
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Oční lékařství

Výskyt očních vad u pacientek s Turnerovým syndromem
The occurrence of ocular disorders in patients with Turner syndrome

MUDr. Renáta Brunnerová

Školitel: Doc. MUDr. Frederik Raiskup, PhD.

Hradec Králové, 2014

Obhajoba dne: 25. 11. 2014

Příloha č. 2

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 9. 9. 2014

Poděkování

Mé poděkování bych ráda projevila všem, kteří mne po dobu mého postgraduálního studia jakkoli morálně, intelektuálně či pracovně podpořili.

Jmenovitě děkuji panu prof. MUDr. Pavlu Rozsivalovi, CSc., FEBO, přednostovi Oční kliniky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, za umožnění absolvování doktorského studia.

Dále pak děkuji paní doc. MUDr. Dagmar Hejčmanové, CSc., která mi byla školitelkou a vlídnou rádkyní v úvodu mého postgraduálního studia.

Mnohokrát děkuji panu doc. MUDr. Frederiku Raiskupovi, PhD., FEBO, který převzal vedení mého studia a velmi mi pomohl cennými radami a věcnými poznámkami při dokončování postgraduálního studia a vypracování mé disertační práce.

Velmi také děkuji za neocenitelnou pomoc při statistickém zpracování dat panu prof. MUDr. Pravoslavu Stránskému, CSc. z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Nemohu zapomenout poděkovat panu prof. MUDr. Janu Leblovi, CSc., přednostovi Dětské kliniky Fakultní nemocnice Motol, díky kterému jsem měla možnost takto rozsáhlý soubor pacientek, které jsou v jeho péči, vyšetřit. Také on mi velmi pomohl odbornými radami týkajícími se diagnostiky a léčby Turnerova syndromu.

Též děkuji vedoucímu lékaři dětské ambulance Oční kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady panu MUDr. Janu Krásnému za pomoc zejména při fotodokumentaci našich pacientek. Dík své odbornosti a bohatým zkušenostem přispěl i nejednou odbornou radou.

Za trpělivost a hlavně morální podporu děkuji celé své rodině.

V Praze dne 9. 9. 2014

Obsah

1	Úvod.....	8
1.1	Etiologie Turnerova syndromu.....	8
1.2	Historie Turnerova syndromu.....	8
1.3	Cytogenetika.....	10
1.3.1	X chromozom.....	13
1.3.2	Geny.....	14
1.4	Diagnostika.....	15
1.4.1	Prenatální diagnostika.....	15
1.4.2	Postnatální diagnostika.....	18
1.5	Diferenciální diagnostika.....	20
1.5.1	Syndrom Noonanové.....	20
1.5.2	Gonadální dysgeneze.....	21
1.5.3	Léri-Weillův syndrom.....	22
1.6	Klinické projevy Turnerova syndromu.....	24
1.7	Patogeneze a terapie základních klinických projevů u TS.....	29
1.7.1	Růstová porucha a abnormity skeletu.....	29
1.7.2	Gonadální dysgeneze.....	32
1.7.3	Lymfatický systém.....	33
1.7.4	Neurokognitivní poruchy.....	35
1.8	Oční příznaky u Turnerova syndromu.....	38
1.9	Výskyt pacientek s TS v České republice.....	40
2	Cíl práce.....	41
3	Soubor pacientů a metodika.....	42
4	Výsledky.....	48
5	Deskriptivní statistika.....	60

5.1	Testy variability a rozdělení	60
5.2	Analýza možné závislosti očních vad na karyotypu.....	61
6	Diskuse.....	63
6.1	Srovnání s literaturou.....	63
6.2	Návrh na sledování	67
7	Závěr.....	69
8	Literatura.....	70
9	Přílohy	76

Seznam použitých zkratk

CCT	centrální tloušťka rohovky (central corneal thickness)
D	dioptrie - jednotka optické mohutnosti
Dcyl	cylindrická dioptrie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GH	růstový hormon (growth hormone)
FSH	folikuly stimulující hormon
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
IVF	in vitro fertilizace
K1	keratometrie v nejplošším meridiánu
K2	keratometrie v nejstrmějším meridiánu
Km	průměrná keratometrie
Lx (lux)	jednotka intenzity osvětlení
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
NCSS	program pro statistické analýzy dat (Number Cruncher Statistical System)
N (n)	počet pacientů
PAR 1	pseudoautozomální oblast 1 lokalizovaná na konci krátkého raménka chromozomu X a Y (pseudoautosomal region 1)
PAR 2	pseudoautozomální oblast 2 lokalizovaná na konci dlouhého raménka chromozomu X a Y (pseudoautosomal region 2)
SD	směrodatná odchylka
SHOX gen	homeobox obsahující gen lokalizovaný na PAR 1 obou pohlavních chromozomů (short stature HOmeobo X-containing gene on the X chromosome)
TS	Turnerův syndrom
UZ	ultrazvuk

1 Úvod

1.1 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 tělíška [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].

1.2 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 pediatriů v Mnichově o 8 letém děvčeti s příznaky Turnerova syndromu, již v roce 1928 popsal dívku s podobnými příznaky Šereševskij (proto v německy mluvících zemích bývá tato porucha popisována jako Ullrich-Turnerův syndrom a v Rusku jako Šereševskij-Turnerův syndrom).

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, congenital webbed neck and cubitus valgus.“ V samotném názvu článku jsou vlastně shrnuty nejmarkantnější příznaky tohoto syndromu. 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, že příčinou Turnerova syndromu je absence chromozomu X.

1981 - v kanadském Torontu vznikla první Společnost Turnerova syndromu.

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

1986 - v USA i v Evropě byl 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].

1.3 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 (viz kapitola **Postnatální diagnostika**) [44, 45].

Autor (rok publikace)	Hall (1982)	Ranke (1983)	Held (1991)	Imaizumi (1993)
Počet pacientů	n = 127	n = 150	n = 85	n = 92
Karyotyp	(%)	(%)	(%)	(%)
45, X	55,0	60,0	21,2	23,0
Mozaika	30,7	32,0	61,0	68,5
Strukturální vady	7,9	7,3	10,7	5,4
45,X/ 46,XY	3,1	0	5,9	2,2
Jiné	3,3	0,7	1,2	0,9

Tabulka 1 Srovnání cytogenetických nálezů u dívek s TS při vyšetření karyotypu rozdílnými cytogenetickými metodami (z lymfocytů periferní krve barvením Giemsou a při vyšetření karyotypu G proužkovací metodou, s hodnocením většího počtu mitos, nebo vyšetřením lymfocytů a kožních fibroblastů) [45]

Odchyly v karyotypu u pacientek s Turnerovým syndromem lze rozdělit do 2 základních skupin:

1. chybění jednoho X chromozomu, tedy karyotyp 45, X (cca 55 % dívek),
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].

Někdy může být u dívek s Turnerovým syndromem přítomen i mužský pohlavní chromozom nebo jeho část. Chromozom Y se u pacientek s Turnerovým syndromem vyskytuje nejčastěji v chromozomální mozaice 45,X/46,XY. 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 (nápadnější svaly, výraznější ochlupení atd.). 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. Z těchto důvodů

je u dívek s Turnerovým syndromem a detekovanými Y specifickými sekvencemi doporučena
časná preventivní oboustranná gonadektomie [45].



Obrázek 1 Karyotyp pacientky s TS s monosomií X (45, X) [45]



Obrázek 2 Další z možných karyotypů u TS – strukturální aberace jednoho X chromozomu, tzv. ring chromozom, karyotyp 46, X, r(X) [28]

Karyotyp	Frekvence (%)
45, X	25 - 60
Chromozomální mozaika: 45, X / 46, XX 45, X/ 47, XXX 45, X / 46, XX / 47, XXX	30 – 60
Strukturální abnormality: 46, X, i (Xq) (isochromosom 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 2 Podíl jednotlivých karyotypů u pacientek s Turnerovým syndromem [45]

1.3.1 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. Takto inaktivovaný X chromozom představuje ložisko vysoce kondenzovaného chromatinu patrné jako tzv. Barrovo tělísko neboli sex chromatin. Jedinci s monozomií 45, X stejně jako muži s karyotypem 46,XY Barrovo tělísko nemají [26, 45].

1.3.2 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 chromozom X a Y vytvořit 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. Příklad může být gen SHOX (viz dále) a jeho homolog gen SHOXY.
2. Geny, které nepodléhají X inaktivaci, lokalizované mimo pseudoautozomální úseky na krátkých i dlouhých raménkách 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 (obr. 11) [45].

1.4 Diagnostika

Diagnostické metody lze rozdělit na metody diagnostiky prenatální a postnatální.

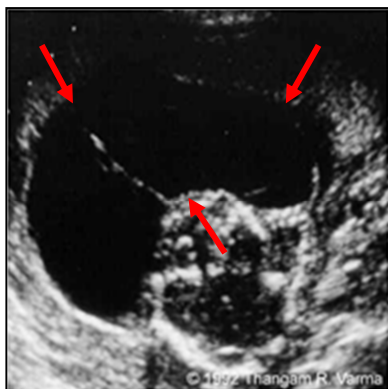
1.4.1 Prenatální diagnostika

Uvádí se, že pouze jedno embryo ze sta s monosomií X přežívá až do termínu porodu. Většina je jich potracena již na začátku embryogeneze. Mezi spontánními aborty v prvním trimestru gravidity je udáváno 7 až 10 % monosomií X. Vliv zvyšující se pravděpodobnosti patologické koncepce související s věkem matky nebyl přesvědčivě dokázán.

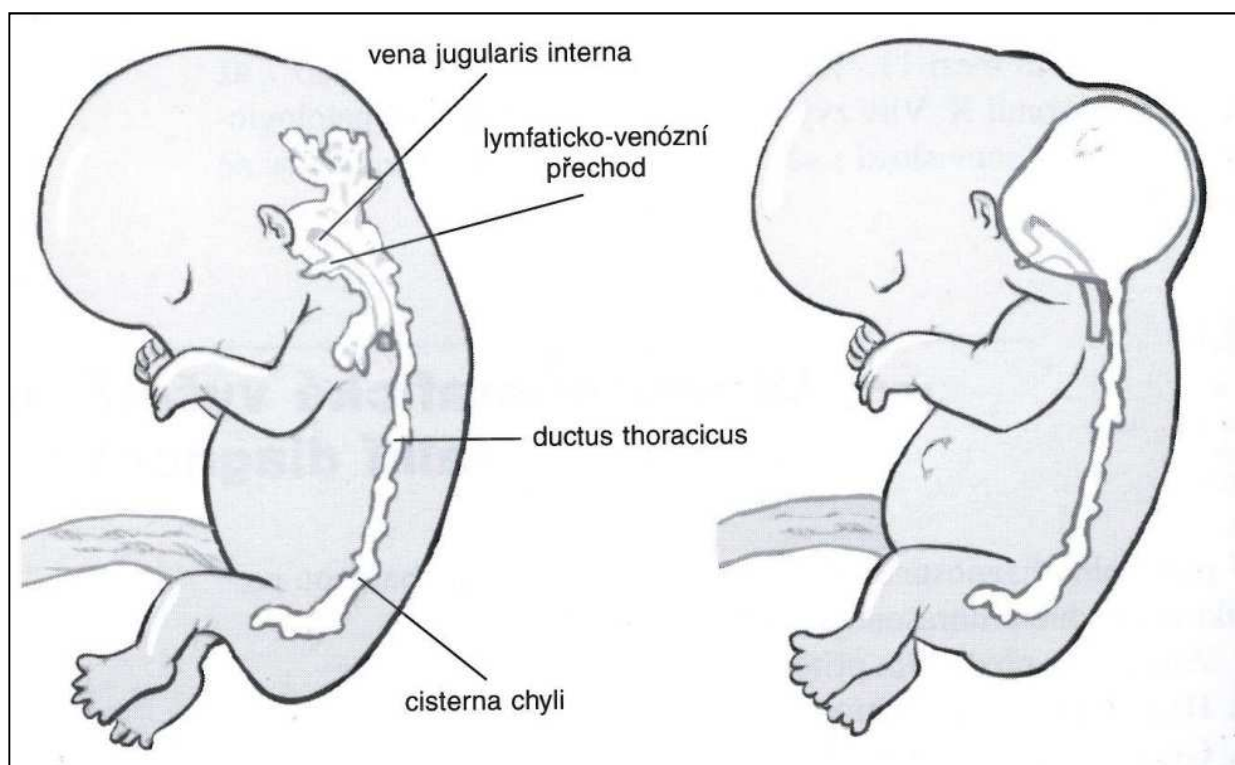
Ultrasonografie

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 nártch) a koarktace aorty.

Pro Turnerův syndrom příznačný marker **hygroma colli cysticum** (*obr. 3*) 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 vena jugularis. Důsledkem je pak stáza lymfy v rozšířených lymfatických cévách (*obr. 4*). 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 %). U plodů s normálním karyotypem je cystický hygrom spojen například se syndromem mnohočetných pterygií, Noonanově syndromem a dalšími. 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 %.



Obrázek 3 UZ obraz hygroma colli cysticum [42]



Obrázek 4 Schéma vzniku hygroma colli cysticum u TS během 1. trimestru gravidity [45]

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 (*obr. 5*). Při UZ vyšetření můžeme zachytit kolekci tekutiny v pleurální dutině, která utlačuje plicní tkáň a vychyluje srdce do pravé poloviny hrudníku. Volná tekutina může být také v břišní dutině a okolo jater. 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.



Obrázek 5 Generalizovaný hydrops a hygroma colli cysticum u plodu s karyotypem 45, X potraceného ve 2. trimestru gravidity [45]

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**. Její prenatalní diagnostika je však velmi náročná a vyžaduje zkušeného ultrasonografistu.

Výtěžnost UZ vyšetření u Turnerova syndromu se uvádí mezi 60-70 %. Na základě detekce cystického nuchálního hygromu či generalizovaného edému můžeme vyjádřit podezření na Turnerův syndrom již během 9. - 11. týdne gestace. Anomálie srdce nebo velkých cév či ledvin pak můžeme vidět při UZ vyšetření mezi 14. - 18. týdnem gestace. Negativní UZ nález však Turnerův syndrom nevylučuje.

Invazivní prenatalní diagnostika

Pokud při UZ vyšetření vznikne podezření na TS, pak je to indikací k provedení vyšetření karyotypu. Nejčastěji užívanými metodami k získání materiálu ke karyotypizaci plodu jsou **amniocentéza, odběr choriových klků či kordocentéza** (odběr pupečnickové krve). Všechna tato invazivní vyšetření se v současné době provádějí na specializovaných pracovištích striktně pod ultrazvukovou kontrolou. Pak se provádí karyotypizace plodu, případně izolace DNA

k vyšetření molekulárně-genetickými metodami. 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 pupečnickové krve se provádí až po 20. týdnů gestace. Riziko fetální ztráty při těchto metodách se odhaduje na 0,5 – 1 %, u kordocentézy je nepatrně vyšší (kolem 1,5 %) [42, 45].

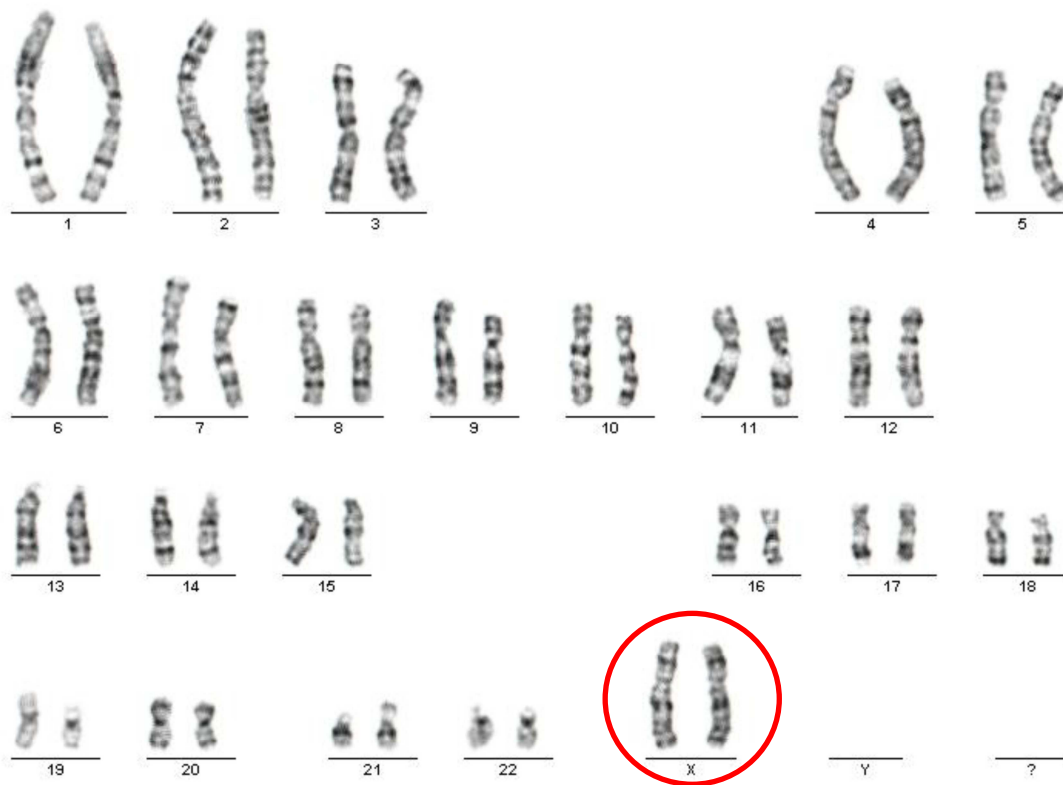
Podle současných trendů [44,45] není Turnerův syndrom (bez závažnějších, patrných vývojových vad) primární indikací k umělému přerušování těhotenství.

1.4.2 Postnatální diagnostika

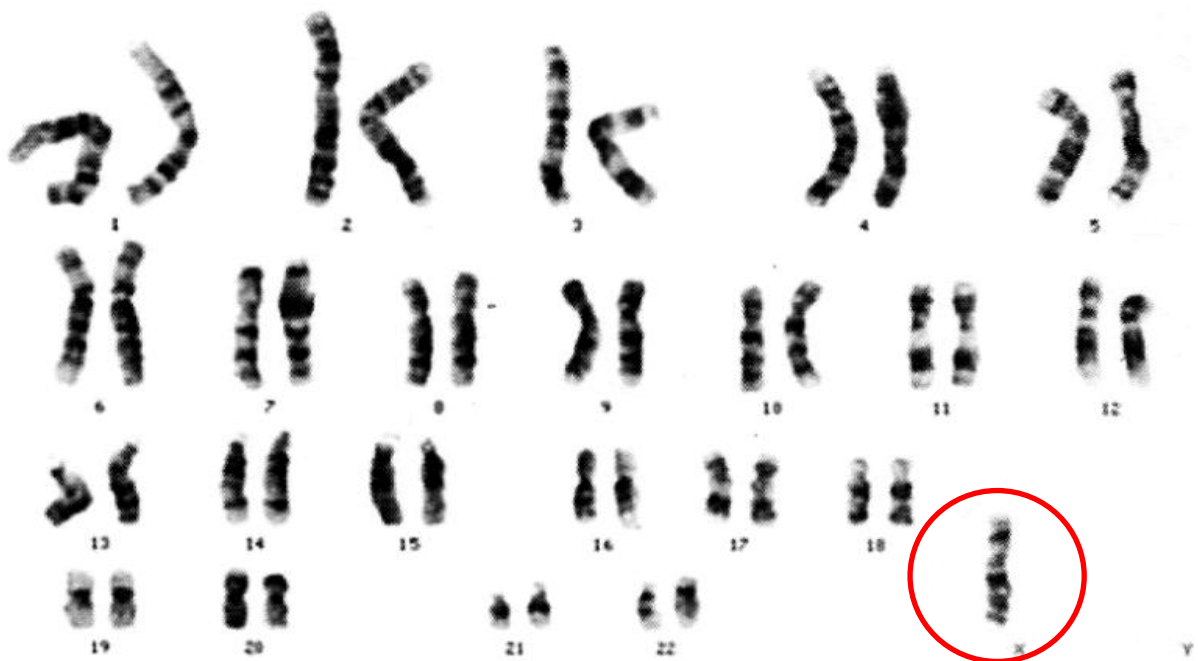
V postnatální diagnostice je to hlavně vyšetření karyotypu, které je nutné k potvrzení diagnózy Turnerova syndromu. Rutinně se provádí vyšetření karyotypu standardními cytogenetickými metodami vyšetřením chromozomů z buněk periferní krve. Cytogenetický přístup využívá hodnocení kondenzovaných chromozomů 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 této 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). Mluvíme o tzv. karyotypizaci G-proužkováním či pruhováním (G-banding).

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. Tato metodika je výhodná proto, že mozaicismus (tedy to, že karyotyp 45, X není ve všech buňkách, ale jen v určitém procentu buněk), zejména pak nízkofrekvenční mozaicismus, nemusí být klasickým cytogenetickým vyšetřením detekován. Metoda fluorescenční in situ hybridizace spočívá v navázání specifického řetězce DNA, který na sobě nese fluorescenční barvivo (DNA sonda) komplementárně k vyšetřovanému úseku DNA. Při zvýšené teplotě pak dojde k rozvolnění vláken DNA sondy i vyšetřovaného vzorku, při následném ochlazení se sonda specificky naváže do vyšetřovaného místa - dochází k hybridizaci. Díky fluorescenčnímu značení sondy se pak ve fluorescenci vyvine barevný signál. Vyšetření karyotypu je indikováno lékařem při přítomnosti některých příznačných projevů syndromu a při diagnostických rozpacích. Diferenciálně diagnosticky je třeba pomýšlet zejména na syndromy a onemocnění, které uvádíme v následující kapitole.



Obrázek 6 Normální ženský karyotyp (46, XX)



Obrázek 7 Karyotyp typický pro Turnerův syndrom, monosomie X chromozomu (45, X) [27]

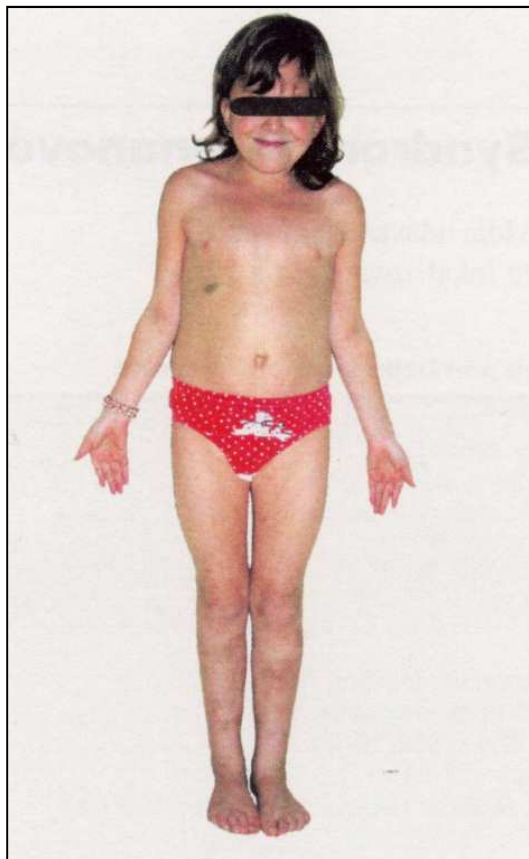
1.5 Diferenciální diagnostika

1.5.1 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 udávána jako autozomálně dominantní s genetickým defektem lokalizovaným na 12. chromozomu. Výzkumy v současné době ale ukazují spíše na variabilní formu dědičnosti (různé typy dědičnosti v různých rodinách). Na rozdíl od Turnerova syndromu postihuje obě pohlaví. Neexistuje spolehlivý genetický marker, který by potvrdil diagnózu syndromu Noonanové. Diagnóza je většinou založena na subjektivním hodnocení. 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. Jsou tak těsné, že syndrom Noonanové bývá také nazýván „fenokopie Turnerova syndromu“. I přes značnou fenotypovou podobnost jsou mezi oběma syndromy rozdíly, které udává tabulka 3. Patří k nim normální cytogenetický nálezn 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.

	Turnerův syndrom	Noonanové syndrom
Karyotyp	strukturální nebo numerické abnormality X chromozomu	46, XX nebo 46, XY
Gonády	dysgenetické	obvykle normální
Nejčastější typ srdeční vady	koarktace aorty	stenóza arteria pulmonalis
Mentální schopnosti	obvykle normální	normální
Porodní délka	nižší	normální
Dospělá výška	významně redukováná	snížená jen u 50 % pacientů
Dědičnost	není	autozálně dominantní (?)

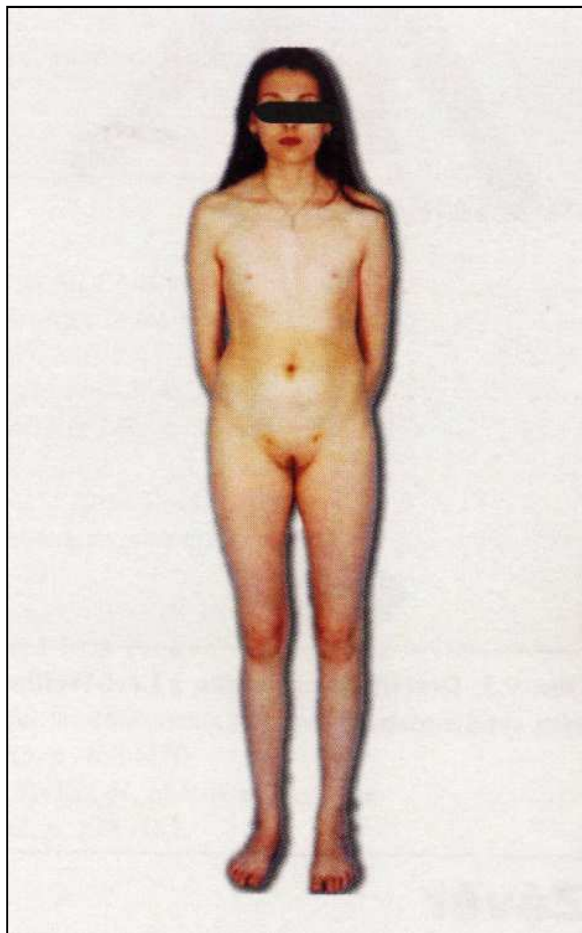
Tabulka 3 Základní prvky odlišující syndromy Turnerův a Noonanové [45]



Obrázek 8 Typický fenotyp u dívky s Noonanové syndromem [45]

1.5.2 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.



Obrázek 9 Pacientka se syndromem tzv. čisté gonadální dysgeneze (karyotyp 46, XX) [45]

1.5.3 Léři-Weillův syndrom

Částečná fenotypická podobnost s Turnerovým syndromem je pozorována i u pacientů s haploinsuficiencí SHOX genu tzv. Léři-Weillovým syndromem. Oběma syndromům je společný stejný typ růstové poruchy, která je tzv. mezomelického typu, to znamená, že dochází ke zkrácení středních segmentů dlouhých kostí (mezomelií). Dále pak je zde také přítomnost kostních odchylek, které souvisejí s haploinsuficiencí SHOX genu (u Léři-Weillova syndromu je příčinou inaktivity SHOX genu jeho mutace -cca v 19 %, nebo jeho delece – cca v 81 %). Na rozdíl od Turnerova syndromu a syndromu Noonanové nejsou pro pacienty s Léři-Weillovým syndromem typické odchylky měkkých tkání (faciální dysmorfie, pterygia colli, nízká vlasová hranice a distálněji nasedající ušní boltce) a vrozené vývojové vady vnitřních orgánů. Jejich gonády jsou normálně utvářené. Dospělá tělesná výška je výrazněji redukována u osob ženského pohlaví s Léři-Weillovým syndromem, u kterých jsou i nápadnější kostní odchylky. Proto jsou také ženy s tímto syndromem diagnostikovány častěji než muži. [26, 44, 45].



Obrázek 10 10letá dívka s Léři-Weillovým syndromem [45]

Z uvedeného vyplývá, že může v diagnostice Turnerova syndromu, vzhledem k podobnosti s výše uvedenými syndromy, docházet k diagnostickým rozpakům a tím oddálení stanovení diagnózy. To má pak za následek pozdější zahájení odpovídající léčby.

Problémem může být zejména skupina dívek s Turnerovým syndromem s mozaikovou formou karyotypu s malým procentem abnormálních buněčných linií, u kterých nemusí být nápadně vyjádřeny klinické příznaky. Pokud je pak v cytogenetickém vyšetření analyzován jen malý počet buněk, mohou snadno uniknout správné diagnóze.

1.6 Klinické projevy Turnerova syndromu

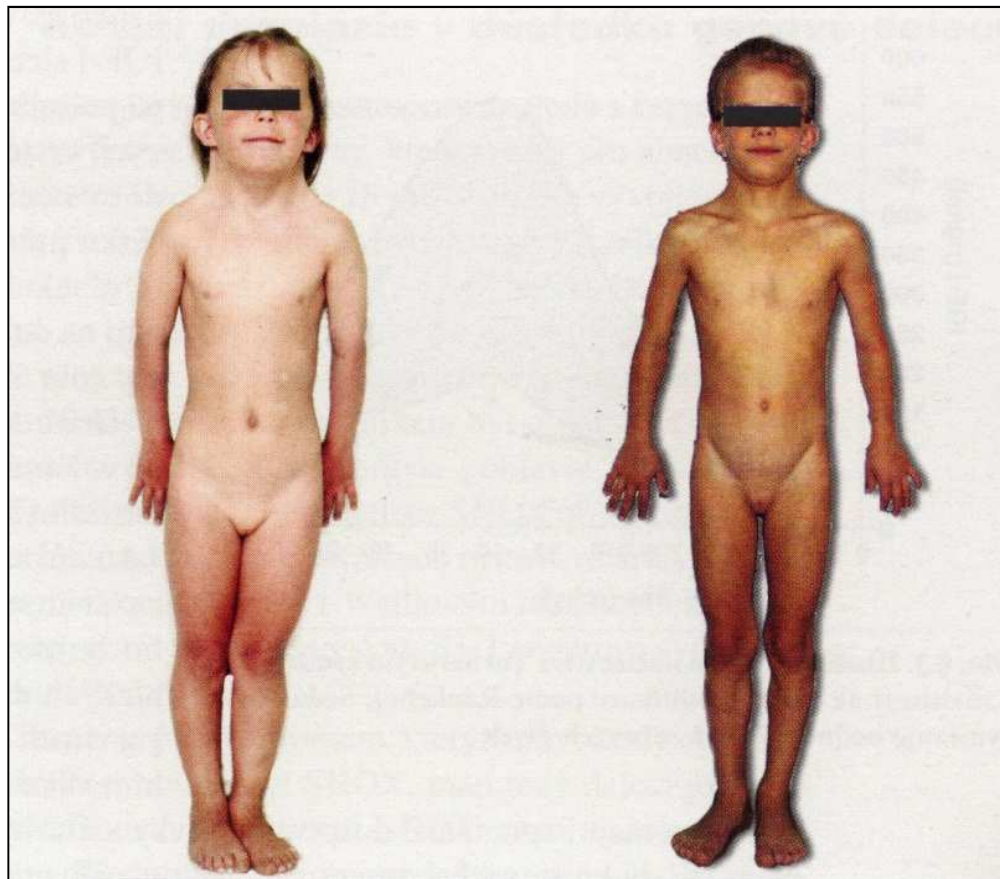
U dívek s TS se může vyskytovat mnoho tělesných příznaků, jejich vyjádření je však velmi různorodé. Fenotyp do určité míry koreluje s karyotypem, ale i dívky se stejnou chromozomální abnormitou mohou mít klinické znaky různě vyjádřeny. Různorodý fenotyp se u Turnerova syndromu pravděpodobně rozvíjí třemi odlišnými mechanismy, které vycházejí z nepřítomnosti chromozomu X nebo jeho části.

Hlavním mechanismem je asi chybějící účinek genů na chromozomu X, které u zdravých osob nepodléhají X inaktivaci a jejich dvě funkční kopie jsou nutné k zabezpečení fyziologického vývoje (např. SHOX gen, lymfogenní gen). Haploinsuficience těchto genů vede k typickým tělesným odchylkám, zejména k růstové poruše, skeletálním abnormalitám a odchýlnému utváření měkkých tkání a vnitřních orgánů.

Druhým mechanismem vlivu haploinsuficience genů na chromozomu X na fenotyp Turnerova syndromu je genomický imprinting. Je založen na poznání, že určité geny jsou přednostně exprimovány pouze na chromozomu získaném od rodiče určitého pohlaví. Některé z genotypických znaků TS se tedy vztahují k parentálnímu původu intaktního chromozomu X. Imprinting má u TS vliv především na neurokognitivní fenotyp. Některé studie dokládají, že problémy se sociální adaptací mají zejména pacientky s inaktivním X chromozomem mateřského původu [26].

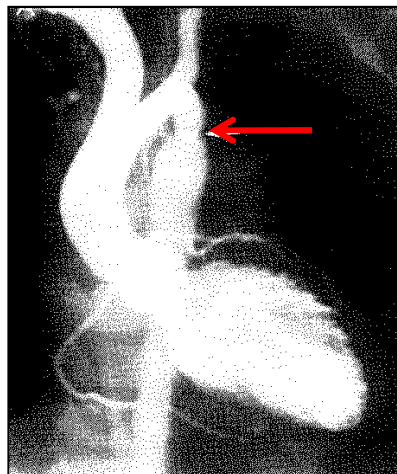
Třetím mechanismem je nespecifický chromozomální efekt. Má vliv na vznik a velikost gonadální dysgeneze. Buněčné linie s nepárovými pohlavními chromozomy nevstupují u dívek s Turnerovým syndromem do meiotického dělení. Důsledkem je atrézie oocytů a variabilní gonadální fenotyp v závislosti na typu chromozomální aberace [45].

S rozmanitou manifestací klinických projevů souvisí věk při stanovení diagnózy Turnerova syndromu (*obr. 11*). Dříve jsou obvykle rozpoznány pacientky s klasickou formou Turnerova syndromu (45, X). Diagnóza oligosymtomatických 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].



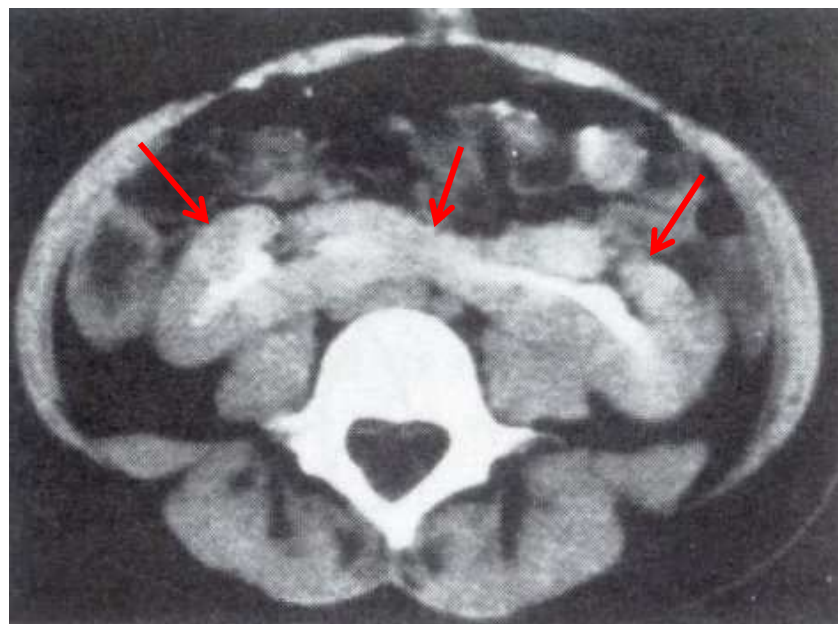
Obrázek 11 Příklad dvou odlišných somatotypů u desetiletých dívek s Turnerovým syndromem (vlevo typický somatotyp pro TS, vpravo dívka s prakticky normálním somatotypem) [26]

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- *obr. 16*) i další příznaky. Je to nižší vlasová hranice vzadu na krku a omezená schopnost natáhnout paže v lokti (cubiti valgi – *obr. 18*). 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 (*obr. 12*) a aortální aneurysma.



Obrázek 12 Koarktace aorty u dívky s TS (aortografické vyšetření) [45]

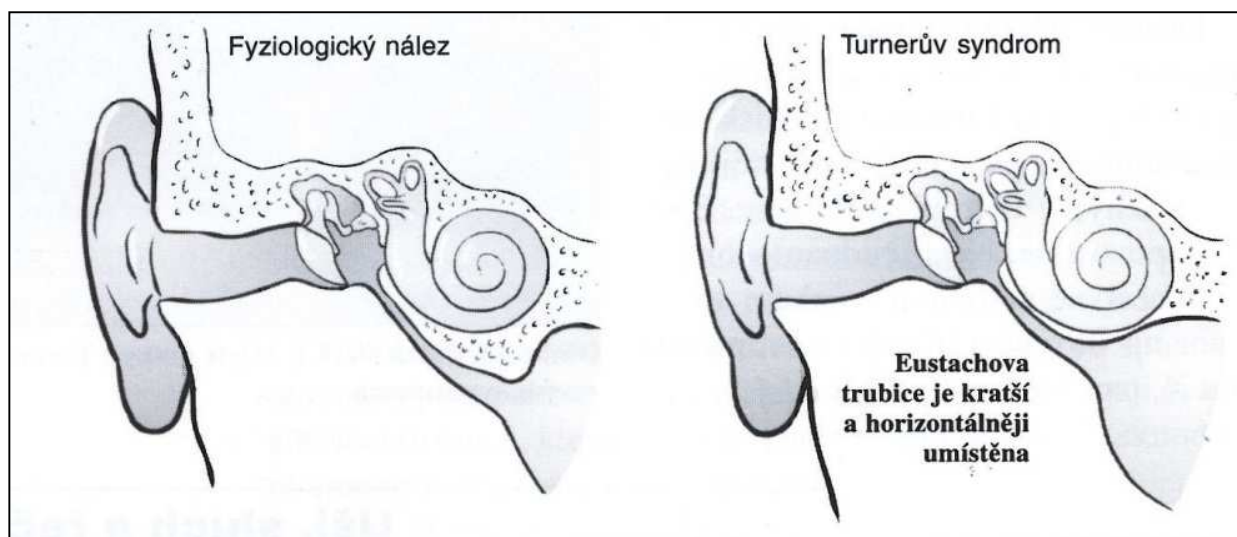
Dále mezi klinické příznaky TS řadíme anomálie ledvin a močových cest (je to zejména podkovovitá ledvina- obr. 13 či dystopie ledviny). Co se týče vrozených vad močového ústrojí, ty se u dívek s TS vyskytují ve 40 až 70 % (ve srovnání s 4 až 5% v běžné populaci). Příčina vzniku těchto anomálií není nyní zcela jasná. Jejich výskyt není vázán na žádný další typický somatický znak. Ultrazvukové vyšetření ledvin se provádí u všech pacientek s TS ihned po stanovení diagnózy. Při pochybnostech se případně doplňuje další zobrazovací vyšetření (kontrastní RTG, CT či MR).



Obrázek 13 Typický nález podkovovité ledviny při CT vyšetření [45]

K dalším charakteristickým klinickým příznakům TS patří vrozené vady smyslových orgánů. Kromě očních vad (zmíněných podrobně níže) 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 mělkší. Důsledkem je zkrácení Eustachovy trubice, která se otevírá horizontálně do orofaryngu (*obr. 14*). Odlišné anatomické poměry vedou nejen k opakovaným zánětům středouší, ale i k zánětům hltanu, patrových mandlí a paranazálních dutin. Mohou bránit i proudění vzduchu a vést ke spánkovým apnoím. Turnerův syndrom velmi často doprovází i porucha sluchu, typická je nedoslýchavost převodního typu. Je to důsledkem odchýlného utváření sluchových kůstek. Dysplazie ušních boltců, která je u dívek s Turnerovým syndromem častá, je pouze kosmetickým problémem.

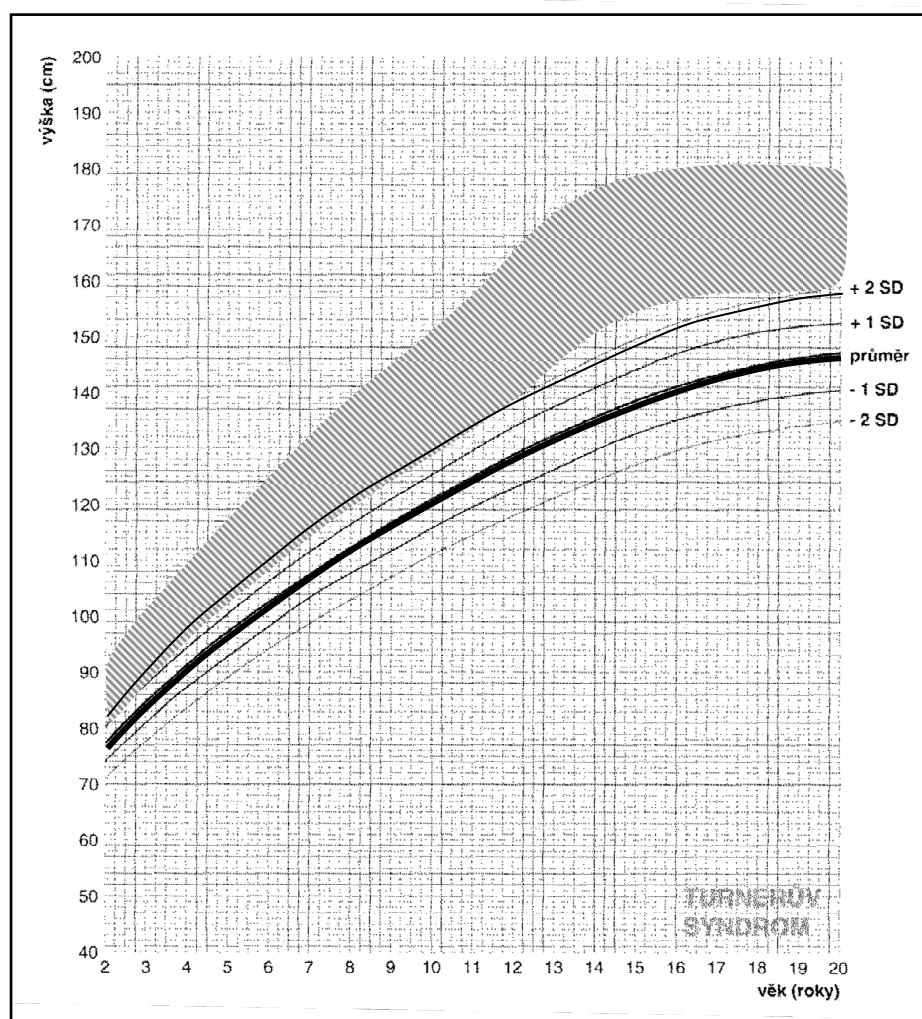
Často se také u pacientek s TS vyskytují na kůži mnohočetné pigmentové névy [25, 44, 45]. Literatura udává, že se vyskytují až u 27 % žen s TS. Příčina jejich zvýšeného výskytu není zatím zcela známá. Uvažuje se o souvislosti s defektem migrace neurálních buněk v období embryogeneze [11].



Obrázek 14 Anatomické poměry sluchového aparátu u Turnerova syndromu ve srovnání s normálním nálezem [45]

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 příznačné 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). Obecně však platí, že jsou stejně inteligentní jako ostatní populace. Výjimku tvoří pouze pacientky, které mají ve svém karyotypu obsažený tzv. ring chromozom, u nich je poněkud vyšší prevalence mentální retardace [25, 44, 45, 46].



Obrázek 15 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 vymežujícími pásma ± 1 a ± 2 směrodatné odchylky (SD). Graf lze využít pro projekci dalšího přirozeného růstu a dospělé výšky konkrétní pacientky [20]



Obrázek 16 Jeden z charakteristických dysmorfických znaků Turnerova syndromu – kožní řasa na krku, tzv. pterygium colli. Fotografie šestileté dívky našeho souboru (karyotyp 45, X)

1.7 Patogeneze a terapie základních klinických projevů u TS

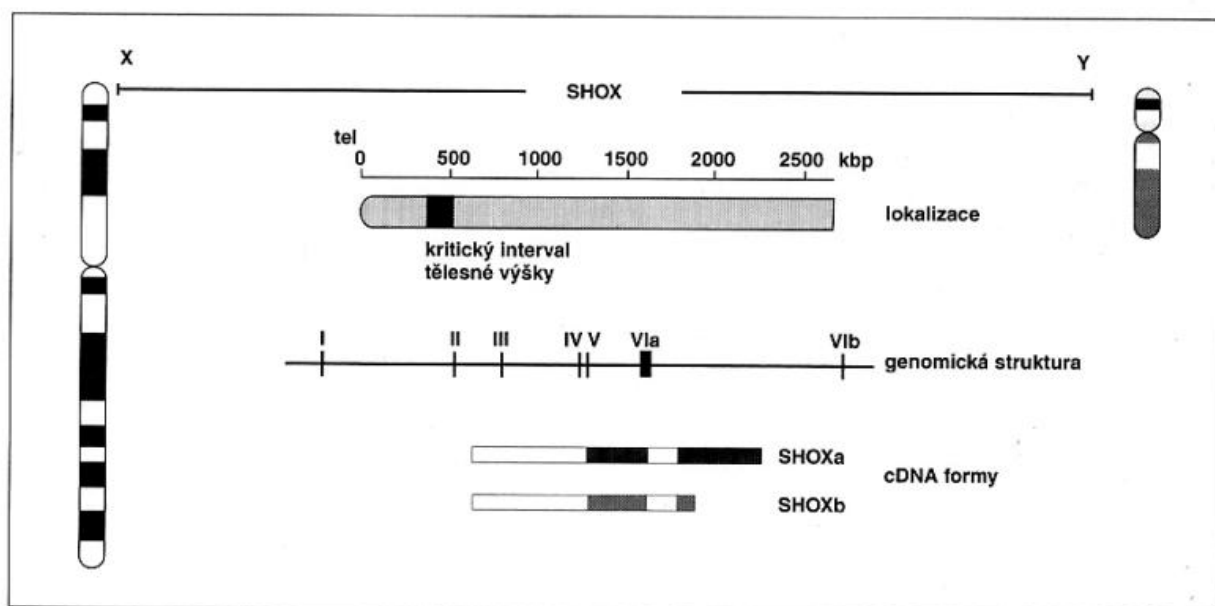
Ne u všech výše zmiňovaných klinických projevů Turnerova syndromu je patogeneze zcela objasněna. Níže jsou uvedeny příčiny některých ze základních klinických projevů tohoto syndromu, u nichž patogeneze z velké míry objasněná je.

1.7.1 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 - obr. 15) 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) též známý jako PHOG (Pseudoautosomal Homeobox Containing Osteogenic Gene). Jedná se o homeoboxový gen lokalizovaný v PAR 1 regionu, uplatňující se během ontogenetického vývoje lidského jedince.

Díky alternativnímu sestřihu tvoří gen 2 typy zralé mRNA o délce 1870 nukleotidů (SHOXa – exprese v kosterním svalu, placentě, pankreatu, srdci a ve fibroblastech kostní dřeně) a 1349 nukleotidů (SHOXb – exprese ve fetální ledvině, kosterním svalstvu a zejména dřevných fibroblastech). Nejvýznamnější je úloha SHOX genu při vývoji skeletu a to zejména středních a distálních úseků horních i dolních končetin – tedy především oblasti předloktí a bérců. Díky absenci jedné kopie SHOX genu je vývoj skeletu u pacientek s Turnerovým syndromem do jisté míry narušen (nelze na něj však svádět celou patogenezi poruch růstu a skeletu) [20, 24, 39, 45].



Obrázek 17 Schematické znázornění SHOX genu a jeho lokalizace v PAR1 na chromozomu X a Y [27]

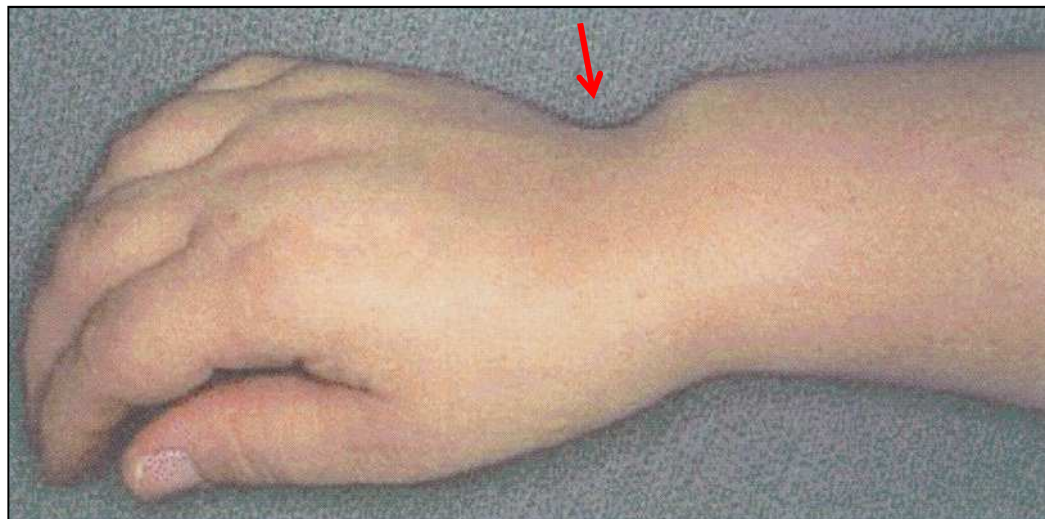
Kostní odchylky dále zahrnují projevy jako cubiti valgi, genua vara, Madelungova deformita předloktí (*obr. 19*), zkrácení metakarpálních kůstek, odlišný tvar horní a dolní čelisti a anomálie zvukových kůstek a zevního zvukovodu. Abnormální sluchové kůstky mohou způsobovat nedoslýchavost převodního typu. Díky neobvyklému tvaru zadní části baze lebni, 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 inzulinu (IGF-I). Nedostatek ovariální steroidogeneze také snad nemá na výslednou výšku velký vliv, ačkoliv dříve tuto „výhradně estrogení“ 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. Účinek léčby není takový jako například u deficitu růstového hormonu (to proto, že problém není ve snížené hladině růstového hormonu), ovšem často může znamenat alespoň psychologický přínos.

Je třeba zde zmínit také inzulinorezistenci, která se podle starších studií vyskytuje u značného množství pacientek s Turnerovým syndromem, často již v dětském věku [44, 45]. Toto však prokazatelně nesouvisí s terapií růstovým hormonem (růstový hormon zvyšuje plazmatickou hladinu glukózy), protože nedávné studie prokázaly, že pacientky dokážou na zvýšenou hladinu glukózy dobře reagovat zvýšením produkce inzulínu, který pokrývá i případnou rezistenci. Dřívější studie o tom, že u pacientek s Turnerovým syndromem se postupem času často vyvíjí diabetes mellitus II. typu, hypertenze nebo hyperlipidémie, byly některými novějšími studiemi [4, 11, 17, 22, 29, 41] zmírněny, uvažuje se i o vlivech spojených se získanou obezitou (vliv psychiky, izolace, nedostatek pohybu).



Obrázek 18 Typické valgózní postavení loktů (cubiti valgi) u desetileté dívky s Turnerovým syndromem (též výrazná krční pterygia) [26]



Obrázek 19 Abnormální tvar předloktí, který je způsobený Madelungovou deformitou (patologické zakřivení a zkrácení radia s dorzální subluxací distální části ulny) [45]

1.7.2 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 strukturálních aberací a mozaikových forem může být postižení ovarií jen malé nebo nastupuje později. Které geny jsou za vývojovou chybu zodpovědné, stále není zcela jasné.

V případě čisté monozomie chromozomu X (a u buněčných linií s karyotypem 45, X v případě mozaikové formy) je pak třeba počítat ještě s jedním faktorem, který gonadální dysgenezi zhoršuje a urychluje, a tím je nespecifický chromozomální efekt, neboť buňky s nepárovým pohlavním chromozomem nemohou vstoupit do meiózy, což vede k atrézii oocytů. Gonadální dysgeneze vede k 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 fertillní. Morfologický obraz ovarií je závislý na karyotypu. Děloha zůstává dlouho málo vyvinutá, je tzv. infantilního typu. Právě primární

amenhorhea a nedostatečný vývoj sekundárních pohlavních znaků jsou spolu s malým vzrůstem nejčastější důvody, které dovedou pacientky s Turnerovým syndromem k lékaři.

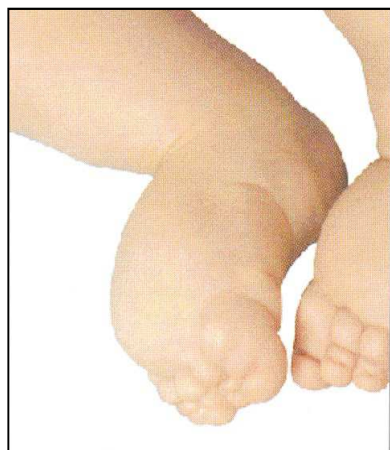
Dnes existuje možnost substituční hormonální terapie, která má za úkol zlepšit vývoj sekundárních pohlavních znaků a (v závislosti na závažnosti postižení ovarií) pokusit se zajistit pravidelný menstruační cyklus, případně i ovulaci. Jisté zlepšení se dá očekávat i u osteoporózy, která však u pacientek s Turnerovým syndromem není primárním důsledkem nedostatku estrogenů. Je třeba zhodnotit biologický věk pacientky (ten bývá opožděn) před podáním substituční léčby estrogeny, které způsobí uzávěr epifyzárních štěrbin a znemožní další růst. Prvních 21-23 dnů cyklu se podává estrogen, dalších 10-14 dní se přidává i gestagen; následujících 5 dní se ponechává bez medikace a mělo by se dostavit menstruační krvácení.

Moderní medicína již umí částečně řešit 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. Těhotenství takovéto pacientky je třeba podpořit příslušnou hormonální léčbou a po celou dobu těhotenství na něj pohlížet jako na vysoce rizikové.

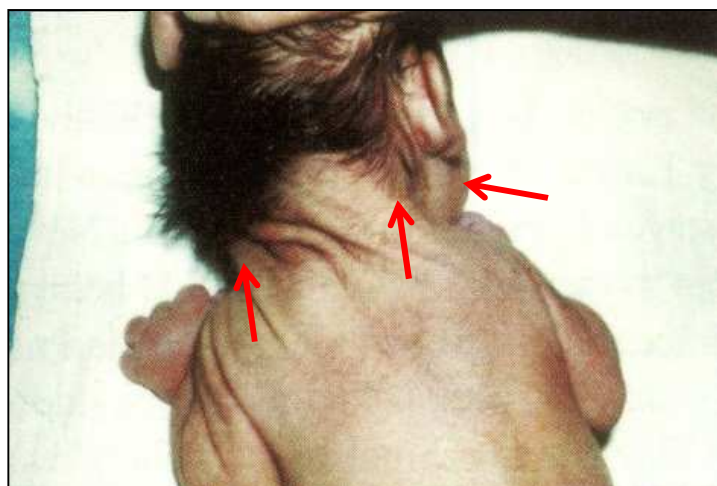
1.7.3 Lymfatický systém

Abnormální vývoj lymfatického systému a porucha jeho komunikace s cévním řečištěm je jedním z patogenetických mechanismů, 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, které postihují horní část hrudníku, krk, nárty (*obr. 20*) a další struktury. 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 (*obr. 21, 22*). I postranní kožní řasy – pterygia (*pterygium colli*), charakteristické pro Turnerův syndrom, vznikají na tomto podkladě. Rovněž patogeneze typických kardiovaskulárních anomálií (koarktace aorty, arteriální aneuryzma, abnormality levého srdce) je spojována s poruchou lymfatické drenáže v prenatálním věku.

Existují i domněnky, že i defekty močového ústrojí (např. podkovovitá ledvina) vznikají na podkladě blokované lymfatické drenáže.



Obrázek 20 Lymfedémy nártů u 3měsíčního kojence s Turnerovým syndromem [45]



Obrázek 21 Detail krku novorozence s nízkou vlasovou hranicí, pterygii colli a nízkou nasedajícími ušními boltci [26]



Obrázek 22 Miskovitý tvar nehtů u dívky s Turnerovým syndromem [26]. Nehty často zarůstají a mohou vést již u kojence k opakovaným panaritiím a flegmónám charakteru erysipelu. U některých dívek mohou být prvním nápadným příznakem Turnerova syndromu [27]

1.7.4 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. Hodnoty IQ jsou u pacientek s Turnerovým syndromem téměř shodné jako v běžné populaci. Poněkud snížené však mohou být hodnoty neverbálního – percepčního IQ (PIQ). Pacientky s Turnerovým syndromem mohou mít problémy s krátkodobou pamětí, koncentrací a mohou být nerozhodné při plnění jednoduchých úloh. V etiologii neurokognitivních a psychosociálních poruch u Turnerova syndromu se zřejmě uplatňuje fenomén genomického imprintingu. Ačkoliv nebyly zatím identifikovány konkrétní geny, ukazuje se, že není tak docela jedno jestli X chromozom (u karyotypu 45, X) je maternálního nebo paternálního původu. Zúčastněné geny zřejmě nemají homologní kopii na chromozomu Y, přesto nepodléhají lyonizaci a pravděpodobně hrají roli v sexuální dimorfismu některých psychických projevů. Výsledky dosavadních studií ukazují, že pacientky se zachovalým maternálním X chromozomem mají větší sklon k neurokognitivním

poruchám a mají spíše problémy se sociální adaptací. Naopak pacientky s paternálním X chromozomem mají horší vizuální paměť.

Vzhledem k určité fyzické odlišnosti pacientek s Turnerovým syndromem je třeba očekávat psychologické komplikace i z tohoto důvodu (hlavně v kritickém období dospívání). Při včasné diagnóze Turnerova syndromu lze mnoho příznaků a obtíží dívek léčebně ovlivnit. Týká se to zejména včasného zahájení léčby růstovým hormonem, odhalení a léčby případné srdeční vady, či preventivního sledování specialisty (oftalmolog, otorhinolaryngolog, dermatolog). V neposlední řadě v prepubertálním období je nutno zahájit substituční hormonální léčbu estrogeny jako přípravu na otěhotnění metodou asistované reprodukce.

Příznak	Frekvence (%)
Růst: <ul style="list-style-type: none"> - intrauterinní růstová retardace - růstové opoždění v dětství - malá finální tělesná výška 	98 - 100
Gonády: <ul style="list-style-type: none"> - gonadální dysgeneze 	95 - 98
Krk: <ul style="list-style-type: none"> - pterygia colli - krátký krk s nízkou vlasovou hranicí 	80
Hrudník: <ul style="list-style-type: none"> - rozložitý s větší vzdáleností hyponastických bradavek 	75
Kůže, podkoží a kožní adnexa: <ul style="list-style-type: none"> - lymfedémy - pigmentové névy - hypertrichóza - miskovité nehty 	60 - 79
Uši: <ul style="list-style-type: none"> - deformované boltce - chronický zánět středouší - nedoslýchavost 	40 - 59
Oči: <ul style="list-style-type: none"> - ptóza víček - epikantus - strabismus, myopie 	20 - 39
Skelet: <ul style="list-style-type: none"> - cubiti valgi - zkrácené metakarpy a metatarsy - osteoporóza, skolióza - hypoplastická dolní čelist - vadná zubní sklovina 	40 - 59
Srdce a velké cévy: <ul style="list-style-type: none"> - koarktace aorty - bikuspidální aortální chlopeč - aneurysma aorty 	23 - 26
Ledviny: <ul style="list-style-type: none"> - podkovovitá ledvina - dystopie ledviny - abnormality renálních cév 	40 - 59
Autoimunní choroby: <ul style="list-style-type: none"> - Hushimotova thyreoiditida - celiakie - nespecifické střevní záněty, vitiligo 	35 – 60 8 – 10 2 - 4
Porucha glukózové tolerance	38 (dospělé ženy)

Tabulka 4 Klinické příznaky a jejich frekvence u dívek s Turnerovým syndromem [45]

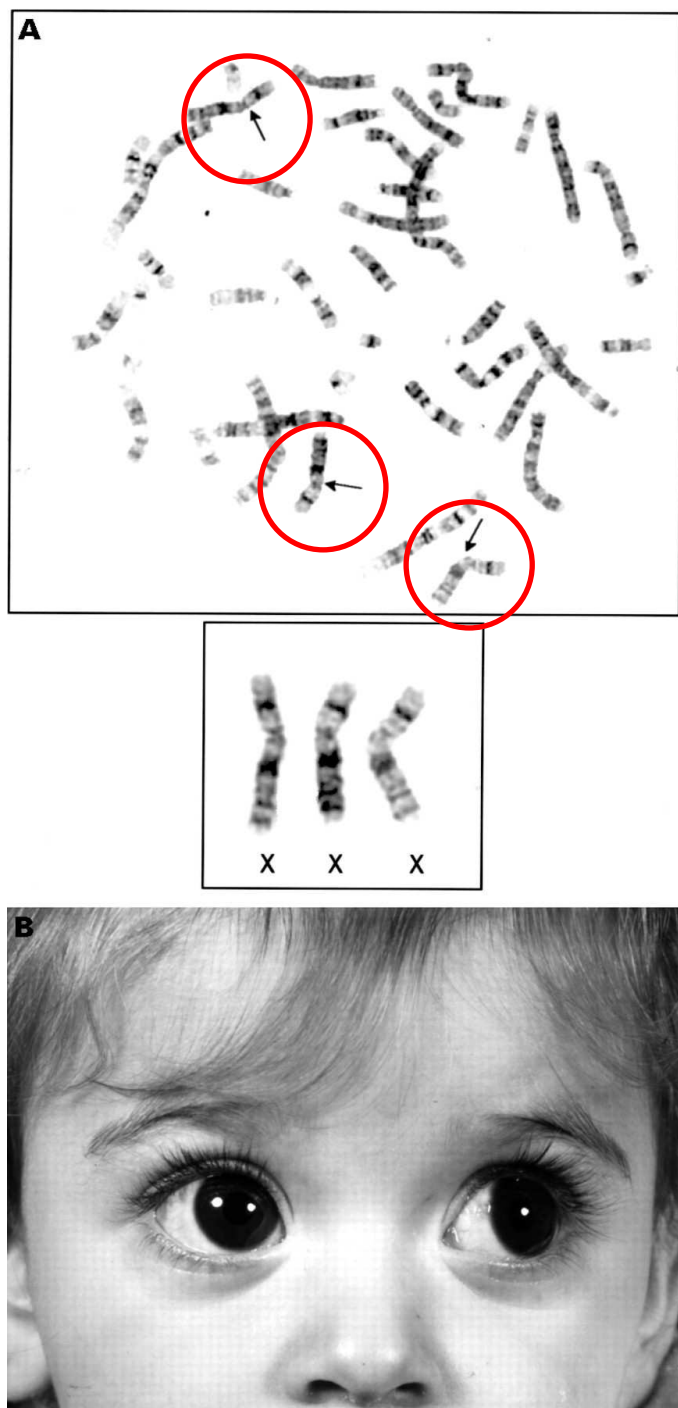
1.8 Oční příznaky u Turnerova syndromu

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, congenital webbed 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].



Obrázek 23

A - Pacientka s chromozomální mozaikou (karyotyp 45, X/ 47, XXX)

B - S oboustrannou megalokorneou (průměr rohovek 14,5 a 14,25 mm) při kongenitálním glaukomu [28]

1.9 Výskyt pacientek s TS v České republice

Turnerův syndrom se vyskytuje u jedné z 2000 až 2500 dívek a žen. V České republice se tedy každoročně narodí v průměru 20 až 25 těchto děvčátek. Celkem u nás žije v současné době více než 2000 dívek a žen s Turnerovým syndromem. Pro ilustraci poměrně vysoké četnosti tohoto syndromu lze uvést, že ve městě s 50 000 obyvateli žije asi 10 dívek a žen, které mají Turnerův syndrom [17].

Vzhledem k různorodým zdravotním problémům, které tyto dívky mají, vyhledávají lékaře v průměru častěji než ostatní. Téměř každý lékař se tedy během své praxe s pacientkou s Turnerovým syndromem setká. Výjimku netvoří ani oftalmologové.



Obrázek 24 Dívka z našeho souboru (karyotyp 45, X) s typickou faciální stigmatizací (klenuté patro, pigmentové névy v obličejí, brýle - pro korekci refrakční vady, která se u těchto pacientek vyskytuje velmi často) a naznačeným pterygiem colli

2 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.

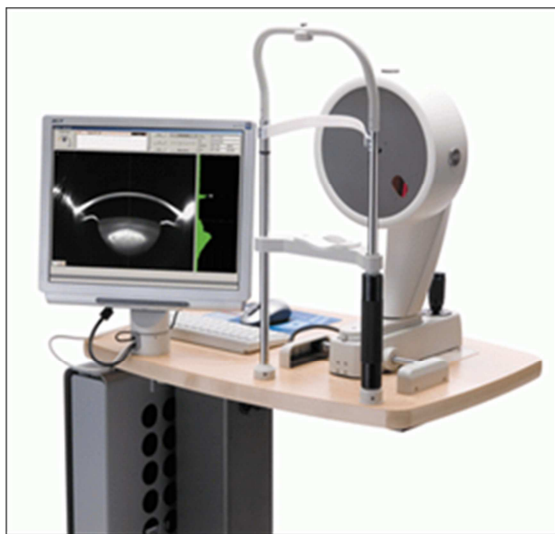
Současně také cílem práce bylo shrnutí klinických obtíží u tohoto poměrně častého syndromu, jejich příčiny a nynější možnosti léčby. Dále pak návrh komplexního přístupu a systematického sledování pacientek z pohledu oftalmologa. Zejména pak se zaměřením na včasnou diagnostiku očních vad, jejichž pozdní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

3 Soubor pacientů a metodika

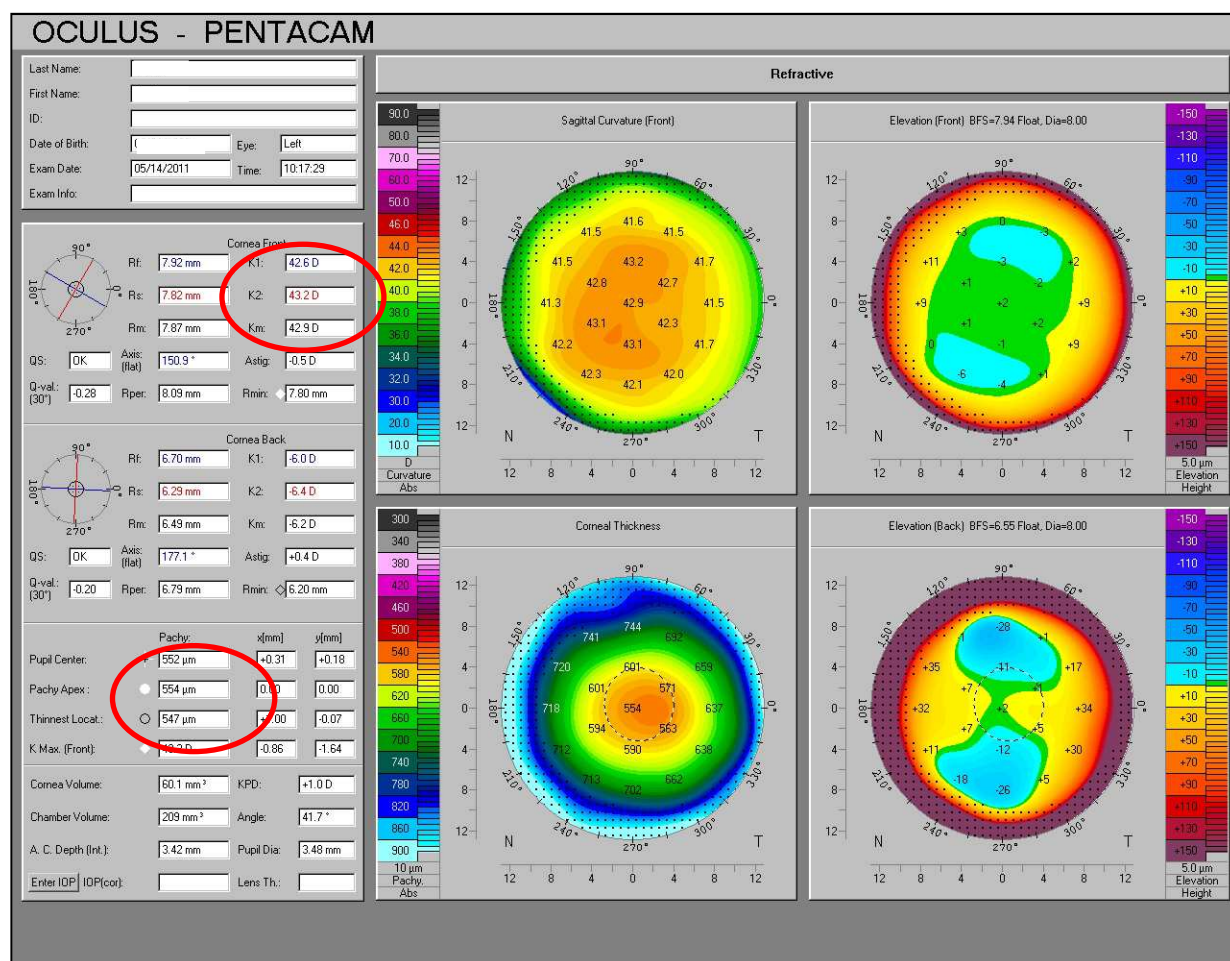
Opakovaně jsme na Klinice dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a poté na Oční klinice FNKV vyšetřili 81 dívek a žen s Turnerovým syndromem. Jejich věk se pohyboval v rozmezí 5 až 23 let. Chromozomální vyšetření k určení karyotypu bylo provedeno v Ústavu biologie a lékařské genetiky FN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

Při očním vyšetření jsme zaznamenali vizus do dálky (pomocí Snellenových optotypů) a do blízka (pomocí Jaegerových tabulek) 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 úchyly strabismu hranolovými skly a na troposkopu, provedli jsme vyšetření motility okohybných svalů ve všech pohledových směrech včetně vyšetření funkce zvedáče horního víčka. Zjišťovali jsme binokulární funkce na stereoskopu a pomocí Randot stereotestu.

Vyšetřili jsme přední segment na šterbinové lampě, fundus v arteficiální mydriáze přímým oftalmoskopem. U pacientek s vyšším astigmatismem jsme prováděli topografické vyšetření rohovky. Použili jsme Pentacam (firmy Oculus), což je přístroj, který pracuje na principu Scheimpflugovy kamery, kromě jiného nám dává možnost zaznamenat topografii přední i zadní plochy rohovky i provedení celoplošné pachymetrie. 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 je bezkontaktní, rychlé a bezbolestné, zvládnou ho i děti, které alespoň minimálně spolupracují.



Obrázek 25 Pentacam



Obrázek 26 Rohovková mapa s pravidelným zakřivením přední i zadní plochy rohovky. Horní kroužek označuje keratometrii v nejplošším (K1) a nejstrmějším (K2) meridiánu a průměrnou keratometrii (Km). Dolní kroužek označuje rohovkovou pachymetrii - tloušťku rohovky v mikrometrech měřenou ve třech místech rohovky: 1. v oblasti zornice (pupil Center), 2. v apexu rohovky (Pachy Apex) a 3. v nejtenčím místě rohovky (Thinnest Locat.)

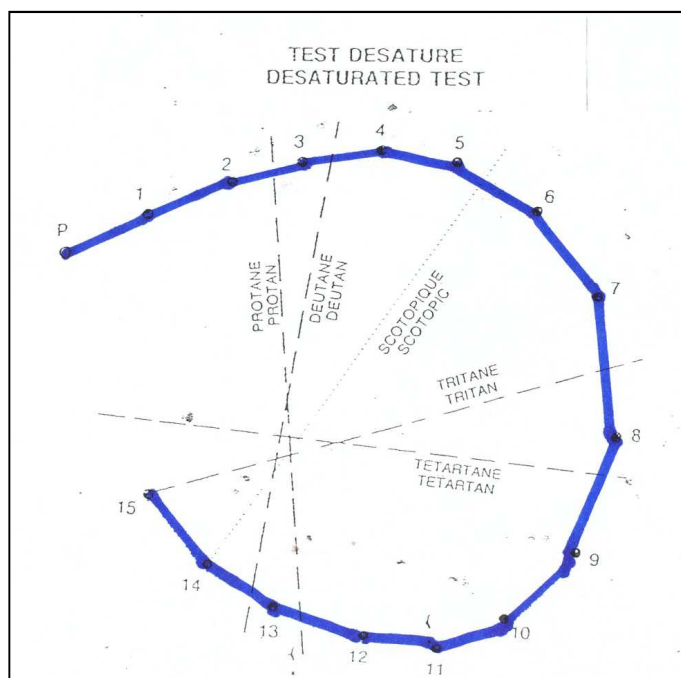
Vyšetření barvocitu jsme prováděli pomocí Lanthonyho desaturovaného 15 odstínového (15 Hue) testu podle Farnswortha (obr. 27). 15 Hue test je rychlý a senzitivní test k vyšetření barvocitu a případné verifikaci jak vrozených, tak i získaných poruch barvocitu [15]. Panelový test se skládá ze šestnácti barevných terčků. Patnáct terčků můžeme vyjmout a první- referenční terčků v liště zůstává na pevně. Vyšetření je třeba provádět za přesně stanovených světelných podmínek (osvětlení o intenzitě nejméně 500 lx).

Nejprve vyšetřovanému ukážeme správně složené barevné spektrum terčků, které jsou uloženy v liště. Pak terčiky vyjmeme a zamícháme. V liště zůstane pouze první – referenční terčků,

dle kterého pak vyšetřovaný zařazuje terčíky další tak, aby opět vytvořil barevné spektrum podle odstínů, které v sebe přecházejí. Na rubové straně terčků jsou čísla správného pořadí barev. Výsledky pak zanášíme do grafu. V případě nesprávného pořadí terčků můžeme z grafu (*graf 1*) odečíst případnou poruchu barvocitu podle toho, zda nesprávné pořadí barev ukáže úsečku, která je rovnoběžná s přímkou - osou určující danou poruchu barvocitu (protanová, deutanová, tritanová či tetartanová osa).



Obrázek 27 Lanthonyho desaturovaný 15-Hue test podle Farnswortha (nahore správné uložení terčků dle spektra, dole rubová strana s čísly správného pořadí terčků)



Graf 1 Záznam grafu u pacienta, který má správný barvocit

Tabulka 5 Přehled věku, karyotypu a jednotlivých očních vad u našich 81 pacientek (x- výskyt dané oční vady u konkrétní pacientky;¹) - M chromozomální mozaika; ²) - N barvocit vzhledem k věku či horší spolupráci nevyšetřen)

Poznámka: pokračování tabulky na str. 46 a str. 47

Pořadí	Věk	Karyotyp ¹	Ptóza	Epikanty	Strabismus	Amblyopie	Hyperopie	Myopie	Porucha barvocitu ²
1	15	45, X							
2	20	45, X	x	x					
3	18	45, X			x	x		x	
4	20	M						x	x
5	20	45, X		x					
6	14	M							
7	15	M			x	x			
8	8	45, X		x		x	x		N
9	18	M						x	
10	8	M		x			x		N
11	12	45, X			x				N
12	11	45, X	x				x		N

Pořadí	Věk	Karyotyp 1	Ptóza	Epikanty	Strabismus	Amblyopie	Hyperopie	Myopie	Porucha barvocitu 2
13	9	45, X		x					N
14	13	M					x		
15	18	45, X		x					
16	15	M							
17	13	M							
18	18	M						x	
19	18	M						x	x
20	15	M							
21	15	45, X		x					x
22	11	M			x	x	x		N
23	17	45, X		x					
24	11	45, X							N
25	10	M							N
26	12	45, X			x	x	x		N
27	17	45, X		x				x	
28	19	45, X						x	
29	12	45, X							N
30	20	45, X					x		
31	23	45, X							x
32	13	M	x						
33	12	M					x		
34	18	45, X						x	
35	18	45, X						x	
36	17	45, X						x	
37	13	M							x
38	16	45, X							
39	23	45, X						x	
40	22	45, X							
41	13	45, X					x		N
42	18	45, X						x	
43	12	M		x					
44	17	M							
45	22	45, X							
46	10	45, X							N
47	5	M		x	x	x	x		N
48	11	45, X					x		N
49	13	M						x	
50	9	M							N

Pořadí	Věk	Karyotyp 1	Ptóza	Epikanty	Strabismus	Amblyopie	Hyperopie	Myopie	Porucha barvocítu 2
51	12	M							
52	12	M						x	
53	18	45, X		x					
54	14	M						x	x
55	14	45, X					x		N
56	18	45, X							x
57	5	M		x			x		N
58	13	M							x
59	17	M						x	
60	11	M							
61	11	45, X			x	x	x		N
62	12	M							
63	8	M		x					N
64	6	45, X					x		N
65	7	45, X					x		N
66	9	M							N
67	6	M							N
68	11	45, X					x		N
69	17	M						x	
70	14	M						x	x
71	19	45, X						x	
72	15	45, X							
73	17	45, X					x		
74	14	M		x					
75	13	M			x	x	x		
76	15	45, X						x	x
77	18	M						x	
78	16	M						x	
79	16	45, X							
80	16	M	x	x					
81	19	45, X						x	
Celkem (45,X/M)			4(2/2)	16(9/7)	8(4/4)	10(5/5)	23(11/12)	19(12/7)	10(4/6)

4 Výsledky

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 velké, což odpovídalo i poměru zastoupení jednotlivých karyotypů u dívek s Turnerovým syndromem v populaci.

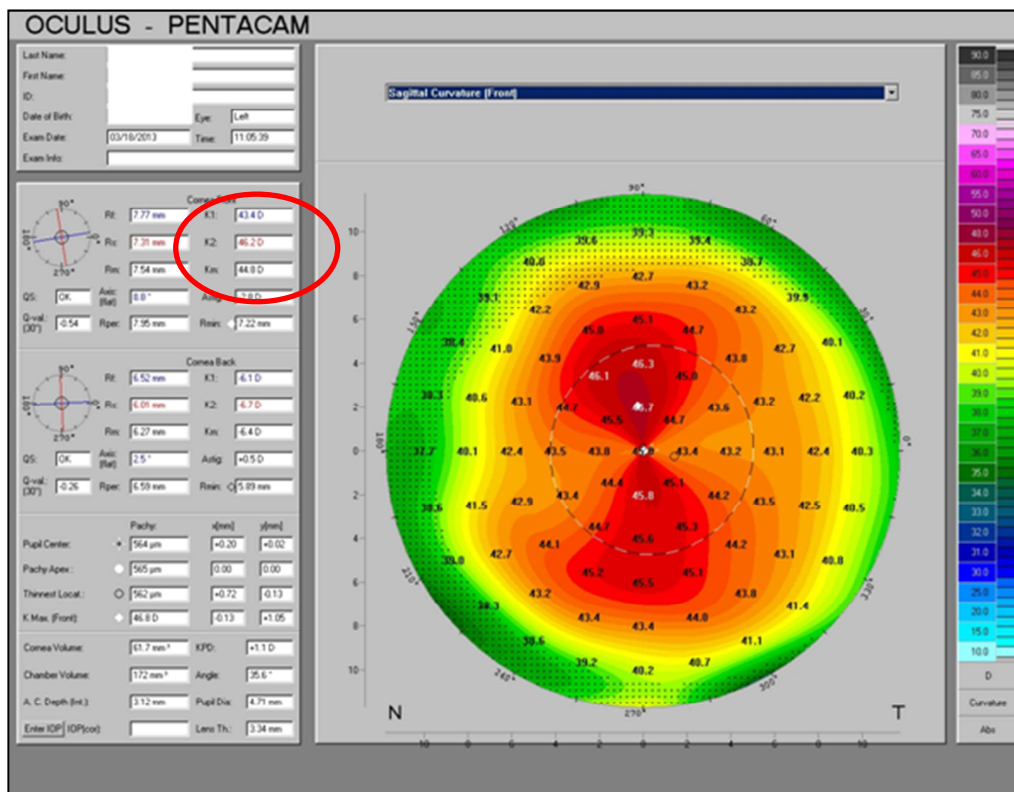
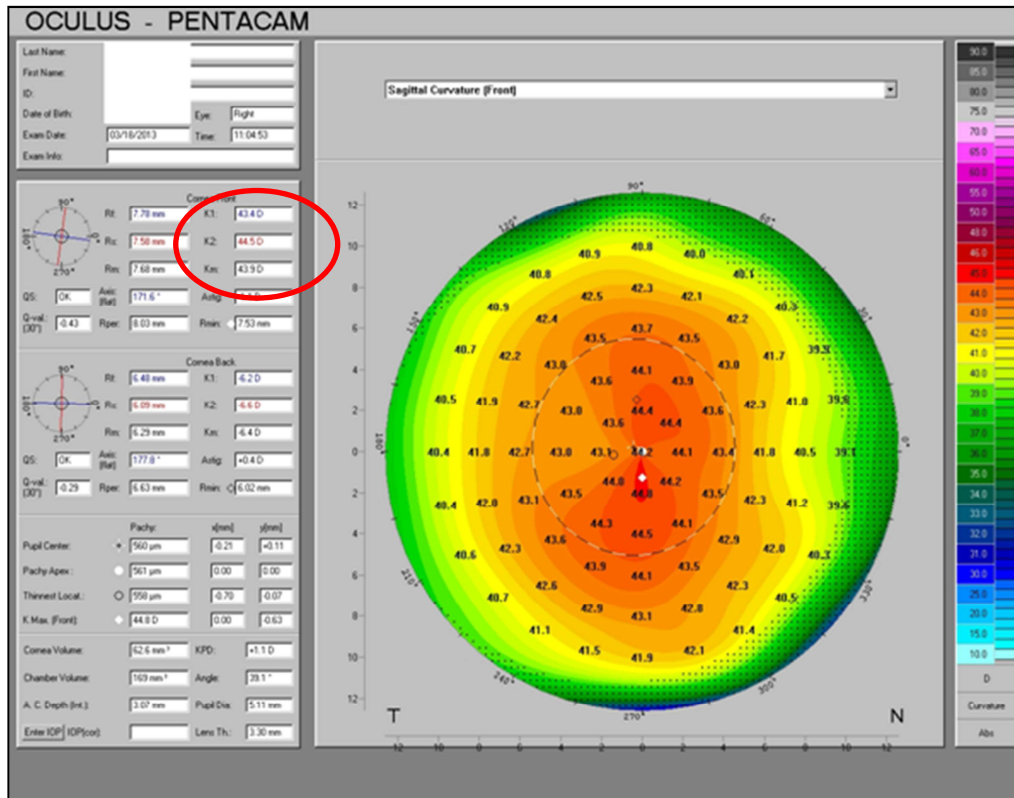
Refrakční vady

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. U dívek s vyšším astigmatismem (ten ale nikdy nepřesáhl 3 cylindrické dioptrie (Dcyl) jsme prováděli rohovkovou mapu k určení charakteru astigmatismu (*obr. 28-32*). Vždy se jednalo o pravidelný astigmatismus, u žádné z dívek jsme neprokázali nepravidelnou změnu v zakřivení i tloušťce rohovky ve smyslu keratokonu.

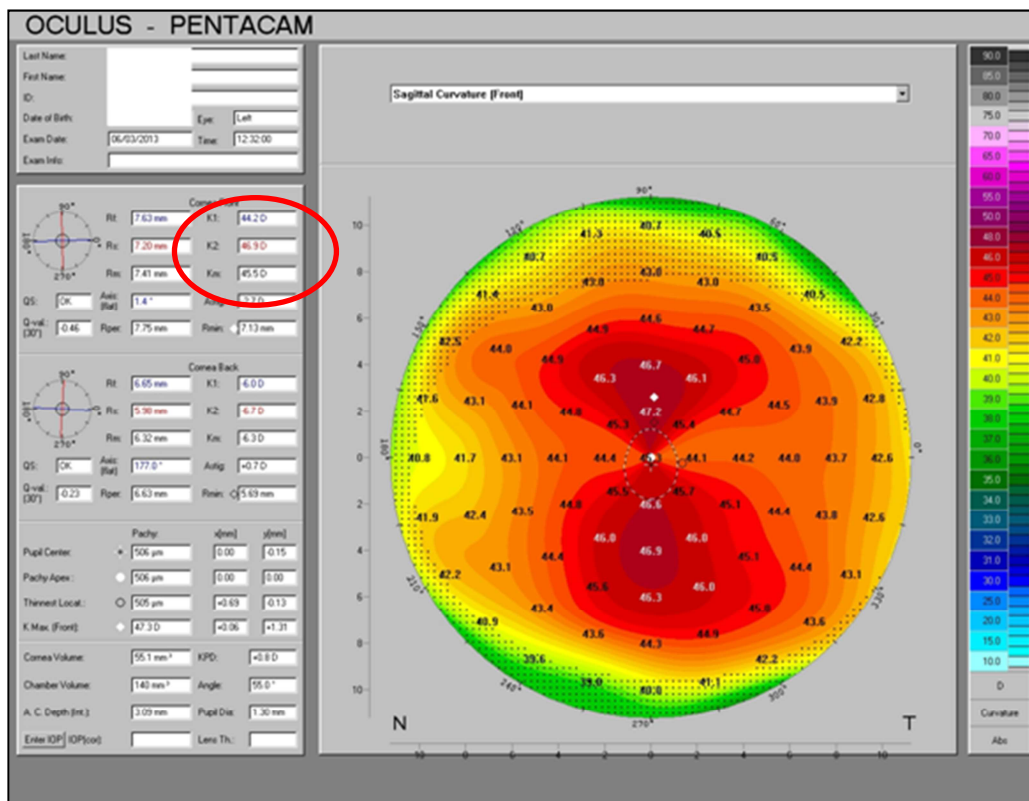
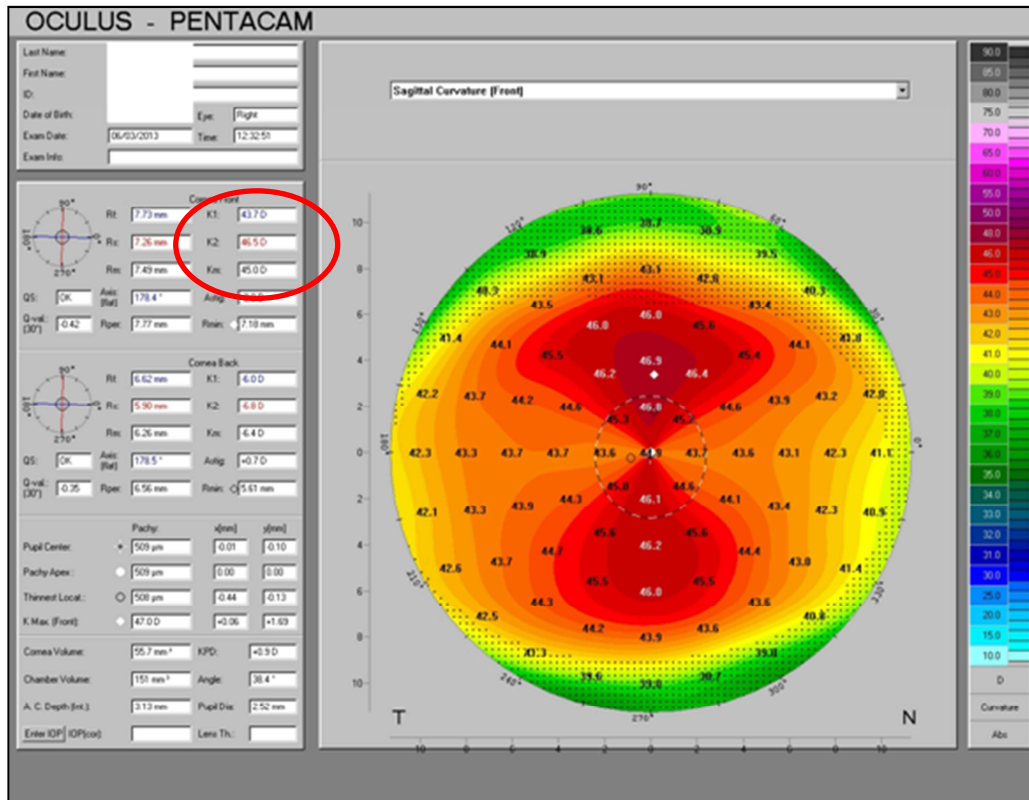
Brylovou korekcí bylo korigováno 38 ze 42 pacientek s refrakční vadou (90 %). Porovnáním refrakční vady podle karyotypu (*tab. 6*) jsme zjistili častější zastoupení hypermetropie u karyotypu 45, X. Naopak tomu bylo u chromozomální mozaiky, kde byla výrazněji zastoupena myopie.

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

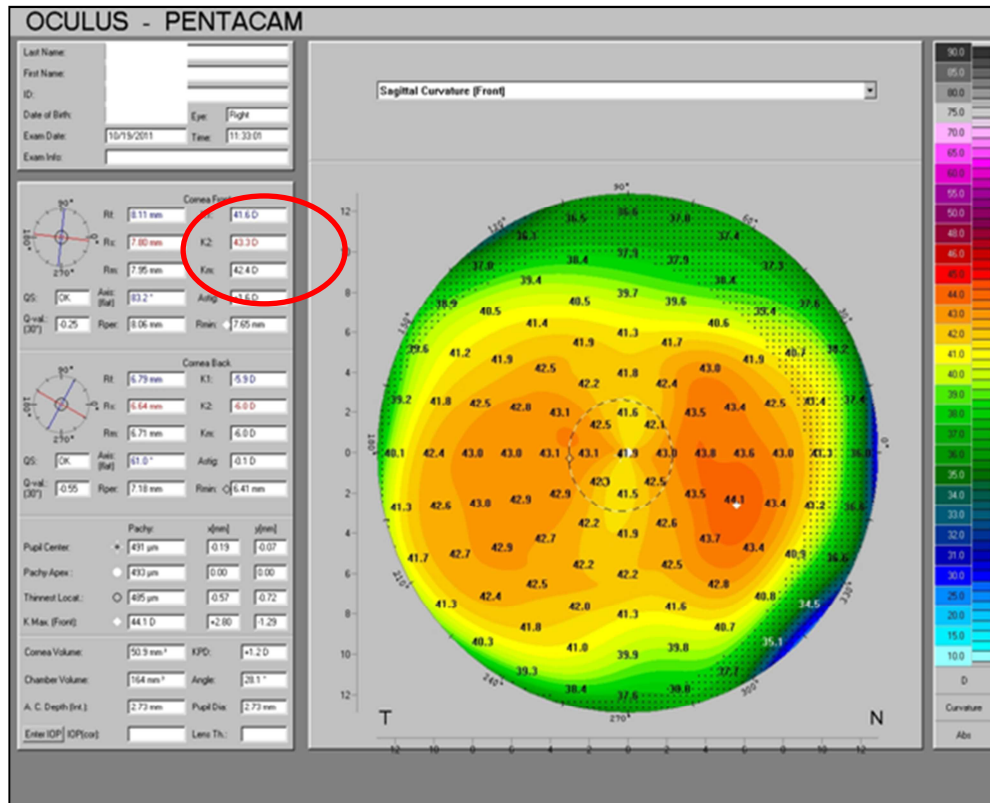
Tabulka 6 Vztah refrakční vady v procentuálním zastoupení ke karyotypu



Obrázek 28, 29 Znárodnění přední plochy rohovky obou očí u pacientky s myopickým astigmatismem (karyotyp 45, X). Kroužek označuje K1, K2 a průměrnou keratometrii (Km)



Obrázek 30, 31 Jiná pacientka s myopickým astigmatismem (karyotyp 45,X/46 XrX), opět kroužkem vyznačena K1, K2 a Km



Obrázek 32 Rohovková mapa jednoho oka u dívky s hypermetropickým astigmatismem (karyotyp 45, X), kroužkem označena keratometrie (K1, K2, Km)

Strabismus

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 nasazením odpovídající brýlové korekce po zjištění cykloplegické refrakce. U 5 pacientek se postavení očí i prostorové funkce po této terapii upravily. U jedné pacientky jsme pak přistoupili k chirurgickému řešení pro přetrvávající jednostranný konvergentní strabismus velikosti + 8 stupňů s hypermetropickou korekcí. Provedli jsme oslabení vnitřního přímého svalu metodou dózovatelné elongace dle Gonin-Hollwicha. U dvou pacientek s exotropií jsme volili konzervativní postup léčby.

Zejména bylo nutné u pacientek, u kterých strabismus provázela jednostranná amblyopie, bez odkladu zahájit pleoptickou léčbu.

Výskyt strabismu byl stejný jak u karyotypu 45, X (4 pacientky), tak u chromozomální mozaiky (tab. 7).

Amblyopie

Na 10 očích jsme našli amblyopii, a to v 8 případech anisometropickou, 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 (Dcyl)).

Nález amblyopie byl stejný jak u karyotypu 45, X (5 pacientek), tak u chromozomální mozaiky (tab. 7).

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 7 Procentuální zastoupení strabismu a amblyopie v závislosti na typu chromozomální poruchy



Obrázek 33 Desetiletá dívka z našeho souboru s naznačeným pterygiem colli, pigmentovým névem na levé tváři a pravostranným konvergentním strabismem a s ním spojenou amblyopií (karyotyp 45, X)

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 (*obr. 35*). Funkce zvedače horního víčka u této pacientky byla menší než 4 mm, proto jsme jako operační řešení volili metodiku fronto - tarzálního závěsu podle Foxe. Tuto operaci provádíme metodou trojitého trianglu pomocí hluboko zmražené lidské fascia lata, která se fixuje do čelního svalu. Frontální sval pak částečně zastupuje činnost málo funkčního levátoru. Operace byla u pacientky provedena na obou očích současně. Výsledek operace je uspokojivý (*obr. 36*). Ostatní tři dívky jsou nadále ve sledování (na následujícím obrázku je jedna z nich – *obr. 34*).



Obrázek 34 *Pacientka s oboustrannou semiptózou (karyotyp 45, X/46, XX), která lehce přesahuje hornímu okraj zornice, nepůsobí problém funkční, nýbrž pouze kosmetický. Pacientku sledujeme*



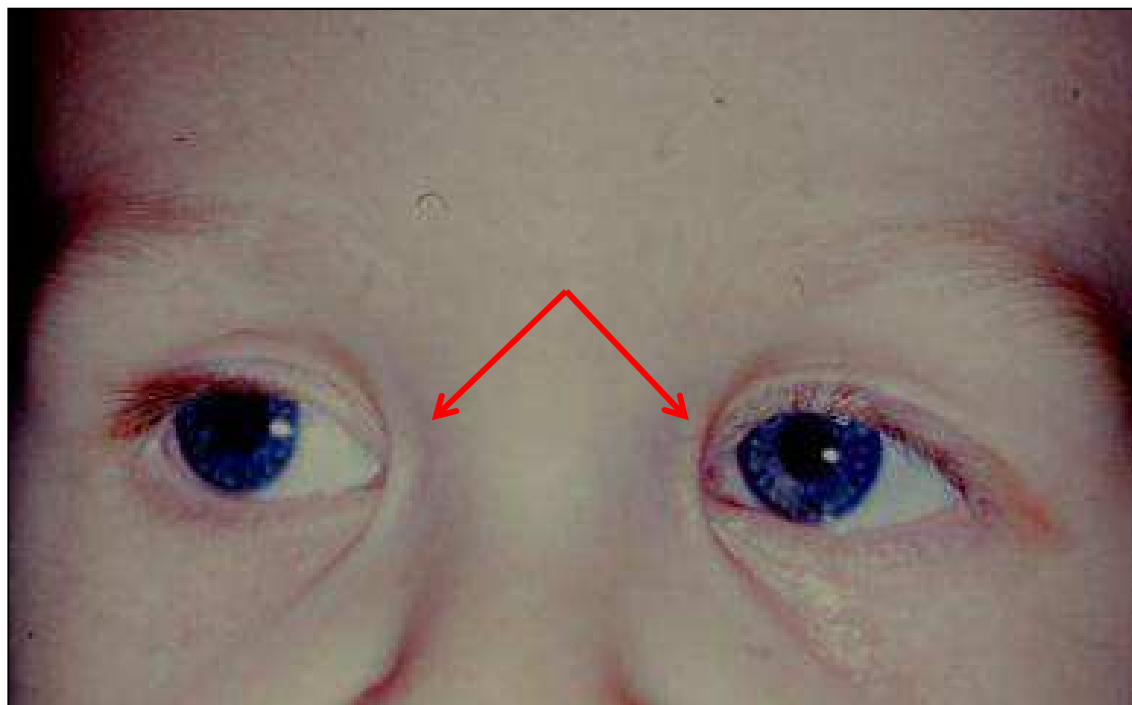
Obrázek 35 Osmiletá pacientka s TS s výraznými epikanty a oboustrannou ptózou, ptóza přesahovala horní polovinu zornice, proto byla pacientka operována (karyotyp 45, X)



Obrázek 36 Tatáž pacientka, 1 rok po operaci ptózy. Pro výrazně omezenou funkci zvedáče horního víčka byla provedena operace pomocí fronto - tarzálního závěsu dle Foxe, kde funkci zvedání horních víček převádíme pomocí fascie na čelní sval. Na fotografii naznačuje zvednutí horních víček při maximálním zapojení čelního svalu

Epikantus

Vertikální kožní řasu překrývající vnitřní koutek neboli epikantus jsme zjistili u 16 dívek (20 %). 9 děvčat mělo karyotyp 45, X (*obr. 37*) a zbylých 7 dívek chromozomální mozaiku.



Obrázek 37 Dívka s palpebrálními epikanty z našeho souboru (karyotyp 45, X)

Poruchy barvocitu

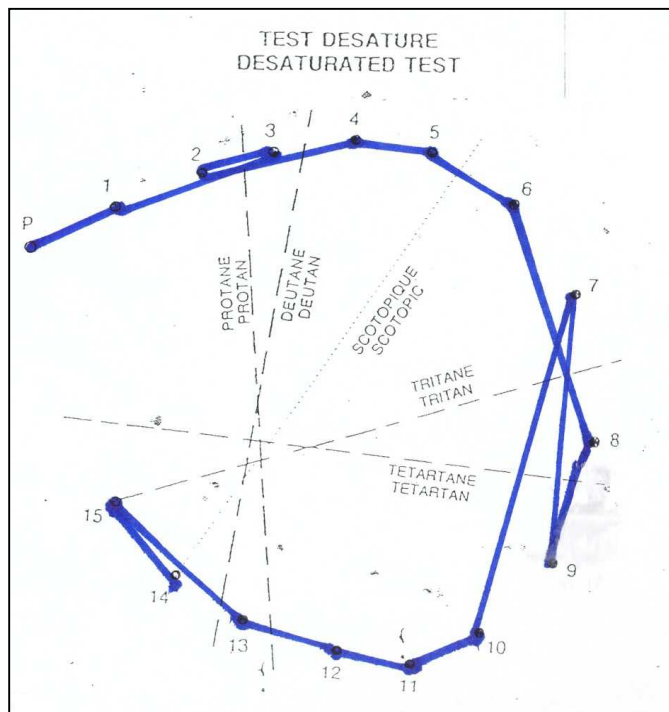
Vyšetření barvocitu pomocí Lanthonyho desaturovaného 15 odstínového (15 Hue) testu podle Farnswortha je rychlé, senzitivní, relativně nenáročné. Dle výrobce ho lze ale hodnotit až u pacientů starších 12 let. Proto jsme pomocí tohoto testu vyšetřili pouze 57 (70 %) dívek našeho souboru. U 47 z nich (83 %) 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. 8*) 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 %)

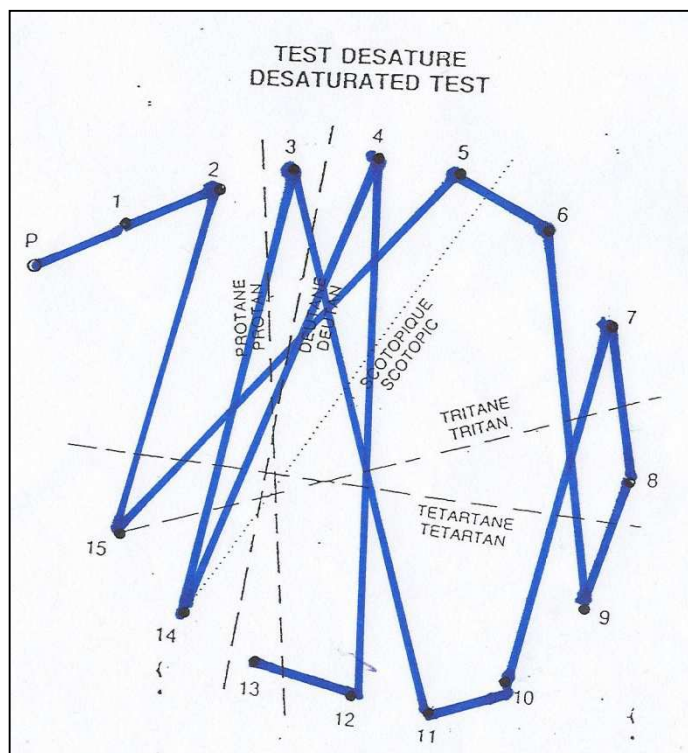
Tabulka 8 Rozložení poruch barvocitu v závislosti na typu chromozomální vady

..

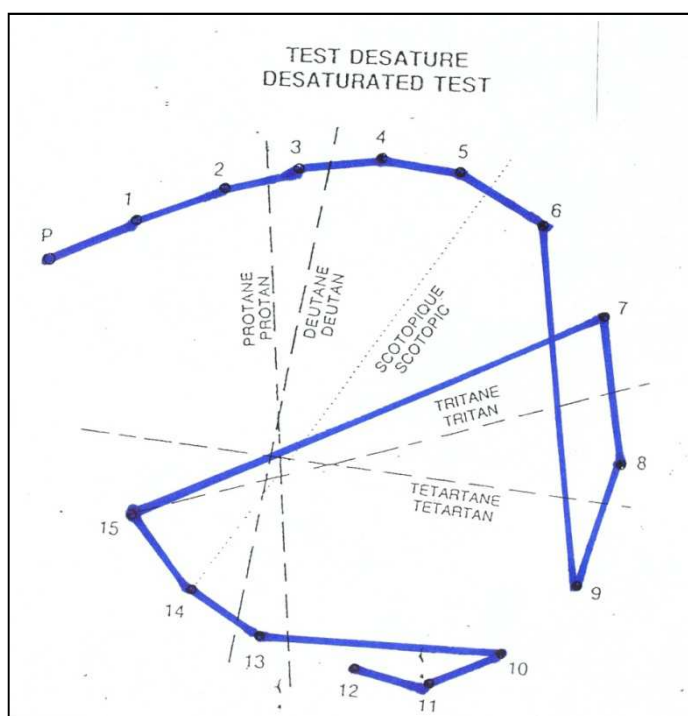
Níže uvedené 4 grafy ukazují příklady poruch barvocitu u pacientek z našeho souboru. Chybné pořadí terčůků zanášíme do grafu. Nesprávné pořadí terčůků pak spojujeme mezi sebou. Tím vytváříme úsečky, které srovnáváme s předem naznačenými osami poruch barvocitu. Rovnoběžky pak určují konkrétní poruchu barvocitu.



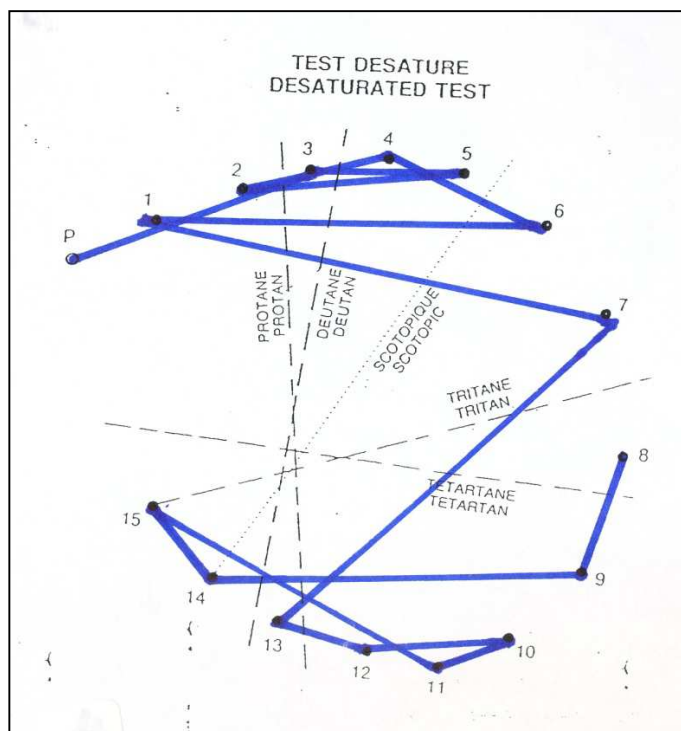
Graf 2 Porucha barvocitu o oblasti zeleného spektra (deuteranie) u 15leté dívky s TS (karyotyp 45, X)



Graf 3 Výraznější porucha barvocitu v oblasti červeno-zeleného spektra (protanie a deuteranie), typická právě pro Turnerův syndrom, u 13leté pacientky našeho souboru (karyotyp 45, X/46, XX)



Graf 4 Porucha barvocitu v tritanové ose, tedy v oblasti modrého spektra u dívky z našeho souboru ve věku 14 let (karyotyp 45 X/46 XiXq)



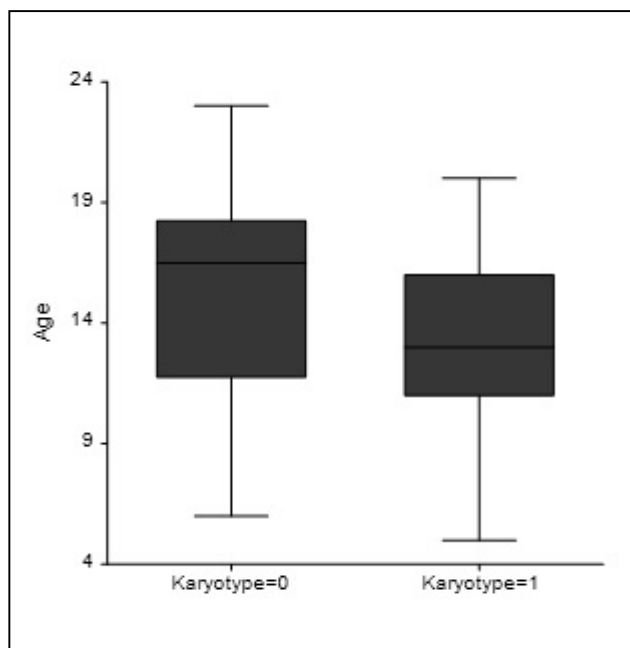
Graf 5 Závažnější porucha barvocitu u 17leté pacientky z našeho souboru v ose tritanové a tetartanové, tedy v oblasti modro-žlutého spektra (karyotyp 45, X)

5 Deskriptivní statistika

5.1 Testy variability a rozdělení

V této podkapitole jsou uvedeny výstupy statistické analýzy zkoumaných dat (ze statistického programu NCSS, www.ncss.com), ze kterých je patrné, 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.

Podrobnější výstup z testů deskriptivní statistiky je uveden v příloze.



Graf 6 Znáznorňuje standardní box-and-whisker graf rozptylu věku pacientek ve skupinách obou karyotypů. Z obrázku je patrná srovnatelná variabilita věku v rámci obou skupin i odchylka průměru (Karyotype = 0 je karyotyp 45, X; Karyotype = 1 je chromozomální mozaika)

5.2 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 χ^2 – kvadrát test, pro zbývající oční vady pak Fisherův exaktní test. Analýza byla provedena za použití software GraphPad Prism verze 6.03 (www.graphpad.com).

	refrakční vady n=81	
	45, X	mozaika
emetropie	19	20
hyperopie	12	7
myopie	11	12

Table Analyzed	Data 1
Chi-square	
Chi-square, df	1,276, 2
P value	0,5285
P value summary	Ns
One- or two-tailed	NA
Statistically significant? (alpha<0.05)	No

strabismus n=81	
45, X	mozaika
4	4
38	35

Table Analyzed	Data 2
Fisher's exact test	
P value	1
P value summary	ns
One- or two-tailed	Two-tailed
Statistically significant? (alpha<0.05)	No

amblyopie n=81	
45, X	mozaika
5	5
37	34

Table Analyzed	Data 3
Fisher's exact test	
P value	1
P value summary	ns
One- or two-tailed	Two-tailed

ptóza n=81	
45, X	mozaika
2	2
40	37

Statistically significant?
(alpha<0.05) **No**

Table Analyzed Data 4

Fisher's exact test

P value 1

P value summary ns

One- or two-tailed Two-tailed

Statistically significant?
(alpha<0.05) **No**

epikanty n=81	
45, X	mozaika
9	7
33	32

Table Analyzed Data 5

Fisher's exact test

P value 0,7838

P value summary ns

One- or two-tailed Two-tailed

Statistically significant?
(alpha<0.05) **No**

poruchy barvocitu n=57	
45, X	mozaika
4	6
22	25

Table Analyzed Data 6

Fisher's exact test

P value 0,7412

P value summary ns

One- or two-tailed Two-tailed

Statistically significant?
(alpha<0.05) **No**

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.

6 Diskuse

6.1 Srovnání s literaturou

Turnerův syndrom je jednou z nejčastějších chromozomálních abnormalit a je spojen s významnou oční morbiditou. Nejpočetnější studii pacientek s Turnerovým syndromem a očním postižením, kterou jsme v literatuře našli, představuje spojení 6 publikací [9], čímž vznikl soubor očních vad o 274 pacientkách s Turnerovým syndromem. Autoři této studie se domnívají, že pravděpodobně i vzhledem k tomu, že Henry Turner ve své stěžejní práci [40] vydané v roce 1938 popisoval u dvou ze sedmi jím sledovaných pacientek s tímto syndromem strabismus, doposud Turnerův syndrom vyvolává zájem spíše mezi ortoptisty než oftalmology [9]. Také data o očním postižení u Turnerova syndromu jsou dle nich dostupná hlavně v ortoptické literatuře. Proto se tedy autoři snažili tento nepoměr vyrovnat a získat co největší soubor pacientek s tímto postižením. Ze souhrnných dat 274 pacientek s Turnerovým syndromem vytvořili systematický přehled a komplexní 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 (od 7 do 177), získali sice velký soubor, avšak přece jen je třeba výstupy brát s určitou rezervou, neboť byly srovnávány studie o různém počtu pacientek 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 obrácený poměr mezi hypermetropií a myopií u karyotypu 45, X a chromozomální mozaikou. Zajímavé ale 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. 9*) 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 štěrbin. U Turnerova syndromu se často kombinuje výrazný epikantus s antimongoloidním postavením oční štěrbin, 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 9 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 se 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].

Pacientky s Turnerovým syndromem potřebují multidisciplinární péči, kterou by měl koordinovat pediatr – endokrinolog spolu s kardiologem, nefrologem, psychologem a dalšími lékaři. Důležitou roli ve stanovení diagnózy Turnerova syndromu mohou hrát i oftalmologové, kteří vyslovením podezření na tento syndrom mohou urychlit jeho případné potvrzení a tím i zahájení včasné léčby. Například ve studii o 177 pacientkách [32] diagnóza strabismu ve 33 % předcházela odhalení Turnerova syndromu.

6.2 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. Pokud bychom se zamysleli nad tím, zda můžeme náš soubor brát za dostatečně reprezentativní, pak se nabízí srovnání jednotlivých karyotypů v našem souboru se zastoupením jednotlivých karyotypů u dívek s Turnerovým syndromem v běžné populaci. Jak již bylo uvedeno výše, výskyt pacientek s karyotypem 45, X v běžné populaci se udává cca 55 % z celkového počtu dívek s TS. V našem souboru bylo dívek s karyotypem 45, X 52 %. Můžeme tedy říci, že zastoupení jednotlivých karyotypů bylo srovnatelné.

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 navrhuje, 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 eventuálně 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, detailní 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 pediatriká 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 sledování těchto dívek je poměrně dobře zajišťováno v dětství a v období dospívání, ovšem dospělé ženy s Turnerovým syndromem podrobnější oční péči nemají. Potřeba komplexní péče u dospělé pacientky s Turnerovým syndromem je trvale řešena i celosvětově. Tedy i u nás je zaveden jednotný systém návazné mezioborové péče řízené endokrinologem [45]. Vzhledem k tomu, že ženy s Turnerovým syndromem se potýkají s řadou problémů ohrožujících jejich zdraví a život (kardiovaskulární nemoci, osteoporóza, autoimunitní onemocnění, obezita, porucha lipidového metabolismu, problémy s reprodukcí a v neposlední řadě i psychosociální problémy), oftalmologická péče je

v tomto systému sledování často opomíjena. I toto je tedy zjištění, na které bychom rádi upozornili a dále se snažili tuto situaci zlepšit.

7 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. 10*).

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 10 Souhrn očních příznaků u 81 pacientek našeho souboru a jejich vztah ke karyotypu

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.

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.

8 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 manifestatos 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. Ophthalmic 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 gonadal 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., Koloušková, 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.

9 Přílohy

Podrobnější výstup z testů deskriptivní statistiky:

Descriptive Statistics Report

Means Section of Age when Karyotype=0

Parameter	Mean	Median	Geometric Mean	Harmonic Mean	Sum	Mode
Value	15,54762	16,5	14,85697	14,05511	653	18
Std Error	0,6714714				28,2018	
95% LCL	14,19156	14	13,44251	12,57432	596,0453	
95% UCL	16,90368	18	16,42025	15,93121	709,9547	
T-Value	23,155					
Prob Level	0					
Count	42		42	42		7

The geometric mean confidence interval assumes that the $\ln(y)$ are normally distributed.

The harmonic mean confidence interval assumes that the $1/y$ are normally distributed.

Deskriptivní statistiky proměnné Věk pro Karyotyp=0 (karyotyp 45, X)

Normality Test Section of Age when Karyotype=0

Test Name	Test Value	Prob Level	10% Critical Value	5% Critical Value	Decision (5%)
Shapiro-Wilk W	0,965	0,2222142			Can't reject normality
Anderson-Darling	0,562	0,1459574			Can't reject normality
Martinez-Iglewicz	0,953		1,110	1,168	Can't reject normality
Kolmogorov-Smirnov	0,107		0,124	0,135	Can't reject normality
D'Agostino Skewness	-0,964	0,3352719	1,645	1,96	Can't reject normality
D'Agostino Kurtosis	-0,8685	0,385116	1,645	1,96	Can't reject normality
D'Agostino Omnibus	1,6827	0,431121	4,605	5,991	Can't reject normality

Testy normality proměnné Věk pro Karyotyp=0 (karyotyp 45, X). Zjišťují, zda proměnná Věk má ve zkoumaném statistickém souboru normální rozdělení, tj. zda je výskyt extrémních hodnot minimální a většina hodnot je soustředěna okolo aritmetického průměru. Podle výsledků testů výše nelze zamítnout hypotézu o normálnosti rozdělení proměnné Věk, pokud by tomu tak bylo, soubor by nebyl vhodný pro srovnání se skupinou pacientek s Karyotypem=1 (chromozomální mozaika).

Means Section of Age when Karyotype=1

Parameter	Mean	Median	Geometric Mean	Harmonic Mean	Sum	Mode
Value	13,05128	13	12,44261	11,6933	509	13
Std Error	0,5877158				22,92092	
95% LCL	11,86151	12	11,16537	10,30574	462,599	
95% UCL	14,24105	14	13,86595	13,51265	555,4009	
T-Value	22,207					
Prob Level	0					
Count	39		39	39		7

The geometric mean confidence interval assumes that the $\ln(y)$ are normally distributed.

The harmonic mean confidence interval assumes that the $1/y$ are normally distributed.

Deskriptivní statistiky proměnné Věk pro Karyotyp=1 (chromozomální mozaika).

Normality Test Section of Age when Karyotype=1

Test Name	Test Value	Prob Level	10% Critical Value	5% Critical Value	Decision (5%)
Shapiro-Wilk W	0,963	0,226966			Can't reject normality
Anderson-Darling	0,492	0,2184767			Can't reject normality
Martinez-Iglewicz	0,967		1,117	1,179	Can't reject normality
Kolmogorov-Smirnov	0,105		0,129	0,140	Can't reject normality
D'Agostino Skewness	-1,155	0,2481452	1,645	1,96	Can't reject normality
D'Agostino Kurtosis	0,0603	0,951910	1,645	1,96	Can't reject normality
D'Agostino Omnibus	1,3374	0,512386	4,605	5,991	Can't reject normality

Testy normality proměnné Věk pro Karyotyp=1 (chromozomální mozaika). Zjišťují, zda proměnná Věk má ve zkoumaném statistickém souboru normální rozdělení, tj. zda je výskyt extrémních hodnot minimální a většina hodnot je soustředěna okolo aritmetického průměru. Podle výsledků testů výše nelze zamítnout hypotézu o normálnosti rozdělení proměnné Věk, pokud by tomu tak bylo, soubor by nebyl vhodný pro srovnání se skupinou pacientek s Karyotypem =0.(karyotyp 45, X).

Two-Sample Test Report

Variable: Age

Descriptive Statistics

Variable	Count	Mean	Standard Deviation	Standard Error	95,0% LCL of Mean	95,0% UCL of Mean
Karyotype=0	42	15,54762	4,351632	0,6714714	14,19156	16,90368
Karyotype=1	39	13,05128	3,670284	0,5877158	11,86151	14,24105

Note: T^* (Karyotype=0) = 2,0195; T^* (Karyotype=1) = 2,0244

Přímé srovnání popisných statistik proměnné Věk pro obě skupiny dle karyotypu (aritmetický průměr, směrodatná odchylka, interval 95procentní spolehlivosti odhadu průměru). V této tabulce je možné pozorovat rozdíly mezi hodnotami, které vyjadřují průběh hodnot proměnné Věk v obou skupinách dle karyotypu.

Descriptive Statistics for the Median

Variable	Count	Median	95,0% LCL of Median	95,0% UCL of Median
Karyotype=0	42	16,5	14	18
Karyotype=1	39	13	12	14

Přímé srovnání popisných statistik proměnné Věk pro obě skupiny dle karyotypu (medián, interval 95%-ní spolehlivosti odhadu mediánu).

Equal-Variance T-Test

$\mu_1 - \mu_2$: (Karyotype=0) - (Karyotype=1)

Alternative Hypothesis	Mean Difference	Standard Error of Difference	T-Statistic	d.f.	Prob Level	Reject H0 at $\alpha = 0,050$
$\mu_1 - \mu_2 \neq 0$	2,496337	0,8980094	2,7799	79	0,00680	Yes

Výsledek T-testu shodnosti variability proměnné Věk pro obě skupiny dle karyotypu.

Power for the Equal-Variance T-Test

This section assumes the population means and standard deviations are equal to the sample values.

$\mu_1 - \mu_2$: (Karyotype=0) - (Karyotype=1)

Alternative Hypothesis	N1	N2	μ_1	μ_2	σ_1	σ_2	Power ($\alpha = 0,05$)	Power ($\alpha = 0,01$)
$\mu_1 - \mu_2 \neq 0$	42	39	15,54762	13,05128	4,351632	3,670284	0,78405	0,55790

Síla T-testu shodnosti variability proměnné Věk pro obě skupiny dle karyotypu.

Tests of Assumptions

Assumption	Value	Prob Level	Decision ($\alpha = 0,050$)
Skewness Normality (Karyotype=0)	-0,9635	0,335272	Cannot reject normality
Kurtosis Normality (Karyotype=0)	-0,8685	0,385116	Cannot reject normality
Omnibus Normality (Karyotype=0)	1,6827	0,431121	Cannot reject normality
Skewness Normality (Karyotype=1)	-1,1549	0,248145	Cannot reject normality
Kurtosis Normality (Karyotype=1)	0,0603	0,951910	Cannot reject normality
Omnibus Normality (Karyotype=1)	1,3374	0,512386	Cannot reject normality
Variance-Ratio Equal-Variance Test	1,4057	0,291953	Cannot reject equal variances
Modified-Levene Equal-Variance Test	1,9404	0,167530	Cannot reject equal variances

Testy předpokladů shodnosti statistik proměnné Věk pro oba karyotypy. Na základě žádného z provedených testů nelze zamítnout výchozí hypotézu o normálnosti rozdělení proměnné Věk pro oba karyotypy, ani hypotézu o jejich shodné variabilitě (na běžné hladině spolehlivosti).