Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Výskyt očních vad u pacientek s Turnerovým syndromem

Renáta Brunnerová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována na Oftalmologické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Autor: MUDr. Renáta Brunnerová
Oftalmologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34, Praha 10

Školitel: Doc. MUDr. Frederik Raiskup, Ph.D., FEBO
Oční klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice
Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Rudolf Autrata, CSc., MBA
Dětská oční klinika Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Doc. MUDr. Drahomíra Baráková, CSc.
Oční klinika Gemini Praha
U Společenské zahrady 3, 140 00 Praha 4

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR doktorského studijního programu Oční lékařství dne 25. 11. 2014 v areálu FNHK, Baštěckého pavilon, budova č. 23, 3. patro, posluchárna č. 3.212 od 14 hodin.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Pavel Rozsíval, CSc., FEBO
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu: Oční lékařství

1 Obsah

1 Obsah **3**
2 Souhrn **4**
3 Summary **4**
4 Úvod **5**
4.1 Etiologie Turnerova syndromu 5
4.2 Historie Turnerova syndromu 5
4.3 Cytogenetika 6
4.3.1 X chromozom 7
4.3.2 Geny 7
4.4 Diagnostika 8
4.4.1 Prenatální diagnostika 8
4.4.2 Postnatální diagnostika 9
4.5 Diferenciální diagnostika 9
4.5.1 Syndrom Noonanové 9
4.5.2 Gonadální dysgeneze 10
4.5.3 Léri-Weillův syndrom 10
4.6 Klinické projevy Turnerova syndromu 10
4.7 Patogeneze a terapie základních klinických projevů u TS 12
4.7.1 Růstová porucha a abnormity skeletu 12
4.7.2 Gonadální dysgeneze 13
4.7.3 Lymfatický systém 13
4.7.4 Neurokognitivní poruchy 13
4.8 Oční příznaky u Turnerova syndromu 15
5 Cíl práce **15**
6 Soubor pacientů a metodika **15**
7 Výsledky **16**
7.1 Jednotlivé oční vady a jejich závislost na karyotypu 16
7.2 Deskriptivní statistika 18
8 Diskuse **19**
8.1 Srovnání s literaturou 19
8.2 Návrh na sledování 22
9 Závěr **23**
10 Literatura **24**
11 Přehled publikační činnosti autora **26**
11.1 Monografie a kapitoly v monografiích 26
11.2 Původní články a statě ve sbornících 26
11.3 Přednášky 28

2 Souhrn

Turnerův syndrom patří mezi nejčastější chromozomální aberace. Je způsoben chyběním nebo strukturální anomálií jednoho X chromozomu, případně chromozomální mozaikou. Bývá spojen s častějším výskytem některých očních vad. Opakovaně jsme vyšetřili 81 dívek a žen s Turnerovým syndromem ve věku 5 až 23 let. Sledovali jsme výskyt očních vad a jejich případnou souvislost s karyotypem. Nejčastěji se vyskytovala u těchto dívek myopie (29 %), dále hypermetropie (24 %), epikantus (20 %), poruchy barvocitu (17 %), amblyopie (12 %), strabismus (10 %) a ptóza (5 %). Porucha barvocitu byla definována jako protanie v 8,5 %, deuteranie v 3,4 % a tritanie v 5,2 %. Výskyt poruch barvocitu byl vyšší než v běžné populaci, kde se ale liší dle pohlaví. Častější je u mužů. Souvisí to s umístěním genu pro červený a zelený fotopigment, který je lokalizován na dlouhém raménku X chromozomu. Výskyt strabismu a ptózy byl vyšší než u běžné populace. Celkový rozsah refrakčních vad byl nepatrně vyšší než u běžné populace, s rozdílným rozložením dle karyotypu. Hypermetropie byla zaznamenána častěji u karyotypu 45, X, a to ve 28 %, zatímco u chromozomální mozaiky byla pouze v 18%. Obrácený poměr byl u myopie - u chromozomální mozaiky v 31 % a u karyotypu 45, X ve 26 %. Celkově při srovnání výskytu jednotlivých očních vad u karyotypu 45, X a chromozomální mozaiky jsme zaznamenali obdobné nálezy. Tyto výsledky jsme hodnotili též pomocí deskriptivní statistiky. Na standardní úrovni spolehlivosti 95% nebyl nalezen žádný statisticky významný vztah mezi karyotypem a jakýmkoli typem oční vady. Z tohoto důvodu, je možné učinit závěr, že alespoň v rámci námi zkoumaného vzorku skupiny, karyotyp nemá vliv na konkrétní oční postižení.

3 Summary

The occurrence of ocular disorders in patients with Turner syndrome

Turner syndrome is among the most common chromosomal aberrations. It is caused by a missing or structural anomaly of one X chromosome, alternatively a chromosomal mosaicism. It is often connected with a more frequent occurrence of some ocular diseases. In our study 81 girls and women with Turner syndrome from the age of 5 to 23 years old were repeatedly examined. The occurrence of ocular diseases and their possible connection with karyotype was the main focus of our attention. Myopia (29 %) had the highest incidence in these girls, further there were hyperopia (24 %), epicanthus (20 %), colour vision deficiency (17 %), amblyopia (12 %), strabismus (10 %) and ptosis (5 %). Colour vision deficiency was defined as protanopia in 8.5 %, deuteranopia in 3.4 % and tritanopia in 5.2 %. The occurrence of colour vision deficiency was higher than in the general population where it differs in sexes. It is more often found in men. It is connected with the gene location for the red and green photo pigment which is localized on the long arm of the X chromosome. The occurrence of strabismus and ptosis was higher than in the general population. The total range of refractive errors was slightly higher than in the general population, with a different distribution according to karyotype. Hyperopia was recorded more often at the 45, X karyotype, namely 28 %, while for chromosomal mosaicism it was only in 18%. For myopia the ratio was reversed – chromosomal mosaicism in 31 % and in 45, X karyotype in 26 %. In total, while comparing individual eye defects incidence in 45, X karyotype and chromosomal mosaicism, similar findings were recorded. These results were also assessed with the help of statistics. At the standard 95% confidence level, no statistically significant relationship has been found between karyotype and any type of ocular diseases. Therefore, it can be concluded that at least within the studied sample group, karyotype has no influence on the occurrence of any specific eye defect.

4 Úvod

4.1 Etiologie Turnerova syndromu

Turnerův syndrom je chromozomální aberace, kde fenotypické odlišnosti u postižených dívek a žen jsou podmíněny chyběním či abnormalitami jednoho X-chromozomu, případně chromozomální mozaikou. Vyskytuje se u 1: 2000 až 2500 živě narozených dívek [11, 46]. Henry Turner, americký internista a endokrinolog, poprvé popsal klinické projevy tohoto syndromu v roce 1938 [40]. V době prvních klinických zpráv o Turnerově syndromu nebyla etiologie známa. Předpoklady o možnosti chromozomální aberace se objevily v roce 1954, kdy byla u pacientek s Turnerovým syndromem zjištěna v buněčném jádře nepřítomnost Baarova tělíska [37]. Hypotéza byla potvrzena chromozomální analýzou v roce 1959 [13], která zjistila jeden chybějící X chromozom. Genetický podklad onemocnění s vazbou na ženskou populaci byl definitivně prokázán až v šedesátých letech minulého století, kdy začal být rutinně vyšetřován karyotyp [38, 45].

4.2 Historie Turnerova syndromu

1768 - Giovanni Battista Morgagni pravděpodobně jako první popsal agenezi ovárií a tvarovou anomálii ledvin u zemřelé ženy malé postavy.

1929 – německý lékař Otto Ullrich referoval na sjezdu pediatrů v Mnichově o 8letém děvčeti s příznaky Turnerova syndromu

1938 - americký internista a endokrinolog z Oklahomy Henry Turner popsal klinické projevy tohoto syndromu poprvé u souboru sedmi pacientek [40]. Jeho článek se jmenoval „ A syndrome of infantilism, cogenital webb neck and cubitus valgus.“ Henry Turner také jako pravděpodobně první začal tyto pacientky léčit alespoň částečně adekvátním způsobem – injekcemi různých hypofyzárních extraktů a přípravky s obsahem estrogenů.

1944 - Fleishman a Wilkins zjistili, že příčinou sexuálního infantilismu u dívek s Turnerovým syndromem jsou rudimentární ovaria, tzv. proužkovité gonády.

1954 - Polani prokázal u dívek s Turnerovým syndromem nepřítomnost Baarova tělíska v buněčném jádře.

1959 - Ford vyvinul metodu vyšetřování karyotypu. Prokázal tak, že příčinou Turnerova syndromu je absence chromozomu X.

1985 - první žena s Turnerovým syndromem a ovariální dysgenezí otěhotněla díky in vitro fertilizovanému darovanému oocytu.

1986 - v USA i v Evropě zahájen výzkum účinnosti léčby růstovým hormonem u Turnerova syndromu.

1991 - zahájení první české studie s růstovým hormonem u deseti dívek s Turnerovým syndromem.

1997 - první ženě s Turnerovým syndromem v České republice se narodilo dítě z darovaného vajíčka [45].

4.3 Cytogenetika

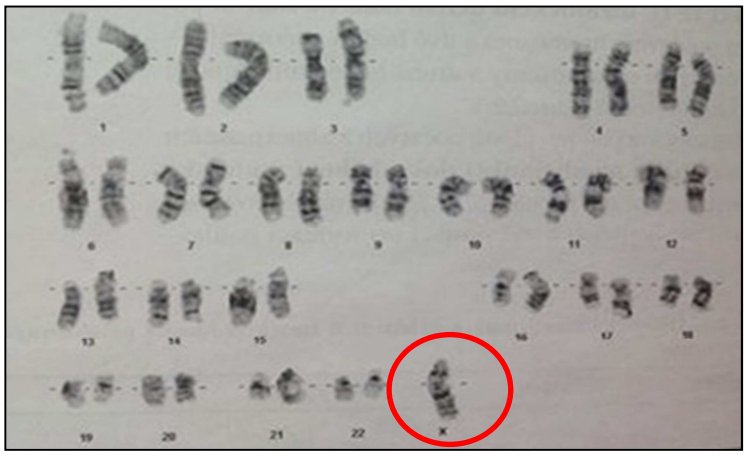
Za významný mezník v historii cytogenetiky se považuje rok 1956, kdy Tjio a Levan určili, že v jádru lidské buňky se nachází 46 chromozomů. V průběhu dalších tří let byla popsána trisomie 21. chromozomu jako příčina Downova syndromu a nejčastější numerické odchylky pohlavních chromozomů: monosomie X, vedoucí k Turnerově syndromu a karyotyp 47,XXY podmiňující vznik Klinefelterova syndromu. Turnerův syndrom je tedy jednou z nejdříve popsaných chromozomálních aberací [44, 45].

U pacientek s Turnerovým syndromem se může vyskytovat řada klinických projevů, jejich stupeň vyjádření je však velmi variabilní. Fenotyp do určité míry koreluje s karyotypem, respektive s genotypem, i když rozdílný klinický obraz pozorujeme i u dívek a žen se stejnou chromozomální abnormalitou. V současné době však není jednotný názor na samotné určování karyotypu u dívek s Turnerovým syndromem. K určování karyotypu se užívá různých cytogenetických metod. Při jejich srovnání na poměrně velkých souborech pacientek se jeví velká variabilita ve výsledném poměru karyotypu 45, X k mozaikovým formám Turnerova syndromu [25, 44, 45]. Cytogeneticky je ověřeno, že abnormality chromozomu X, typické pro Turnerův syndrom, se vyskytují u 1-3 % všech koncepcí. Již v rané fázi gravidity je však 99 % plodů s karyotypem 45, X spontánně potraceno. Tyto nálezy vedly k předpokladu, že větší „životaschopnost“ mají plody s chromozomální mozaikou, jejichž druhý pohlavní chromozom je v některých tkáních alespoň ve zbytku zachován.

Někteří autoři udávají [44, 45], že čistá monosomie 45, X není slučitelná se životem, a u pacientek s cytogenetickým nálezem 45, X se tedy jedná vždy o skrytou, nepoznanou chromozomální mozaiku. Tuto hypotézu nelze zatím spolehlivě ověřit, ale podporují ji nálezy při stanovení karyotypu z buněk více tkání (např. z kožních fibroblastů) nebo hodnocení velkého počtu mitos. Rozvoj nových cytogenetických a molekulárně-genetických metod umožnil původní cytogenetické nálezy přehodnotit a postupně odhalovat především mozaikové formy Turnerova syndromu [44, 45].

Odchylky v karyotypu u Turnerova syndromu lze rozdělit do 2 základních skupin:

1. chybění jednoho X chromozomu, tedy karyotyp 45, X (cca 55 % dívek) *(obr. 1)*,
2. chromozomální mozaika např. 45,X/46,XX, či 45,X/47,XXX nebo jiné strukturální či numerické aberace X chromozomu např. 46, X, X p- či 45,X/46, X, i,(Xq) a další [33].



Obrázek 1 *Charakteristický karyotyp pacientky s TS s monosomií X (45, X) [45]*

Někdy může být u dívek s Turnerovým syndromem přítomen i mužský pohlavní chromozom nebo jeho část. Pacientky, které mají v karyotypu přítomný Y chromozom, mívají méně narušený růst a nemají tak nápadné dysmorfické rysy. Někdy u nich bývá určitý stupeň virilizace. U některých pacientek může být volně přítomna pouze část chromozomu Y nebo chromozomální marker, který může být translokován na jiný chromozom. Obsahuje-li přítomná část chromozomu Y geny, které determinují vývoj testikulární tkáně, dochází k vývoji dysgenetické gonády, která obsahuje testikulární tkáň. Významné je především riziko vzniku zhoubného nádoru - nejčastěji gonadoblastomu nebo dysgerminomu v takto patologicky změněných gonádách [45].

4.3.1 X chromozom

Z hlediska cytogenetiky existuje určitý společný bod pro případy Turnerova syndromu a tím je absence celého X chromozomu nebo delece některých jeho částí. Patologicky pak tedy působí absence určitých genů, které by jinak měly být přítomny. Na tuto problematiku je však třeba pohlédnout komplexněji, protože 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; ovšem může to být i případ jedinců mužského pohlaví s Klinefelterovým syndromem – karyotypem 47,XXY a i dalších patologických karyotypů s více než jedním X chromozomem.). Inaktivace X chromozomu je v každé z buněk embrya náhodná, přesto však trvalá, neboť všechny další buňky vznikající dělením této buňky budou již mít nadále inaktivovaný stejný chromozom ať již maternálního nebo paternálního původu. [26, 45].

4.3.2 Geny

Zásadní však je, že některé geny na inaktivovaném X chromozomu jsou i nadále transkribovány, tedy nepodléhají inaktivaci. Vzhledem k patogenezi Turnerova syndromu to je obzvláště důležité. Jde o tyto tři skupiny genů:

1. Geny lokalizované v tzv. pseudoautozomálních oblastech 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 stejné lokalizaci na chromozomu Y. Díky těmto oblastem má možnost chromozom X a Y utvořit během meiózy „homologní“ pár. Mezi geny v těchto oblastech může docházet ke crossing-overu. Může takto dojít k přenosu genu, původně lokalizovaného na chromozomu X na chromozom Y, a tedy k přenosu onemocnění vázaných na chromozom X z otce na syna (např. SHOX gen).

2. Geny, které nepodléhají X inaktivaci, lokalizované mimo pseudoautozomální úseky na krátkých i dlouhých raménci chromozomu X, které mají rovněž své homologní kopie na chromozomu Y. Muži i ženy mají tedy dvě aktivní kopie genu.

3. Geny, které také leží mimo pseudoautozomální oblasti, jsou ale lokalizované pouze na chromozomu X. Tedy neexistuje homologní kopie na chromozomu Y. Tyto geny tak jako předešlé dvě skupiny genů nepodléhají lyonizaci.

Protože X chromozom nemusí chybět celý (mohou chybět jen některé geny), může být i fenotyp postižených jedinců různý v závislosti na tom, které geny chybí. [45] (obr. 2).

Karyotyp	Frekvence (%)
45, X	25 - 60
Chromozomální mozaika: 45, X / 46, XX 45, X/ 47, XXX 45, X / 46, XX / 47, XXX	30 – 60
Strukrturální abnormality: 46, X, i (Xq)(isochromozom Xq) 46, X, Xp-(částečná delece Xp) 46, X, r (X)(ring chromozom X)	10
Mozaiky se strukturálními abnormalitami chromozomu X: 45, X / 46, X, i(Xq) 45, X / 46, X,Xp- 45, X / 46, X, r (X)	10
45, X /46, XY	0,5 – 3,0
jiné	5
Karyotyp	Frekvence (%)

Tabulka 1 *Podíl jednotlivých karyotypů u pacientek s Turnerovým syndromem [45]*

4.4 Diagnostika

Diagnostické metody lze rozdělit na metody diagnostiky prenatální a postnatální.

4.4.1 Prenatální diagnostika

Uvádí se, že pouze jedno embryo ze sta s monosomií X přežívá až do termínu porodu. Většina je jich potracena již na začátku embryogeneze.

Ultrasonografie

Z metod prenatální diagnostiky hraje v dnešní době nezastupitelnou úlohu především ultrasonografie. Závažná je přítomnost typické triády: hygroma colli cysticum, generalizovaný edém neimunitního typu (s převahou na nártech) a koartktace aorty.

Pro Turnerův syndrom typický marker **hygroma colli cysticum** je cystický útvar lokalizovaný vzadu a po stranách krku. Jedná se o vrozenou malformaci lymfatického systému. Etiologicky během embryonálního vývoje nedojde včas k vytvoření spojení lymfatických cév s v.jugularis. Důsledkem je pak stáza lymfy v rozšířených lymfatických cévách. Nejčastěji se hygroma colli popisuje u plodů s Turnerovým syndromem (50 %), může se ale vyskytovat i u plodů s trisomií 21., 13. nebo 18. chromozomu (10-15 %). Klinicky cystický útvar bývá unilokulární či multilokulární se septy, je obvykle lokalizován na krku (75 %), méně často v axile (20 %), mediastinu, retroperitoneu a jinde. Hygroma colli cysticum často progreduje ve fetální hydrops, pak je mortalita téměř 100 %.

Dalším sonograficky identifikovatelným znakem u pacientů s monozomií X je generalizovaný **neimunní hydrops plodu**, jehož příčinou je pravděpodobně také hypoplazie lymfatického systému. Velice často vede ke spontánnímu potratu během 1. a 2. trimestru těhotenství. Bývá patrné i prosáknutí podkoží plodu v oblasti trupu a končetin. Typický lymfedém postihuje oblasti nártů a v období po porodu bývá jedním ze symptomů, které mohou vést k diagnóze TS.

Dále při UZ vyšetření plodu můžeme zachytit vývojové vady srdce a velkých cév. Postiženo je především levé srdce a aorta. Mezi nejčastější nálezy patří **koarktace aorty**.

Invazivní prenatální diagnostika

Pokud při UZ vyšetření vznikne podezření na TS, pak je to indikací k provedení vyšetření karyotypu. Nejčastěji užívanými metodami k zisku materiálu ke karyotypizaci plodu jsou **amniocentéza, odběr choriových klků či kordocentéza** (odběr pupečníkové krve). Všechna tato invazivní vyšetření se v současné době provádějí na specializovaných pracovištích striktně pod ultrazvukovou kontrolou. Odběr choriových klků lze provést již v časném období gestace (10. – 12. týden), amniocentéza se provádí od 15., výjimečně až do 21. týdne gestace, odběr pupečníkové krve se provádí až po 20. týdnu gestace. Riziko fetální ztráty se odhaduje na 0,5 – 1 %, u kordocentézy je nepatrně vyšší (kolem 1,5 %) [42, 45].

Podle současných trendů [44, 45] není Turnerův syndrom (bez závažnějších, patrných vývojových vad) primární indikací k umělému přerušení těhotenství.

4.4.2 Postnatální diagnostika

V postnatální diagnostice je to hlavně vyšetření karyotypu, které je nutné k potvrzení diagnózy Turnerova syndromu. Rutinně se provádí vyšetření karyotypu standardními cytogenetickými metodami vyšetřením chromozomů z buněk periferní krve. Cytogenetický přístup využívá hodnocení kondenzovaných chromozomů optickým mikroskopem. K přesné identifikaci chromozomů se nejčastěji využívá G proužkovací technika. [45].

Při této technice se buněčný cyklus zastaví kolchicinem (mitotickým jedem) ve stadiu metafáze. V téhle fázi je kondenzace chromozomů největší. Pak se proteolytickými enzymy částečně naruší struktura chromozomu. Poté se chromozom obarví Giemsovým barvením (chromozomy pak lze rozlišit na základě uspořádání světlých a tmavých pruhů - pruhování chromozomů).

Kromě klasického cytogenetického vyšetření lze početní odchylky chromozomu X hodnotit také metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace), která je schopna, vzhledem k vyšší senzitivitě, přesněji detekovat mozaicismus. Protože mozaicismus (tedy to, že karyotyp 45, X není ve všech buňkách, ale jen v určitém procentu buněk), zejména pak u nízkofrekvenční mozaiky, nemusí být klasickým cytogenetickým vyšetřením detekován.

4.5 Diferenciální diagnostika

4.5.1 Syndrom Noonanové

V diferenciální diagnostice musíme myslet na celou řadu etiopatogenetických jednotek, se kterými by mohl být Turnerův syndrom zaměněn. Patří sem zejména syndrom Noonanové. Dědičnost tohoto syndromu bývá zpravidla udávaná jako autozomálně dominantní s genetickým defektem lokalizovaným na 12. chromozomu. Výzkumy v současné době ale ukazují spíše na variabilní formu dědičnosti. Na rozdíl od Turnerova syndromu postihuje obě pohlaví. Neexistuje spolehlivý genetický marker, který by potvrdil diagnózu syndromu Noonanové. Hledáme přítomnost typické faciální dysmorfie a současný výskyt minimálně dalších dvou klinických příznaků. Zevní klinické příznaky jsou téměř shodné s příznaky, které provází

Turnerův syndrom. I přes značnou fenotypovou podobnost jsou mezi oběma syndromy rozdíly. Patří k nim normální cytogenetický nález u pacientů se syndromem Noonanové a také nepřítomnost gonadální dysgeneze. Vrozené srdeční vady postihují u syndromu Noonanové výhradně pravé srdce (nejčastější patologií je stenóza arteria pulmonalis). U Noonanové syndromu se vyskytuje růstová porucha pouze u 50 % pacientů a neprovází ji současný výskyt kostních odchylek.

4.5.2 Gonadální dysgeneze

Zatímco u dívek se syndromem Noonanové se nevyskytuje gonadální dysgeneze, ale jinak jsou fenotypicky téměř identické s dívkami s Turnerovým syndromem, vyskytují se klinické jednotky, pro které je dysgeneze pohlavních žláz typická. Například dívky s tzv. čistou gonadální dysgenezí mají ženský fenotyp, lištovité dysgenetické gonády, ale nemají růstovou poruchu ani žádný z typických dysmorfických znaků Turnerova syndromu. Mohou mít karyotyp 46, XX nebo 46,XY.U těch pacientů, kde je mužský pohlavní chromozom přítomný v chromozomální mozaice (karyotyp 45,X/46,XY), mluvíme pak o smíšené gonadální dysgenezi**.** Tito nemocní mají lištovité pohlavní žlázy, mohou být přítomny také zbytky testikulární tkáně. Typická je pro ně růstová porucha a přítomnost některých znaků charakteristických pro Turnerův syndrom.

4.5.3 Léri-Weillův syndrom

Částečná fenotypická podobnost s Turnerovým syndromem je pozorována i u pacientů s haploinsuficienci SHOX genu tzv. Léri-Weillovým syndromem. Oběma syndromům je společný stejný typ růstové poruchy, která je tzv. mezomelického typu. Dále pak je zde také přítomnost kostních odchylek, které souvisejí s haploinsuficiencí SHOX genu (u Léri- Weillova syndromu je příčinou inaktivity SHOX genu jeho mutace -cca v19 %, nebo jeho delece – cca v 81 %). Na rozdíl od TS a syndromu Noonanové nejsou pro pacienty s Léri-Weillovým syndromem typické odchylky měkkých tkání a vrozené vývojové vady vnitřních orgánů. Jejich gonády jsou normálně utvářené. Dospělá tělesná výška je výrazněji redukována u osob ženského pohlaví s Léri-Weillovým syndromem, u kterých jsou i nápadnější kostní odchylky [26, 44, 45].

4.6 Klinické projevy Turnerova syndromu

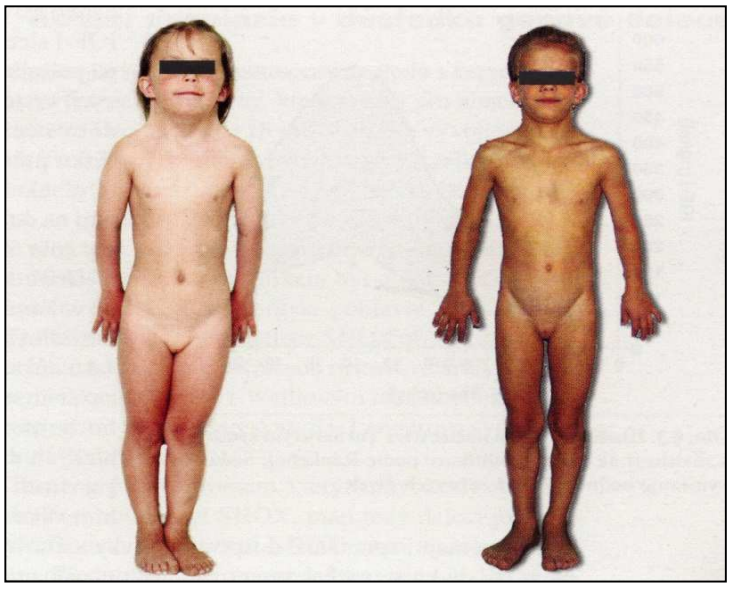
U dívek s TS se může vyskytovat mnoho tělesných příznaků, jejich vyjádření je však velmi různorodé. Fenotyp do určité míry koreluje s karyotypem, ale i dívky se stejnou chromozomální abnormitou mohou mít klinické znaky různě vyjádřeny. S rozmanitou manifestací klinických projevů souvisí věk při stanovení diagnózy Turnerova syndromu. Dříve jsou obvykle rozpoznány pacientky s klasickou formou Turnerova syndromu (45, X). Diagnóza oligosymptomatických forem syndromu, typických pro mozaiky s nízkým procentem výskytu buněčných linií s chromozomální aberací, může být stanovena až v dospělosti. Tyto pacientky se svým vzhledem nijak nápadně neliší od ostatních děvčat [26, 44, 45] *(obr. 2).*

Z klinických projevů u pacientek s Turnerovým syndromem dominují v novorozeneckém věku lymfedémy a neprospívání, v dětství retardace růstu, v období dospívání chybění projevů puberty a v dospělosti neplodnost pro dysfunkci či agenezi ovárií. K dysmorfickým znakům se v současné době řadí kromě všeobecně známého malého vzrůstu (neléčené dívky s Turnerovým syndromem jsou v dospělosti v průměru o 22 cm nižší, než běžná populace) a klasické kožní řasy na krku (pterygium colli) i další příznaky. Je to nižší vlasová hranice vzadu na krku a omezená schopnost natáhnout paže v lokti (cubiti valgi). Patří sem také vrozené anomálie některých životně důležitých orgánů zejména srdce a ledvin. Vývojové vady srdce a velkých cév postihují přibližně 75 % plodů s Turnerovým syndromem. Většina z nich je ale potracena již v časných stádiích těhotenství. Výskyt vrozených kardiovaskulárních vad je ve velkých národních studiích

udáván u 17 až 26 % pacientek (ve srovnání s 0,5 až 2 % výskytu ve zdravé populaci). Nejčastěji je postiženo levé srdce a aorta, zejména je to defekt septa komor, koarktace aorty a aortální aneurysma. Dále mezi klinické příznaky TS řadíme anomálie ledvin a močových cest. Co se týče vrozených vad močového ústrojí, ty se u dívek s TS vyskytují ve 40 až70 % (ve srovnání s 4 až 5% v běžné populaci). Příčina vzniku těchto anomálií není nyní zcela jasná. Jejich výskyt není vázán na žádný další typický somatický znak.

K dalším typickým klinickým příznakům TS patří vrozené vady smyslových orgánů. Kromě očních vad sem řadíme i poruchu sluchu, kterou dívky s TS trpí výrazně častěji než běžná populace. Výskyt chorob sluchového aparátu je u nich 60 až 70 % ve srovnání s 2 až 5 % v běžné populaci. U těchto dívek je predisponujícím faktorem odlišné utváření zadní části baze lební, která je oproti normě kratší a mělčí. Důsledkem je zkrácení Eustachovy trubice, která se otevírá horizontálně do orofaryngu.

Často se také u pacientek s TS vyskytují na kůži mnohočetné pigmentové névy [25, 44, 45]. Literatura udává, že se vyskytují až u 27 % žen s TS. Příčina jejich zvýšeného výskytu není zatím zcela známá. Uvažuje se o souvislosti s defektem migrace neurálních buněk v období embryogeneze [11].



Obrázek 2 *Příklad 2 odlišných somatotypů u desetiletých dívek s Turnerovým syndromem (vlevo typický somatotyp pro TS, vpravo dívka s prakticky normálním somatotypem)* [26]

Dívky s Turnerovým syndromem trpí častěji i některými autoimunitními nemocemi. Nejčastěji je to celiakie a Hashimotova thyreoiditida, v dospělosti je u některých z nich zastižena častěji než v běžné populaci porucha glukózové tolerance a osteoporóza [11, 20, 25, 44, 45]. Pro Turnerův syndrom jsou typické nejen některé somatické odchylky, ale i specifický sociálně-neurokognitivní fenotyp (problémy s krátkodobou pamětí, špatná koncentrace, nerozhodnost při plnění jednoduchých úloh a obtíže v interpretaci abstraktních matematických pojmů) [25, 44, 45, 46].

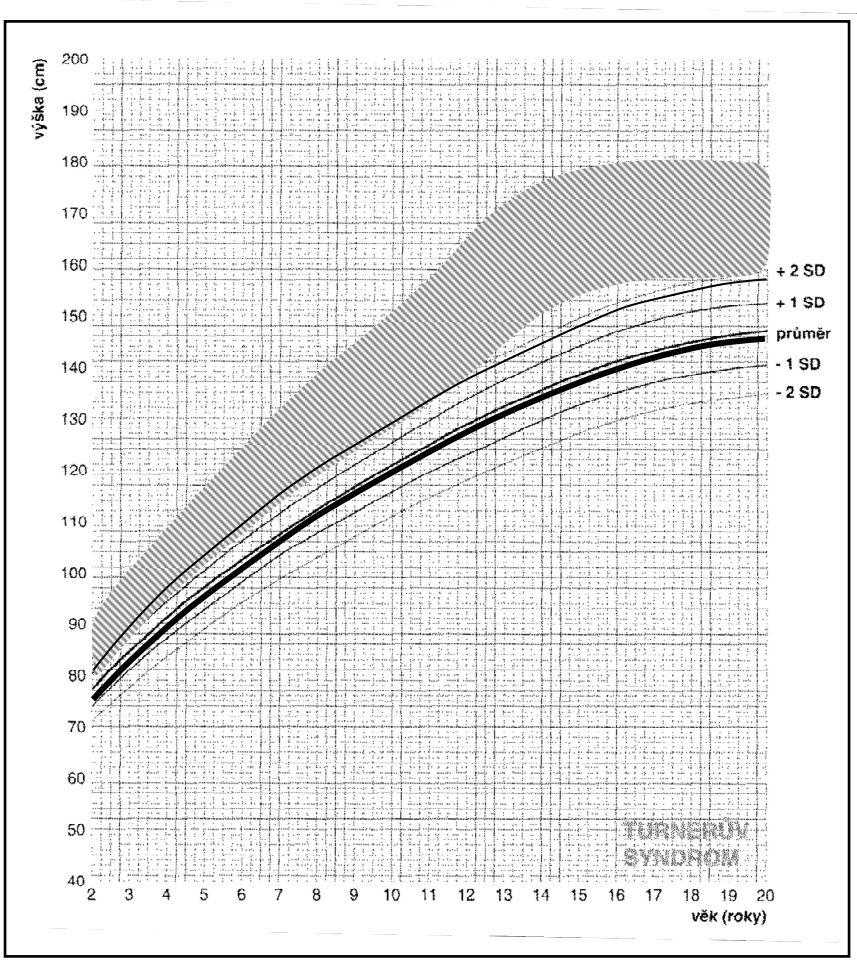
4.7 Patogeneze a terapie základních klinických projevů u TS

Níže jsou uvedeny příčiny některých ze základních klinických projevů tohoto syndromu, u nichž z velké míry je objasněná patogeneze.

4.7.1 Růstová porucha a abnormity skeletu

Porucha růstu je pravděpodobně nejčastějším projevem Turnerova syndromu. Nejedná se ovšem pouze o nízký vzrůst, ale u těchto pacientek se vyskytují i různé skeletální abnormality (např. cubiti valgi) a osteoporóza. Jedná se o komplexní poruchu, jejíž etiologie stále není zcela objasněná, ovšem úloha jednoho genu je zde velmi pravděpodobná.

Jde o již dříve zmíněný gen SHOX (Short Stature Homeobox). Jedná se o homeoboxový gen lokalizovaný v PAR 1 regionu uplatňující se během ontogenetického vývoje lidského jedince.



Obrázek 3 *Percentilový graf tělesného růstu dívek s Turnerovým syndromem. Šrafovaná plocha vymezuje pásmo obvyklého růstu u zdravých děvčat. Tučná křivka vyznačuje průměrnou hodnotu tělesné výšky děvčat s TS a je obklopena paralelními křivkami vymezujícími pásma±1 a ± 2 směrodatné odchylky (SD) [20]*

Nejvýznamnější je úloha SHOX genu při vývoji skeletu a to zejména středních a distálních úseků horních i dolních končetin – tedy především oblasti předloktí a bérců. Díky absenci jedné kopie SHOX genu je vývoj skeletu u pacientek s Turnerovým syndromem do jisté míry narušen [20, 24, 39, 45].

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 a pak vznikají časté záněty středního ucha. Pacientky s Turnerovým syndromem mají víceméně normální hladinu růstového hormonu i růstového faktoru podobného inzulínu (IGF-I). Nedostatek ovariální steroidogeneze také snad nemá na výslednou výšku velký vliv, ačkoliv dříve tuto „výhradně estrogenní" teorii propagovala řada autorů [20, 24, 41, 45]. 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.

4.7.2 Gonadální dysgeneze

Dalším ze základních projevů Turnerova syndromu je gonadální dysgeneze se všemi somatosexuálními a endokrinologickými důsledky, které z toho plynou. Nejtěžší formu, tedy 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 nebo nastupuje později. Které geny jsou za vývojovou chybu zodpovědné, stále není zcela jasné.

Gonadální dysgeneze vede k chybění ovariálních steroidních hormonů pod obrazem hypergonadotropního hypogonadismu. Estrogenová insuficience je doprovázena vyššími hladinami gonadotropních hormonů (především FSH), jejichž sekrece si ale 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). Jen malé množství pacientek (2-5%) má dlouhodobě pravidelný menstruační cyklus a jsou fertilní. Morfologický obraz ovarií je závislý na karyotypu. Děloha zůstává dlouho málo vyvinutá, je tzv. infantilního typu. Dnes existuje možnost substituční hormonální terapie, která má za úkol zlepšit vývoj sekundárních pohlavních znaků a pokusit se zajistit pravidelný menstruační cyklus, případně i ovulaci. Moderní medicína již umí částečně řešit problém infertility i u pacientek s Turnerovým syndromem. Také u pacientek s úplnou gonadální dysgenezí je možné otěhotnění díky darovanému oocytu a metodě IVF. Implantuje se do dělohy, která musí být pod substituční hormonální stimulací.

4.7.3 Lymfatický systém

Abnormální vývoj lymfatického systému a porucha jeho komunikace s cévním řečištěm je jedním z patogenetických mechanizmů, které 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. Tyto otoky deformují sousední měkké tkáně a jsou zodpovědné za řadu poruch měkkých tkání u Turnerova syndromu. Tímto způsobem vzniká štítovitý hrudník, nízká vlasová hranice, abnormality ušních boltců a nehtů. I postranní kožní řasy (pterygia), příznačné pro Turnerův syndrom, vznikají na tomto podkladě. Rovněž patogeneze typických kardiovaskulárních anomálií je spojována s poruchou lymfatické drenáže v prenatálním věku.

4.7.4 Neurokognitivní poruchy

Turnerův syndrom sice není spojen s poruchami intelektu, ale určité neurokognitivní poruchy u těchto dívek pozorujeme. Chromozom X má zvláštní postavení, neboť je na něm lokalizováno

okolo čtvrtiny všech genů spojených s mentální retardací. 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 zatím identifikovány konkrétní geny, ukazuje se, že není tak docela jedno jestli X chromozom (u karyotypu 45, X) je maternáního nebo paternálního původu.

Příznak	Frekvence (%)
Růst: - intrauterinní růstová retardace - růstové opoždění v dětství - malá finální tělesná výška	98 - 100
Gonády: - gonadální dysgeneze	95 - 98
Krk: - pterygia colli - krátký krk s nízkou vlasovou hranicí	80
Hrudník: - rozložitý s větší vzdáleností hyponastických bradavek	75
Kůže, podkoží a kožní adnexa: - lymfedémy - pigmentové névy - hypertrichóza - miskovité nehty	60 - 79
Uši: - deformované boltce - chronický zánět středouší - nedoslýchavost	40 - 59
Oči: - ptóza víček - epikantus - strabismus, myopie	20 - 39
Skelet: - cubiti valgi - zkrácené metakarpy a metatarsy - osteoporóza, skolióza - hypoplastická dolní čelist - vadná zubní sklovina	40 - 59
Srdce a velké cévy: - koarktace aorty - bikuspidální aortální chlopeň - aneurysma aorty	23 - 26
Ledviny: - podkovovitá ledvina - dystopie ledviny - abnormality renálních cév	40 - 59
Autoimunní choroby: - Hushimotova thyreoiditida - celiakie - nespecifické střevní záněty, vitiligo	 35 – 60 8 – 10 2 - 4
Porucha glukózové tolerance	38 (dospělé ženy)

Tabulka 2 *Klinické příznaky a jejich frekvence u dívek s Turnerovým syndromem [45]*

4.8 Oční příznaky u Turnerova syndromu

Již americký endokrinolog Henry Turner, který poprvé popsal klinické projevy tohoto syndromu v roce 1938 u souboru sedmi pacientek ve svém stěžejním článku „A syndrome of infantilism, cogenital webb neck and cubitus valgus“ [40], zaznamenává u dvou z nich strabismus.

Literatura uvádí, že u dívek s Turnerovým syndromem se oční vady vyskytují 10krát častěji než u ostatní populace [2, 19, 30, 45]. Udává také [11], že očními problémy trpí v dospělosti až 63 % žen s TS.

K očním příznakům, které se těchto dívek s Turnerovým syndromem vyskytují častěji než v běžné populaci, patří antimongoloidní postavení očních štěrbin, hypertelorismus, epikantus, ptóza, exoftalmus, keratokonus, dysplazie a kolobomy duhovky, modré skléry, kongenitální glaukom, kongenitální katarakta a v neposlední řadě refrakční vady, strabismus a amblyopie [2, 9, 11, 14, 19, 32]. K řidčeji popisovaným očním příznakům patří kolobom chorioidey, perzistující pupilární membrána, dysgeneze předního segmentu, mikrokornea, mikroftalmus, chybění karunkuly, excentrická zornice, hemangiomy víček, retinitis pigmentosa, paréza n.abducens, Duanův syndrom a hypoplazie slzné žlázy [28, 30].

Barvoslepostí či přesněji řečeno poruchami barvocitu, která je pseudoautosomálně recesivně dědičným znakem vázaným na dlouhé raménko chromozomu X, trpí cca 10 % pacientek s Turnerovým syndromem [14, 19, 45].

5 Cíl práce

Cílem práce bylo na, ve srovnání s literaturou, relativně velkém souboru dívek s Turnerovým syndromem, které jsme v průběhu let 2004 až 2013 vyšetřovali, zjistit procento výskytu jednotlivých očních vad u našich pacientek. Zvláštní důraz jsme kladli na srovnání očních vad u jednotlivých karyotypů a tedy zjištění případné závislosti konkrétní oční vady na vyšetřeném karyotypu. Dále jsme chtěli tato data zpřesnit zpracováním pomocí deskriptivní statistiky.

Současně také cílem práce bylo shrnutí klinických obtíží u tohoto poměrně častého syndromu, jejich příčiny a současná léčba. Dále pak návrh komplexního přístupu a systematického sledování pacientek z pohledu oftalmologa. Zejména pak se zaměřením na včasnou diagnostiku očních vad, jejichž pozdní terapie může komplikovat již tak různorodé problémy těchto pacientek.

6 Soubor pacientů a metodika

Opakovaně jsme na Klinice dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a poté na Oční klinice FNKV vyšetřili 81 dívek a žen s Turnerovým syndromem. Jejich věk se pohyboval v rozmezí 5 až 23 let. Chromozomální vyšetření k určení karyotypu bylo provedeno v Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol standardními cytogenetickými metodami.

Při očním vyšetření jsme zaznamenali vizus do dálky a do blízka naturálně a s korekcí. U každé pacientky jsme změřili pomocí autorefraktometru refrakci v cykloplegii. Vyšetřili postavení očí a víček zakrývacím testem do dálky i do blízka a změřili případnou velikost úchylky strabismu hranolovými skly a na troposkopu, provedli jsme vyšetření motility okohybných svalů ve všech

pohledových směrech včetně vyšetření funkce zvedače horního víčka. Zjišťovali jsme binokulární funkce na stereoskopu a pomocí Randot stereotestu.

Vyšetřili jsme přední segment na štěrbinové lampě, fundus v arteficiální mydriáze přímým oftalmoskopem. U pacientek s vyšším astigmatismem jsme prováděli topografické vyšetření rohovek. Použili jsme Pentacam (firmy Oculus). Pomocí této metody jsme schopni detekovat i počáteční stadia keratokonu [30, 35], který je popisován u pacientek s Turnerovým syndromem častěji než v běžné populaci. Vyšetření barvocitu jsme prováděli pomocí Lanthonyho desaturovaného 15 odstínového (15 Hue) testu podle Farnswortha. 15 Hue test je rychlý a senzitivní test k vyšetření barvocitu a případné verifikaci jak vrozených, tak i získaných poruch barvocitu [15]. Panelový test se skládá ze šestnácti barevných terčíků. Patnáct terčíků můžeme vyjmout a první- referenční terčík v liště zůstává na pevno. Vyšetření je třeba provádět za přesně stanovených světelných podmínek (osvětlení o intenzitě nejméně 500 lx).

7 Výsledky

7.1 Jednotlivé oční vady a jejich závislost na karyotypu

Chromozomální vyšetření

Karyotyp 45, X mělo 42 dívek (52 %) a chromozomální mozaiku nebo jinou strukturální či numerickou abnormitu X chromozomu 39 dívek (48 %). Nejčastěji se jednalo o chromozomální mozaiku 45,X/46,XX (5 dívek), 45,X/46,XY (4 dívky) či 45,X/47,XXX (2 děvčata), často se také vyskytovala mozaika se strukturální abnormalitou X chromozomu (karyotyp 45,X/46XrX u 6 děvčat či 45,X/46 XiXq u 3 děvčat). Obě skupiny byly přibližně stejně veliké, což odpovídalo i poměru zastoupení jednotlivých karyotypů u dívek s Turnerovým syndromem v populaci.

Refrakční vady

Z hlediska oční symptomatologie se u dívek v našem souboru vyskytovaly nejčastěji refrakční vady. Refrakční vada byla diagnostikována u 42 pacientek (52 %). U 19 z nich se jednalo o hypermetropii v rozsahu od +0,5 do +7,5 dioptrie (D) a u 23 pacientek o myopii v rozsahu od – 0, 25 do – 5, 5 dioptrie (D). Při kombinaci s astigmatismem jsme přepočítávali na sférický ekvivalent. Zjistili jsme jak hypermetropický, tak i myopický astigmatismus. Vždy se jednalo o pravidelný astigmatismus, u žádné z dívek jsme neprokázali nepravidelnou změnu v zakřivení i tloušťce rohovky ve smyslu keratokonu.

Brýlovou korekcí bylo korigováno 38 ze 42 pacientek s refrakční vadou (90 %). Porovnáním refrakční vady podle karyotypu (*tab. 3*) jsme zjistili častější zastoupení hypermetropie u karyotypu 45, X. Naopak tomu bylo u chromozomální mozaiky.

N = 81	45, X (n = 42)	Mozaika (n = 39)	CELKEM
Hypermetropie	12 (28 %)	7 (18 %)	19 (24 %)
Myopie	11 (26 %)	12 (31 %)	23 (29 %)

Tabulka 3 *Vztah refrakční vady v procentuálním zastoupení ke karyotypu*

Strabismus a amblyopie

V našem souboru jsme při komplexním očním vyšetření odhalili u 8 dívek strabismus (10 %). Esotropie bez nebo s minimální akomodační složkou byla zastoupená šestkrát a o bazální exotropii se jednalo dvakrát. Konvergentní strabismus jsme řešili v první fázi konzervativně. U jedné pacientky jsme pak přistoupili k chirurgickému řešení pro přetrvávající jednostranný konvergentní strabismus. U dvou pacientek s exotropií jsme volili konzervativní postup léčby. Výskyt strabismu byl stejný jak u karyotypu 45, X (4 pacientky), tak u chromozomální mozaiky (*tab. 4*).

Na 10 očích jsme našli amblyopii, a to v 8 případech anizometropickou, provázenou výše uvedeným jednostranným strabismem a 2 meridionální hypermetropické amblyopie u obou očí jedné pacientky s hypermetropickým astigmatismem (+3,0 a +1,75 cylindrických dioptrií (D cyl)). Nález amblyopie byl stejný jak u karyotypu 45, X (5 pacientek), tak u chromozomální mozaiky (*tab. 4*).

N=81	45, X (n = 42)	Mozaika (n = 39)	CELKEM
Strabismus	4 (9 %)	4 (10 %)	8 (10 %)
Amblyopie	5 (12 %)	5 (13 %)	10 (12 %)

Tabulka 4 *Procentuální zastoupení strabismu a amblyopie v závislosti na typu chromozomální poruchy*

Ptóza

Ptózu jsme v našem souboru zachytili u 4 dívek (5%), z toho u dvou s karyotypem 45, X a u dvou s chromozomální mozaikou.

K operaci jsme se rozhodli pouze u jedné dívky (karyotyp 45, X) pro oboustrannou ptózu víček, která překrývala již polovinu zornice a nutila dívku zaklánět hlavu. Funkce zvedače horního víčka u této pacientky byla menší než 4 mm, proto jsme jako operační řešení volili metodiku fronto - tarzálního závěsu podle Foxe. Ostatní tři dívky jsou nadále ve sledování.

Epikantus

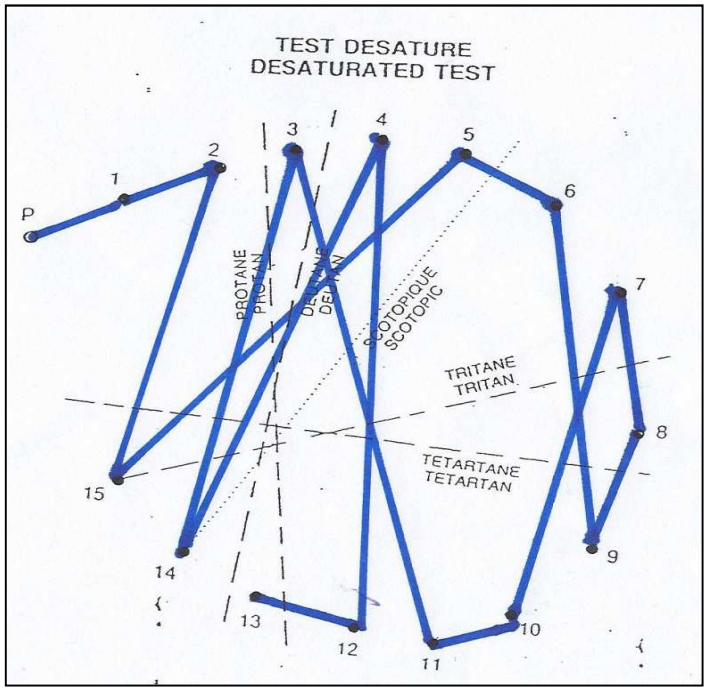
Vertikální kožní řasu překrývající vnitřní koutek neboli epikantus jsme zjistili u 16 dívek (20 %). 9 děvčat mělo karyotyp 45, X a zbylých 7 dívek chromozomální mozaiku.

Poruchy barvocitu

Vyšetření barvocitu pomocí 15 Hue testu podle Farnswortha lze dle výrobce hodnotit až u pacientů starších 12 let. Proto jsme pomocí tohoto testu vyšetřili pouze 57 (70 %) dívek našeho souboru. U 47 z nich (83 %) byl barvocit v mezích normy. Sedm děvčat mělo poruchy barvocitu v oblasti červeno-zeleného spektra a tři v oblasti modrého spektra. Srovnání poruchy barvocitu a jednotlivých karyotypů (*tab. 5*) ukazuje, že jen nepatrně vyšší zastoupení poruch barvocitu mají dívky s chromozomální mozaikou.

N = 57	45, X (n = 26)	Mozaika (n = 31)	CELKEM
Protanie	2 (7,7 %)	3 (9,7 %)	5 (8,5 %)
Deuteranie	1 (3,8 %)	1 (3,2 %)	2 (3,4 %)
Tritanie	1 (3,8 %)	2 (6,5 %)	3 (5,2 %)
Všechny poruchy barvocitu	4 (15,4 %)	6 (19,4 %)	10 (17,1 %)

Tabulka 5 *Rozložení poruch barvocitu v závislosti na typu chromozomální vady*



Graf 1 *Výraznější porucha barvocitu v oblasti červeno-zeleného spektra (protanie a deuteranie), typická právě pro TS, u 13leté pacientky našeho souboru (karyotyp 45, X/ 46, XX)*

7.2 Deskriptivní statistika

Testy variability a rozdělení

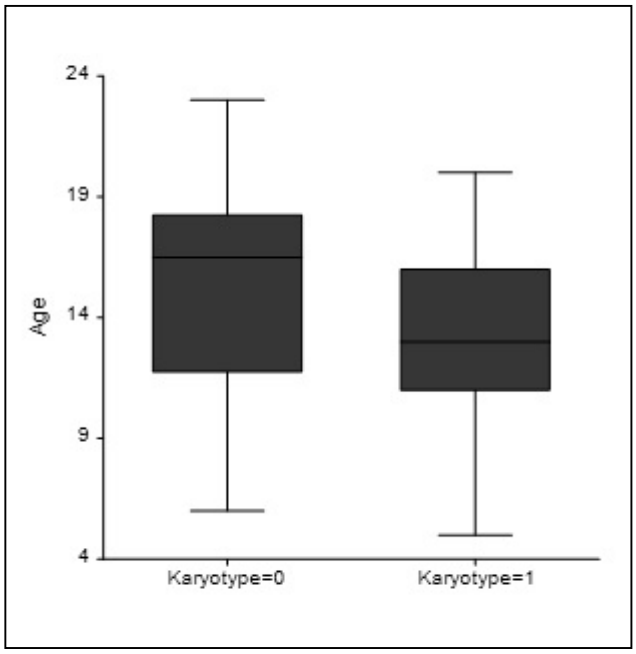
V této podkapitole jsou uvedeny výstupy statistické analýzy zkoumaných dat, ze kterých je patrno, že věkové rozdělení v rámci obou srovnávaných skupin (jak karyotypu 45, X, tak i chromozomální mozaiky) má normální rozdělení (přesněji řečeno, že na běžné úrovni spolehlivosti nelze zamítnout hypotézu o normálním rozdělení věku v obou skupinách), srovnatelnou variabilitu a ani jedna skupina nevykazuje takové hodnoty, které by bránily

provedení validního srovnání obou skupin, respektive že by variabilita očních vad v jednotlivých skupinách byla ovlivněna věkem, nikoli karyotypem. T-test shodnosti variability sice vykazuje statisticky významnou odchylku věkového průměru obou skupin (cca o 2,5 roku), to však vzhledem k ostatním ukazatelům a výsledkům nepovažujeme za skutečnost zpochybňující celkové výsledky.

Analýza možné závislosti očních vad na karyotypu

K vyhodnocení možného vlivu karyotypu na frekvenci výskytu jednotlivých očních vad jsme použili deskriptivní statistiku. Pro statistické hodnocení závislosti karyotypu a refrakčních vad jsme použili chí – kvadrát test, pro zbývající oční vady pak Fisherův exaktní test. Analýza byla provedena za použití software GraphPad Prism verze 6.03 (*www.graphpad.com*).

Z výše uvedených výsledků vyplývá, že pro žádnou z očních vad nebyla nalezena v rámci testovaného souboru pacientek statisticky významná závislost mezi typem vady a karyotypem.



Graf 2 *Znázorňuje standardní box-and-whisker graf rozptylu věku pacientek ve skupinách obou karyotypů. Z obrázku je patrna srovnatelná variabilita věku v rámci obou skupin i odchylka průměru (Karyotype = 0 je karyotyp 45, X; Karyotype = 1 je chromozomální mozaika)*

8 Diskuse

8.1 Srovnání s literaturou

Nejpočetnější studii pacientek s Turnerovým syndromem a očním postižením, kterou jsme v literatuře nalezli, představuje spojení 6 publikací [9], čímž vznikl soubor očních vad o 274 pacientkách s Turnerovým syndromem. Ze souhrnných dat 274 pacientek s Turnerovým syndromem vytvořili autoři přehled a hodnocení prevalence a závažnosti očních problémů u této skupiny populace. Tím, že autoři vybrali v oftalmologické a ortoptické literatuře 6 publikací o různém počtu pacientek, získali sice velký soubor, avšak přece jen je třeba výstupy brát s určitou rezervou, neboť byly srovnávány studie o různém počtu pacientek (od 7 do 177),

od různých autorů a v různých časových obdobích (v letech 1974 až 1990). Žádná ze zde zařazených prací se nezabývala vztahem oční symptomatologie a karyotypu. My sami jsme výrazné rozdíly mezi jednotlivými očními vadami a karyotypem v souboru námi sledovaných pacientek nenalezli. Jediným významnějším rozdílem byl obracený poměr mezi hypermetropií a myopií u karyotypu 45, X a chromozomální mozaikou.

Zajímavé je, že po 4 letech vyšetřování pacientek s Turnerovým syndromem, když jsme měli v souboru 59 dívek, výskyt strabismu, refrakčních vad i ptózy u probandů s karyotypem 45, X dvojnásobně převyšoval nález těchto očních vad u dívek s mozaikovou formou chromozomální aberace. Ovšem po dalších letech, kdy soubor čítal 81 dívek [7], byly námi zjištěné oční vady zastoupeny v téměř stejném poměru u dívek s karyotypem 45, X i jeho mozaikovou formou. Jak v našem původním souboru, tak i v souborech dříve publikovaných z 80. let minulého století, kde bylo jen 24 [2] respektive 30 [19] pacientek s Turnerovým syndromem, se projevovala nepřesnost malých čísel. Při srovnávání výsledků naší studie s dostupnými studiemi (*tab. 6*) jsme zjistili značné rozdíly v počtu jednotlivých očních vad. Dosud nejpočetnější samostatná studie z přelomu 80. a 90. let minulého století, která zahrnuje 177 pacientek [32] ve věku 4 měsíců až 44 let, má výraznější zastoupení strabismu, amblyopie, ptózy i epikantů oproti naší studii. Naopak zastoupení refrakčních vad je v obráceném poměru a je zde i méně poruch červeno-zelené disociace. V naší studii jsme potvrdili, že výskyt strabismu u dívek s Turnerovým syndromem je vyšší, než v běžné populaci, kde činí 4 až 6 % [10, 14]. Naše pozorování 10 % výskytu šilhání u Turnerova syndromu se zdá být reálnější než vysoká čísla 33 % [19] resp. 37 % [2] ve výše jmenovaných málo početných studiích. V samostatném souboru 177 probandů s Turnerovým syndromem [32] byl celkově u 58 z nich pozorován strabismus v rozličných podobách. Sestava zahrnovala kromě manifestního horizontálního strabismu též mikrostrabismus, intermitentní formy horizontálních tropií, vertikální deviace, plně akomodativní esotropii, přechodné formy esotropie a exotropie a exces konvergence. Tyto přechodné formy strabismu jsme v našem souboru ani podrobným ortoptickým vyšetřením neodhalili. U našich nemocných se jednalo o jednostranné esotropie a exotropie většinou provázené amblyopií, které byly v uvedeném souboru [32] zastoupeny pouze v 16 případech, což představovalo 9 % z celkového počtu pacientek a je ve shodě s naším pozorováním 10 % dívek se strabismem. Myopie není udávána ve dvou z citovaných studií a výskyt hypermetropie má velký rozptyl 16 % [18] až 41 % [2]. Může to být opět způsobeno chybou malých čísel, ale i věkem při vyšetření. V sestavě 177 dívek a žen [32] je vykazován obrácený poměr mezi hypermetropií a myopií než je v našem, co do počtu, polovičním souboru. Nízký počet uváděných myopií bude pravděpodobně podmíněn věkovým složením, neboť ve svém výčtu tento soubor obsahuje kojence i batolata. Z vývoje růstu oka je známo, že emetropie může přejít do „školní“ myopie. V Evropě se do 15 let věku udává zastoupení hypermetropie, samostatně či s astigmatismem, v cca 23 % a obdobně myopie představuje zhruba 25 % [14]. Zastoupení těchto vad v našem souboru je lehce vyšší. Vysoké číslo amblyopií ve výše jmenované studii [32], která udává 31 % dívek s tupozrakostí v souboru, může být způsobeno pozdě stanovenou diagnózou v dřívější době (vzhledem k maximálnímu věku pacientek okolo 44 let) a na druhou stranu obtížnější diagnostikou u hodně malých dětí, jak vyplývá z rozsáhlého věkového rozpětí sestavy. Přesto i nižší počet amblyopií v naší sestavě je ve skutečnosti velice závažný a ukazuje na pozdní záchyt této celkem úspěšně léčitelné oční vady.

Významnou roli při sledování výskytu jednotlivých očních vad tedy hraje určitě i věk při vyšetření. Příkladem je situace při srovnávání výskytu epikantů a ptózy v jednotlivých souborech. Epikantus je mezi vývojovými anomáliemi víček u dětí nejčastější. Často také vyvolává dojem konvergentního strabismu [3]. V našem souboru 81 děvčat jsme zjistili epikantus ve 20 % a ptózu jen u 5 % dívek. V souboru o 177 dívkách [32] je ze 42 pacientek s epikanty 26 mladších 7 let, tedy se může jednat o fyziologický infantilní epikantus [3, 14],

který s růstem obličeje mizí. V porovnávaných studiích byla ptóza zastoupena v 16 % [19], 21 % [32] resp. v 29 % [2]. Tato čísla jsou překvapivě vysoká v porovnání s 5 % zastoupením v našem souboru. Problém spočívá pravděpodobně v posouzení skutečného poklesu horního víčka, nikoliv změny tvaru a zúžení oční štěrbiny. U Turnerova syndromu se často kombinuje výrazný epikantus s antimongoloidním postavením oční štěrbiny, který ji opticky zužuje. Většina ptóz na kongenitálním podkladě je myogenního, vzácněji neurogenního původu [3, 14] a jejich počet nepřesahuje celkový výskyt paralytického strabismu, který je udáván maximálně do 2 % všech strabismů [10].

	Adhikary, 1981 (n = 24) [2]	Chrousos, 1984 (n = 30) [19]	Masters, 1990 (n = 177) [32]	Náš soubor (n = 81)
Strabismus	37 %	33 %	33 %	10 %
Hypermetropie	41 %	16 %	27 %	24 %
Myopie	neudává	neudává	13 %	29 %
Amblyopie	41 %	13 %	31 %	12 %
Ptóza	29 %	16 %	21 %	5 %
Epikantus	46 %	10 %	40 %	20 %
Poruchy červeno-zelené disociace	neudává	10 %	7 %	12 %

Tabulka 6 *Srovnání procentuálního zastoupení očních vad u pacientek s Turnerovým syndromem v našem souboru s dostupnými publikovanými soubory*

Porucha barvocitu je v literatuře u Turnerova syndromu popisována hlavně ve formě poruch v oblasti červeno-zeleného spektra [9, 19, 32], což odpovídá skutečnosti, že gen pro červený a zelený čípkový fotopigment je lokalizován na dlouhém raménku X chromozomu. V populaci je popisována změna barvocitu u 8 % mužů a 0,5 % žen [43]. Proto je incidence poruch barvocitu u dívek s Turnerovým syndromem stejná jako u zdravých mužů, kteří mají také jen jeden X chromozom [33, 38]. Toto jsme v našem souboru potvrdili, což bylo v praktické shodě s předchozími soubory [19, 32], kde nižší zastoupení poruch barvocitu v nejpočetnější sestavě nemocných s Turnerovým syndromem bylo pravděpodobně způsobeno jeho věkovým složením, tedy velkým počtem mladších pacientek (hodnotitelné vyšetření barvocitu lze provádět až ve školním věku po 12. roku života). V našem souboru byla zachycena i tritanie, která u této nosologické jednotky dosud nebyla popsána.

Některé oftalmologické práce se zabývají očními příznaky, které se u Turnerova syndromu vyskytují méně často [1, 12, 16, 21, 28, 30, 36]. Patří k nim dysgeneze předního segmentu oka [1, 21, 28], keratokonus [30, 36], juvenilní glaukom [12] či retinální neovaskularizace [16]. Někteří autoři se mimo jiné zabývali též otázkou korelace konkrétního očního postižení s karyotypem. Pacientky s mozaikovou formou Turnerova syndromu mají dle nich větší riziko dysgeneze předního segmentu oka než pacientky s karyotypem 45, X, protože přítomnost dvou či více odlišných buněčných linií při mozaikovém karyotypu by mohla vést k defektům migrace neurálních buněk a tím k dysgenezi předního segmentu u mozaikových fenotypů. I když mají větší riziko dysgeneze předního segmentu, mohou dívky s mozaikovou formou karyotypu uniknout rutinní oční kontrole pro nevýrazné vyjádření typických znaků Turnerova syndromu [28]. Autoři [30], kteří popisují kazuistiku 3 pacientek s Turnerovým syndromem, které podstoupily transplantaci rohovky pro keratokonus, upozorňují, že korneální ztenčení je

projevem mezodermálního defektu a právě mezodermální struktury bývají u Turnerova syndromu často postiženy. Co se týče karyotypu, měly všechny tyto 3 pacientky monozomii X chromozomu, tedy karyotyp 45, X. Souvislost výskytu keratokonu s karyotypem ale autoři ve své práci nehodnotili. My jsme se s žádným z těchto doprovodných očních onemocnění v našem souboru nesetkali. Na tyto patologie jsme však při vyšetření pacientek mysleli a zaměřili se na ně (viz například rohovková topografie u pacientek s vyšším astigmatismem). U Turnerova syndromu byl popsán i nitrooční melanom [8], Coatsova choroba [4], či familiární exsudativní vitreoretinopatie [21], což bude pravděpodobně pouze koincidence dvou na sobě nezávislých chorob. Hojně diskutovaná je také otázka vlivu hormonální substituční léčby na vidění dívek s Turnerovým syndromem s tím související diskutovaný vedlejší účinek GH s tím, že zvyšuje inzulínovou rezistenci [5, 17, 22, 29, 41]. U nediabetické pacientky s Turnerovým syndromem léčené růstovým hormonem byly pozorovány změny na sítnici simulující diabetické změny [22], ale na souboru 61 pacientů léčených růstovým hormonem sítnicové změny prokázány nebyly [5]. Neovaskularizace sítnice jsou popisovány i u pacientek bez léčby růstovým hormonem [16]. Jednoznačný vliv hormonální léčby na vidění u pacientek s Turnerovým syndromem zatím prokázán nebyl [5, 17, 29].

8.2 Návrh na sledování

Z výše uvedeného vyplývá, že i když je Turnerův syndrom znám a popisován již několik desetiletí, určité aspekty tohoto syndromu nejsou zcela jasné. Vzhledem k tomu, že jsme se v literatuře nesetkali se sledováním vlivu karyotypu na oční postižení, vkládali jsme do tohoto hlediska velké naděje. A to v tom smyslu, že odhalíme určité zákonitosti a souvislosti mezi karyotypem a oční vadou [7]. Nabízela se již jen otázka toho, že pacientky s karyotypem 45, X, které mají obecně výraznější zastoupení dysmorfických znaků, než pacientky s chromozomální mozaikou, budou i v tomto směru postiženy častěji také oční vadou. Přesvědčovaly nás o tom studie z jiných oblastí medicíny, u nichž o těchto zákonitostech již někteří autoři s jistotou hovoří. Udávají například vyšší prevalenci vrozených vad srdce a velkých cév u pacientek s karyotypem 45, X. Popisují dokonce až 8 - 10krát vyšší výskyt vrozených vývojových vad srdce, než u dívek se strukturálními abnormalitami chromozomu X [45]. Dále pak udávají, že také vývojové vady ledvin jsou častější u dívek s monosomií X, než u dívek s chromozomální mozaikou nebo strukturálními změnami chromozomu X [11, 44, 45].

Pomýšleli jsme na to, že nám naše studie poukáže i na konkrétní oční postižení u určitého karyotypu a tím pak usnadní sledování této patologie. Pro nás trochu překvapivým bylo pak naše zjištění, že jsme toto neprokázali. I když z naší studie zatím vyplývá, že typ karyotypu na výskyt oční vady vliv nemá, přináší naše sledování řadu dalších zajímavých zjištění. Zcela jistě je vhodné pravidelně u dívek s TS provádět oční vyšetření, abychom včas odhalili případnou oční vadu a zvolením adekvátní léčby tak usnadnili situaci pacientkám, které musí řešit řadu dalších problémů vyplývajících z jejich základní diagnózy.

Bylo by proto vhodné se zamyslet nad určitým “guideline“ při sledování a dispenzarizaci těchto pacientek. Dle naší zkušenosti navrhujeme, že by bylo vhodné u těchto dívek provádět oční vyšetření pravidelně jedenkrát ročně. V případě, že by byla zjištěna oční vada, pak dle typu a závažnosti této vady samozřejmě eventuelně i častěji. Při vyšetření pacientek, které nemají zjevný oční problém, se zaměřit zejména na vyšetření zrakové ostrosti k odhalení případné (i mírnější) refrakční vady. Správná zraková ostrost může napomoci i celkově lepšímu vnímání, které se často u těchto pacientek zahrnuje pod pojmem neurokognitivní poruchy. Z naší zkušenosti však víme, že často přispívá k horšímu smyslovému vnímání nevykorigovaná refrakční vada, případně porucha barvocitu. Za zmínku také stojí podrobnější sledování

charakteru zakřivení a tloušťky rohovky při vyšším astigmatismu. Vhodné je mít možnost srovnat více nálezů v určitém časovém odstupu.

Dalším naším návrhem je tedy i to, že by bylo vhodné pacientky sledovat pokud možno na specializovaném očním pracovišti, kde mají zkušenost s vyšetřováním tohoto syndromu a mají také možnost podrobného vyšetření (rohovková mapa, podrobné vyšetření barvocitu atd.). Tedy stanovit v rámci republiky několik pracovišť, kde by byly dívky s TS „shromažďovány" a pravidelně vyšetřovány. Naprosto vhodná je návaznost na pediatrická pracoviště, kde jsou tyto pacientky dispenzarizovány a léčeny. V současné době se tak globálně děje, ale z naší zkušenosti víme, že tomu tak není vždy. Chceme tedy v tomto směru upozornit na lepší koordinaci péče.

Poslední věc, která sice nebyla cílem naší studie, ale se kterou jsme v průběhu sledování dívek a žen s tímto syndromem setkali, je to, že komplexní péče o tyto dívky je poměrně dobře zajišťována v dětství a v období dospívání, ovšem dospělé ženy s Turnerovým syndromem podrobnější oční péči nemají. I toto je tedy zjištění, na které bychom rádi upozornili a dále se tuto situaci snažili zlepšit.

9 Závěr

U Turnerova syndromu se setkáváme s rozmanitou manifestací jeho klinických projevů. Obecně platí, že poruchy bývají více vyjádřeny u klasické formy, tedy u karyotypu 45, X. Oligosymptomatické projevy jsou spíše typické pro mozaikové formy karyotypu [25, 44, 45]. Tuto souvislost jsme hledali i při srovnávání karyotypu a očních symptomů (*tab. 7*). Kauzální souvislost některé z očních vad s určitým karyotypem jsme však nepotvrdili. Toto jsme ověřili i při použití deskriptivní statistiky při srovnání očních vad u těchto dvou skupin.

Při vyšetřování dívek s Turnerovým syndromem jsme potvrdili častější výskyt strabismu a ptózy ve srovnání s běžnou populací, ve výskytu refrakčních vad jsme zásadní rozdíl nezjistili, výskyt refrakčních vad byl pouze lehce vyšší oproti běžné populaci. S odkazem na dostupnou literaturu je náš soubor svou početností i několikaletým systematickým sledováním svým způsobem ojedinělý a koresponduje se skutečným výskytem očních vad u dívek s Turnerovým syndromem.

N = 81	45, X (n = 42)	Mozaika (n = 39)	CELKEM
Hypermetropie	12 (28 %)	7 (18 %)	19 (24%)
Myopie	11 (26 %)	12 (31 %)	23 (29%)
Strabismus	4 (9 %)	4 (10 %)	8 (10 %)
Amblyopie	5 (12 %)	5 (13 %)	10 (12 %)
Ptóza	2 (5 %)	2 (5 %)	4 (5 %)
Poruchy červeno-zelené disociace	3 (11 %) (n = 26)	4 (13 %) (n = 31)	7(12 %) (n = 57)

Tabulka 7 *Souhrn očních příznaků u 81 pacientek našeho souboru a jejich vztah ke karyotypu*

Za zcela zásadní považujeme upozornění na pravidelné sledování těchto pacientek oftalmologem k odhalení očních vad. Jejich včasná léčba může pak napomoci k lepšímu smyslovému vnímání, se kterým mají obecně tyto dívky problém.

10 Literatura

1. Abdalla, E. M., Nabil, K. M. Axenfeld-Rieger spectrum in a patient with 45, X Turner syndrome.*Ophthalmic Genet.* 2012 Jun;33(2):111-5 doi:10.3109/13816810.2011.634880. Epub 2012 Jan 9.

2. Adhikary, H. P. Ocular manifestatios in Turner syndrome. *Trans Ophthal Soc* UK. 101,1981: 395-6.
3. Autrata, R. *Dětská oftalmologie*-I. část. Masarykova universita Brno, 2008.137 s. ISBN 978-80-210-4678-8.
4. Beby, F., Roche, O., Burillon, et al. Coats´disease and bilateral cataract in a child with Turner syndrome: case report. *Graefes Arch.Clin. Exp. Ophthalmol*., 243, 2005: 1291-3.
5. Blank, D., Riedl, M., Reitner, A., et al. Growth Hormone Replacement Therapy Is Not Associated with Retinal Changes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2000: 634-636.
6. Brunnerová, R., Lebl, J., Krásný, J., Průhová, Š. Oční projevy u Turnerova syndromu. *Čes a slov Oftal*, 2007,63, s. 176 - 184. ISSN 1211-9059.
7. Brunnerová, R.,Lebl, J.The occurrence of ocular diseases in patiens with Turner syndrome.*Central European Journal of Medicine.* October 2014, Volume 9, Issue 5, 680-686.
8. Buckley, C. A., Cheng, H. Intraocular melanoma, diabetes, and Turner syndrome: presentation with proptosis. *Br J Ophthalmol* ., 65, 1981: 460-3.
9. Denniston, A. K., Butler, L. Ophtalmic features of Turner syndrome. *Eye*. 18, 2004: 680-4.
10. Divišová, G. A kol. *Strabismus*. II.upravené vydání. Avicenum, Praha; 1990, 306 s.
11. Elsheikh, M., Dunger, D. B, Conway, G. S. and Wass, J. A. H. Turner Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews*. 23, 2002: 120-140.
12. Erez, R. Juvenile glaucoma in Turner syndrome. *Acta Ophthalmologica*, 161, 1970: 161-264.
13. Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., et al. A sex chromosome anomaly in a case of gonodal dysgenesis (Turner´s Syndrome). *Lancet*, 4, 1959: 711 –713.
14. Gerinec, A. *Detská oftalmológia*. Bratislava, Osveta, 2005, 592 s. ISBN 80-8063-181-6.
15. Good, G. W., Schepler, A., Nichols, J. J. The reliability of the Lanthony Desaturated D-15 test. *Optom. Vis. Sci*. 2005 Dec;82(12):1054-9.
16. Gotoh, M., Yamamoto, M., et al. Two cases of unilaterel retinal neovascularization in Turner syndrome. *Am. J. Ophthalmol*., 126, 1998: 144-6.
17. Gutin, L., Collier, S., Bakalov, V. K., Bondy C. Trends in GH use in a Turner syndrome natural history study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 May; 9 Suppl 2: 725-7.
18. Chang, C. W., Hinz, B. J.,Macdonald, E. A., Baker, C. F., Greve, M. D., Bilateral exudative retinal detachments as initial presentation of sympathetic ophthalmia in Turner syndrome. *Can.J.Ophthalmol*. 2006 Aug; 41 (4): 494-6.
19. Chrousos, G. A., Ross, J. L., Chrousos, G., et al. Ocular findings in Turner syndrome. *Ophthalmology*, 91, 1984: 926-8.
20. Jenšovský, J., Lebl, J., Christiansen J. S. *Růstový hormon*. Praha: Galén, 2000, 257 s. ISBN 80-7262064-9.
21. Koçak-Midillioglu, I., Karadeniz, N., Yalvaç, I., Koçak-Altintas, A. G., Duman, S. Eight-year follow-up of Axenfeld-Rieger syndrome with Turner syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2003 Jul;13(6):580-3.

22. Koller, A. K., Green L., Gertner, J. M., et al. Retinal Changes Mimicking Diabetic Retinopathy in Two Nondiabetic, Grownh Hormone-Treated Patients. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*, 83, 1998: 2380-2383.
23. Krásný, J., Brunnerová, R., Chvojková-Syslová, J. at al. 1000 strabologických operací na Oční klinice FNKV, Praha. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 7, 2004: 22 – 25.
24. Lebl J., Krásničanová H. *Růst dětí a jeho poruchy.* Praha: Galén, 1996, 160 s.
25. Lebl, J., Zapletalová, J. *Turnerův syndrom*. Praha: Maxdorf, 1999, 69 s. ISBN 80-85800-97-7.
26. Lebl, J., Zapletalová, J., Koloušková, S. *Dětská endokrinologie*. Praha: Galén, 2004, 479 s. ISBN 80-7262-250-1.
27. Lebl, J., Al Taji, E., Koloušková, S., Pomahačová, R., Šnajderová, M., Šumník Z., Zapletalová, J. *Malý atlas dětské endokrinologie*. Praha: Galén, 2013, 109 s. ISBN 978-80-7492-065-3.
28. Lloyd, I. C., Haigh, P. M., Clayton-Smith, J., et al. Anterior segment dysgenesis in mosaic Turner syndrome. *Br. J. Ophthalmol*., 81, 1997: 639-643.
29. Loche, S., Carta, L., Ibba, A., Guzzetti, C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Annals of Pediatric Endocrinol. Metab*. 2014 Mar; 19(1):1-7. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.1. Epub 2014 Mar 31.
30. Macsai, M., Maguen, E., Nucci, P. Keratoconus and Turner syndrome. *Cornea*, 5, 1997: 534-536.
31. Mandal, S., Venkatesh, P., Wadha , N., Vohra , R., Garg ,S. A rare association of familial exudative vitreoretinopathy and Turner's syndrome. *Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2008 Sep-Oct;45(5):316-7.
32. Masters, M. C. Eyes and the Turner syndrome: a nationwide survey. *Br. Orthoptics J*., 46, 1990: 6-17.
33. Mets, M. B. The Eye and the Chromosome. In Tasman and Jaeger: *Duane Ophthalmology* on CD-ROM, Lippincott - Raven. Philadelphia, 1998, Volume 5, Chapter 35.
34. Nalcacioglu-Yüksekkaya, P., Sen, E., Onder, A., Cetinkaya, S., Tos, T., Kurtul, E., Aycan Z. Increased central corneal thickness in patients with Turner syndrome. *Eur J Ophthalmol*.2014 May-Jun;24(3):309-13. doi: 10.5301/ejo.5000390. Epub 2013 Nov 8.
35. Novák, P. Refrakční vady a jejich řešení. In Kuchynka P. *Oční lékařství*, Praha: Grada Publishing, 2007.768 s. ISBN 978-80-247-1163-8.
36. Pinna, A., Salvo, M., Dore, S., Carta, F. Corneal graft rejection after penetrating keratoplasty for keratoconus in Turner's syndrome. *Eur. J. Ophthalmol*. 2005. Mar-Apr.15 (2):271-3.
37. Polani, P. E., Hunter, W. F., Lennox, B. Chromosomal sex in Turner´s syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet*, 17, 1954: 109-120.
38. Punnet, H. H., Harley, R. D. Genetics in pediatric ophthalmology. In Harley, RD : *Pediatric ophthalmology*. Volume I. W.B.Saunders comp., Philadelphia 1984, s 52-53.
39. Rappold, G. A., Durand, C., Decker, E., Marchini, A., Schneider, K. U. New roles of SHOX regulator of target genes.*Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2012 May; 9 Suppl 2: 733-8.
40. Turner, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23, 1938: 566-74.
41. Urban, B., Gardziejczyk, M., Urban, M. et al. Effect of human growth hormone treatment on the eyes of patients with somatotropic pituitary insufficiency and in girls with Turner syndrome. *Endocrinol. Diabetol. Chor.Przemiany Materii Wieku, Rozw*. 11, 2005: 9-12.
42. Varma T. R. Cystic hygroma colli, online. c 1992, *www.thefetus.net.*
43. Velhagen, K., Broschmann, D. *Tabulky k vyšetření barvocitu*. Praha: Aventinum, 1995, 15s.

44. Zapletalová, J., Lebl., J. Turnerův syndrom – klinická symptomatologie. In Lebl., J., Zapletalová, J., Kolouškova, S.: *Dětská endokrinologie*. Praha: Galén 2004, 479 s. ISBN 80-7262-250-1.
45. Zapletalová, J., Lebl, J., Šnajderová, M. *Turnerův syndrom*. Praha: Galén 2003, 207 s. ISBN 80-7262-204-8.
46. Žižka, J. *Diagnostika syndromů a malformací*. Praha: Galén, 1994, 385 s.

11 Přehled publikační činnosti autora

11.1 Monografie a kapitoly v monografiích

1. Krásný, J., **Brunnerová, R**.: Strabismus: Konzervativní postupy a chirurgické metodiky. In Rozsíval, P. (Ed.), *Trendy soudobé oftalmologie, VI. svazek*, Praha: Galén, 2010, s. 56-94. ISBN 978-80-7262-661-8.

11.2 Původní články a statě ve sbornících

1. **Brunnerová - Zikmundová, R**., Krásný, J., Kuchynka, P., Novák, P., Cyprichová, J.: Zhodnocení výsledků operací strabismu a ortoptické péče po refrakčních výkonech u dospělých pacientů. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 3, 2000, Suppl.I s. 26-27. ISSN 1213-1032.

2. Krásný, J., **Brunnerová - Zikmundová, R**., Cyprichová, J.: Indikace a předpoklad léčebného postupu po refrakčním výkonu u dospělých pacientů se strabismem. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 3, 2000, Suppl. I s. 58-59. ISSN 1213-1032.

3. **Brunnerová, R**., Krásný, J., Modlingerová, E.: Strabismus a refrakční chirurgie u dospělých pacientů. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 4, 2001, Suppl. I s. 48-49. ISSN 1213-1032.

4. **Brunnerová, R.,** Krásný, J., Lebl, J., Al Taji, E., Vosáhlo, J.: Variabilita septooptické dysplázie. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 5, 2002, Suppl. I s. 59-61. ISSN 1213-1032.

5. Krásný, J., **Brunnerová, R**., Modlingerová, E.: Strabismus v dospělosti (možnosti operačního řešení). *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 5, 2002, Suppl I s. 118-119. ISSN 1213-1032.

6. Vosáhlo, J., Krásný, J., Srp. A., **Brunnerová, R**., Lebl, J.: Septooptická dysplázie: méně obvyklá příčina hypopituitarismu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 4/2002, s. 237-242. ISSN 1211-9326.

7. **Brunnerová, R**., Zobanová, A., Krásný, J.: Problematika strabismu po retinopatii nedonošených dětí. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 6, 2003, Suppl. I s. 51-53. ISSN 1213-1032.

8. Krásný, J., Borovanská, J., **Brunnerová, R**., Hrubá, D., Chvojková, J., Karas, J.:Ophtalmia neonatorum z pohledu infekce typu Chlamydia trachomatis a Chlamydia pneumonie. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 6, 2003, Suppl. I s. 55 -57. ISSN 1213-1032.

9. Vosáhlo, J., Krásný, J., Srp, A., **Brunnerová, R.**, Lebl, J.:Septooptická dysplazie: morfologické, oftalmologické a endokrinní nálezy u 11 pacientů. *Čes.-slov.Pediat.,* 58, 2003, No. 5, s. 287-290. ISSN 0069-2328.

10. Krásný, J., Borovanská, J., Hrubá, D., **Brunnerová, R.**, Chvojková, J., Bendová, E., Karas, J.:Primární a sekundární novorozenecká konjunktivitida z pohledu infekce Chlamydia trachomatis. *Čes.-slov. Pediat.*, 58, 2003, No. 10, s. 615-620. ISSN 0069-2328.

11. Krásný, J., **Brunnerová, R**., Kuchynka, P., Novák, P., Cyprichová, J., Modlingerová, E.: Indikace refrakčního výkonu u dospělých pacientů se strabismem a výsledky následného léčebného postupu.*Čes.a slov.Oftal*., 59 (6), 2003, s. 402-414. ISSN 1211-9059.

12. Krásný, J., **Brunnerová, R**., Chvojková-Syslová, J., Cyprichová, J., Modlingerová, E.:1000 strabologických operací na oční klinice FNKV, Praha. *Folia strabologica et neuroophthalmologica* , 7, 2004, Suppl. I. s. 22-25. ISSN 1213-1032.

13. Krásný, J., **Brunnerová, R.:** Změny transparence čočky u dětí a mladých dospělých pacientů s diabetes mellitus 1. typu. *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 8, 2005, Supplementum I s. 76-77. ISSN 1213-1032. ISSN 1213-1032.

14. Krásný, J., Vyplašilová, E., **Brunnerová, R**., Madunický, J., Domínek, Z., Průhová, Š., Trešlová, L., Dittertová, L., Anděl, M., Lebl, J.: Změny transparence čočky u dětí, mladistvých a mladých dospělých s diabetes mellitus 1. typu. *Čes.a slov. Oftalmol*., 62 (5), 2006, s. 304-14. ISSN 1211-9059.

15. Krásný, J., **Brunnerová, R**., Průhová, Š., Trešlová, L.,Dittertová, L., Vosáhlo, J., Anděl, M., Lebl, J.: Test citlivosti na kontrast v časné detekci očních změn u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetes mellitus 1. typu. *Čes. a slov. Oftalmol*., 62 (6), 2006, s. 381- 94. ISSN 1211-9059.

16. Krásný, J., **Brunnerová, R.,** Čeledová, J., Modlingerová, E. : Využití citlivosti na kontrast v dětském věku. *Folia strabologica et neuroophtalmologica*, 9, 2007, Supplementum I, s. 58 – 60. ISSN 1213-1032.

17. **Brunnerová, R.**, Krásný, J.: Turnerův syndrom – oční symptomatologie. *Folia strabologica et neuroophtalmologica,* 9, 2007, Supplementum I, s. 64 – 65. ISSN 1213-1032.

18. **Brunnerová, R**., Lebl, J., Krásný, J., Průhová, Š. : Oční příznaky u Turnerova syndromu. *Čes. a slov. Oftalmol* , 63(3), 2007, s. 176 –184. ISSN 1211-9059.

19. Krásný, J., **Brunnerová, R**., Syslová, J., Cyprichová, J., Čeledová, J., Modlingerová, E.: Desetiletý rozbor operací poruch motility na Oční klinice FNKV v Praze. *Čes. a slov. Oftalmol.*, 63(4), 2007, s. 249 –61. ISSN 1211-9059.

20. **Brunnerová, R.**, Krásný, J.: Hranice možností využití prizmatické korekce při poruchách binokulárních funkcí. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 11, 2008, Suppl. I, s. 26 -28. ISSN 1213-1032.

21. Krásný, J., **Brunnerová, R**.: Posouzení binokulárních funkcí pro indikaci refrakční a kataraktové chirurgie, *Folia strabologica et neuroophthalmologica* 11, 2008, Suppl. I, s. 39 - 41. ISSN 1213-1032.

22. Krásný, J., **Brunnerová R.**: Brownův syndrom – akutní a kongenitální forma, *Folia strabologica et neuroophthalmologica,* 11, 2008, Suppl. I, s. 37-39. ISSN 1213-1032.

23. Krásný, J., Šach, J**., Brunnerová, R**., Konvička, J., Janovská, M., Srp, A., Kozák, J.: Orbitální tumory u dospělých -desetiletá studie.*Čes. a slov. Oftal*., 2008, vol. 64 (6), s. 219-27. ISSN 1211-9059.

24. **Brunnerová, R.,** Krásný, J.: Možnosti řešení ptózy u dětí – výběr operačních technik, *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 2009, Volume XI, Suppl. I, s. 24-28. ISSN 1213-1032.

25. **Brunnerová, R.,** Krásný, J.: Sekundární glaukom u vrozených anomálií, *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, XI, říjen 2010, Suppl. I, s. 26-28. ISSN 1213-1032.

26. Krásný, J., Hrubá, D., **Brunnerová, R**., Netuková, M., Pokorná, J.: Keratokonjunktivitis sicca v dětském věku z hlediska infekční a imunopatologické etiologie. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, 2011, Volume XII, Suppl. I, s. 27. ISSN 1213-1032.

27. **Brunnerová, R.**: Vertikální strabismus, *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, ročník XIII, Suppl. I, červen 2012, s. 17-19. ISSN 1213-1032.

28. Krásný, J., **Brunnerová, R.,** Lebl, J., Vosáhlo, J.: Možnosti klinických fenotypů u septo-optické dysplázie. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*, ročník XIII, Suppl. I, červen 2012, s. 43-44. ISSN 1213-1032.

29. **Brunnnerová, R**., Šach, J., Krásný, J.: Nádory spojivky u dětí. *Folia strabologica et neuroophthaqlmologica*, 2013, ročník XIV., Suppl. I, s. 13-17. ISSN 1213-1032.

30. Pokorná, J., **Brunnerová, R.**, Krásný, J.:Soubor 1154 očí léčených pro vrozenou neprůchodnost slzných cest. *Folia strabologica et neuroophthaqlmologica*, 2013, ročník XIV., Suppl. I, s. 57-60. ISSN 1213-1032.

31. Pokorná J., **Brunnerová R**., Krásný J Strategie léčby vrozené neprůchodnosti slzných cest. I. část - konzervativně intervenční postup. *Čes. a slov. Oftal*., 69, 2013, vol. 69 (6), s. 239-42. ISSN 1211-9059.

32. **Brunnerová, R.**, Lebl, J. The occurrence of ocular diseases in patiens with Turner syndrome. *Central European Journal of Medicine*. October 2014, Volume 9, Issue 5, 680-686. ISSN:1895-1058, eISSN:1644-3640. **IF 0,26**

11.3 Přednášky

1. **Zikmundová, R**., Novák, P., Kuchynka, P., Sedlák, P.: LASIK-metoda volby u střední a vyšší myopie. 3. setkání mladých oftalmologů, Zlín, duben 1997.

2. **Zikmundová, R.**, Krásný, J.: Modifikace transpoziční operace podle Kestenbauma u oční tortikolis. Pracovní den ČOS: Problematika dětské oftalmologie, Praha, březen 1998.

3. **Zikmundová, R.**, Krásný, J., Kuchynka, P., Novák, P.: První výsledky operací strabismu u dospělých pacientů po refrakční operaci. 7. sjezd ČOS, Ústí n. Labem, červen 1999.

4. **Zikmundová, R**., Krásný, J., Lebl, J.: Turnerův syndrom. Pracovní den ČOS: Dětská oftalmologie, Brno, říjen 1999.

5. **Brunnerová-Zikmundová R**., Krásný, J., Kuchynka, P., Novák P., Cyprichová, J.: Zhodnocení výsledků operací strabismu a ortoptické péče po refrakčních výkonech u dospělých pacientů. III. sympozium dětské oftalmologie, Litomyšl, květen 2000.

6. **Brunnerová, R**., Krásný, J., Modlingerová, E.: Strabismus a refrakční chirurgie u dospělých pacientů. IV. sympozium dětské oftalmologie, Bratislava, květen 2001.

7. **Brunnerová, R.**, Krásný, J., Lebl, J., Al Taji, E., Vosáhlo, J.: Variabilita septooptické dysplázie. V. sympozium dětské oftalmologie, Litomyšl, květen 2002.

8. **Brunnerová, R**., Krásný, J., Lebl, J.: Oční projevy u Turnerova syndromu. 10. výroční sjezd ČOS, Praha říjen 2002.

9. **Brunnerová, R.**, Zobanová, A., Krásný, J.: Problematika strabismu po retinopatii nedonošených dětí. VI. sympozium dětské oftalmologie, Bratislava, květen 2003.

10. **Brunnerová, R.**, Šach, J., Krásný, J., Mališ, J., Kodetová, D., Kynčl, M., Pochop, P., Konvičková, M.: NHL spojivky u tříletého chlapce. 7. symposium dětské oftalmologie, Litomyšl, květen 2005.

11. **Brunnerová, R**., Krásný, J.: Turnerův syndrom – oční symptomatologie. VIII. Sympózium detskej oftalmológie, Bratislava, květen 2007.

12. **Brunnerová, R**., Krásný, J.: Hranice možností využití prizmatické korekce při poruchách binokulárních funkcí. II. Strabologicko-ortoptické dny, Litomyšl, říjen 2008.

13. **Brunnerová, R.,** Krásný, J.: Možnosti řešení ptózy u dětí – výběr operačních technik, IX. sympozium dětské oftalmologie, Litomyšl, květen 2009.

14. **Brunnerová, R**., Krásný, J.: Sekundární glaukom u vrozených anomálií, Trendy v dětské oftalmologii a strabologii, Litomyšl, říjen 2010.

15. **Brunnerová, R**.: Vertikální strabismus, III. Trendy v dětské oftalmologii, Lázně Bělohrad, červen 2012.

16. **Brunnnerová, R**., Šach, J., Krásný, J.: Nádory spojivky u dětí. XI. Symposium dětské oftalmologie, Olomouc, květen 2013.