

### Opieka medyczna w zespole Turnera – z praktycznego punktu widzenia

#### *Medical care in Turner syndrome – practical point of view*

<sup>1</sup>Aneta Gawlik, <sup>1</sup>Aleksandra Antosz, <sup>2</sup>Krzysztof Wilk, <sup>1</sup>Ewa Małecka-Tendera

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology and Diabetes, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>2</sup>Woman Health's Institute, Medical University of Silesia, Katowice

**Adres do korespondencji:** Aneta Gawlik, Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice; agawlik@mp.pl

**Słowa kluczowe:** zespół Turnera, opieka medyczna, terapia hormonalna

**Key words:** Turner syndrome, medical care, hormone therapy

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Uwzględniając wskaźnik urodzeń oraz częstość zespołu Turnera (ZT) w populacji żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej, szacuje się, że co roku w Polsce rodzi się od 80 do 100 dziewcząt z takim rozpoznaniem. Szerokie spektrum problemów zdrowotnych w zespole Turnera nakłada obowiązek zapewnienia pacjentce wielospecjalistycznej opieki medycznej. Całość procesu diagnostyczno-terapeutycznego w okresie dzieciństwa powinna być nadzorowana przez lekarza pediatrę specjalizującego się w endokrynologii. Zalecenia *Endocrine Society* z 2007 r. nakreśliły optymalny schemat opieki wielospecjalistycznej. Niestety, jak wynika z danych literaturowych oraz doświadczeń własnych, rzadko jest on przestrzegany. Szczególnie odnosi się to do okresu przejściowego z opieki pediatrycznej do opieki nad młodymi dorosłymi. Artykuł jest oparty na przeglądzie najnowszej literatury, a jego celem jest przedstawienie optymalnego modelu opieki nad pacjentkami z zespołem Turnera, ze szczególnym uwzględnieniem terapii hormonalnej oraz zalecanych badań diagnostycznych. *Endokrynol. Ped.* 12/2013;3(44):55-70.

Considering the current birth rate and the frequency of Turner's syndrome (ZT) in the newborn female population, it is estimated that every year in Poland 80 to 100 girls are born with this diagnosis. A broad spectrum of health problems for Turner's syndrome is imposing an obligation to provide for the patient a multidisciplinary medical care. The whole diagnostic and therapeutic process during childhood should be supervised by a pediatrician specializing in endocrinology. *Endocrine Society* recommendations from 2007 made the optimum outline of the multidisciplinary care. Unfortunately, as is evident from the literature data and our own experience it is rarely followed. In particular, it refers to the recommendations of the transitional period from pediatric to young adults health care. The article is based on a review of the recent literature, and describing the optimal model of the medical care of patients with the Turner's syndrome, with particular regard to hormone therapy and diagnostic tests. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;3(44):55-70.

Zespół Turnera (ZT), spowodowany całkowitą lub częściową utratą chromosomu X we wszystkich komórkach organizmu lub w pewnej ich części, występuje u 1 na 2000–2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej [1–3]. Według obowiązującej definicji o rozpoznaniu zespołu możemy mówić u pacjentki z charakterystycznymi cechami fenotypowymi powiązаныmi z całkowitym lub częściowym brakiem chromosomu X w badaniu cytogenetycznym. Definicja ZT wyklucza zatem wszystkie przypadki z kariotypem sugerującym zespół, ale bez współistniejących charakterystycznych cech klinicznych, jak również pacjentów identyfikowanych na podstawie zewnętrznych narządów płciowych jako płęć męska, nawet jeżeli kryterium kariotypu i obecności stygmatów „turnerowskich” jest spełnione [1].

### Diagnoza: kariotyp-fenotyp

W żeńskich komórkach somatycznych fizjologicznie jeden z chromosomów X ulega inaktywacji na wczesnym etapie rozwoju i w ten sposób dochodzi do zrównoważenia żeńskiego i męskiego materiału genetycznego. Jednakże 15–25% genów zlokalizowanych na tym chromosomie ulega dalszej ekspresji. Większość z tych genów zwanych pseudoautosomalnymi skupiona jest na dystalnym odcinku ramienia krótkiego chromosomu X oraz posiada homologiczne geny na chromosomie Y. W klasycznym badaniu cytogenetycznym u ponad połowy pacjentek z zespołem Turnera stwierdza się monosomię 45,X. U 20–30% obecny jest kariotyp mozaikowy, na który składają się co najmniej dwie różne linie komórkowe, u pozostałych natomiast występują inne anomalie strukturalne [4]. Chromosom pierścieniowy X oraz izochromosom Xq to częste aberracje strukturalne występujące u pacjentek z klinicznymi cechami zespołu. Ich fenotyp najczęściej nie różni się znacząco od pacjentek z monosomią 45,X [5]. Warto jednak zaznaczyć, że ten pierwszy predysponuje do wyższego ryzyka wystąpienia upośledzenia umysłowego, a drugi istotnie zwiększa częstość chorób autoimmunologicznych [6]. Utrata małego dystalnego fragmentu krótkiego ramienia chromosomu X (Xp-), związana często z niskim wzrostem i zaburzeniami ze strony układu kostnego, a w mniejszym stopniu z niewydolnością jajników, upoważnia do rozpoznania zespołu Turnera jedynie, jeżeli obejmuje ona prążek Xp22.3 [7]. W przypadku delecji części ramienia długiego chromosomu X z zachowaniem prążka Xq24 może-

my spodziewać się tylko pierwotnego lub wtórnego braku miesiaczki, co nie daje nam podstawy do rozpoznania zespołu Turnera [8].

Występowanie większości cech fenotypowych próbuje tłumaczyć się zjawiskiem haploinsuficencji. Niski wzrost, będący najczęściej występującą cechą fenotypową zespołu Turnera, w większości spowodowany jest haploidalnością genu SHOX, który ulega ekspresji w chondrocytach [1, 9]. Haploinsuficjenca genu SHOX w trakcie rozwoju jest związana z wadami układu kostnego, takimi jak koślawe łokcie i kolana oraz skrócenie czwartej kości śródreżca (tabela I). Haploidalność genów regionu pseudoautosomalnego odpowiada również za zaburzenia limfatyczne pod postacią uogólnionego obrzęku limfatycznego lub torbielowatego wodniaka, które powstają w wyniku gromadzenia się płynu w tkance łącznej szyi. Konsekwencją zaburzeń limfatycznych w okresie płodowym są takie cechy zespołu, jak nisko schodząca linia włosów, płetwista szyja, deformacja paznokci oraz obrzęki dłoni i stóp (tabela I) [10]. Haploinsuficjenca wielu genów, zarówno ramienia krótkiego, jak i długiego chromosomu X, może odpowiadać również za dysgenezę gonad. Zaliczamy do nich między innymi gen ODG2 (*ovarian dysgenesis, hypergonadotropic, X linked*) w regionie Xp11.2-22.1, gen SOX3 (*sex determining box 3 gen*) w regionie Xp26-28 oraz region Xp13-25. Rozwój komórek zarodkowych jest prawidłowy, natomiast charakterystyczna jest przyspieszona utrata oocytów od około 15 tygodnia życia płodowego [11].

Różne nasilenie cech fenotypowych próbuje tłumaczyć się również rodzicielskim pochodzeniem obecnego prawidłowego chromosomu X. Jak wykazały badania, u 75% populacji z ZT chromosom X jest pochodzenia matczynego [12]. Poza zwiększoną częstością występowania wad układu moczowego i korzystniejszego profilu lipidowego w przypadku dziewcząt z chromosomem X pochodzącym od matki i wyższym ryzykiem wad narządu wzroku u pacjentek ZT z chromosomem X pochodzącym od ojca nie ustalono innych zależności [12].

Inne zaburzenia występujące w zespole Turnera, związane prawdopodobnie z chorobami sprzężonymi z chromosomem X, zjawiskiem imprintingu oraz haploinsuficjencją innych genów [4], zestawiono w tabeli 1.

### Diagnoza prenatalna

Zespół Turnera coraz częściej rozpoznawany jest prenatalnie [2]. Do postawienia rozpozna-

**Tabela I.** Kliniczne cechy zespołu Turnera – etiologia i częstość występowania wg [4]**Table I.** Clinical features of Turner syndrome – etiology and incidence

Haploidalność genów na chromosomie X					
	SHOX		Geny odpowiedzialne za zaburzenia limfatyczne	Geny odpowiedzialne za nieprawidłowości układu rozrodczego	Inne
Częstość	Cechy fenotypowe	Konsekwencje kliniczne			
>50%	Niski wzrost Deformacja małżowiny usznej Retrognatia Wysoko wysklepione podniebienie	Niedobór wzrostu Nawracające zapalenia ucha środkowego Obniżona BMD Złamania	Nisko schodząca linia owłosienie Obrzęki limfatyczne Dysplazja paznokci	Bezpłodność Niewydolność jajników Opóźnione dojrzewanie płciowe	Trudności w nauce Zaburzenia składu ciała
25–50%	Koślawość łokci Skrócenie IV kości śródreżcza Ptoza Zez	Problemy z karmieniem Upośledzenie słuchu	Płetwistość szyi		Wady układu moczowego Nadciśnienie tętnicze
10–25%	Zmarszczka nakątna Skolioza Kifoza Klatka piersiowa lejkowata	Obturacyjny bezdech senny Problemy z wymową	Wciągnięte brodawki sutkowe Zwiększona liczba bruzd na dłoniach		Niedoczynność tarczycy Koarktacja aorty Dwupłatkowa zastawka aorty Podwyższone enzymy wątrobowe Cukrzyca typu 1 i 2
<10%	Płaskostopie Koślawość kolan Deformacje Medelunga Zwichnięcie rzepki	Nadwrażliwość			Nieswoiste zapalenie jelita Choroba von Willebranda Celiakia Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Poszerzenie/tętniak aorty Wydłużenie odc. QT Nabłoniak wapniejący

nia konieczne jest wykonanie biopsji kosmówki lub amniopunkcji oraz oznaczenie kariotypu w uzyskanym materiale [1]. Zwiększona przezierność łańdżka karkowego w obrazie ultrasonograficznym jest często obserwowana nie tylko w zespole Turnera, ale również w trisomiach chromosomów autosomalnych, podczas gdy uwidocznienie torbielowatego wodniaka szyi czyni rozpoznanie ZT bardziej prawdopodobnym, gdyż dotyczy od 30 do 70% płodów [13, 15]. Inne cechy w obrazie USG mogące sugerować ZT to: obrzęk płodu, koarktacja aorty, dwupłatkowa zastawka aorty, krótkogłowie, nieprawidłowości układu moczowego, wielowodzie, małowodzie oraz zahamowanie wzrostu. Nieprawidłowe stężenie w surowicy krwi  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP), gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ hCG), inhibiny A oraz wolnego estriolu w teście potrójnym lub poczwórnym również mogą nasuwać podejrzenie ZT [14]. Należy zwrócić uwagę, iż 99% płodów z monosomią 45,X ulega spontanicznemu poronieniu w I lub II trymestrze ciąży, a zespół Turnera może być przyczyną aż do 10% poronień [15, 16]. Prenatalna diagnoza zespołu, szczególnie stwierdzenie kariotypu mozaikowego, wymaga weryfikacji po porodzie. Wiele badań oceniających korelację fenotyp–genotyp potwierdziło, iż prawdopodobieństwo rozpoznania ZT jest większe w sytuacji, kiedy badanie prenatalne zostało wykonane z powodu nieprawidłowości w obrazie USG lub testach screeningowych, niż gdy wykonuje się je z powodu zaawansowanego wieku matki [17, 18]. W duńskim badaniu wykazano, iż kariotyp po porodzie był prawidłowy aż u 30% noworodków, u których prenatalnie wysunięto podejrzenie ZT [19].

Poradnictwo genetyczne zarówno prenatalne, jak i po narodzinach dziecka powinno obejmować szeroki zakres informacji dotyczących różnorodności manifestacji klinicznej, potencjalnych powikłań, jakości życia pacjentek z ZT jak również bieżących wytycznych dotyczących postępowania w tym zespole, szczególnie terapii niskiego wzrostu, niewydolności jajników oraz wrodzonych wad układu krążenia [1].

### **Diagnoza postnatalna**

Obrzęki limfatyczne są najczęstszym powodem (97% przypadków) przeprowadzania badań w kierunku zespołu Turnera u noworodków, podczas gdy w dzieciństwie do diagnostyki ZT skłania głównie niski wzrost (82% przypadków) [20]. Według *American College of Medical Genetics* badaniem rekomendowanym jest wykonanie kariotypu na co

najmniej 30 komórkach, gdyż pozwala na identyfikację 10% kariotypów mozaikowych z 95% pewnością [21]. Uzyskanie prawidłowego kariotypu z limfocytów krwi obwodowej przy klasycznym „turnerowskim” wyglądzie pacjentki upoważnia do poszerzenia diagnostyki o badanie z fibroblastów skóry [1]. W przypadku kariotypu mozaikowego druga linia komórkowa może zawierać materiał genetyczny zarówno pochodzący z chromosomu X, jak i Y [22]. Częstość występowania tego ostatniego szacuje się na około 5% i wiąże się z potencjalną możliwością rozwoju rozrodczaka zarodkowego (gonadoblastoma – ryzyko 5–30% według ostatnich badań), a nawet nowotworu zarodkowego [23–25]. Według obowiązujących wytycznych badanie w kierunku materiału genetycznego pochodzącego z chromosomu Y jest niezbędne w przypadku pojawienia się u dziewczynki objawów wirylicacji [1]. Pacjentki ze stwierdzonym w kariotypie materiałem pochodzącym z chromosomu Y powinny być poddane laparoskopowej gonadektomii [26]. W przypadku uzyskania wyniku badania cytogenetycznego z obecnym chromosomem markerowym (+mar), czyli materiałem genetycznym nieznanego pochodzenia, należy poszerzyć diagnostykę o wykonanie np. badania FISH – *fluorescence in situ hybridization* celem wykluczenia obecności fragmentu chromosomu Y [1]. Niektórzy autorzy sugerują badanie przesiewowe wszystkich pacjentek z monosomią 45,X metodą FISH, chociaż wytyczne nie rekomendują tego badania [1, 27].

Pomimo wytycznych dotyczących rozpoznania badania retrospektywne wskazują na często opóźnione zdiagnozowanie ZT [2]. W niektórych badaniach u około 20% pacjentek rozpoznanie postawiono po 12 roku życia [28]. Wczesna diagnostyka, szczególnie metodą nieinwazyjną lub będącą częścią badania przesiewowego (*screeningu*) noworodków, stwarza szanse na wczesne wykrycie zaburzeń w układzie krążenia, wad układu moczowego oraz wprowadzenie wczesnego leczenia niedoboru wzrostu [2, 29].

W ostatnich latach duże znaczenie ma pirosekwencjonowanie materiału DNA (metoda sekwencjonowania DNA w czasie rzeczywistym) uzyskanego z wymazu z jamy ustnej [30], co pozwala na wykrycie całkowitej lub częściowej utraty chromosomu X z 97% czułością. Zastosowanie tej metody wymaga dalszego opracowania, ale może być pomocnym badaniem nieinwazyjnym w diagnostyce zespołu Turnera [2]. Należy jednak pamiętać, że podobnie jak w przypadku rozbieżności przy rozpo-

znaniu prenatalnym i po porodzie, również w przypadku badań przesiewowych noworodków istnieje prawdopodobieństwo zidentyfikowania zaburzeń w zakresie chromosomów płciowych u dziewczynek z prawidłowym fenotypem [1].

### **Niskorosłość – strategia leczenia**

Niedobór wzrostu jest najczęstszym objawem w zespole Turnera. U nieleczonych pacjentek wzrost ostateczny jest przeciętnie o około 20 cm niższy od wzrostu zdrowych kobiet [4, 9]. Spontaniczne wzrastanie w zespole Turnera ma charakterystyczny przebieg i wyróżnia się cztery jego fazy • okres wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania, • okres od urodzenia do 3 roku życia z prawidłowym tempem wzrastania i obniżoną progresją wieku kostnego w stosunku do metrykalnego, • okres od 3 do 12 roku życia z obniżonym tempem wzrastania i prawidłową progresją wieku kostnego, • okres po 12 roku życia z obniżonym tempem wzrastania i obniżoną progresją wieku kostnego.

Celem leczenia zaburzeń wzrastania jest osiągnięcie jak najwcześniej wzrostu adekwatnego do wieku metrykalnego, co pozwala na odpowiednio wczesną indukcję dojrzewania płciowego oraz uzyskanie wzrostu końcowego odpowiedniego dla populacji zdrowych kobiet [1].

Przyczyną niskorosłości u pacjentek z ZT nie jest brak hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), zaobserwowano jednak wzmoczoną proteolizę IGF-BP3 (*insulin growth factor binding protein 3*) i niskie stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) [31]. Z tego względu testy stymulujące wydzielanie GH powinny być stosowane jedynie u pacjentek ze znacznym deficytem wzrostu ocenianym według siatek centylowych odpowiednich dla populacji dziewcząt z ZT [32].

W 2005 r. zaprezentowano wyniki pierwszego randomizowanego badania potwierdzającego skuteczność leczenia rekombinowanym GH (rGH) w poprawie wzrostu ostatecznego. W badaniu tym u dziewczynek leczonych GH uzyskano wzrost ostateczny o 7,3 cm wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej przy średnim czasie leczenia 5,7 lat [33]. Czynniki predysponującymi do osiągnięcia wyższego wzrostu ostatecznego były: stosunkowo wysoki wzrost przy rozpoczęciu leczenia, wysoki wzrost rodziców, młody wiek rozpoczęcia terapii, długi okres leczenia i duże dawki GH. Niemniej optymalny wiek rozpoczęcia leczenia rGH nie jest dokładnie określony [1, 34, 35]. Przyjmuje się, że leczenie rGH powinno być podjęte w mo-

mentcie stwierdzenia niedoboru wzrostu (wzrost poniżej 3 percentyla według siatek centylowych dla zdrowej populacji żeńskiej) [1].

W wielu badaniach wykazano pozytywny wpływ leczenia rGH na proporcje ciała, obniżenie ciśnienia rozkurczowego krwi oraz stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i HDL [36, 37]. W chwili obecnej leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu dziewczynek z ZT jest standardem postępowania i rozpoczyna się je od dawki 0,05 mg/kg/dobę, podawanej w codziennych wieczornych iniekcjach podskórnych. Kontynuując leczenie, dawkowanie modyfikuje się w stosunku do masy ciała, ale także w zależności od efektów terapeutycznych polegających na ocenie tempa wzrastania i stężenia IGF-1 [1]. Efektywność i bezpieczeństwo leczenia rGH u najmłodszych dziewczynek z ZT zostało w ostatnich latach ocenione w dwóch badaniach. W randomizowanym badaniu Toddler Turner Study w roku 2007 wykazano, że terapia rGH rozpoczęta między 9 miesiącem a 4 rokiem życia szybko normalizuje wzrost dziewczynek w kolejnych dwóch latach jego stosowania. U żadnej z tych pacjentek nie obserwowano powikłań związanych z leczeniem rGH [38]. W roku 2011 opublikowano wyniki badania *French Collaborative Young Turner Study Group*, przeprowadzonego u dziewczynek z ZT w średnim wieku 2,6 lat w chwili rozpoczęcia leczenia. Po 4 latach terapii aż 80% z nich osiągnęło prawidłowy wzrost. W badanej grupie tylko u jednej dziewczynki rozpoznano nietolerancję glukozy, ale aż u 75% stwierdzono podwyższone stężenie IGF-1 [39].

Kryterium zakończenia leczenia rGH jest wiek kostny 14 lat oraz wyhamowanie wzrastania poniżej 2–3 cm w skali roku, a według standardów polskich również osiągnięcie wysokości 158 cm (10 pc). Kontrolne badanie dziewczynek leczonych rGH powinno odbywać się co 3–6 miesięcy i obejmować ocenę efektywności leczenia, ocenę funkcji tarczycy oraz gospodarki węglowodanowej [1]. Z uwagi na dość częste wady postawy w populacji ZT (skolioza i kifoza występująca u 10–20%) [40] należy ze szczególną uwagą oceniać pacjentki pod kątem ich wystąpienia lub nasilenia w trakcie stosowania rGH, gdyż rekombinowany GH uznaje się za istotny czynnik mogący inicjować lub pogarszać już istniejące skrzywienia kręgosłupa [41].

U dziewczynek powyżej 9 roku życia w przypadku znacznego deficytu wzrostu można rozważyć dołączenie do schematu leczenia steroidu anabolicznego, takiego jak oxandrolone (Ox) w dawce maksymalnej 0,05 mg/kg/dz, gdyż wyższe dawki

mogą spowodować wirylicację oraz przyspieszenie wieku kostnego. W przypadku leczenia oxandrolonem należy pamiętać o monitorowaniu funkcji wątroby [1]. W ciągu ostatnich 20 lat w wielu prospektywnych badaniach sugerowano korzystny wpływ na wzrost końcowy w przypadku dołączenia do schematu leczenia steroidu anabolicznego w porównaniu do grupy leczonej tylko rGH. W randomizowanym badaniu, w którym po raz pierwszy zastosowano niższe niż dotychczas dawki Ox, Menke i wsp. (2010) porównali skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oxandrolonem w dwóch dawkach: 0,06 mg/kg i 0,03 mg/kg. Wykazali, iż dołączenie do schematu leczenia rGH niższych dawek Ox (0,03 mg/kg) wiąże się ze znacząco wyższym wzrostem ostatecznym. Autorzy zaobserwowali, że leczenie niższą dawką Ox łączyło się jednocześnie z opóźnionym rozwojem gruczołów piersiowych u części dziewcząt. Zastosowanie wyższej dawki Ox (0,06 mg/kg/dz) nie wpłynęło znacząco na poprawę wzrostu ostatecznego w porównaniu do grupy pacjentek leczonych niższymi dawkami Ox, ponadto u większości pacjentek obserwowano objawy wirylicacji, a co najmniej połowa z nich zrezygnowała z dalszego leczenia Ox [42].

Mechanizm wpływu Ox na wzrost i dojrzewanie kości nie został dokładnie poznany. W badaniu *in vitro* nie wykazano bezpośredniego wpływu Ox na wzrost kości, co sugeruje pośrednie oddziaływanie sterydu [43]. Ox nie powoduje zwiększonej sekrecji GH [44], ale może wpływać na stężenie IGF-1 przypuszczalnie przez zwiększenie ekspresji receptorów dla GH. Może też hamować aktywność IGFBP-1 (inhibitora IGF-1), a także zwiększać stężenie wolnego estrogenu poprzez obniżone stężenie SHBG [45, 46]. W roku 2011 Zeger i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego, randomizowanego badania, uzyskując efekt terapeutyczny podobny do rezultatów Menke i wsp. pomimo zastosowania innego schematu leczenia (pacjentki były leczone rGH + Ox w dawce 0,05 mg/kg/dz przez 4 lata). Średnia różnica wzrostu po 4 latach leczenia wynosiła 4 cm na korzyść grupy pacjentek leczonych rGH z Ox, przy czym efekt ten był bardziej zauważalny u dziewczynek młodszych i z więcej opóźnionym wiekiem kostnym w chwili rozpoczęcia terapii. Nie wykazano wpływu Ox na gęstość mineralną kości. U niektórych dziewczynek leczonych według schematu rGH + Ox obserwowano wprawdzie opóźnione powiększanie się gruczołów piersiowych i wystąpienie pierwszej miesiączki, lecz po 4 latach nie stwierdzono różnic w rozwoju owło-

sienia łonowego i progresji wieku kostnego. Terapia estrogenowa w badaniu Zegera i wsp. została wprowadzona o 2 lata później niż w badaniu Menke i wsp [42, 47].

Według obecnych wytycznych estrogenoterapię powinno rozpoczynać się od około 12 roku życia ze względu na negatywny wpływ opóźnionego dojrzewania na psychikę pacjentek oraz brak dowodów na niekorzystny wpływ wczesnej estrogenoterapii na wzrost końcowy [48, 49]. Z uwagi na opóźnienie rozwoju gruczołów piersiowych u pacjentek leczonych rGH i Ox rekomenduje się włączenie terapii Ox na 3–4 lata w wieku 8 lub 9 lat, a następnie zainicjowanie estrogenoterapii w wieku 12 lat [47, 50]. W najnowszym duńskim, wieloosrodkowym, randomizowanym badaniu oceniającym długoterminowe efekty leczenia oxandrolonem ponownie wykazano pozytywny efekt Ox w dawce 0,03 mg/kg/dzień w odniesieniu do wzrostu pacjentek z ZT. Wykazano w nim również opóźniony rozwój gruczołów piersiowych, lecz długoletnia obserwacja nie wykazała różnic pomiędzy pacjentkami, które otrzymały Ox i *placebo*. Oxandrolone nie jest lekiem powszechnie dostępnym w Europie. Rekomendowanie go w terapii wymaga jeszcze długoletnich obserwacji oceniających wpływ Ox na układ sercowo-naczyniowy i moczowy pacjentek z ZT [51].

## Układ krążenia

Badania epidemiologiczne wykazały trzykrotnie wyższą śmiertelność w grupie pacjentek z ZT w porównaniu do populacji zdrowych kobiet, przy czym u 41% przyczyną są zaburzenia związane z układem krążenia (11% choroba niedokrwienna serca, 11% choroby naczyń mózgowych, 8% tętniak aorty, 8% wrodzone wady serca) [52]. U prawie 11% pacjentek z ZT stwierdza się koarktację aorty (CoA), a u 16% dwupłatkową zastawkę aorty (*bicuspid aortic valve*, BAV) [53]. Częstość tych wad jest czterokrotnie wyższa w przypadku pacjentek z płewistością szyi [1]. W chwili rozpoznania ZT należy więc przeprowadzić dokładną ocenę układu krążenia łącznie z wykonaniem badania echokardiograficznego serca i dużych naczyń [2]. W ostatnich zaleceniach kładzie się duży nacisk na zastosowanie badania metodą rezonansu magnetycznego (MR) [1]. W obrazie MR często uwidaczniane są zaburzenia układu krążenia nieobserwowane w badaniu echokardiograficznym, takie jak przedłużony poprzeczny łuk aorty (ETA), nieprawidłowa pra-

wa tętnica podobojczykowa oraz częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych (PAPVC) [1, 54]. Przedłużony poprzeczny łuk aorty najpewniej nie ma znaczenia klinicznego, ale może odzwierciedlać nieprawidłowości w budowie ściany aorty, a tym samym skłonność do wytworzenia się tętniaka aorty i jego pęknięcia. Rozwarstwienie aorty u pacjentek z ZT występuje z częstością 0,6–1,4% w porównaniu do 0,006% w populacji zdrowych kobiet w średnim wieku 30–35 lat [55, 56]. Poszerzenie aorty obserwowano u 15–30% dziewczynek z ZT, co może zwiększać ryzyko jej rozwarstwienia w późniejszym czasie [57, 58]. Według aktualnych wytycznych jeżeli wskaźnik wymiaru aorty (*Aortic Size Index*, ASI) w odniesieniu do powierzchni ciała jest większy niż 2 cm/m<sup>2</sup>, należy pacjentkę poddać ścisłej obserwacji, a jeżeli przekracza 2,5 cm/m<sup>2</sup>, należy przekazać ją do specjalistycznego ośrodka [59]. U pacjentek z ZT z cechami poszerzenia łuku aorty niezbędna jest kontrola ciśnienia tętniczego z zastosowaniem β-blokera [60].

W badaniu elektrokardiograficznym stosunkowo często stwierdza się zaburzenia przewodnictwa i repolaryzacji. W opisach EKG częściej pojawia się prawogram, nieprawidłowy załamek T i wydłużony odcinek/odstęp QT [61]. U pacjentek z ZT obserwuje się również nieprawidłowy profil lipidowy oraz nieprawidłową tolerancję glukozy, które stanowią istotny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i naczyń mózgowych [62, 63]. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u 25% nastolatków i 50% dorosłych kobiet z ZT, najczęściej pod postacią podwyższonego ciśnienia skurczowego w godzinach nocnych [53]. Zalecenia co do opieki kardiologicznej prezentuje tabela II [1]. Badanie MR jest szczególnie rekomendowane u kobiet z nadciśnieniem tę-

niczym, wcześniej uwidocznionym ETA, poszerzeniem aorty w wywiadzie oraz planujących ciążę [60]. Należy również pamiętać o profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza.

## Dojrzewanie

Niewydolność jajników stwierdza się u około 90% dziewcząt i kobiet z ZT [1]. Stężenia gonadotropin, wysokie u noworodków i we wczesnym dzieciństwie, stopniowo obniżają się do końca 6 roku życia, a następnie ponownie wzrastają od około 9–11 roku życia [64]. Ten dwufazowy wzorek gonadotropin występuje u wszystkich pacjentek z ZT bez względu na rodzaj kariotypu. Łatwo wywnioskować, że oznaczanie FSH i LH nie jest więc użyteczne jako marker ZT u dziewcząt między 6 a 10 r.ż. [65]. Spontaniczne dojrzewanie występuje u 1/3 pacjentek z ZT, szczególnie z kariotypem mozaikowym. Połowa z nich samoistnie miesiączkuje, ale tylko 2–5% ma szansę na fizjologiczną ciążę [66, 67]. Użyteczny w przewidywaniu rezerwy jajnikowej u chorych z ZT wydaje się obecnie coraz powszechniej oznaczany hormon anty-Müllerowski (AMH), którego stężenie cechuje się wysoką czułością i specyficznością [68].

Rozpoczęcie estrogenoterapii w 12 roku życia celem stymulacji rozwoju drugorzędowych cech płciowych ma również pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy, tkankę kostną i funkcję wątroby [69, 70]. Niskie dawki estrogenów w tym wieku nie tylko nie oddziałują niekorzystnie na ostateczny efekt leczenia rGH [71, 72], lecz jak wykazały ostatnio opublikowane badania, ultra małe dawki estrogenów podawane już od 5 r.ż. dziewczynkom z ZT leczonym

**Tabela II.** Zalecenia dotyczące opieki kardiologicznej pacjentek z ZT wg [1]

**Table II.** Current recommendations for cardiac care patients with ZT

Wszystkie pacjentki przy rozpoznaniu ZT:	Dalsze monitorowanie – zależy od sytuacji klinicznej
1. Ocena kardiologiczna, badanie w kierunku wrodzonej wady UK 2. Obrazowanie serca, zastawek Ao, łuku Ao, nn. płucnych: – ECHO – niemowlęta, młodsze dziewczynki – MRI + ECHO – wszystkie starsze pacjentki (niewymagające znieczulenia do badania) 3. RR – na wszystkich kończynach	ZT – bez wady UK, z prawidłowym RR: ponowna ocena: – przed przejściem z opieki pediatrycznej na internistyczną, – przed planowaną ciążą, – przy objawach nadciśnienia, – gdy wcześniej tylko ECHO, konieczne wykonanie MRI ZT – bez wady UK, z prawidłowym RR - inne przypadki – ocena UK co 5-10 lat Pacjentki z wadą UK, podwyższonym RR – do decyzji kardiologa
Uwaga: Obowiązuje rutynowa profilaktyka infekcyjnego zapalenia wsierdza	

rGH istotnie poprawiają wzrost końcowy w stosunku do grupy leczonych jedynie rGH [73]. Dołączenie oxandrolone do schematu leczenia rGH wymaga jednak odroczenia estrogenoterapii do 14 roku życia [74].

Polecaną formą hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) jest terapia transdermalna. Taboada i wsp. [75] porównali efekt małych i dużych dawek 17 $\beta$ -estradiolu podawanego przez 2 tygodnie drogą doustną i przezskórną. Nie wykazali istotnych różnic w stężeniach gonadotropin w przypadku dużych dawek estradiolu, natomiast przy dawkach niskich terapia transdermalna wykazała istotną redukcję stężenia gonadotropin w porównaniu do podaży drogą doustną. Przewagą terapii przezskórnej (plastry, żele) jest możliwość zastosowania bardzo małych dawek (łatwa podzielność plastrów), co jest szczególnie istotne w początkowym etapie leczenia. Terapia ta pozwala również na pominięcie efektu pierwszego przejścia leku przez wątrobę. Leczenie powinno się rozpoczynać od 1/10–1/8 dawki docelowej, stopniowo zwiększając ją przez kolejne 2–4 lata. Ostatecznie dochodzi się do dawki dobowej 100–200  $\mu$ g estradiolu przezskórnego lub odpowiednio 20  $\mu$ g etynyloestradiolu bądź 2–4 mg mikronizowanego estradiolu, którą utrzymuje się do około 30 roku życia. W późniejszym okresie życia HTZ powinna być kontynuowana w mniejszych dawkach do wieku fizjologicznie występującej me-

nopauzy. Po dwu latach od rozpoczęcia estrogenoterapii lub po pierwszym samoistnym krwawieniu z dróg rodnych do leczenia dołącza się progestageny [1]. Schemat estrogenoterapii przedstawia tabela III [1]. Ostatnie badania sugerują częstsze występowanie zakrzepicy u pacjentek z ZT. Można przypuszczać, że zastosowanie HTZ ryzyko to spotęguje [76, 77]. Terapia transdermalna wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem rozwoju zakrzepicy w porównaniu do estrogenoterapii doustnej [78]. Pomimo wymienionych korzyści tylko 8–10% lekarzy prowadzących stosuje estrogenoterapię przezskórną u pacjentek z ZT [79].

### Choroby autoimmunologiczne

Zespół Turnera predysponuje do występowania chorób autoimmunologicznych, takich jak zapalenie tarczycy, bielactwo, celiakia, łysienie plackowate czy cukrzyca typu 1. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy występuje powszechnie w dzieciństwie i jest obserwowane już od 4 roku życia [80]. W badaniu prospektywnym obejmującym 86 dziewcząt z ZT u 1/3 rozpoznano subkliniczną niedoczynność tarczycy. U niektórych z nich nawet przy maksymalnych obserwowanych wartościach TSH (26,8 mIU/l) stężenie fT4 pozostawało w dolnej granicy normy i nie stwierdzono objawów hipotyreozy. U 36% badanych występowały dodatnie przeciw-

**Tabela III.** Hormonalna terapia zastępcza w zespole Turnera wg [1]

**Table III.** Hormone replacement therapy in Turner syndrome

Wiek ( lata )	Proponowane postępowanie
10-11	Ocena dojrzewania, monitorowanie FSH – rozważyć zastosowanie bardzo małych dawek E2
12-13	Brak cech dojrzewania + podwyższone FSH – małe dawki E2: – t/d – 6.25 $\mu$ g/dz; – p.o. – mikronizowany E2 – 0.25 mg/dz; – depot i.m. E2 – 0.2 – 0.4 mg/miesiąc
12.5-15	Stopniowe zwiększanie dawki E2 przez 2 lata do maksymalnej dawki E2: – t/d – 100 – 200 $\mu$ g/dz – p.o. mikronizowany E2 – 2-4 mg/dz – EE2 – 20 $\mu$ g/dz
14-16	Dołączenie PROGESTERONU po 2 latach terapii estrogenowej lub w przypadku pojawienia się spontanicznego krwawienia
14-30	Pełna dawka estrogenów do 30 roku życia – monitorowanie endometrium
30-50	Małe dawki estrogenów – 1/2 do 1/4 dawki pełnej – ocena BMD, mammografia
>50	Zalecenia dla okresu menopauzy

E2 – estradiol; EE2 – etynyloestradiolu; t/d –transdermalny



ciała przeciwtarczycowe. Porównując funkcję tarczycy na początku badania i pod koniec obserwacji wykazano wzrost częstości zaburzeń z 25,5 do 50%. Równocześnie stwierdzono częstsze występowanie choroby Hashimoto (z 6,9 do 17,4%), subklinicznej niedoczynności tarczycy (z 12,8 do 14%) oraz dodatnich przeciwciał przeciwtarczycowych przy prawidłowym TSH (z 5,8 do 18,6%). Najmłodsza pacjentka z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi miała zaledwie 5,5 lat [81]. Według ostatnich wytycznych *Turner Syndrome Consensus Study Group* u wszystkich pacjentek z ZT należy kontrolować TSH i fT4 od 4 roku życia. Rekomendacje nie ustosunkowują się jednak do kwestii leczenia w przypadku rozpoznania subklinicznych zaburzeń funkcji tarczycy w ZT [1]. Według zaleceń z roku 2004 nie jest wskazane wyłącznie rutynowo leczenia. Obecność dodatnich przeciwciał przeciwtarczycowych nie wpływa na postawienie diagnozy subklinicznej niedoczynności tarczycy i dalsze postępowanie. Leczenie lewotyroksyną rekomendowane jest tylko u pacjentek, u których TSH przekracza 10 mIU/l [82]. Nadal jednak pozostają wątpliwości dotyczące optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia lewotyroksyną, zwłaszcza w kontekście terapii rGH u pacjentek z ZT i wpływu zaburzeń funkcji tarczycy na ostateczny rezultat tej terapii [81].

Pacjentki z ZT mają również zwiększone ryzyko występowania celiakii, które określa się na 4–6% [83]. Według aktualnych wytycznych zaleca się oznaczanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (przeciwciała w klasie IgG w przypadku potwierdzonego niedoboru IgA). Badania przesiewowe pacjentek z ZT należy zapoczątkować w 4 roku życia i powtarzać co 2–5 lat. W przypadku wykluczenia haplotypu HLA DQ2 i DQ8 ryzyko rozwoju celiakii jest znikome i nie ma konieczności powtarzania oznaczeń przeciwciał [84].

## Wady układu moczowego

Wrodzone wady układu moczowego występują u 30–40% pacjentek z ZT [85]. W badaniu ultrasonograficznym najczęściej rozpoznawane są wady dróg moczowych (20%), nerka podkowiasta (10%) oraz inne nieprawidłowości (5%) [86]. Zaleca się rutynowe wykonanie USG nerek u wszystkich dziewcząt w chwili rozpoznania ZT [1]. Wady

strukturalne nerek znacznie częściej występują u pacjentek z monosomią 45,X, podczas gdy wady dróg moczowych u tych z kariotypem mozaikowym. Bilge i wsp. [85] wykazali, iż u żadnej z 82 pacjentek z prawidłowym w chwili rozpoznania obrazem USG nerek po sześciu latach obserwacji nie rozpoznano zaburzeń układu moczowego.

## Narząd słuchu

Choroby ucha środkowego, które występują u 50–85% dziewcząt i kobiet z ZT, zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie [87]. Problemy ze słuchem są powszechnym zaburzeniem u pacjentek z ZT i korelują z kariotypem [88]. Obserwuje się znacznie częstsze występowanie zapalenia ucha środkowego, co prawdopodobnie związane jest z zaburzeniami anatomicznymi (nieprawidłowe połączenie trąbki Eustachiusza z jamą ucha środkowego), czego rezultatem jest niedosłuch przewodzeniowy u młodych dziewcząt z ZT [89]. Ocena laryngologiczna powinna obejmować badanie otoskopowe oraz tympanometrię. Leczenie ostrego zapalenia ucha środkowego u pacjentek z ZT powinno być agresywne w związku z ryzykiem zaburzeń słuchu, a co za tym idzie problemów z mową oraz ryzykiem rozwoju perlaka. Po 6–10 tygodniach od wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wymagana jest ocena pacjentek pod kątem obecności wysięku. U pacjentek, u których obserwuje się przewlekłe wysiękowe zapalenie ucha środkowego trwające dłużej niż 3 miesiące lub nawracające ostre wysiękowe zapalenia ucha środkowego, konieczna jest specjalistyczna opieka otolaryngologa i ewentualne rozważenie metod zabiegowych, takich jak drenaż jamy bębenkowej, tonsillektomia lub adenotomia. W życiu dorosłym problem niedosłuchu czuciowo-nerwowego dotyczy aż 25% chorych z ZT [1], stąd tak ważne jest częste badanie słuchu.

## Narząd wzroku

Najczęstszymi zaburzeniami dotyczącymi zewnętrznych przydatków oka są zmarszczka nakątna, ptoza, hiperteloryzm lub skośne ustawienie szpar powiekowych [90]. Zez i nadwzroczność występują u 25–35% pacjentek z ZT i stanowią istotny czynnik ryzyka niedowidzenia. Badania okulistyczne powinny być przeprowadzone u każdej pacjentki w wieku powyżej 12–18 miesiąca życia [1].

## Opieka nad dorosłymi kobietami z zespołem Turnera

Przejście pacjentek z ZT z opieki pediatrycznej do opieki medycznej dla dorosłych powinno odbywać się w momencie osiągnięcia wzrostu ostatecznego i zakończenia dojrzewania płciowego, przy czym już od 12 roku życia opieka ta powinna koncentrować się zdecydowanie bardziej na pacjentkach niż na rodzicach. Celem opieki medycznej na tym etapie powinna być w mniejszym stopniu eskalacja wzrostu ostatecznego, a w większym stopniu powinien być kładziony nacisk na cechy feminizacji oraz promowanie niezależności w życiu dorosłym.

Dorosłe kobiety z ZT wymagają wielospecjalistycznej opieki. W skład zespołu powinien wchodzić: endokrynolog, kardiolog, otolaryngolog, ginekolog oraz psycholog [1]. U kobiet z ZT należy zwrócić uwagę nie tylko na specyficzne zaburzenia związane z ZT, ale również wykonać badania w kierunku osteoporozy, nadciśnienia, cukrzycy i dyslipidemii, których częstość występowania w ZT jest znacznie większa [91]. Wszystkie problemy i zaburzenia rozpoznane w dzieciństwie powinny być systematycznie monitorowane u dorosłych pacjentek, w szczególności wrodzone wady układu krążenia, celiakia, choroby tarczycy czy zaburzenia słuchu. Coroczna kontrola powinna obejmować pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę czynności serca, ocenę funkcji tarczycy, badanie gruczołów piersiowych i badanie otoskopowe.

Istotnym elementem opieki medycznej dorosłych pacjentek z ZT jest ocena możliwości i planowania zajścia w ciążę. Przy planowaniu spontanicznego lub wspomaganego zajścia w ciążę konieczna jest dokładna ocena medyczna, szczególnie w zakresie układu krążenia. Zalecane jest wykonanie badania EKG, echokardiograficznego oraz badania MR [1]. Ostatnie dane pokazują, iż nawet w przypadku dyskretnych cech dojrzewania istnieje

je prawdopodobieństwo występowania komórek jajowych w tkance dysplastycznego jajnika. Możliwość krioprezerwacji komórek jajowych w chwili obecnej jest obiektem intensywnych badań [92]. Warunkiem przygotowania pacjentki do zapłodnienia z użyciem technik wspomaganego rozrodu jest odpowiednia HTZ.

Niepokojące są dane dotyczące opieki medycznej nad dorosłymi pacjentkami z ZT. Gawlik i wsp. [93] przeprowadzili badania ankietowe oceniające jakość opieki medycznej nad kobietami z ZT. Analiza uzyskanych danych pokazała, że żadna z kobiet nie miała przeprowadzonych konsultacji i badań zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Można to próbować tłumaczyć znikomą wiedzą lekarzy podstawowej opieki na temat rozpoznania ZT. Pacjentki przyznały, że choć znaczna większość z nich (ponad 80%) korzysta z poradni rejonowych, to aż dwie trzecie nie przedstawiły lekarzowi POZ zaświadczenia o rozpoznaniu. Te wyniki są zgodne z danymi z badania Devernay i wsp., w którym tylko u 3,5% ankietowanych spełniono wszystkie zalecenia, natomiast u 16% kobiet nie zostały przeprowadzone żadne ze wskazanych badań [94]. W badaniu polskiej grupy połowa pacjentek korzystała z opieki endokrynologicznej, 40% z ginekologicznej, a tylko 18% z obu. Wykazano, iż długoterminowa opieka medyczna nad kobietami z ZT jest niekompletna i niezgodna z obowiązującymi wytycznymi [93]. Porównując wyniki badań przed ukazaniem się wytycznych *Turner Syndrome Study Group* w 2007 r. z późniejszymi, nie zaobserwowano znacznej poprawy w jakości opieki medycznej nad kobietami z ZT [93–96]. W celu poprawy długoterminowej opieki nad pacjentkami z ZT wymagane jest płynne przejście z opieki pediatrycznej, założenie centrów opieki dla dorosłych pacjentek z ZT oraz lepsza edukacja pacjentek, jak również ścisła współpraca pomiędzy lekarzami rodzinnymi a specjalistami [93].

Zestawienie wytycznych dotyczących monitoringu kobiet z ZT zamieszczono w tabeli IV [1, 4].

**Tabela IV.** Wielospecjalistyczna opieka medyczna pacjentek z ZT wg [1, 4]**Table IV.** Multidisciplinary care of patients with ZT

Problem kliniczny	Badanie skryningowe /skierowanie do specjalisty	Kiedy badania ?			
		W momencie postawienia diagnozy	Każda wizyta	Co roku	Inne
Zwichnięcie stawu biodrowego	Badanie przedmiotowe (waga, wzrost, BMI)	X	Do 1 r.ż.		
Problemy z karmieniem		X	Do 1 r.ż.		
Zez		X	4 m.ż do 5 r.ż.		
Zapalenie ucha środkowego		X	Okres dzieciństwa		
Niedobór wzrostu		X	Okres dzieciństwa		
Opóźnienie dojrzewania		X	Okres dojrzewania		
Skolioza/kifoza		X	W okresie wzrastania		
Znamiona barwnikowe		X	Wiek szkolny		
Obrzęki limfatyczne		X	Całe życie		
Nadciśnienie tętnicze		X	Całe życie		
Potrzeba informacji o ZT		Grupy wsparcia	X		
Wady układu moczowego	USG nerek	X			
Nieprawidłowości układu krążenia	Kardiolog EKG, MRI/ECHO	X			Co 5–10 lat
Upośledzenie słuchu	Badanie audiologiczne	X			Co 1–3 lata
Niewydolność jajników	FSH, LH	X			W wieku 0.5–3 r.ż. i 10–12 r.ż.
Zez i nadwzroczność	Badanie wzroku	X			W wieku 1–1.5 r.ż.
Celiakia	IgA, TTG IgA	X			Co 2–5 lat od 4 r.ż.
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	fT4, TSH	X		Od 4 r.ż.	
Niedojrzałość emocjonalna, trudności w nauce	Badanie psychologiczne	X			Przed rozpoczęciem nauki w szkole
Wysoko wysklepione podniebienie, nieprawidłowy rozwój uzębienia	Ortodonta	X			W wieku 7 lat
Zaburzenia funkcji nerek i wątroby	Kreatynina, mocznik, enzymy wątrobowe, morfologia	X		Od 15 r.ż.	
Zaburzenia metaboliczne	Glukoza na czczo, lipidogram	X		Od 15 r.ż.	
Obniżona gęstość mineralna kości	Densytometria				Od 18 r.ż.
Ocena wzrastania	IGF-1/IGFBP-3			W trakcie terapii GH	

## PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Bondy C.A.: Clinical practice guideline. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 10-25.
- [2] Pinsker J.E.: Turner syndrome: Updating the paradigm of clinical care. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012;97, E994-1003.
- [3] Stocholm K., Juul S., Juel K. et al.: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 10-25.
- [4] Davenport M.L.: Approach to the patient with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 1487-1495.
- [5] Ferguson-Smith M.A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J. Med. Genet.*, 1965;2, 142-155.
- [6] Elsheikh M., Wass J.A.H., Conway G.S.: Autoimmune thyroid syndrome in woman with Turner's syndrome – the association with karyotype. *Clin. Endocrinol.*, 2001;55, 223-226.
- [7] Ross J.L., Scott C. Jr, Marttila P. et al.: Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 5674-5680.
- [8] Maraschio P., Tupler R., Barbierato L. et al.: An analysis of Xq deletions. *Hum. Genet.*, 1996;97, 375-381.
- [9] Marchini A., Rappold G., Schneider K.U.: SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2007;113, 116-123.
- [10] Bekker M.N., van den Akker N.M., de Mooij Y.M. et al.: Jugular lymphatic maldevelopment in Turner syndrome and trisomy 21: different anomalies leading to nuchal edema. *Reprod. Sci.*, 2008;15, 295-304.
- [11] Modi D.N., Sane S., Bhartiya D.: Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol. Hum. Reprod.*, 2003;9, 219-225.
- [12] Sagi L., Zuckerman-Levin N., Gawlik A. et al.: Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 846-852.
- [13] Nicolaides K.H., Azar G., Snijders R.J. et al.: Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal. Diagn. Ther.*, 1992;7, 123-131.
- [14] Bronshtein M., Zimmer E.Z., Blazer S.: A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003;188, 1016-1020.
- [15] Alpman A., Cogulu O., Akgul M. et al.: Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: incidence and reasons for referrals. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2009;25, 58-61.
- [16] Urbach A., Benvenisty N.: Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. *PLoS One.*, 2009;4, e4175.
- [17] Gunther D.F., Eugster E., Zagar A.J. et al.: Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics.*, 2004;114, 640-644.
- [18] Koeberl D.D., McGillivray B., Sybert V.P.: Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995;57, 661-666.
- [19] Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J.: Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ*, 1996;6, 312, 16-21.
- [20] Gravholt C.H.: Clinical practice in Turner syndrome. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2005;1, 41-52.
- [21] Hook E.B.: Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am. J. Hum. Genet.*, 1977;29, 94-97.
- [22] Lippe B.: Turner syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 1991;20, 121-152.
- [23] Alvarez-Nava F., Soto M., Sánchez M.A. et al.: Molecular analysis in Turner syndrome. *J. Pediatr.*, 2003;142, 336-340.
- [24] Bianco B., Lipay M., Guedes A. et al.: SRY gene increases the risk of developing gonadoblastoma and/or nontumoral gonadal lesions in Turner syndrome. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2009;28, 197-202.
- [25] Sallai A., Sólyom J., Dobos M. et al.: Y-chromosome markers in Turner syndrome: Screening of 130 patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 2010;33, 222-227.
- [26] Cools M., Drop S.L., Wolffenbuttel K.P. et al.: Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr. Rev.*, 2006;27, 468-484.
- [27] Wolff D.J., Van Dyke D.L., Powell C.M.: Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.*, 2010;12, 52-55.
- [28] Massa G., Verlinde F., De Schepper J. et al.: Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 2005;90, 267-268.
- [29] Carvalho A.B., Guerra Júnior G., Baptista M.T. et al.: Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2010;56, 655-659.
- [30] Rivkees S.A., Hager K., Hosono S. et al.: A highly sensitive, high-throughput assay for the detection of Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 699-705.
- [31] Gravholt C.H., Chen J.W., Oxvig C. et al.: The GH-IGF-IGFBP axis is changed in Turner syndrome: partial normalization by HRT. *Growth. Horm. IGF Res.*, 2006;16, 332-339.
- [32] Davenport M.L., Punyasavatsut N., Stewart P.W. et al.: Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm. Res.*, 2002;57, 157-164.

- [33] Stephure D.K.: Canadian Growth Hormone Advisory Committee.: Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90, 3360-3366.
- [34] Ross J., Lee P.A., Gut R. et al.: Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011;76, 392-399.
- [35] Ranke M.B., Lindberg A.: Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011;75, 423-432.
- [36] Bannink E.M., van der Palen R.L., Mulder P.G. et al.: Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm. Res.*, 2009;71, 343-349.
- [37] Bannink E.M., van der Palen R.L., Mulder P.G. et al.: Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm. Res.*, 2009;71, 336-342.
- [38] Davenport M.L., Crowe B.J., Travers S.H. et al.: Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 3406-3416.
- [39] Linglart A., Cabrol S., Berlier P. et al.: Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011;164, 891-897.
- [40] Ricotti S., Petrucci L., Carenzio G. et al.: Prevalence and incidence of scoliosis in Turner syndrome: a study in 49 girls followed-up for 4 years. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, 2011;47, 447-453.
- [41] Bell J., Parker K.L., Swinford R.D. et al.: Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 167-177.
- [42] Menke L.A., Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al.: Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 1151-1160.
- [43] Chagin A.S., Vannesjö J., Sävendahl L.: Androgen receptor modulation does not affect longitudinal growth of cultured fetal rat metatarsal bones. *Horm. Res.*, 2009;71, 219-227.
- [44] Massarano A.A., Brook C.G., Hindmarsh P.C. et al.: Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol. *Arch. Dis. Child.*, 1989;64, 587-592.
- [45] Haeusler G., Schmitt K., Blümel P. et al.: Insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1, and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996;81, 536-541.
- [46] Chagin A.S., Sävendahl L.: Genes of importance in the hormonal regulation of growth plate cartilage. *Horm. Res.*, 2009;71 Suppl 2, 41-47.
- [47] Zeger M.P., Shah K., Kowal K. et al.: Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011;75, 38-46.
- [48] Bareille P., Massarano A.A., Stanhope R.: Final height outcome in girls with Turner syndrome treated with a combination of low dose oestrogen and oxandrolone. *Eur. J. Pediatr.*, 1997;156, 358-362.
- [49] Kuczmariski R.J., Ogden C.L., Grummer-Strawn L.M. et al.: CDC growth charts: United States. *Adv. Data.*, 2000;8, 1-27.
- [50] Dimitrakakis C., Zhou J., Wang J. et al.: A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause.*, 2003;10, 292-298.
- [51] Freriks K., Sas T.C., Traas M.A. et al.: Long-term effects of previous oxandrolone treatment in adult women with Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012;10, 168, 91-99.
- [52] Schoemaker M.J., Swerdlow A.J., Higgins C.D. et al.: Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93, 4735-4742.
- [53] Dulac Y., Pienkowski C., Abadir S. et al.: Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2008;101, 485-490.
- [54] Ho V.B., Bakalov V.K., Cooley M. et al.: Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation.*, 2004;21, 110, 1694-700.
- [55] Gravholt C.H., Landin-Wilhelmsen K., Stochholm K. et al.: Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol. Young.*, 2006;16, 430-436.
- [56] Carlson M., Silberbach M.: Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *BMJ Case Rep.*, 2009;2009, bcr0620091998.
- [57] Chalard F., Ferey S., Teinturier C. et al.: Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr. Radiol.*, 2005;35, 323-326.
- [58] Ostberg J.E., Brookes J.A., McCarthy C. et al.: A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 5966-5971.
- [59] Bondy C.A.: Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit. Heart Dis.*, 2008;3, 2-15.
- [60] Matura L.A., Ho V.B., Rosing D.R. et al.: Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation.*, 2007;116, 1663-1670.
- [61] Bondy C.A., Van P.L., Bakalov V.K. et al.: Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine (Baltimore).*, 2006; 85, 75-81.

- [62] Stochholm K., Juul S., Juel K. et al.: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 3897-3902.
- [63] Gravholt C.H.: Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2005;49, 145-156.
- [64] Fechner P.Y., Davenport M.L., Qualy R.L. et al.: Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 4896-4902.
- [65] Hagen C.P., Main K.M., Kjaergaard S. et al.: FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum. Reprod.*, 2010;25, 3134-3141.
- [66] Pasquino A.M., Passeri F., Pucarelli I. et al.: Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82, 1810-1813.
- [67] Hreinsson J.G., Otala M., Fridström M. et al.: Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 3618-3623.
- [68] Hagen C.P., Aksglaede L., Sørensen K. et al.: Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 5003-5010.
- [69] Bannink E.M., Raat H., Mulder P.G. et al.: Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J. Pediatr.*, 2006;148, 95-101.
- [70] Kanaka-Gantenbein C.: Hormone replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2006;3 Suppl 1, 214-218.
- [71] Rosenfield R.L., Devine N., Hunold J.J. et al.: Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90, 6424-6430.
- [72] Reiter E.O., Blethen S.L., Baptista J. et al.: Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 1936-1941.
- [73] Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. et al.: Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011;364, 1230-1242.
- [74] Gault E.J., Perry R.J., Cole T.J. et al.: Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*, 2011;14, 342, d1980.
- [75] Taboada M., Santen R., Lima J. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17 estradiol in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 3502-3510.
- [76] Gravholt C.H., Mortensen K.H., Andersen N.H. et al.: Coagulation and fibrinolytic disturbances are related to carotid intima thickness and arterial blood pressure in Turner syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2012;76, 649-656.
- [77] Calcaterra V., Gamba G., Montani N. et al.: Thrombophilic screening in Turner syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*, 2011;34, 676-679.
- [78] Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al.: Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007;115, 840-845.
- [79] Gault E.J., Donaldson M.D.: Oestrogen replacement in Turner syndrome: current prescribing practice in the UK. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2009;71, 753-755.
- [80] Livadas S., Xekouki P., Fouka F. et al.: Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid*, 2005;15, 1061-1066.
- [81] Gawlik A., Gawlik T., Januszek-Trzciąkowska et al.: Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011;76, 314-320.
- [82] Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 2004;291, 228-238.
- [83] Bonamico M., Pasquino A.M., Mariani P. et al.: Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 5495-5498.
- [84] Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S. et al.: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005;40, 1-19.
- [85] Bilge I., Kayserili H., Emre S. et al.: Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr. Nephrol.*, 2000;14, 1111-1114.
- [86] Chang P., Tsau Y.K., Tsai W.Y. et al.: Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2000;99, 796-798.
- [87] Barrenäs M., Landin-Wilhelmsen K., Hanson C.: Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear. Res.*, 2000;144, 21-28.
- [88] Dhooge I.J., De Vel E., Verhoye C. et al.: Otologic disease in turner syndrome. *Otol. Neurotol.*, 2005;26, 145-150.
- [89] Stenberg A.E., Nylén O., Windh M. et al.: Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear. Res.*, 1998;124, 85-90.
- [90] Denniston A.K., Butler L.: Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond)*, 2004;18, 680-684.
- [91] Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W. et al.: Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998;51, 147-158.
- [92] Hreinsson J.G., Otala M., Fridström M. et al.: Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 3618-3623.

- [93] Gawlik A., Kaczor B., Kaminska H. et al.: Quality of medical follow-up of young women with Turner syndrome treated in one clinical center. *Horm. Res. Paediatr.*, 2012;77, 222-228.
- [94] Devernay M., Ecosse E., Coste J. et al.: Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94, 3408-3413.
- [95] Bondy C., Bakalov V.K., Lange E.D. et al.: Deficient medical care for adults with the Turner syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 2006;145, 866-867.
- [96] Verlinde F., Massa G., Lagrou K. et al.: Health and psychosocial status of patients with turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm. Res.*, 2004;62, 161-167.