, patrných vývojových vad) primární indikací k umělému přerušení těhotenství.

V postnatální diagnostice se uplatňuje vyšetření karyotypu (které je nutné k potvrzení diagnózy; diferenciální diagnostika: syndrom Noonanové, syndrom Léry-Weillův, čistá či smíšená gonadální dysgeneze), které je indikováno lékařem při přítomnosti některých příznačných projevů syndromu.

ZÁVĚR

Turnerův syndrom je komplexní porucha způsobená monozomií 45,X nebo strukturálními aberacemi chromozomu X, případně mozaikovou formou obojího. Na vzniku projevů Turnerova syndromu se podílí absence genů, které za normálních podmínek nepodléhají lyonizaci (většina těchto genů má homologní kopii na chromozomu Y). Tímto způsobem vznikají základní projevy jako nízký vzrůst a anomálie skeletu, dysgeneze ovarií (a s tím spojené projevy hypergonadotropního hypogonadismu) či poruchy lymfatické drenáže a s tím spojené abnormality (pravděpodobně včetně vad kardiovaskulárního systému a močového ústrojí). U neurokognitivních poruch se zřejmě uplatňuje genomický imprinting; ovariální dysgenezi může negativně ovlivňovat i absence druhého gonozomu které brání zahájení meiózy.

Syndrom není spojen s mentální retardací. Po terapii růstovým hormonem a substituční léčbě estrogeny lze dosáhnout uspokojivé výšky i vzhledu. Fertilitu nelze vždy obnovit, je zde však možnost těhotenství díky darovanému oocytu a metodě IVF.

PŘÍLOHY

Tabulka 1 – Podíl jednotlivých karyotypů u patientek s Turnerovým syndromem ¹⁾

| Karyotyp | Frekvence v % |
|-------------------------------------------------------|---------------|
| 45,X | 25 - 60 |
| 45,X/46,XX 45,X/47,XXX 45,X/46,XX/47,XXX | 30 - 60 |
| 46,Xi(Xq) 46,X,del(Xp) 46,X,r(X) | 10 |
| 45,X/46,Xi(Xq) 45,X/46,X,del(Xp) 45,X/46,X,r(X) | 10 |
| 45,X/46,XY | 0,5 - 3,0 |
| Jiné | 5 |

Tabulka 2 - Podíl jednotlivých karyotypů u 196 patientek s Turnerovým syndromem z Adult Turner clinic v Middlesexu a Oxford Redcliffe hospitals, Spojené Království ⁴⁾

| Karyotyp | Počet případů | Frekvence v % |
|-------------------|---------------|---------------|
| 45,X | 95 | 48 |
| 46,Xi,(Xq) | 36 | 18 |
| 45,X/46,XX | 21 | 11 |
| 46,Xr,(X) | 19 | 10 |
| 45,X/46,XY | 11 | 6 |
| 45,X/46,X,idic(Y) | 2 | 1 |
| 46,X,del(Xp) | 3 | 1,5 |
| 46,X,del(Xq) | 6 | 3 |
| Ostatní | 3 | 1,5 |

Tabulka 3 – Klinické příznaky a jejich frekvence u dívek s Turnerovým syndromem ¹⁾

| Příznak | Frekvence v % |
|----------------------------------------|---------------|
| Růst | 98 - 100 |
| Intrauterinní růstová retardace | |
| Růstové opoždění v dětství a dospívání | |
| Malá finální tělesná výška | |
| Gonády | 95-98 |
| Gonadální dysgeneze | |

| | |
|--------------------------------------------------------|-------|
| Krk | 80 |
| Pterygia colli | |
| Krátký krk s nízkou vlasovou hranicí | |
| Hrudník | 75 |
| Rozložitý s větší vzdáleností hypoplastických bradavek | |
| Kůže, podkoží a kožní adnexa | 60-79 |
| Lymfedémy | |
| Pigmentové névy | |
| Hypertrichóza | |
| Miskovité nehty | |
| Uši | 40-59 |
| Deformované boltce | |
| Chronický zánět středouší | |
| Nedoslýchavost | |
| Oči | 20-39 |
| Ptóza víček | |
| Epikantus | |
| Strabismus, myopie | |
| Skelet | 40-59 |
| Cubiti valgi | |
| Zkrácené metakarpy a metatarzy (zvláště IV.) | |
| Madelungova deformita | |
| Osteoporóza | |
| Skolióza | |
| Hypoplastická dolní čelist | |
| Gotické patro | |
| Vadná zubní sklovina | |
| Srdce a velké cévy | 23-26 |
| Koarktace aorty | |
| Bikuspidální aortální chlopeč | |
| Aneuryzma aorty | |
| Ledviny | 40-59 |
| Podkovovitá ledvina | |
| Dystopie ledviny | |
| Vady ledvinných pánviček a ureterů | |
| Abnormality renálních cév | |
| Autoimunitní choroby | |
| Hashimotova thyreoiditida | 35-60 |
| Celiakie | 8-10 |
| Nespecifické střevní záněty, vitiligo | 2-4 |
| Porucha glukózové tolerance | 38 |

Tabulka 4 – Absolutní počty výskytu Turnerova syndromu dle jednotlivých diagnóz, ČR 1994 – 2005^{5,6)}

| Dg | | pohlaví | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|------|--------------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Q96 | Turnerův syndrom | dívky | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Q960 | Turnerův syndrom | celkem | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Q960 | Karyotyp 45,X | chlapci | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Q960 | Karyotyp 45,X | dívky | 3 | 3 | - | 3 | 1 | - | - | 3 | 1 | - | 3 | 1 |
| Q962 | Karyotyp 45,X | celkem | 3 | 3 | - | 3 | 1 | - | - | 3 | 1 | - | 3 | 2 |
| Q962 | Karyotyp 46,X s abn.pohl. chr. | chlapci | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| Q962 | Karyotyp 46,X s abn.pohl. chr. | dívky | - | - | - | 1 | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| Q963 | Karyotyp 46,X s abn.pohl. chr. | celkem | - | - | - | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - |
| Q963 | Mozaika, 45,X/46,XX nebo XY | chlapci | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| Q963 | Mozaika, 45,X/46,XX nebo XY | dívky | 1 | - | - | - | 2 | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | 1 |
| Q964 | Mozaika, 45,X/46,XX nebo XY | celkem | 1 | - | - | - | 2 | 1 | 1 | 1 | - | 1 | 1 | 1 |
| Q964 | Mozaika, 45,X/j.b.l.s ab.p.ch. | dívky | - | - | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Q968 | Mozaika, 45,X/j.b.l.s ab.p.ch. | celkem | - | - | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Q968 | J. varianty Turnerova syndromu | chlapci | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| Q968 | J. varianty Turnerova syndromu | dívky | - | 2 | 1 | - | 1 | - | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |
| Q969 | J. varianty Turnerova syndromu | celkem | - | 2 | 1 | - | 1 | - | 1 | 1 | - | 2 | 1 | - |
| Q969 | Turnerův syndrom, NS | dívky | 2 | 2 | 1 | 4 | - | 2 | 1 | - | 1 | 3 | 2 | 4 |
| Q970 | Turnerův syndrom, NS | celkem | 2 | 2 | 1 | 4 | - | 2 | 1 | - | 1 | 3 | 2 | 4 |

Tabulka 5 - Živě narození s VV + ukončená těhotenství pro tutéž VV, ČR 1997 – 2005, absolutně (výběr – Turnerův syndrom)^{5,6)}

| MKN 10 | Vada | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|--------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Q96 | Turnerův syndrom | 18 | 23 | 24 | 21 | 37 | 25 | 29 | 37 | 40 |

Tabulka 6 - Výkony sekundární prevence v ČR v období 1997 – 2005, absolutně (výběr – Turnerův syndrom)^{5,6)}

| MKN 10 | Vada | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|--------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Q96 | Turnerův syndrom | 12 | 18 | 21 | 19 | 32 | 23 | 23 | 29 | 33 |

Tabulka 7 - Podíl sekundární prevence na celkovém počtu VV v procentech, ČR 1997 – 2005 (výběr – Turnerův syndrom)^{5,6)}

| MKN 10 | Vada | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|--------|------------------|-------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| Q96 | Turnerův syndrom | 55,56 | 78,26 | 87,5 | 90,48 | 86,49 | 92 | 79,31 | 78,38 | 82,5 |

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) Zapletalová J., Lebl J., Šnajderová M.; Turnerův syndrom; Galén; Praha; 2003
- 2) Zapletalová J., Lebl J.; Turnerův syndrom. Druhé vydání; Maxdorf; Praha; 2005
- 3) Skuse D. H.; X-linked genes and mental functioning; Human Molecular Genetics; 2005; 14(Spec.No.1); pp. R27-R32
Online: [<http://www.pubmed.com/> PubMed ID: 15809269]
- 4) Elsheikh M, Dunger D. B., Conway G. S., Wass J. A. H.; Turner's Syndrome in Adulthood; Endocrine Reviews; 2002; 23(1); pp. 120-140
Online: [<http://www.pubmed.com/> PubMed ID: 11844747]
- 5) Gregor V., Šípek A., Mašátová D.; Podíl prenatální diagnostiky na snižování výskytu vrozených vad v ČR; Česká Gynekologie; 2003; 68(6); s. 395-400
- 6) Šípek A., Gregor V., Horáček J., Krofta L., Mašátová D.; Vrozené vady v České republice; Česká Gynekologie; 2005; 70(1); s.37-43
- 7) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM); McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD); 2000;
Online: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>]

OBSAH

| | |
|------------------------------------------------|-----------|
| ÚVODEM..... | 2 |
| OBEČNÁ PATOGENEZE..... | 3 |
| CYTOGENETIKA | 3 |
| X CHROMOZOM..... | 3 |
| GENY | 4 |
| KLINICKÉ PROJEVY A JEJICH PŘÍČINY | 6 |
| PORUCHY RŮSTU A SKELETU | 6 |
| GONÁDY | 7 |
| LYMFATICKÝ SYSTÉM | 9 |
| NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHY | 10 |
| DIAGNOSTIKA | 11 |
| ZÁVĚR..... | 12 |
| PŘÍLOHY | 13 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 16 |
| OBSAH..... | 17 |