

Univerzita Palackého v Olomouci
Lékařská fakulta

**KARDIOVASKULÁRNÍ PROJEVY
U TURNEROVA SYNDROMU
OD DĚTSTVÍ PO DOSPĚLOST**

Doktorská dizertační práce

MUDr. Eva Klásková

Olomouc 2015

Téma doktorské dizertační práce:	Kardiovaskulární projevy Turnerova syndromu od dětství po dospělost
Student doktorského studia:	MUDr. Eva Klásková
Školitel:	Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.
Školící pracoviště:	Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
Doktorský studijní program:	Pediatric

Prohlášení:

Prohlašuji, že práci na tomto projektu jsem vykonala samostatně a uvedla jsem veškerou použitou literaturu. Projekt byl realizován na Dětské klinice, na Porodnicko-gynekologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a v Centru asistované reprodukce FERTIMED v Olomouci pod odborným dozorem školitele Doc. MUDr. Jiřiny Zapletalové, Ph.D.

Poděkování:

Upřímně děkuji všem, kteří byli vždy ochotni a pomohli mi s realizací mého výzkumného projektu: Doc. MUDr. Aleši Sobkovi, CSc., doc. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D. a doc. MUDr. Jiřímu Dostálovi, Ph.D., kteří mi umožnili multidisciplinární spolupráci nezbytnou pro tuto výzkumnou práci, dále prof. MUDr. Vladimíru Mihálovi, CSc. za jeho podporu a cenné rady.

Zejména bych chtěla poděkovat své školitelce Doc. MUDr. Jiřině Zapletalové, Ph.D. za její velkou odbornou i morální podporu, za trpělivost a množství času a energie, které věnovala mému studiu, a bez níž by tato práce nikdy nevznikla.

Můj dík si zaslouží i má rodina, která mě po celou dobu studia podporovala, povzbuzovala a všestranně pomáhala.

Práce na tomto projektu byla podporována granty: SGS UP LF-2011-018, IGA UP LF_2013_015 a IGA LF UP 2014_019.

V Olomouci, 28. 1. 2015

MUDr. Eva Klásková

OBSAH

1. TEORETICKÁ ČÁST	4
1.1 Úvod.....	4
1.2 Genetické aspekty Turnerova syndromu	4
1.3 Klinické projevy Turnerova syndromu	7
1.4 Kardiovaskulární projevy Turnerova syndromu	11
1.4.1 Vrozené srdeční vady	12
1.4.1.1 Bikuspidální aortální chlopeč.....	15
1.4.1.2 Koarktace aorty a jiné abnormality aortálního oblouku.....	18
1.4.1.3 Parciální anomální návrat plicních žil, perzistující levostranná horní dutá žíla.....	20
1.4.2 Dilatace hrudní aorty.....	21
1.4.3 Arteriální hypertenze	24
1.4.4 Disekce aorty.....	25
1.5 Kardiovaskulární rizika Turnerova syndromu v graviditě.....	26
1.6 Nízkoprocenní mozaiky 45,X/46,XX u infertilních párů	28
1.7 Závěr	29
2. VLASTNÍ PRÁCE	30
2.1 Prevalence bikuspidální aortální chlopeč v závislosti na karyotypu	34
2.1.1 Soubor pacientek a metodika vyšetření.....	34
2.1.2 Výsledky	36
2.1.3 Diskuze	37
2.1.4 Závěr	38
2.1.5 Souhrn.....	39
2.2 Kardiovaskulární riziko pacientek s minoritní mozaikou 45,X/46,XX léčených pro sterilitu	42
2.2.1 Soubor pacientek a metodika vyšetření.....	42
2.2.2 Výsledky	46
2.2.3 Diskuze	50
2.2.4 Závěr	51
2.2.5 Souhrn.....	52
2.3 Návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování u pacientek s TS v dětství a dospělosti	55
2.3.1 Návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování dětských pacientek s Turnerovým syndromem	55
2.3.2 Návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování dospělých pacientek s Turnerovým syndromem	57
3. ZÁVĚR	59
4. SOUHRN	63
5. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	67
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	69
7. SEZNAM PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÉ ČINNOSTI	79
8. PŘÍLOHY	83

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Úvod

Turnerův syndrom (TS) patří mezi nejčastější chromozomální aberace. Postnatální incidence je udávána 1 na 2000 – 2500 živě narozených děvčátek (*Stochholm et al., 2006*). V České republice tedy v současné době žije více než 2000 dívek a žen s TS a každoročně se narodí dalších 20 - 25 novorozenců s TS.

1.2. Genetické aspekty Turnerova syndromu

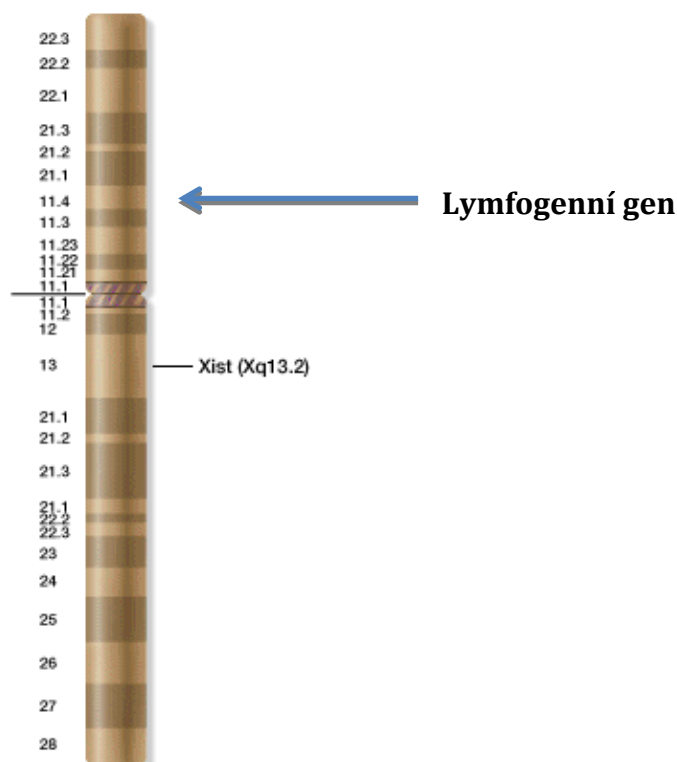
Nejčastější chromozomální odchylkou u TS je monozomie X chromozomu (45,X) (*Sybert et al., 2004; Bondy et al., 2009*). Příčinou ztráty jednoho X chromozomu je nondisjunkce během meiotického nebo mitotického (postzygotického) dělení. Strukturální abnormality chromozomu X jsou méně časté a vznikají v důsledku chromozomálních zlomů při meióze. Patří k nim izochromozom z dlouhých ramének (iXq), ring chromozom (rX), případně může chybět krátké (Xp-) nebo dlouhé (Xq-) raménko X chromozomu. Tyto abnormality mohou postihovat všechny buňky nebo jen jejich část ve formě chromozomální mozaiky (např. 45,X/46,XX nebo 45,X/46,XiXq). Výjimečně bývá přítomen Y chromozom (45,X/46,XY) nebo jeho část.

Na základě údajů z Dánského cytogenetického centrálního registru, převažují při prenatální diagnostice jedinci s karyotypem 45,X, postnatálně narůstá prevalence mozaikových forem TS (*Gravholt et al., 1996; Gunther et al., 2004; Mortensen et al., 2012*). Díky moderním molekulárně-genetickým metodám, např. fluorescenční *in-situ* hybridizaci (FISH), dochází k identifikaci i nízkoprocentních mozaik, které dříve nemohly být diagnostikovány (*Wiktor et al., 2004; Freriks et al., 2013*). Tyto nálezy stále více dávají za pravdu již téměř 20 let uváděnému předpokladu, že monozomie X není slučitelná s postnatálním životem a že se tedy vždy jedná o mozaiku s minimálním podílem normální buněčné linie (*Fernández et al., 1996; Hook et al., 2014*). Nízkoprocentní mozaiky s nenápadnými fenotypickými projevy jsou pak často diagnostikovány u pacientek léčených pro neplodnost, která může být jediným příznakem TS (*Čapková et al., 2004; Klásková et al., 2014*).

Za příčinu vzniku typického fenotypu TS je považována haploinsuficience genů v pseudoautozomálních oblastech X chromozomu (*Zin et al., 1998*). Za fyziologických okolností je u zdravých žen plně funkční jen jeden X chromozom. Proces zabraňující dvojnásobnému účinku genů se nazývá X-inaktivace. Některé geny v tzv. pseudoautozomálních oblastech chromozomu X (PAR) ale inaktivaci nepodléhají a chovají se jako geny na autozomech (probíhá mezi nimi klasický *crossing-over*). Pro jejich správnou funkci je tedy nezbytná přítomnost maternální i paternální alely. Tyto geny tvoří 30 % krátkého raménka X chromozomu – pseudoautozomální oblast 1 (PAR1) a 3 % dlouhého raménka X chromozomu – pseudoautozomální oblast 2 (PAR2). Ztráta jedné alely pseudoautozomálního genu z PAR 1 nebo PAR 2 vede ke klinickým příznakům TS. Dalším mechanismem vlivu haploinsuficience genů na X chromozomu na fenotyp TS je genomický imprinting, který vychází z parentálního původu intaktního X chromozomu.

K nejvýznamnějším pseudoautozomálním genům v PAR 1 patří **Short stature Homeobox (SHOX)** gen, který se exprimuje v růstových zónách dlouhých kostí. Haploinsuficience *SHOX* genu se projevuje dysproporcionálním malým vzrůstem a typickými kostními odchylkami (např. Madelungova deformita, kratší metakarpy, odlišně utvářená dolní čelist a kůstky středního ucha, apod.). Dalším významným genem je lymfogenní gen. Jeho haploinsuficience způsobuje abnormální utváření lymfatického systému a vznik vrozených srdečních vad (VSV). Kritické místo zodpovědné za vývoj lymfatického systému pravděpodobně leží v lokusu Xp11.4 v pseudoautozomální oblasti PAR1 mezi geny pro monoaminoxidázu a genem pro Duchennovu muskulární dystrofii (*Obr. 1*) (*Boucher et al., 2001*).

Obrázek 1. Schéma chromozomu X s předpokládanou lokalizací lymfogenního genu v pseudoautozomální oblasti 1 (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



Závěry nových studií potvrzují výraznou korelaci výskytu VSV s konkrétním karyotypem (*Mortensen et al., 2012; Bispo et al., 2013*). U pacientek s chromozomální mozaikou je nižší než u karyotypu 45,X a jejich prognóza se tak jeví po stránce kardiovaskulárního rizika příznivější. Významným faktorem je rovněž výše procentuálního zastoupení patologické monozomické linie (*El-Mansoury et al., 2007*).

Přesné stanovení karyotypu je nezbytné pro určení současného i budoucího kardiovaskulárního rizika. Výsledky cytogenetického vyšetření jsou ovlivněny řadou faktorů, jako je počet analyzovaných mitóz nebo typ tkáně, z níž byl karyotyp vyšetřen (lymfocyty periferní krve, epitelie bukalní sliznice, kožní fibroblasty, ovariální tkáň, apod.) (*Azcona et al., 1999*). Citlivými metodami zavedenými do rutinní praxe se v posledních letech staly fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH) a kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR) (*Freriks et al., 2013*). Podíl mozaikových forem TS se pohybuje od 34 % při použití klasických cytogenetických metod, přes 60 % při použití FISH analýzy po 74 % při stanovení karyotypu PCR metodou (*Binder et al., 1995*).

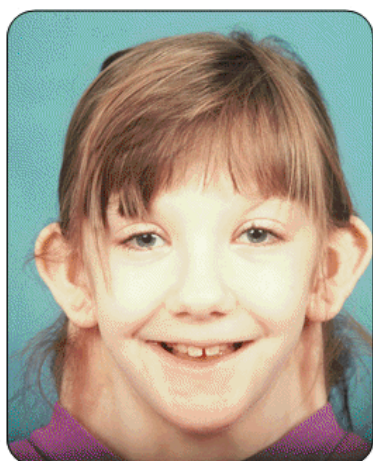
1.3. Klinické projevy Turnerova syndromu

K fenotypickým znakům TS patří malá postava, dysgeneze gonád a pozůstatky fetálního lymfedému jako jsou kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli) (Obr. 2, 3), nízká vlasová hranice (Obr. 4), široký hrudník s oddálenými hypoplastickými bradavkami (Obr. 5) a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártách (Obr. 6) (Turner, 1938).

Obrázek 2. Pterygia colli u novorozence (upraveno podle Gardner et al., 2000).



Obrázek 3. Typická faciální stigmatizace a pterygia colli u dívky s TS (upraveno podle Gardner et al., 2000).



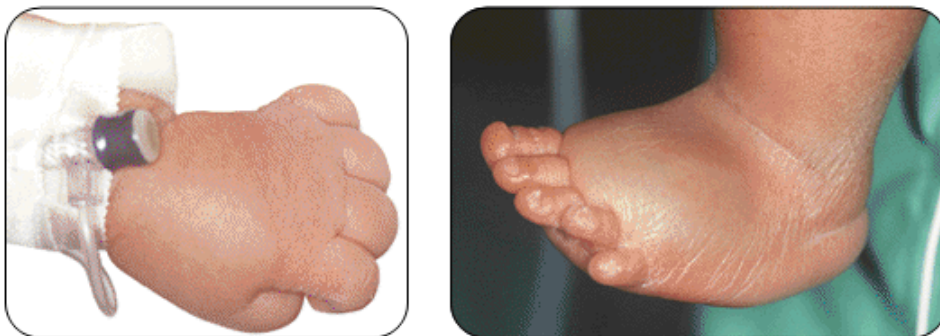
Obrázek 4. Nízká vlasová hranice u dívky s TS (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



Obrázek 5. Štítovitý hrudník s oddálenými hypoplastickými bradavkami u pacientek s TS (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



Obrázek 6. Lymfedém na dorzu ruky na nártu u novorozence s TS (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



Pro TS je typická také vysoká incidence vrozených renálních a kardiovaskulárních vad. Nositelky TS nemají mentální retardaci s výjimkou pacientek s ring chromozomem. Typické příznaky TS a jejich četnost uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Klinické příznaky a jejich frekvence u dívek s TS (údaje jsou čerpány z více literárních zdrojů, proto jsou uváděny jako rozptyl).

Příznak	Frekvence
Růst - intrauterinní růstová retardace, - růstové opoždění v dětství a dospívání, - snížení dospělé výšky.	98 – 100 %
Gonády - gonadální dysgeneze.	95 – 98 %
Krk - pterygia colli, - krátký krk s nízkou vlasovou hranicí.	80 %
Hrudník - rozložitý s větší vzdáleností hypoplastických bradavek.	75 %
Kůže, podkoží a kožní adnexa - lymfedémy, - pigmentové névy, - hypertrichóza, miskovité nehty.	60 – 79 %
Uši - deformované boltce, - chronický zánět středouší, - nedoslýchavost.	40 – 59 %
Oči - ptóza víček, epikantus, strabismus, myopie.	20 – 39 %
Skelet - cubiti valgi, Madelungova deformita, - zkrácené metakarpy a metatarzy (zvláště IV.), - osteoporóza, - skolióza, hypoplastická dolní čelist, gotické patro, - vadná zubní sklovina.	40 – 59 %
Srdce a velké cévy - koarktace aorty, bikuspidální aortální chlopeň, - aneurysma aorty.	23 – 26 % (podle echokardiograf. vyšetření)
Ledviny - podkovovitá ledvina, abnormity renálních cév, - dystopie ledviny, vady ledvinných pánviček a ureterů.	40 – 59 %
Autoimunitní choroby - Hashimotova tyreoiditida, - celiakie, - nespecifické střevní záněty, vitiligo.	35 – 60 % 8 – 10 % 2 – 4 %
Porucha glukózové tolerance	38 % (dospělé ženy)

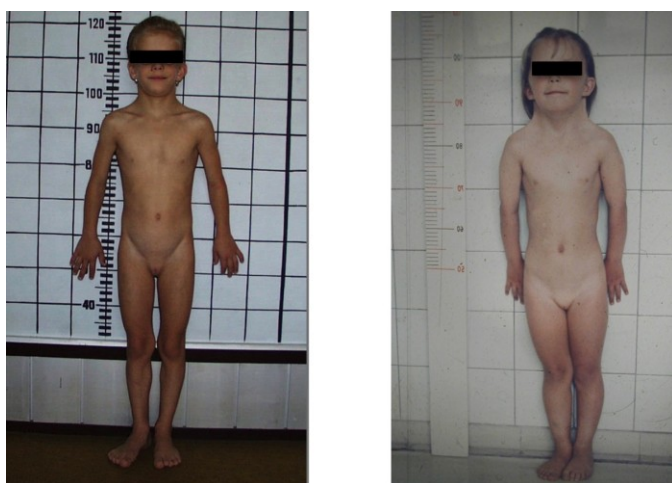
Stanovení diagnózy TS obvykle nečiní potíže u pacientek, které mají nápadné klinické projevy (zejména u karyotypu 45,X). Existuje ale i TS s minimálními symptomy, jehož jediným projevem může být kromě nevýrazné růstové retardace porucha menstruačního cyklu, předčasné ovariální vyhasnutí nebo poruchy plodnosti. Jsou to především pacientky s delecí dlouhého raménka chromozomu X (Wyss et al., 1982) nebo s minoritní chromozomální mozaikou (Meschede et al., 1998; Homer et al., 2010). Diagnóza TS bývá často stanovena až v dospělosti, kdy je u nich vyšetřen karyotyp v centru asistované reprodukce (IVF), kam přicházejí k léčbě sterility (Gekas et al. 2001; Čapková et al., 2004). I v rámci jednotlivých karyotypů je zřejmá velká fenotypová variabilita (Obr. 7, 8).

Obrázek 7. Variabilita fenotypu u dvou pacientek se shodným karyotypem 45,X.



(Copyright FN Olomouc)

Obrázek 8. Variabilita fenotypu u dvou pacientek se shodným karyotypem 45,X.

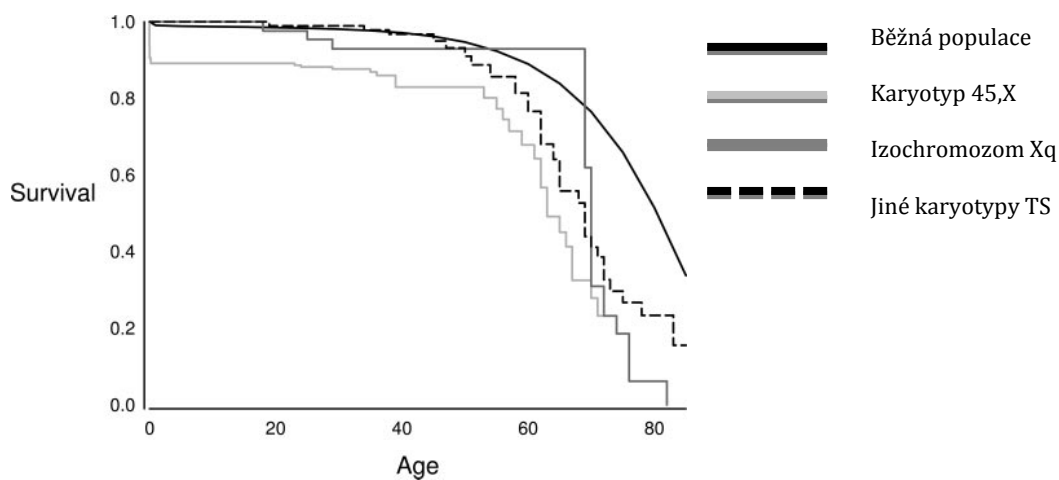


(Copyright FN Olomouc)

1.4. Kardiovaskulární projevy Turnerova syndromu

Postižení kardiovaskulárního systému patří mezi nejčastější vady u TS (Prandstraller et al., 1999; Prandstraller et al., 2009; Gravholt, 2004; Gravholt, 2008), které jsou příčinou vysoké morbidity a předčasné mortality (Lin et al., 2007; Sybert 1998) se zkrácením předpokládané délky života nejméně o 13 let ve srovnání s běžnou ženskou populací (Stochholm et al., 2006).

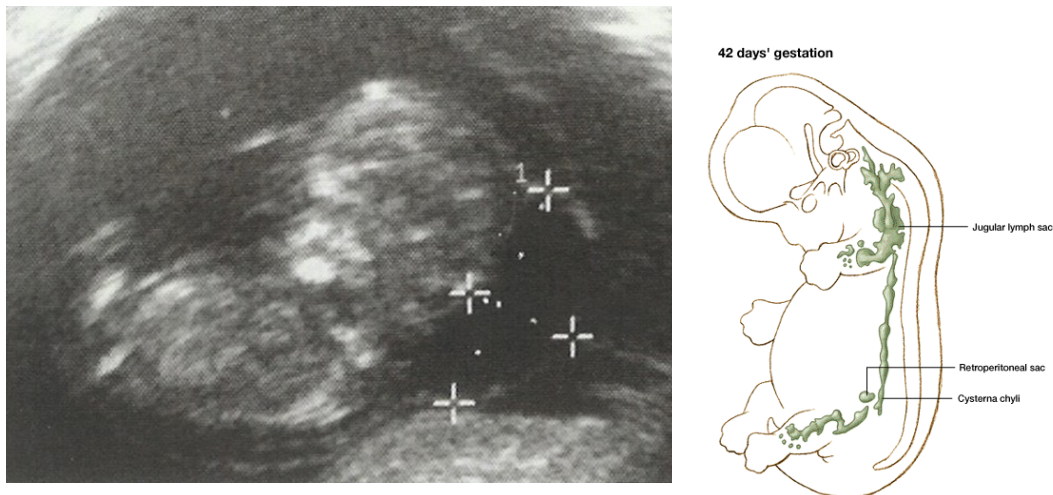
Obrázek 9. Kaplan-Meierova křivka kumulované mortality v závislosti na karyotypu (upraveno podle Stochholm et al., 2006).



1.4.1 Vrozené srdeční vady

VSV zpravidla asociované s hydropsem plodu (*Obr. 10*) jsou příčinou spontánního potratu v prvním trimestru u více než 99 % plodů s TS (*Hook et al., 1983; Barr et al., 2002; Surerus et al., 2003*). Tomu odpovídá i rozdílná prevalence TS diagnostikovaného prenatalně a postnatálně. Cytogenetické studie prokázaly, že se TS vyskytuje přibližně u 1 z 200 koncepcí, ale jen u 1 z 2000 živě narozených novorozenců ženského pohlaví (*Miyabara et al., 1997*).

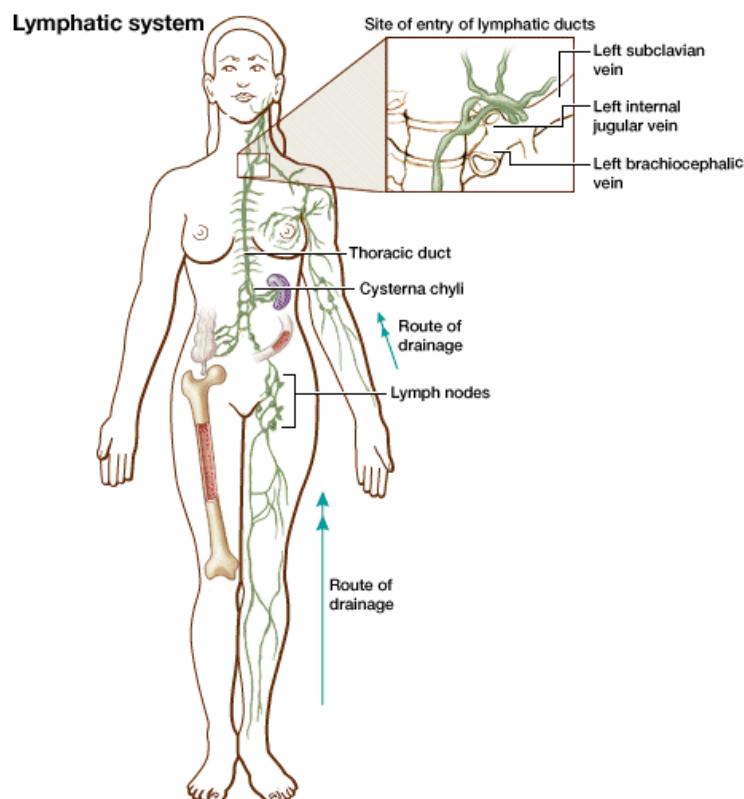
Obrázek 10. Hygroma colli cysticum v 1. trimestru gravidity u plodu s Turnerovým syndromem – ultrazvukový obraz a obrázkové schéma (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



(Copyright FN Olomouc)

Příčina vysokého výskytu VSV u TS je široce diskutována (*Ranke et al., 2001; Ogata et al., 2001; Boucher et al., 2001; Völkl et al., 2005; Bondy et al., 2013*). Dodnes akceptovanou hypotézu, že vznik VSV u TS je způsoben pozdním vývojem nebo zcela chybějící drenáží mezi ductus thoracicus a jugulárními a podklíčkovými věnami, vyslovil v roce 1984 Clark (*Clark, 1984*). Hromadící se lymfa rozšiřuje mízní systém v zadních a bočních oblastech krku a vytváří tzv. hygroma colli cysticum (*Obr. 11*). Generalizovaný lymfedém zhoršuje venózní návrat k srdci a utlačuje výtokový trakt levé komory. Důsledkem je srdeční selhání s následným intrauterinním úmrtím plodu.

Obrázek 11. Abnormální vývoj lymfatického systému u nositelek Turnerova syndromu (*upraveno podle Gardner et al., 2000*).



U viabilních plodů dochází během prvního trimestru těhotenství v důsledku zvýšeného tlaku lymfy na výtokový trakt levé komory k redukci průtoku krve levostrannými srdečními oddíly a ke vzniku především levostranných VSV (*Van Engelen et al., 2014*). Clarkovu teorii podporují nálezy autorů, kteří prokázali, že jedinci s nápadnými dysmorfickými rysy mají výrazně vyšší riziko vzniku VSV (*Mazzanti et al., 1998; Loscalzo et al., 2005; Bondy, 2008; Bispo et al., 2013*).

Asociace mezi lymfedémem a VSV může být rovněž způsobena haploinsuficiencí dvou nezávislých genů, které jsou uloženy blízko sebe na chromozomu X. Kritické místo na chromozomu X zodpovědné za vznik VSV se pravděpodobně nachází na krátkém raménku chromozomu X v lokusu Xp 11.4 v PAR 1 (*Boucher et al., 2001*). Nedávno byla publikována práce, která prokázala vysokou prevalenci bikuspidální aortální chlopně (BAV) a koarktace aorty (CoA) u pacientek s delecí krátkého raménka chromozomu X (*Bondy et al., 2013*). V souladu s touto teorií je rovněž asociace myxomatózního postižení aortální

chlopně s mutací genu pro filamin A (*FLNA*) na krátkém raménku chromozomu X (*Kyndt et al., 2007*).

Spektrum vrozených srdečních anomálií je široké a postihuje zejména levostranné srdeční oddíly. Klinicky nejzávažnější vadou typickou pro TS je syndrom hypoplastického levého srdce, který bývá většinou zachycen při prenatalním echokardiografickém screeningu a má velmi nepříznivou prognózu. Nejčastějšími srdečními vadami v postnatálním období jsou BAV, CoA a dilatace ascendentní aorty (AoDil) (*Bondy, 2008; Sachdev et al., 2008*). Méně známé je, že pacientky s TS mají nápadně vyšší výskyt parciálního anomálního návratu plicních žil (PAPVD) (13 %) a perzistující levostranné horní duté žíly (LSVC) (13 %). Z recentních studií vyplývá, že pokud zahrneme i anatomické anomálie, jako jsou PAPVD, LSVC nebo elongace transverzálního aortálního oblouku, přibližně 50 % nositelek TS má prokazatelnou VSV.

Detekce VSV byla v minulosti výrazně limitována omezenou možností transtorakálního echokardiografického vyšetření v důsledku zhoršené viditelnosti způsobené neobvyklou architekturou hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lymfedému a často se vyskytující obezitou nositelek TS.

Alternativu k nedostatečně senzitivní transtorakální echokardiografii představují jícnová echokardiografie a magnetická rezonance (MRI) srdce a velkých cév. Zatímco jícnová echokardiografie je využívána v pediatrii minimálně vzhledem ke své invazivitě a potřebě analgosedace, MRI naopak umožňuje spolehlivě a neinvazivně zobrazit srdce a hrudní aortu, a zejména spolehlivě stanovit morfologii aortální chlopně i u pacientek, které nejsou spolehlivě echokardiograficky vyšetřitelné (*Ilyas et al., 2006; Sachdev et al., 2008; Cleemann et al., 2010; Mortensen et al., 2011; Mortensen et al., 2011; Gutmark-Litte et al., 2013; Kneppo et al., 2014*). Při využití MRI byla až u 7 % dospělých pacientek zjištěna dosud asymptomatická CoA. Podle výsledků studie Ho a spolupracovníků má až 50 % pacientek s TS při vyšetření MRI diagnostikovánu nějakou VSV (*Ho et al., 2004*).

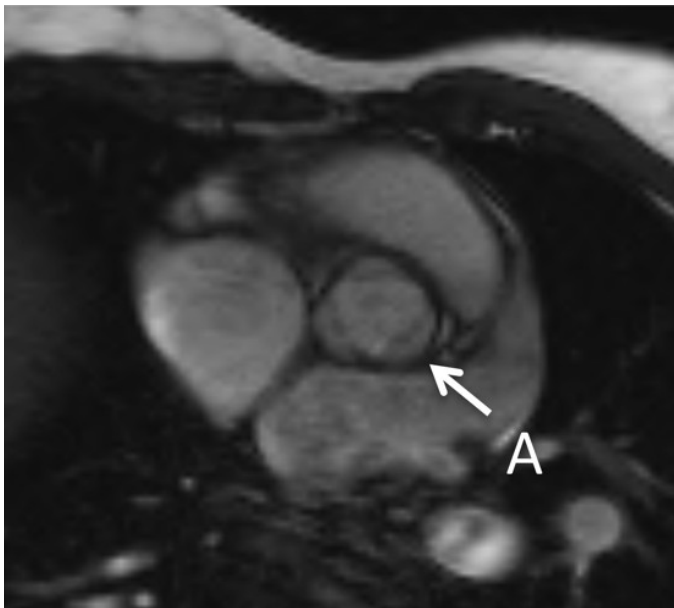
1.4.1.1 Bikuspidální aortální chlopeň

Nejčastější vrozenou srdeční anomálií u TS je BAV. Rozlišujeme následující dva morfologické typy BAV, a to:

1. anatomicky BAV, kde je chlopeň primárně tvořena dvěma cípy,
2. funkčně BAV, kde jsou přítomny tři cípy s úplnou nebo částečnou fúzí jedné z komisur.

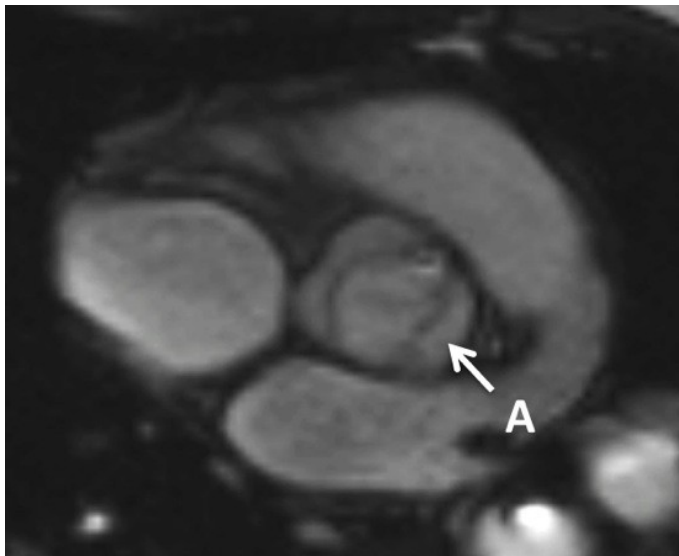
Pokud je fúze komisur u funkčně bikuspidální chlopně neúplná, je chlopeň hodnocena jako parciálně bikuspidální. Vzhledem k tomu, že přítomnost „raphe“ u funkčně BAV může vést v diastole k mylné diagnóze trojcípé aortální chlopně, je nezbytné hodnotit morfologii aortální chlopně v systole při úplném otevření chlopně (*Obr. 12, 13, 14*).

Obrázek 12. Nativní MRI obraz normální trojcípé aortální chlopně v systole (*A – aortální chlopeň, šipka ukazuje na úplnou separaci všech tří cípů aortální chlopně*).



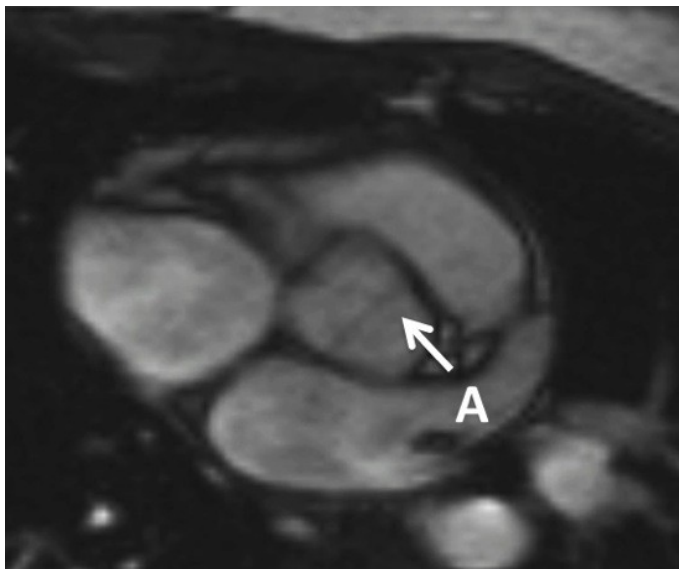
(Copyright FN Olomouc)

Obrázek 13. Nativní MRI obraz anatomicky bikuspidální aortální chlopně v systole (A – aortální chlopeň, šipka ukazuje na úplnou separaci obou cípů aortální chlopně).



(Copyright FN Olomouc)

Obrázek 14. Nativní MRI obraz parciálně bikuspidální aortální chlopně v systole (A – aortální chlopeň, šipka ukazuje na neúplnou separaci pravého a levého koronárního cípu aortální chlopně – tzv. „raphe“).



(Copyright FN Olomouc)

Pro TS je typická tzv. funkčně bikuspidální aortální chlopeň s anatomicky založenými třemi cípy, ale s parciální nebo kompletní fúzí dvou cípů. U většiny pacientek se setkáváme s tzv. anterio-posteriorní konfigurací způsobenou neúplnou separací pravého a levého koronárního cípu. Přídatnými nálezy mohou být diastolický aortální doming chlopně (tj. prolaps aortální chlopně), ztlustění cípů, případně stenóza nebo regurgitace na chlopni.

Prevalence BAV u TS byla v minulosti podhodnocována (*Sybert, 1998; Gøtzsche et al., 1994; Mazzanti et al., 1998; Ho et al., 2004; Volkl et al., 2005*), zejména proto, že u téměř 40 % pacientek s TS nelze spolehlivě vizualizovat morfologii aortální chlopně při transtorakálním echokardiografickém vyšetření. MRI srdce umožňuje v současné době stanovit její skutečný výskyt. Zatímco její prevalence v běžné ženské populaci byla stanovena na 1,9 případů na 1000 živě narozených děvčátek (*Tutar et al., 2005*), v neselektované populaci 250 žen s TS byla diagnostikována BAV u 30 % pacientek. Při kombinaci echokardiografie a MRI je možné stanovit morfologii až u 99 % aortálních chlopní (*Sachdev et al., 2008*).

BAV je významným rizikovým faktorem pro disekci aorty (DisAo), ať už se jedná o anatomicky nebo funkčně bikuspidální chlopeň. Bylo zjištěno, že ženy s BAV mají signifikantně větší rozměr aorty na úrovni aortálního anulu, sinů, sinotubulární junkce a mají i větší průměr ascendentní aorty (*Matura et al., 2007; Hjerrild et al., 2010; Mortensen et al., 2011*). BAV také predisponuje k rozvoji časných degenerativních změn aortální chlopně, ke vzniku kalcifikací a následné aortální stenózy. U dospělých žen s TS je možné detekovat aortální stenózu u 4 -16 %, aortální insuficienci u 6 - 45 % případů (*Mortensen et al., 2012*). BAV je rovněž zvýšeně ohrožena rozvojem bakteriální endokarditidy ve srovnání s normální trojcípou chlopní.

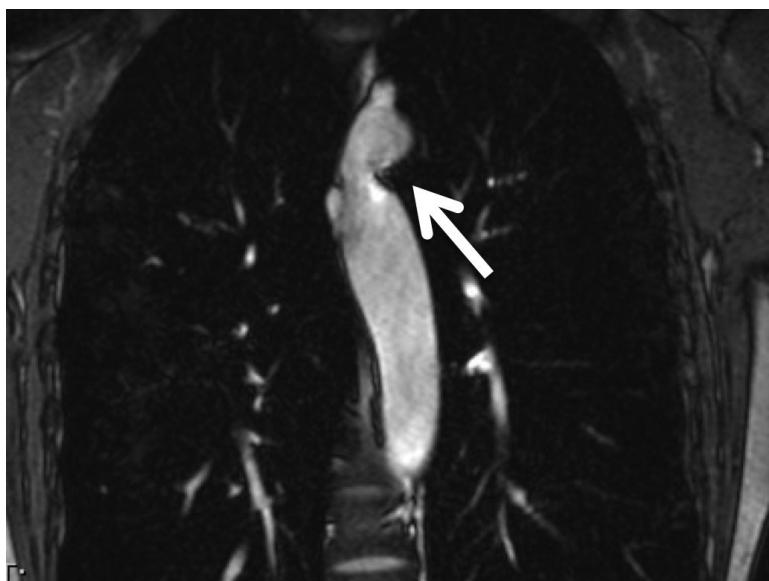
1.4.1.2 Koarktace aorty a jiné abnormality aortálního oblouku

U pacientek s TS se nápadně často vyskytují vrozené abnormality hrudní aorty. Se zaváděním kardiovaskulárního screeningu u TS a rozvojem MRI angiografie lze až u 50 % nositelek TS detekovat anomálie aortálního oblouku, často obtížně rozpoznatelné echokardiograficky (*Ho et al., 2004*).

Nejznámější je asociace TS s CoA. Její prevalence je udávána u dívek a žen s TS mezi 7 – 18 % (*Sybert, 1998; Gøtzsche et al., 1994; Mazzanti et al., 1998; Ho et al., 2004; Volkl et al., 2005; Bondy, 2008; Kim et al., 2011*) ve srovnání s jejím výskytem v běžné populaci, kde se vyskytuje v průměru u 0,33 z 1000 živě narozených novorozenců (*Šamánek et al., 1999*). Ke CoA je u více než poloviny pacientek přidružena BAV, přičemž obě vady patří mezi závažné rizikové faktory pro aortální disekci (*Roos-Hesselink et al., 2003*).

Kritická CoA bývá zpravidla diagnostikována pod obrazem kritické VSV v novorozeneckém nebo kojeneckém věku na podkladě klinických příznaků (srdeční selhání, špatně hmatné pulzace na femorálních arteriích). Naopak u pacientek s CoA s mohutným kolaterálním oběhem je klinický obraz často velmi diskrétní a koarktace bývá diagnostikována v pozdějším věku, nezářídka i v dospělosti. Arteriální hypertenze (AH), jako jeden z klíčových symptomů, nemusí být přítomna, echokardiografický gradient na CoA je díky kolaterálnímu oběhu nižší, než odpovídá míře zúžení. Jediným klinickým příznakem CoA může být mírné oslabení pulzace na femorálních arteriích a opoždění pulzové vlny na arteria femoralis ve srovnání s arteria radialis. Se zvýšenou dostupností vyšetření pomocí MRI se setkáváme s nově diagnostikovanými případy klinicky němých CoA i po desátém roce života (*Obr. 15*), které jsou rovněž vysoce rizikové z pohledu předčasné mortality.

Obrázek 15. Nativní MRI hrudní aorty - koarktace aorty v oblasti aortálního istmu diagnostikovaná u dospělé asymptomatické pacientky s TS s karyotypem 45,X (šipka ukazuje na místo CoA v oblasti aortálního istmu).



(Copyright FN Olomouc)

Kazuistika

Pacientka s TS ve věku 31 let byla odeslána ke kardiologickému vyšetření se zaměřením na kardiovaskulární riziko před plánovanou graviditou z centra asistované reprodukce. Před rokem prodělala jeden neúspěšný pokus o in-vitro fertilizaci (IVF) v jiném centru. Subjektivně byla bez potíží, bez dyspnoe, udávala normální fyzickou výkonnost. Kromě hormonální substituce pro hypergonadotropní hypogonadismus při dysgenezi ovarií neužívala žádné léky.

V rodinné anamnéze pacientka udávala arteriální hypertenzi u své matky. Z osobní anamnézy vyplývalo, že ve čtyřech letech byla operována pro ileózní stav při volvulu tenkého střeva. V 6 letech byla vyšetřena pro progredující růstovou retardaci v endokrinologické ordinaci a byl jí diagnostikován TS (karyotyp 45,X). V souladu s platnými indikacemi byla léčena somatotropním hormonem a dosáhla dospělé výšky v pásmu 3. - 10. percentilu norem české populace. Vzhledem k prokázané gonadální dysgenezi měla indukovanou pubertu, od 14 let při kombinované estrogen-gestagenní léčbě pravidelný menstruační cyklus. Neměla prokázánu žádnou vadu urotraktu ani asociované autoimunitní onemocnění. V 19-ti letech byla předána na endokrinologické pracoviště interní kliniky. V průběhu dětství nebyl zachycen šelest, nikdy nebyla vyšetřena kardiologem.

Při klinickém vyšetření byl zřejmý typický fenotyp provázející TS: široký krk s nízkou vlasovou hranicí, nížeji posazené ušní boltce, širší hrudník. Pacientka byla vysoká 156 cm (-2,1 SDS), body mass index měla 20,1 kg/m² (-0,81 SDS). Auskultačním vyšetřením byl slyšitelný systolický šelest o intenzitě 2/6 s maximem při levém horním okraji sternu, byla lehce oslabená pulzace na femorálních arteriích. Arteriální tlak byl v pásmu normotenze 115/80 torrů, na horních končetinách byl systolický tlak o 10 torrů vyšší než na končetinách dolních. Ostatní fyzikální nález byl bez abnormalit.

Na EKG měla sinusový rytmus o frekvenci 97 pulzů za minutu, s normální morfologií a voltáží QRS komplexu a normální repolarizací včetně délky QT intervalu (430 ms).

Při transtorakálním echokardiografickém vyšetření byla konstatována velmi špatná viditelnost pro nedostatečné akustické okno. Byla zobrazena ztluštělá aortální chlopeň s aortální regurgitací 1. stupně. Nález na hrudní aortě byl zcela nepřehledný, nebylo možno zhodnotit morfologii aortální chlopně ani toky v aortálním oblouku. Vzhledem k velmi obtížné vyšetřitelnosti byla indikována MRI srdce a velkých cév, která odhalila dosud asymptomatickou bikuspidální aortální chlopeň, koarktaci aorty a dilataci ascendentní aorty nad 95. percentilem. Rozměr ascendentní aorty byl hodnocen podle parametru nazývaného „aortic size index“ (ASI), což je průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztahovaný k tělesnému povrchu. O dilataci mluvíme, pokud je $ASI > 90.$ percentil, tj. $> 2,0 \text{ cm/m}^2$. Pacientka měla $ASI 2,4 \text{ cm/m}^2$.

Kardiochirurgické konzilium po domluvě s pacientkou doporučilo konzervativní postup s přísnou monitorací krevního tlaku a dispenzarizací na kardiologickém pracovišti zabývající se vrozenými srdečními vadami v dospělosti. Z kardiologického hlediska byla gravidita u této pacientky kontraindikována pro vysoké riziko mateřské morbidity a mortality.

1.4.1.3 Parciální anomální návrat plicních žil, perzistující levostranná horní dutá žíla

Parciální anomální návrat plicních žil byl v éře před zavedením MRI do rutinní praxe diagnostikován zcela raritně (*van Wassennaer et al., 1988; Bechtold et al., 2004*). V současnosti je detekován při MRI studiích přibližně u 13 – 15 % pacientek s TS (*Ho et al., 2004; Kim et al., 2011*). BAV spolu s parciálním anomálním návratem plicních žil patří mezi vady s nejvyšším relativním rizikem výskytu ve srovnání s běžnou populací. PAPVD je klinicky významný přibližně u 50 % případů, avšak klinicky se často manifestuje až během dospívání nebo v dospělosti (*Bondy, 2008*).

Prevalence perzistující levostranné horní duté žíly se pohybuje při MRI vyšetření mezi 7,8 – 13,0 % (*Ho et al., 2004; Kim et al., 2011*). Vada zpravidla nezpůsobuje žádné klinické potíže, ale může komplikovat pokusy o zavedení centrálního žilního přístupu nebo o pravostrannou srdeční katetrizaci, např. před kardiochirurgickým výkonem.

1.4.2 Dilatace hrudní aorty

Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů pro disekující aneurysma aorty u TS je AoDil. Příčinou je zřejmě primární postižení pojiva, pro které svědčí nízký věk manifestace, zhoršení v průběhu gravidity a histologický obraz cystické medionekrózy. Z těchto důvodů je TS porovnáván se syndromem Marfanovým (*Lin et al., 1998*) a Loewysovým-Dietizovým, které patří mezi TGF- β protein-related (*transforming growth factor β*) aortopatie (*Jones et al., 2010*). I když se jedná o různá geneticky podmíněná onemocnění postihující pojivovou tkáň, všechna zřejmě vedou různými cestami k narušení signální dráhy pro TGF- β protein, který hraje klíčovou roli při syntéze fibrilinu 1 v arteriální stěně. Defekt fibrilinu 1 způsobuje poruchu tvorby kolagenu a jiných glykoproteinů tvořících elastická vlákna, ztrátu elasticity stěny velkých cév a progresivní dilataci aortálního kořene a ascendentní aorty. Bude-li tento mechanismus vzniku poškození pojiva u TS potvrzen, bude mít významný terapeutický dopad. Losartan a některé další nové léky působící jako antagonisté pro TGF- β by mohly být využity v prevenci i léčbě aortopatie u uvedených syndromů.

Prevalence AoDil je udávána 15 – 30 % dívek a žen s TS. Pro její přesné stanovení v populaci TS jsou rozhodující dva faktory - místo měření rozměrů aorty (anulus aortální chlopně, bulbus aorty, sinotubulární junkce, ascendentní aorta) a použitá zobrazovací metoda. V jedné z prvních MRI studií byl stanoven výskyt AoDil při měření aortálního anulu na 16 % ve srovnání s 33 % při měření ascendentní aorty. Bylo prokázáno, že nejvíce postiženou částí aorty je její ascendentní část (*Ostberg et al., 2004; Ostberg et al., 2006; Cleemann et al., 2010*).

Ze zobrazovacích metod se v současné době stala zlatým standardem pro detekci AoDil MRI velkých cév (*Ostberg et al., 2004; Cleemann et al., 2010; Mortensen et al., 2010*). Jejimi výhodami jsou:

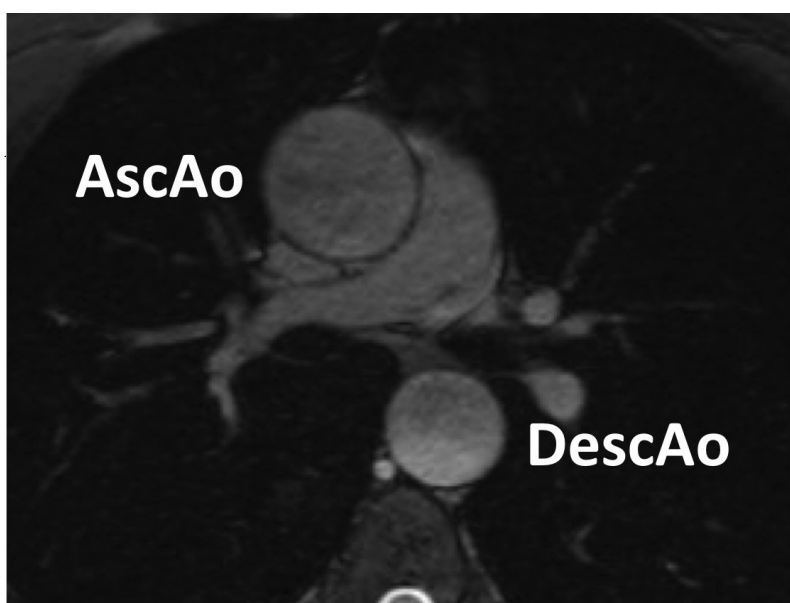
1. vysoká přesnost měření ve srovnání s transtorakální echokardiografií,
2. neinvazivita ve srovnání s jícnovou echokardiografií,
3. nulová radiační zátěž ve srovnání s CT angiografií.

Zavedení MRI do rutinní praxe vedlo k dramatickému zvýšení detekce AoDil u TS (*Chalard et al., 2005; Matura et al., 2007; Bondy, 2008; Kneppo et al., 2014*)

ve srovnání s předchozím obdobím, kdy byla používána výhradně echokardiografie (Lin et al., 1998; Mazzanti et al., 1998).

Zásadním problémem u TS je definice AoDil. Rozměr ascendentní a descendentní hrudní aorty měříme při MRI vyšetření na úrovni pravé větve plicnice (Obr. 16). Při hodnocení rozměrů hrudní aorty je nutné zohlednit fakt, že populace dívek a žen s TS je malého vzrůstu a většina z nich má sklon k obezitě. Posuzování absolutních hodnot naměřených rozměrů aorty podle norem pro dospělou populaci by vedlo u pacientek s TS na rozdíl od jedinců s Marfanovým syndromem k poddiagnostikování AoDil (Maureira et al., 2012). Rovněž nelze použít recentní pediatrické normy vztažené k tělesnému povrchu (Gautier et al., 2010), protože dospělý jedinec malého vzrůstu nemá stejné antropometrické charakteristiky jako dítě a rozměr aorty je navíc determinován i věkem.

Obrázek 16. Nativní MRI hrudní aorty – axiální řez na úrovni pravé větve plicnice (AscAo – ascendentní aorta, DescAo – descendentní aorta).



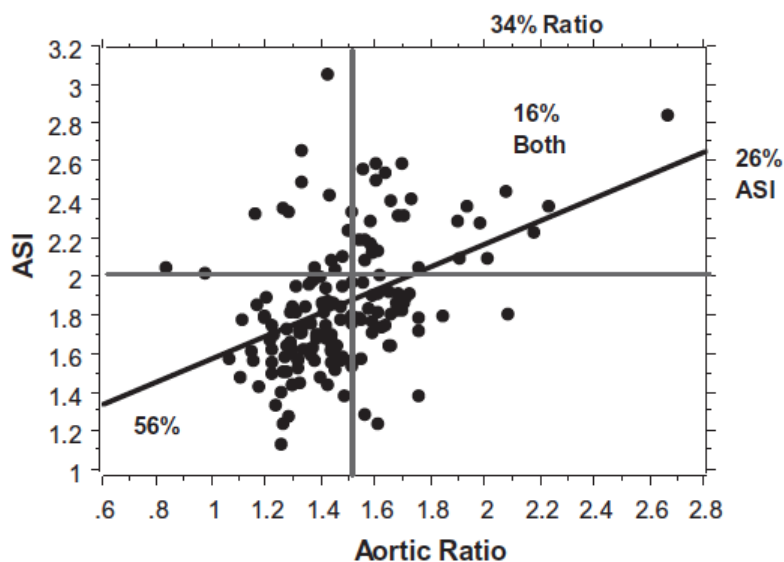
(Copyright FN Olomouc)

Jako první se k hodnocení AoDil začal používat poměr průměru ascendentní a descendentní aorty (AscAo/DescAo ratio) na úrovni pravé větve plicnice. Tato metoda vychází z předpokladu, že dilatace postihuje výhradně ascendentní aortu a rozměr descendentní aorty je normální. Za signifikantní

AoDil, tj. 95. percentil, byl považován poměr $\geq 1,5$ (Ostberg et al., 2004). Nevýhodami tohoto parametru jsou nízká specifita pro stanovení rizika DisAo a nedostatečná korelace 95. percentilu pro AscAo/DescAo ratio a aortic size indexu (Obr. 17).

V současné době je AoDil u TS posuzována podle indexovaného aortálního rozměru (ASI – aortic size index – indexovaný průměr aorty), což je průměr ascendentní aorty vztážený k tělesnému povrchu (Davies et al., 2006). Za 95. percentil byla u pacientek s TS stanovena hodnota 2,0 cm/m² a za 99. percentil 2,5 cm/m². Tato metoda má vyšší senzitivitu i specifitu pro predikci aortální disekce ve srovnání s Asc/DescAo ratio. Dospělé ženy s ASI > 2,5 cm/m² měly v jedné prospektivní studii 33% riziko aortální disekce v průběhu tří let (Matura et al., 2007).

Obrázek 17. Korelace 95. percentilů AscAo/DescAo ratio a ASI (95. percentil pro AscAo/DescAo ratio je zobrazen vertikální čarou na úrovni 1,5; 95. percentil ASI odpovídá na horizontální linii hodnotě 2,0 cm/m². Pouze u 16 % ze 166 dospělých žen s TS korelují 95. percentily u obou metod hodnocení AoDil. Upraveno podle Bondy, 2008.).



Předmětem dalšího výzkumu je řešení problému, jestli má AoDil u TS progresivní charakter. Při tříletém echokardiografickém sledování 78 dívek a žen s TS byla prokázána pomalá progrese AoDil na všech úrovních (Lanzarini et al., 2007). K verifikaci tohoto nálezu budou nutné další longitudinální studie,

které by měly přispět k řešení otázky načasování preventivního chirurgického zákroku u pacientek se signifikantní AoDil (*Silberbach, 2006*).

1.4.3 Arteriální hypertenze

Prevalence arteriální hypertenze (AH) je u TS neobvykle vysoká. Projevuje se jako zvýšení hodnot systolického a/nebo diastolického tlaku, ale i jako ztráta fyziologického diurnálního rytmu bez signifikantního nočního poklesu krevního tlaku (*Landin et al., 2001; Gravholt et al., 2006; Turtle et al., 2013; Akyürek et al., 2014*). K odhalení narušeného diurnálního profilu je nutné použít 24-hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM).

Ve skupině 75 pacientek ve věku 5,4 – 22,4 roků byla při ABPM diagnostikována systolická hypertenze u 21 % a diastolická hypertenze u 17 % pacientek. U 57 % nebyl přítomen fyziologický pokles nočního tlaku o více než 10 %, cirkadiánní rytmus byl podobný jako u pacientů se sekundární AH (*Nathwani et al., 2000*). V recentní studii byla diagnostikována AH u 22 % dívek při použití ABPM, ale jen u 4,4 % při jednorázovém měření (*Fudge et al., 2014*). V dospělosti má AH 40 – 50 % žen s TS, přičemž výskyt AH stoupá s věkem, s BMI, s přítomností abnormální morfologie aortálního oblouku a s výskytem renovaskulárních vad (*Gravholt et al., 1998; Nathwani et al., 2000; Elsheikh et al., 2001; De Groote et al., 2014*).

AH patří k rizikovým faktorům pro vznik AoDil a DisAo. V dánské studii byla diagnostikována AH u 25 % pacientek s AoDis (*Gravholt et al., 2006*). V další skupině 85 pacientek s DisAo byl u 65 z nich znám krevní tlak. Z těchto 65 žen s TS mělo signifikantní AH 54 %, většinou jen mírného stupně (*Carlson et al., 2007*). Z tohoto důvodu je u nositelek TS nutná přísná farmakologická a režimová kontrola AH. Léky první volby jsou β -blokátory a ACE inhibitory (*Bondy, 2007; Davenport, 2010*).

1.4.4 Disekce aorty

Nejméně 1,4 % dívek a žen s TS prodělá v průběhu života zpravidla fatální DisAo (*Gravholt et al., 2006*). Riziko akutní DisAo je u žen v mladším a středním věku nejméně 100-krát vyšší ve srovnání s běžnou populací. V epidemiologické studii 3439 žen s TS bylo prokázáno, že celková mortalita byla u TS třikrát vyšší než v běžné populaci. Kardiovaskulární příčiny byly zodpovědné za 41 % nárůstu mortality, přičemž standardní relativní mortalita pro DisAo byla zvýšena 23,6-krát a pro aortální vadu 17,9-krát. Mortalita narůstá s věkem (*Schoemaker et al., 2008*).

Skandinávská studie potvrzuje, že se s DisAo u pacientek s TS setkáváme ve výrazně nižším věku (medián 35 let) ve srovnání s běžnou populací (medián 68 let). U TS byla zjištěna incidence DisAo přibližně 15 případů/100 000 osoboroků u dívek mladších dvaceti let, 73 - 78 případů/100 000 osoboroků u žen mezi 20. a 40. rokem života a 50 případů/100 000 osoboroků u žen starších než 40 let. Roční incidence DisAo v běžné populaci byla 6/100 000 osoboroků a medián věku při této komplikaci 71 roků (*Gravholt et al., 2006*). V jiné retrospektivní studii bylo 24 % případů DisAo zaznamenáno u dívek mladších 20 let, přičemž všechny měly BAV nebo CoA (*Carlson et al., 2007*).

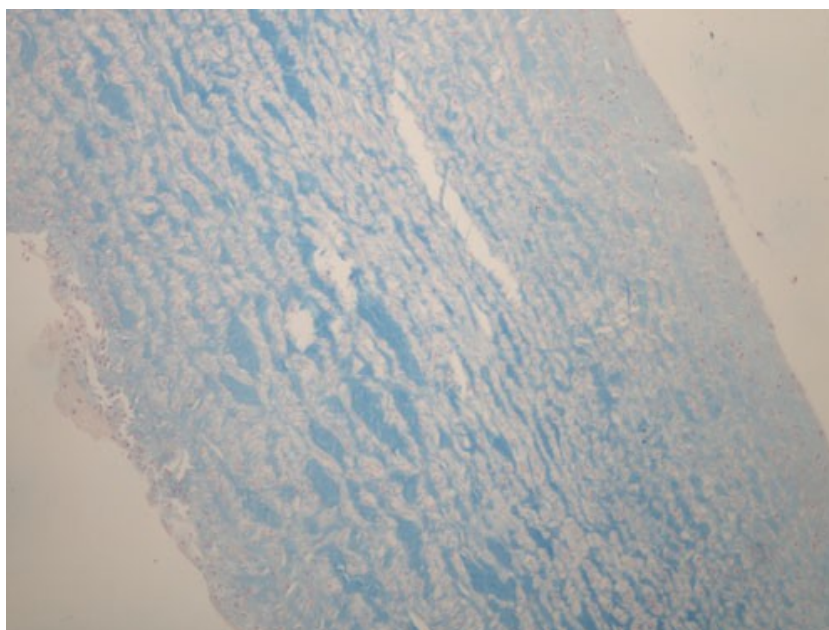
Pravděpodobnost DisAo u TS zvyšují následující rizikové faktory:

1. věk mezi 20 - 40 lety,
2. karyotyp 45,X,
3. výrazná stigmatizace jako pozůstatek fetálního lymfedému (pterygia colli, štítovitý hrudník),
4. přítomnost VSV (CoA, BAV), AoDil a AH.

U 10 - 25 % žen s DisAo však nebyl žádný z rizikových faktorů nalezen (*Price et al., 1986; Bondy, 2008; Carlson et al., 2007*). Z tohoto důvodu je TS považován za samostatný rizikový faktor pro DisAo i bez přítomnosti jiných faktorů.

Dvě třetiny případů DisAo u TS začínají na ascendentní aortě (typ A podle Stanforda) a jedna třetina na aortě descendentní (typ B podle Stanforda). Často je přítomna proximální ruptura aortální stěny s následným hemoperikardem a srdeční tamponádou. Při autoptickém vyšetření bývá zpravidla nalezena cystická medionekróza (*Obr. 18*) (*Carlson et al., 2007; Gravholt et al., 2006*).

Obrázek 18. Cystická medionekróza ascendentní aorty u pacientky s DisAo (barvení alcianovou modří, modré oblasti odpovídají cystické medionekróze, zvětšeno 100x; upraveno podle Pleskačová et al., 2010).



DisAo zpravidla nastupuje akutně, je provázena bolestí na hrudi a krku. Méně typickými symptomy jsou bolest břicha, pocit pálení na hrudi, bolest zad nebo změny fonace v důsledku trakce nervus laryngeus recurrens. Nespecifická bolest na hrudi doprovázená vegetativními příznaky (tachykardie, bledost, pocení) u mladé ženy vede často k prvotnímu podcenění symptomů ze strany pacientky i zdravotníků a zvyšuje již tak vysokou mortalitu, která přesahuje 50 %.

Vzhledem k tomu, že DisAo je nejčastější příčinou předčasného úmrtí dívek a žen s TS, je nezbytné dívku i její rodinu preventivně informovat o jejích varovných příznacích a umožnit tak včasný, zpravidla život zachraňující terapeutický zásah.

1.5 Kardiovaskulární rizika Turnerova syndromu v graviditě

Většina pacientek s TS je infertilních. Spontánní gravidita je možná spíše u nízkoprocentních mozaik TS, a to ve 7,6 - 12,0 % případů (Birkebaek et al., 2002; Bryman et al., 2011). V posledních dvou desetiletích se pro neplodné ženy s TS ve většině zemí otevřela reálná možnost otěhotnění metodami asistované reprodukce pomocí darovaného oocyty. Narůstající počet těhotenství a živě

narozených dětí u žen s TS je však vykoupěn vysokou frekvencí mateřských komplikací, jako jsou AH, eklampsie a zejména smrtící DisAo (*Hovatta et al., 2006*).

Mateřská mortalita dosahuje dvou i více procent (*Karnis et al., 2003; Boissonnas et al., 2010; Chevalier et al., 2011; Hadnott et al., 2011; Hagman et al., 2013*). V metaanalýze 85 případů žen s TS a DisAo bylo sedm případů v souvislosti s graviditou a jen jedna ze sedmi žen přežila akutní chirurgickou intervenci (*Carlson et al., 2007*). V další sérii 16 pacientek s TS a DisAo byly dvě těhotné ženy (*Gravholt et al., 2006*). Zvýšené riziko disekce během těhotenství se týká i vzácných případů spontánní gravidity. Nejvyšší je na jejím začátku a v průběhu třetího trimestru v důsledku hyperkinetické cirkulace.

Těhotenství u TS je doprovázeno nejen vysokou mortalitou, ale i morbiditou. V multicentrické retrospektivní studii z období let 1991 – 2010, která čerpala z databáze z *French Study Group for Oocyte Donation*, byla v průběhu 93 gravidit zaznamenána 2 úmrtí žen na rupturu aorty (*Chavalier et al., 2011*). Mimoto byla těhotenství komplikována ve 38 % AH, ve 20 % preeklampsii s AH, ve 4 % závažnou eklampsií, ve 28 % intrauterinní růstovou retardací plodu a ve 3 % fetálním úmrtím po 20. týdnu gravidity. Pouze 40 % gravidit proběhlo bez komplikací ze strany matky či plodu. Podobná data vyplývají i z novější studie skandinávských autorů (*Hagman et al., 2013*). I další sledování gravidních žen s TS dokumentují vysoký výskyt AH a preeklampsie v 30 – 60 % (*Foudila et al., 1999; Bodri et al., 2006*).

Informace pacientce a její rodině o možnostech otěhotnění pomocí IVF metod by měla být vždy spojena se sdělením, zda byly u pacientky zjištěny rizikové kardiovaskulární faktory pro možnou DisAo během gravidity, které jsou kontraindikací těhotenství. Riziko DisAo lze snížit transferem jediného embrya ve snaze vyhnout se mnohočetným graviditám (*Hadnott et al., 2011*). I při respektování výše citovaných doporučení je nutno pacientky s TS před plánovanou graviditou upozornit, že i bez známých rizikových faktorů mohou být nositelkami latentní vaskulopatie, která se může manifestovat až v graviditě pod obrazem DisAo.

1.6 Nízkoprocentní mozaiky 45,X/46,XX u infertilních párů

Relativně častý výskyt chromozomálních aberací u neplodných párů vedl k zavedení cytogenetického screeningu do diagnostického algoritmu ve většině center pro léčbu neplodnosti. V důsledku tohoto postupu jsou stále častěji diagnostikovány pacientky s minimálními fenotypickými projevy s výjimkou infertility, jejichž karyotyp 45,X/46,XX odpovídá nízkoprocentní mozaice (*Voight et al., 2004*). Při cytogenetickém vyšetření žen léčených pro sterilitu metodou intracytoplazmatické injekce spermie do oocyty (ICSI) byla prokázána chromozomální aberace u 4,8 % žen a numerická gonozomální odchylka u 2,77 % (*Gekas et al., 2001*).

Pojem nízkoprocentní mozaiky nebyl doposud přesně definován. Společným diagnostickým znakem při cytogenetickém vyšetření je průkaz stejné buněčné linie odpovídající TS alespoň ve dvou mitózách (*Sonntag et al., 2001*). Jako hranice pro nízkoprocentní mozaiku byla stanovena přítomnost 10 % a méně (*Meschede et al., 1998*) nebo 6 % a méně aberantních linií v karyotypu (*Peschka et al., 1999*).

V současné době je diskutován klinický význam těchto cytogenetických nálezů. Podle některých autorů lze prokázat i u těchto minoritních mozaik signifikantně nižší vzrůst a typickou stigmatizaci (*Homer et al., 2010*). Data o prevalenci VSV a riziku kardiovaskulární komplikací odpovídacích TS, mezi něž patří zejména DisAo, chybí a jsou předmětem dalšího zkoumání.

1.7 Závěr

U 50 % dívek a žen s TS se vyskytují kardiovaskulární abnormality, které jsou nejčastější příčinou jejich morbidity a předčasné mortality (*Stochholm et al, 2006*). Pacientky vyžadují celoživotní sledování kardiologem erudovaným v problematice TS. I dívky bez VSV by měly být kardiologicky sledovány nejméně v intervalu jednoho roku. Součástí všech kontrol by mělo být podrobné echokardiografické vyšetření. Cílem je detekce možných vrozených srdečních vad (CoA, BAV), monitorování AoDil a přísná farmakologická kontrola případné AH.

MRI srdce a velkých cév je v současné době metodou volby pro diagnostiku VSV a sledování AoDil. Umožňuje rozpoznat vady, které byly v minulosti jen obtížně zjistitelné. MRI vyšetření je doporučeno provést v okamžiku, kdy není nutná analgosedace (pokud si to stav dívky nevyžádá vyšetření dříve) a vždy před ukončením pediatrické péče. U asymptomatických pacientek bez známek AoDil se v současné době zdá být nejvhodnějším **pětiletý interval** k posouzení eventuální změny. V případě patologického nálezu by měly být intervaly opakování MRI kratší podle zvážení ošetřujícího kardiologa.

V současné době je pacientkám s TS a s předčasným ovariálním vyhasnutím nabízena možnost otěhotnět pomocí metod asistované reprodukce. Před zahájením léčby metodami IVF je nezbytné podrobné kardiologické vyšetření. Pokud jsou zjištěny rizikové faktory pro DisAo, je gravidita kontraindikována, včetně vzácných případů spontánního otěhotnění u žen s TS s reziduální funkcí vaječníků.

2. VLASTNÍ PRÁCE

V České republice byla mezníkem v historii TS 90. léta minulého století, kdy se původně nesystematická péče o dětské a adolescentní pacientky s TS soustředila do center dětské endokrinologie. Postupně byl vytvořen systém komplexní péče, který zahrnuje nejen léčbu růstové poruchy a gonadální dysgeneze, ale i cílené pátrání po vrozených vadách vnitřních orgánů a po ostatních přidružených chorobách.

Rozvoj systematické kardiologické péče o pediatrické pacientky s TS logicky navazoval na spolupráci s dětskými endokrinology ve specializovaných centrech, která byla vesměs vázána na dětské kliniky při fakultních nemocnicích. Multidisciplinární přístup významně zlepšil kvalitu života dívek s TS a neměl by být přerušen ukončením pediatrické péče, ale zákonitě pokračovat v ordinacích internistů – endokrinologů, gynekologů – specialistů na hormonální substituční léčbu a asistovanou reprodukci, a kardiologů.

Naše pracoviště jako první v České republice zahájilo systematické kardiologické sledování těchto pacientek včetně MRI srdce a velkých cév. Od roku 2005 jsou všechny pacientky s TS v naší spádové oblasti v péči endokrinologické ambulance Dětské kliniky LF UP a FN Olomouc a jsou zároveň dispenzarizovány dětským kardiologem. Byla navázána spolupráce s dalšími dvěma terciálními centry – endokrinologickými a kardiologickými ambulancemi Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze a Kliniky dětského lékařství LF OU a FNO v Ostravě.

Do algoritmu péče o dívky s TS bylo zařazeno nejméně jedenkrát za rok komplexní kardiologické vyšetření včetně transtorakální echokardiografie. U všech dívek jsou dále v průběhu dětství provedena nejméně dvě MRI vyšetření srdce a velkých cév – první v okamžiku, kdy je dívka schopna MRI vyšetření absolvovat bez analgosedace, a druhé při předání z pediatrické péče do péče kardiologa pro dospělé. V okamžiku předání je pacientka informována o svém individuálním kardiovaskulárním riziku a o nutnosti podstoupit kardiologické vyšetření včetně MRI vyšetření srdce a velkých cév před budoucí plánovanou graviditou. Tato informace jí je zároveň předána v písemné podobě spolu s kontaktem na kardiologa specializovaného na péči o dospělé pacientky s TS.

První výsledky získané během kardiologické dispenzarizace jsme analyzovali v roce 2009. V té době jsme měli k dispozici data od 44 pacientek, u nichž byl medián věku při diagnóze TS 7,4 roků (rozptyl 0,1 – 16,2), a medián věku při prvním kardiologickém vyšetření 12,3 roků (rozptyl 0,1 – 19,0). 86 % z nich (38 dívek) podstoupilo i MRI srdce a velkých cév, medián věku při MRI vyšetření byl 13,6 roků (rozptyl 6,6 – 19,0).

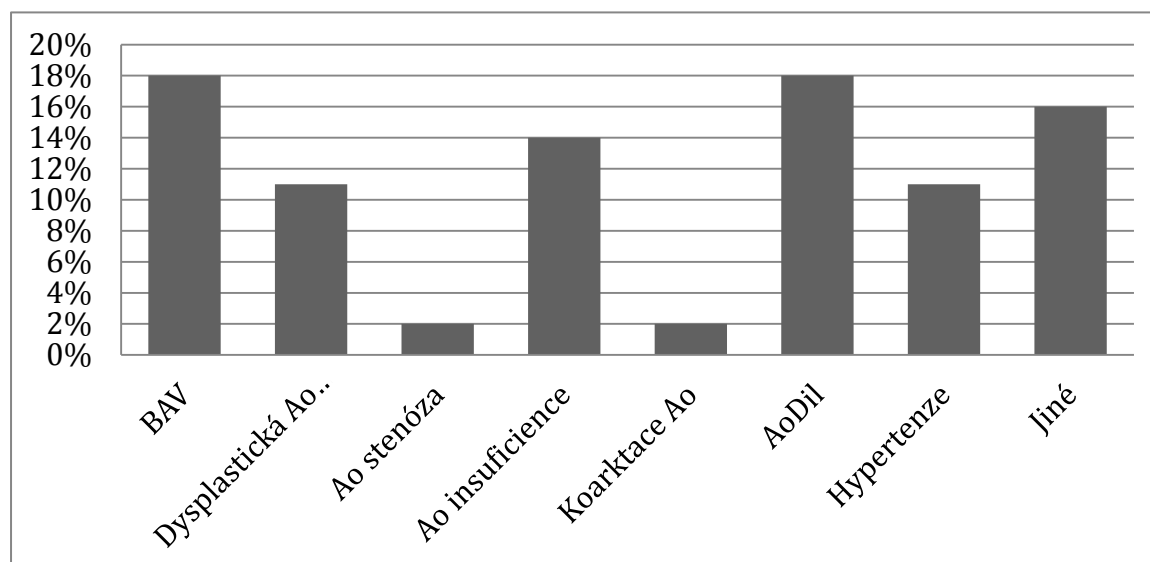
V tomto pilotním souboru jsme prokázali vysoký výskyt patologických nálezů při MRI studii (*Tab. 2*).

Tabulka 2. Výskyt patologických nálezů při MRI vyšetření srdce a velkých cév.

	Procento patologických nálezů
Poměr průměru ascendentní a descendentní aorty	21,0 %
ASI \geq 2,0 cm/m² (95. percentil)	8,0 %
ASI \geq 2,5 cm/m² (99. percentil)	2,5 %
Bikuspidální aortální chlopeň	29,5 %
Další srdeční abnormality (dilatace aortálního kořene, atypická morfologie hrudní aorty - ETA)	19,0 %

Tato data potvrzovala vysoké kardiovaskulární riziko u všech pacientek s TS (*Graf 1*) a zároveň svědčila pro výraznou variabilitu kardiovaskulárních nálezů v závislosti na konkrétním karyotypu (*Tab. 3*).

Graf 1. Výskyt abnormálních kardiologických nálezů v celém souboru.



Tabulka 3. Výskyt abnormálních kardiologických nálezů a rizikových faktorů pro aortální disekci v závislosti na karyotypu.

Karyotyp	Počet pacientek	Jakákoliv kardiovaskulární abnormalita	Přítomnost alespoň jednoho rizikového faktoru pro DisAo
45,X	18 (41 %)	78 %	45 %
45,X/46,XX	18 (41%)	50 %	40 %
Strukturální abnormalita chromozomu X	8 (18 %)	35 %	25 %
Všechny karyotypy	44	61 %	33 %

Od roku 2009 byla zahájena spolupráce dětské kardiologické ambulance Dětské kliniky LF UP a FN Olomouc se dvěma centry pro léčbu neplodnosti - Centrem pro léčbu neplodnosti FERTIMED Olomouc a Centrem asistované reprodukce při Porodnicko-gynekologické klinice FN a LF UP v Olomouci, která spočívala v hodnocení kardiovaskulárního rizika žen s TS plánujících graviditu. Součástí této spolupráce bylo i vyšetření pacientek s minoritní mozaikou TS bez růstové poruchy, u nichž byla infertilita jediným fenotypickým projevem TS.

Výše zmíněná pilotní studie a spolupráce s IVF nás vedla k tomu, že jsme naši pozornost zaměřili na korelaci karyotypu a kardiovaskulárního fenotypu u pacientek s TS a řešili jsme otázky formulované v následujících anotacích.

Anotace I.

Stanovení vztahu mezi prevalencí bikuspidální aortální chlopně a karyotypem.

Anotace II.

Stanovení prevalence rizikových faktorů pro aortální disekci u pacientek s minoritní mozaikou TS léčených pro infertilitu.

Anotace III.

Vypracování návrhu protokolu kardiologického vyšetření a sledování pacientek s TS od dětství po dospělost.

2.1 PREVALENCE BIKUSPIDÁLNÍ AORTÁLNÍ CHLOPNĚ V ZÁVISLOSTI NA KARYOTYPU

Cílem práce bylo stanovit, jak se liší prevalence BAV u nositelek TS ve srovnání s běžnou populací a současně jsme analyzovali prevalenci BAV s ohledem na specifický cytogenetický nález u TS jako podklad pro budoucí stratifikaci kardiovaskulárního rizika v závislosti na typu karyotypu.

2.1.1 Soubor patientek a metodika vyšetření

V prospektivní studii bylo vyšetřeno 67 patientek s TS ze tří terciálních center zajišťujících specializovanou péči (z Dětské kliniky LF UP a FN v Olomouci - 50 dívek, z Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze - 12 dívek a z Kliniky dětského lékařství LF OU a FNO v Ostravě - 5 dívek). Patientky podstoupily vyšetření srdce a velkých cév pomocí MRI, které bylo mimo jiné zaměřeno i na hodnocení morfologie aortální chlopně. Před vyšetřením všechny patientky nebo jejich rodiče podepsali informovaný souhlas, který byl schválen Etickou komisí.

Pacientky

Všechny dívky splňovaly před zařazením do studie následující kritéria: karyotyp z lymfocytů periferní krve potvrzující diagnózu TS, schopnost absolvovat MRI srdce bez analgosedace a nepřítomnost jiných obecných kontraindikací (např. přítomnost kovového materiálu, klaustrofobie, kardiostimulátor). Do studie nebyly zařazeny patientky s minoritní mozaikou (pod 5 % patologické linie v karyotypu).

Pacientky byly podle karyotypu rozděleny do 4 následujících podskupin: karyotyp 45,X (*45,X) - 27 patientek (40,3 %), mozaika 45,X/46,XX nebo 45,X/46,XY (*M-45,X) - 7 patientek (25,4 %), strukturální abnormalita chromozomu X (*SA-X) - 10 patientek (14,9 %) a smíšená mozaika karyotypu 45,X a strukturální abnormality chromozomu X (*45,X/SA-X) - 13 patientek (19,4 %).

Medián věku při diagnóze TS byl v celém sledovaném souboru 7,3 roku (0,1 - 16,5), v podskupině *45,X - 5,6 roku (0,1 - 16,5), v podskupině *M-45,X

- 5,9 roku (0,1 - 15,5), v podskupině *SA-X - 9,7 roku (0,9 - 13,8) a v podskupině *45,X/SA-X - 10,0 roků (4,0 - 15,0). Medián věku patientek při MRI vyšetření srdce byl 14,0 roků (6,6 - 32,5).

Metoda

U všech patientek bylo provedeno nativní MRI vyšetření srdce a velkých cév v příslušném terciárním centru, přístroj Siemens - Magnetom Avanto 1,5 T. Vyšetřovací protokol obsahoval zobrazení srdce pomocí EKG-synchronizovaných kinematických sekvencí ve standardních srdečních rovinách, a dále zobrazení hrudní aorty pomocí EKG-synchronizovaných sekvencí gradientního echa a turbospinového echa v transverzální rovině a šikmé sagitální (*candy cane*) rovině.

Za BAV byla považována buď anatomicky dvojcípá chlopeň se dvěma vytvořenými cípy, nebo funkčně dvojcípá chlopeň, pokud byla anatomicky tvořena třemi cípy s úplnou nebo částečnou fúzí dvou komisur. Rovněž v případě, že u funkčně dvojcípé chlopně nedocházelo k úplné separaci cípů v systole (tzv. parciálně bikuspidální chlopeň), byla tato chlopeň popsána jako BAV. Vzhledem k tomu, že přítomnost „raphe“ u funkčně BAV může vést k mylné diagnóze trojcípé aortální chlopně v diastole, byla morfologie aortální chlopně analyzována v systole při úplném otevření chlopně.

Statistické hodnocení

Výsledky jsou uváděny jako medián a rozpětí. Na základě MRI vyšetření bylo stanoveno odds ratio (OR) BAV v celém souboru a v jednotlivých skupinách patientek podle karyotypu ve srovnání s obecnou populací (včetně 95 % intervalu spolehlivosti – *confidence interval* (CI)). OR lze interpretovat jako podíl šance výskytu určitého jevu u nemocných, např. nositelek TS, a šance výskytu daného jevu u zdravých jedinců. Termín „šance jevu“ je definován jako podíl pravděpodobnosti, že jev nastane ku pravděpodobnosti, že jev nenastane. Pokud je $OR > 1$, pak je šance na výskyt daného jevu ve skupině nemocných vyšší než ve zdravé populaci, přičemž míra rizika výskytu daného jevu stoupá s hodnotou OR.

Rozdíl mezi prevalencí BAV v populaci TS a obecné populaci byl testován pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu (1 - sided χ^2) na hladině statistické významnosti 5 %. Pro statickou analýzu byla použita prevalence BAV v obecné populaci živě narozených děvčátek 1,9/1000 zjištěná na základě echokardiografického vyšetření 508 novorozenců ženského pohlaví (Tutar et al., 2005).

Bylo provedeno statistické srovnání prevalence bikuspidální chlopně mezi jednotlivými podskupinami podle karyotypu, rozdíly byly testovány pomocí Fisherova exact testu (two - sided) na hladině statistické významnosti 5 %.

2.1.2 Výsledky

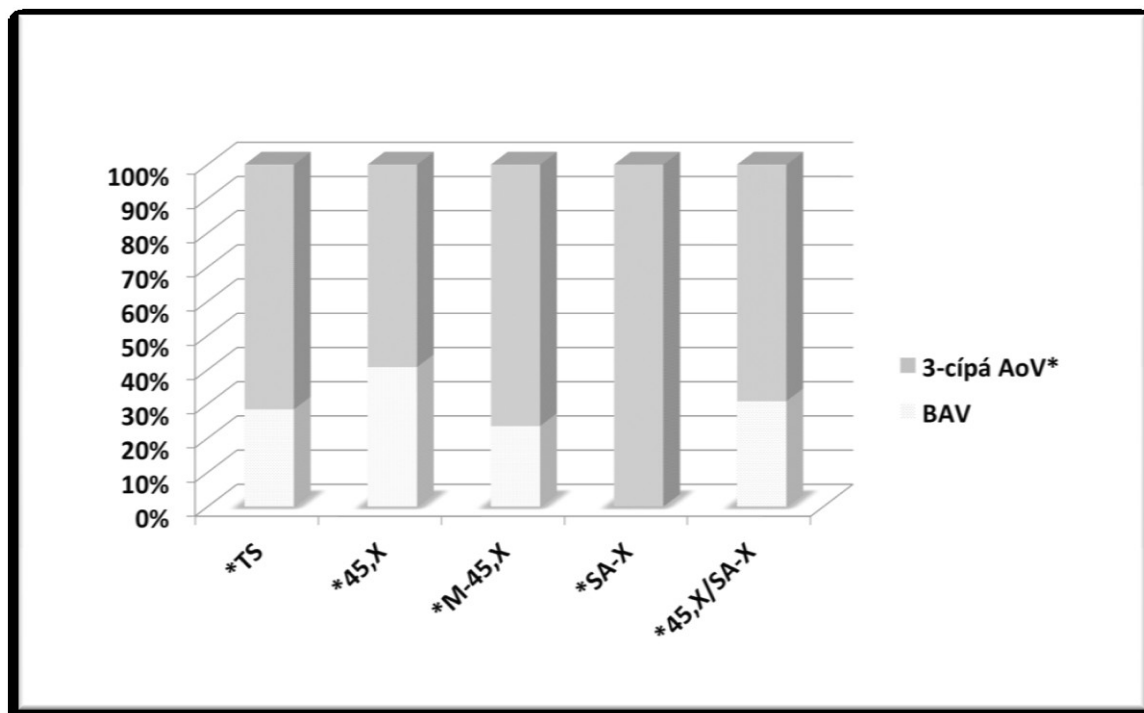
Výsledky MRI srdce jsou shrnuty v následující tabulce (Tab. 4).

Tabulka 4. Výsledky MRI vyšetření v jednotlivých podskupinách podle karyotypu.

Karyotyp	Pacientky (počet)	BAV (počet)	Prevalence BAV (%)	OR pro BAV (95% CI)	P - hodnota
*45,X	27	11	40,7	361,8 [148,6 - 881,0]	
*M-45,X	17	4	23,5	161,9 [48,4 - 541,8]	
*SA-X	10	0	0,0		
*45,X/SA-X	13	4	30,7	233,9 [66,3 - 825,4]	
Celkem	67	19	28,4	208,3 [103,8 - 418,0]	<0,0001

Statistická analýza dat potvrdila hypotézu, že se prevalence BAV v populaci TS a v obecné populaci statisticky významně liší, přičemž byla potvrzena asociace BAV a TS ($p < 0,0001$). Pacientky s TS mají 208-krát vyšší šanci na přítomnost BAV ve srovnání s obecnou populací. Prokázali jsme statisticky významný rozdíl mezi prevalencí BAV v podskupinách pacientek, které mají v karyotypu přítomnu buněčnou linii 45,X ve srovnání s pacientkami se strukturální abnormalitou X chromozomu ($p = 0,05$) bez přítomné linie 45,X (Graf 2.).

Graf 2. Prevalence BAV v celém souboru TS a jednotlivých skupinách dle karyotypu (AoV* – aortální chlopeň; *TS – celý soubor TS).



2.1.3 Diskuze

BAV představuje nejčastější vrozenou srdeční vadu u pacientek s TS a je významně asociována s rizikem aortální dilatace a disekce. U pacientek, které měly provedeno kardiologické vyšetření před aortální disekcí, byla BAV nalezena u 27 % z nich (14 z 51) a BAV v kombinaci s CoA u 18 % (9 z 51) (Carlson et al., 2007). V další studii pacientek s TS a aortální disekcí byla BAV bez CoA přítomna v 70 % případů (14 z 20), BAV s CoA v 8 % (4 z 20) a BAV s interupcí aortálního oblouku v 5 % (1 z 20) (Carlson et al. 2012). Pouze jedna pacientka z 20 neměla žádnou vrozenou srdeční vadu. Z hlediska karyotypu jsou pro disekci aorty nejrizikovější pacientky s karyotypem 45,X (Gravholt et al., 2006), což koreluje s vysokou prevalencí BAV u tohoto karyotypu.

Vzhledem k tomu, že BAV je významným rizikovým faktorem pro aortální disekci v graviditě, byla vypracována doporučení odborných společností. Nejprísnější je revidované doporučení *The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* z roku 2012, které považuje přítomnost signifikantní srdeční vady včetně BAV za absolutní kontraindikaci těhotenství.

Francouzská doporučení z roku 2010 naopak BAV bez dilatace ascendentní aorty považují pouze za relativní kontraindikaci gravidity (*Cabanes et al., 2010*). Ve všech doporučeních je zdůrazněna nezbytnost podrobného kardiologického vyšetření, nejlépe včetně MRI srdce a velkých cév, před jakoukoliv plánovanou graviditou. Podrobné evropské doporučení pro TS v graviditě nebylo dosud vypracováno, v posledním dokumentu Evropské kardiologické společnosti je však TS zmíněn jako vysoce rizikový pro kardiovaskulární komplikace v graviditě (*Regitz-Zagrosek et al., 2011*).

Limitací naší studie je malý počet pacientek s TS v jednotlivých skupinách. Vzhledem k relativně nízké prevalenci TS v populaci je vhodná centralizace pacientek na specializovaná pracoviště, která dokáží zajistit komplexní péči včetně kardiologické a následně analyzovat kardiovaskulární riziko na větších souborech pacientek, což by mohlo do budoucna zlepšit jejich zdravotní prognózu.

2.1.4 Závěr

Naše práce se zaměřila na prevalenci BAV jako jednoho z nejzávažnějších kardiovaskulárních rizikových faktorů, které u TS predisponují ke vzniku disekujícího aneurysmatu hrudní aorty. Prokázali jsme, že nejvyšší prevalenci BAV mají pacientky s karyotypem 45,X a že přítomnost buněčné linie 45,X u mozaikových forem TS rovněž zvyšuje riziko BAV.

Stratifikace kardiovaskulárního rizika u dívek s TS podle typu chromozomální odchylky by měla být v budoucnu základem individuálního přístupu při sledování pacientek s TS. Tento individuální přístup nabývá na významu zejména v souvislosti s prudkým rozvojem nových metod léčby infertility u žen s TS, který s sebou nese vysoké riziko mateřské mortality.

2.1.5 Souhrn

PREVALENCE BIKUSPIDÁLNÍ AORTÁLNÍ CHLOPNĚ V ZÁVISLOSTI NA KARYOTYPU

Souhrn

Vrozené vady srdce a velkých cév postihují až 50 % nositelů TS. Klinicky nevýznamnější jsou BAV a CoA. Tyto vady představují zásadní riziko pro život ohrožující DisAo a rupturu aorty. Zatímco CoA bývá zpravidla diagnostikována jako kritická srdeční vada v novorozeneckém věku, BAV je dlouho klinicky němá a prvním klinickým projevem může být až výše zmíněná komplikace.

Cíl studie: stanovit prevalenci BAV u dívek s TS v závislosti na jejich karyotypu.

Pacientky a metoda: 67 dívek a žen s TS ve věku 6,6 - 32,5 roků (medián 14,0 let) sledovaných ve třech terciálních centrech podstoupilo v letech 2008 - 2014 MRI srdce. Pacientky byly rozděleny do 4 podskupin podle cytogenetického vyšetření – karyotyp 45,X, mozaika 45,X/46,XX, strukturální abnormalita chromozomu X a smíšená mozaika 45,X/strukturální abnormalita chromozomu X. Prevalence BAV a odds ratio (OR) výskytu BAV ve srovnání s obecnou populací byly stanoveny v celém souboru a ve všech čtyřech podskupinách. Bylo provedeno statistické srovnání prevalence BAV mezi jednotlivými podskupinami dle karyotypu.

Výsledky: BAV byla zjištěna v celém souboru u 28,4 % pacientek (OR 208,3; $p = 0,0001$); u pacientek s karyotypem 45,X byla BAV diagnostikována v 40,7 % (OR 361,8); s mozaikou 45,X/46,XX nebo 45,X/46,XY v 23,5 % (OR 161,9); se strukturální abnormalitou chromozomu X v 0 %; a s mozaikou 45,X /strukturální abnormalita chromozomu X v 30,7 % (OR 233,9). Prokázali jsme statisticky významný rozdíl mezi prevalencí BAV u pacientek s TS, které mají v karyotypu přítomnou buněčnou linii 45,X ve srovnání s pacientkami bez přítomné linie 45,X ($p = 0,05$).

Závěr: Naše data potvrzují hypotézu, že prevalence BAV u TS je výrazně vyšší ve srovnání s obecnou populací a liší se podle karyotypu. Karyotyp 45,X je asociován s nejvyšší prevalencí BAV, a tím i s nejvyšším rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací, včetně vysoké mateřské mortality v graviditě. Přítomnost buněčné linie 45,X v karyotypu ve formě mozaiky staticky významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu BAV.

Klíčová slova

Turnerův syndrom, bikuspidální aortální chlopeč, disekce aorty, karyotyp, magnetická rezonance srdce.

PREVALENCE OF BICUSPID AORTIC VALVE ACCORDING TO KARYOTYPE

Summary

Congenital heart disease affects approximately 50 % of individuals with Turner syndrome (TS). The most clinically important defects are bicuspid aortic valve (BAV) and aortic coarctation (CoA) that are important risk factors for life-threatening aortic dissection or rupture. Whereas CoA is usually diagnosed as a critical heart defect during the newborn period, BAV may remain asymptomatic for a remarkably long period of time until it presents itself as one of these above-mentioned complications.

Aim of study: To determine the correlation between the karyotype and the prevalence of BAV.

Methods: 67 TS patients aged 6.6 to 32.5 years (median 14.0 years) followed in three tertiary centres underwent non-contrast cardiovascular magnetic resonance study from 2008 to 2014. They were divided into four cytogenetic subgroups - 45,X karyotype; 45,X/46,XX mosaicism; structural abnormalities of the X chromosome, and 45,X/structural abnormality of the X chromosome mosaicism. Prevalence of BAV and odds ratio (OR) compared to the general population in the whole study group, and statistical comparison of the prevalences of BAV among the individual subgroups were determined.

Results: BAV was diagnosed in the whole TS study group in 28.4 % of patients (OR 208.3; p-value <0.0001); in individuals with 45,X karyotype BAV was found in 40.7 % (OR 361.8; p-value <0.0001); in individuals with 45,X/46,XX or 45,X/46,XY mosaicism in 23.5 % (OR 161.9, p-value <0.0001); in individuals with structural abnormalities of the X chromosome in 0 % (OR 0); and in individuals with 45,X/structural abnormalities of the X chromosome mosaicism in 30.7 % (OR 233.9; p-value <0.0001).

Conclusion: Our data confirm the hypothesis that prevalence of BAV differs among individual karyotype subgroups in TS. 45,X karyotype is associated with the highest prevalence of BAV. Also, the presence of the 45,X cell line in the mosaic karyotype increases the probability of BAV. Therefore, these particular patients are at most significant risk for severe cardiovascular complications including significantly increased maternal mortality during pregnancy.

Key words: Turner syndrome, bicuspid aortic valve, aortic dissection, karyotype, cardiovascular magnetic resonance study.

2.2 KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO U PACIENTEK S MINORITNÍ MOZAIKOU 45,X/46,XX LÉČENÝCH PRO STERILITU

Cílem naší práce bylo zjistit, zda infertilní pacientky s minoritní mozaikou 45,X/46,XX postupující léčbu neplodnosti v IVF centrech mají zvýšený výskyt rizikových faktorů pro DisAo ve srovnání s běžnou populací. Dalším cílem bylo srovnat prevalenci rizikových faktorů pro DisAo u těchto žen ve srovnání s pacientkami s karyotypem 45,X nebo s minimálně 70 % mozaikou 45,X/46,XX.

2.2.1 Soubor patientek a metodika vyšetření

Jedná se o prospektivní studii, která probíhala ve dvou centrech pro léčbu neplodnosti v letech 2009 - 2013. Pacientky před zařazením do studie splňovaly následující kritéria: primární nebo sekundární infertilita a prokázaná nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX. Před vyšetřením všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas s kardiologickým vyšetřením a MRI srdce a velkých cév, který byl schválen Etickou komisí.

Pacientky

Do studie bylo zařazeno 25 patientek, které byly odeslány k léčbě neplodnosti do jednoho ze dvou specializovaných center: Centrum pro léčbu neplodnosti FERTIMED Olomouc (19 žen) a Centrum asistované reprodukce při Porodnicko-gynekologické klinice FN LF UP v Olomouci (6 žen) a u nichž byla při cytogenetickém vyšetření před zahájením léčby sterility zjištěna nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX.

Žádná z patientek nevykazovala typické znaky TS, mezi něž patří malý vzrůst, nízká vlasová hranice, nízce posazené uši, gotické patro, kožní duplikatury po stranách krku, široký hrudník s oddálenými bradavkami, zvýšený počet kožních névů nebo cubiti valgi. Žádná rovněž nebyla v dětství léčena růstovým hormonem. Všechny měly spontánní pubertu a menarché.

Poté, co byla při cytogenetickém vyšetření zjištěna nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX, bylo u všech žen provedeno antropometrické vyšetření. Pro hodnocení byly použity růstové grafy z VI. celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže 2001 (*Bláha et al., 2003*), při hodnocení výšky pacientek jsme vycházeli z norem pro dospělý věk, tedy pro 18. rok života. Tělesný povrch byl vypočítán dle DuBoisova vzorce. Pacientky byly podle body mass indexu (BMI) rozděleny do následujících čtyř podskupin: ženy s podváhou: BMI < 18,4 kg/m²; s normální hmotností: BMI 18,5 - 24,9 kg/m²; s nadváhou: BMI 25,0 - 29,9 kg/m²; s obezitou: BMI ≥ 30 kg/m² a s extrémní obezitou: BMI ≥ 30 kg/m².

Kardiologické vyšetření

Všechny ženy podstoupily kardiologické vyšetření zahrnující klinické vyšetření, auskultační změření krevního tlaku a standardní 12-svodové EKG.

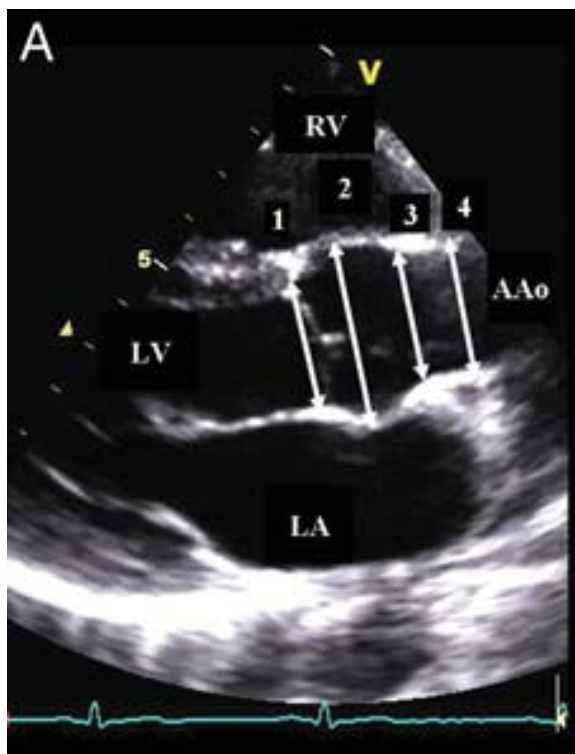
Krevní tlak byl měřen rtuťovým tonometrem na pravé paži, vsedě po 10-minutovém zklidnění. Diastolický tlak byl odečten v okamžiku vymizení všech ozev (5. Korotkovův fenomén). Za normotenzi byl považován krevní tlak < 120/80 torr, za prehypertenzi 120 - 129/80 - 89 torr. Hypertenzi odpovídala hodnota krevního tlaku ≥ 130/90 torr nebo situace, kdy už byla pacientka léčena antihypertenzivy (*Chobanian et al., 2003*).

Transtorakální echokardiografické vyšetření

U všech pacientek bylo provedeno standardní transtorakální echokardiografické vyšetření zahrnující dvourozměrné a doplerometrické vyšetření pomocí komerčně dostupného přístroje Philips HD15. Srdce bylo zobrazeno ve standardních projekcích podle doporučení *American Society of Echocardiography*, tj. v parasternální, apikální a subkostální projekci (*Schiller et al., 1989*).

Morfologie aortální chlopně byla analyzována v parasternální krátké ose, a to jak v systole, tak v diastole. Vnitřní rozměr ascendentní aorty byl měřen v diastole v úrovni 1 cm nad sinotubulární junkcí (*Obr. 19*). Diastola byla určena okamžikem uzavření aortální chlopně. Jako horní limit rozměru ascendentní aorty byla stanovena hodnota 2,1 cm/m² (*Drexler et al. 1990*).

Obrázek 19. Doporučené transtorakální zobrazení aortální chlopně a ascendentní aorty v parasternální dlouhé ose (LV – levá komora; LA – levá síň; RV – pravá komora; AAo – ascendentní aorta. Úrovně měření: 1 - aortální chlopeň; 2 - bulbus aorty; 3 - sinotubulární junkce; 4 - ascendentní aorta. Upraveno podle Evangelista et al., 2010).



Magnetická rezonance srdce a velkých cév

Nekontrastní MRI srdce a hrudní aorty bylo provedeno na přístroji Magnetom Avanto Siemens 1.5 Tesla. Vyšetřovací protokol zahrnoval zobrazení srdce v EKG-synchronizovaných kinematických sekvencích ve standardních srdečních rovinách, a zobrazení hrudní aorty pomocí EKG-synchronizovaných sekvencí gradientního echa a turbospinového echa v transverzální rovině a šikmé sagitální (*candy cane*) rovině.

Rozměr ascendentní aorty byl měřen v axiální rovině na úrovni pravé větve plicnice. Pro hodnocení rozměru ascendentní aorty byl použit aortic size index, tedy indexovaný průměr vztažený k tělesnému povrchu. Za dilataci byla považována hodnoty $ASI > 2,0 \text{ cm/m}^2$, která odpovídá 95. percentilu (Matura et al., 2007).

Za BAV byla považována buď anatomicky dvojcípá chlopeň se dvěma vytvořenými cípy, nebo funkčně dvojcípá chlopeň, pokud byla anatomicky tvořena třemi cípy s úplnou nebo částečnou fúzí dvou komisur. Rovněž v případě, že u funkčně dvojcípé chlopně nedocházelo k úplné separaci cípů v systole (tzv. parciálně bikuspidální chlopeň), byla tato chlopeň popsána jako BAV. Vzhledem k tomu, že přítomnost *raphe* u funkčně BAV může vést k mylné diagnóze trojcípé aortální chlopně v diastole, byla morfologie aortální chlopně analyzována v systole při úplném otevření chlopně.

Cytogenetické vyšetření

U všech pacientek zařazených do studie bylo v uvedených IVF centrech provedeno rutinní cytogenetické vyšetření. Během studie byla incidence nízkoprocentních mozaik 45,X/46,XX v Centru pro léčbu neplodnosti FERTIMED 3,57 % (80 z 2244 analyzovaných karyotypů) a v Centru asistované reprodukce při Porodnicko-gynekologické klinice LF UP a FN Olomouci 2,58 % (20 ze 774 analyzovaných karyotypů).

Chromozomální analýza byla provedena standardní technikou z fytohemaglutinem stimulovaných lymfocytů periferní žilní krve a bylo analyzováno nejméně 30 metafází. Nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX byla definována přítomností buněčné linie 45,X v nejméně dvou buňkách, přičemž podíl patologické linie byl nižší nebo roven 10 %. Vzhledem k tomu, že aberantní buněčná linie 45,X je při cytogenetickém vyšetření často doprovázena jinými gonozomálními aneuploidii (např. 47,XXX), byly do studie zahrnuty i tyto pacientky.

Statistická analýza

Naměřené hodnoty aortic size indexu (ASI) jsou prezentovány jako aritmetické průměry včetně 95% intervalu spolehlivosti – confidence interval (CI). Za referenční skupiny byly vybrány ženy s TS a ženy z běžné populace s normálním karyotypem vyšetřené v recentní práci stejným MRI protokolem zaměřeným na hrudní aortu (*Matura et al., 2007*). Rozdíly mezi průměry ve studované a referenčních populacích (populace TS a běžná populace (*Matura et al., 2007*)) byly testovány Studentovým t-testem a Welchovým t-testem

na základě výsledků Fisherova testu *equality of variances*. Při testování byla použita 5% hladina statistické významnosti ($p = 0,05$).

Prevalence BAV a CoA je vyjádřena v procentech s 95% CI. Rozdíly mezi prevalencí BAV a CoA v populaci nízkoprocentních mozaik, v populaci TS a v běžné populaci byly testovány testem *equality of proportions*. Pro statickou analýzu byla použita prevalence BAV v obecné populaci živě narozených děvčátek 1,9/1000 zjištěná na základě echokardiografického vyšetření 508 novorozenců ženského pohlaví (*Tutar et al., 2004*). Referenční hodnota prevalence CoA v běžné populaci 0,33/1000 živě narozených byla převzata z *Prospective Bohemia Survival Study* (*Šamánek et al., 1999*). Rozdíly v prevalencích byly testovány pomocí Fisherova exact testu (*two-sided*) na hladině statistické významnosti 5 %. Všechny statistické výpočty byly provedeny v programu R Statistical Software version 2.15.3.

2.2.2 Výsledky

Vyšetřovaný soubor byl tvořen 25 ženami s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX, které byly odeslány kléčbě neplodnosti do IVF center, přičemž 21 z nich (84 %) bylo léčeno pro primární a 4 ženy (16 %) pro sekundární sterilitu.

Při cytogenetickém vyšetření lymfocytů periferní krve byl zjištěn medián podílu aberantní buněčné linie 45,X/46,XX v hodnotě 5,0 % (3,0 – 9,0 %) (*Tab. 5*).

Tabulka 5. Výsledky cytogenetického vyšetření.

Pacientka	Věk (roky)	Karyotyp	Procento linie 45,X v karyotypu
1.	35,5	45,X(2)/46,XX(36)	5,3
2.	36,7	45,X(3)/46,XX(27)	10,0
3.	34,9	45,X(2)/46,XX(33)	5,7
4.	32,3	45,X(4)/46,XX(37)	9,8
5.	39,4	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(35)	5,3
6.	32,6	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(47)	4,0
7.	32,8	45,X(2)/46,XX(54)	3,6
8.	36,8	45,X(2)/46,XX(56)	3,4
9.	39,4	45,X(2)/47,XXX(2)/46,XX(36)	5,0
10.	36,1	45,X(4)/46,X(96)	4,0
11.	35,3	45,X(2)/46,XX(49)	3,9
12.	35,6	45,X(2)/47,XXX(2)/46,XX(28)	6,3
13.	39,2	45,X(4)/46,XX(96)	4,0
14.	35,2	45,X(2)/46,XX(54)	3,6
15.	35,0	45,X(2)/46,XX(56)	3,4
16.	27,3	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(58)	3,3
17.	37,4	45,X(4)/46,XX(46)	8,0
18.	34,4	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(30)	6,1
19.	36,9	45,X(5)/46,XX(95)	5,0
20.	27,8	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(50)	3,8
21.	33,7	45,X(2)/46,XX(30)	6,3
22.	36,2	45,X(2)/47,XXX(1)/46,XX(27)	6,7
23.	30,5	45,X(2)/46,XX(48)	4,0
24.	29,4	45,X(3)/46,XX(30)	9,1
25.	36,2	45,X(3)/46,XX(27)	100

Medián věku patientek v době MRI vyšetření byl 35,3 roků (27,3 – 39,4). Výška patientek se pohybovala mezi 4. a 91. percentilem (medián 55. percentil), tj. mezi -1,15 až +1,75 SD (medián +0,12 SD). 19 žen (74 %) mělo BMI v pásmu normální hmotnosti, 4 ženy (17 %) měly BMI v pásmu nadváhy a 2 ženy (9 %) měly BMI v pásmu obezity (Tab. 6).

Tabulka 6. Charakteristika souboru s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX.

	Průměr ± SD
Věk (roky)	34,7 ± 3,3
Výška (cm)	168,0 ± 5,2
BMI (kg/m²)	24,2 ± 4,0
Tělesný povrch (m²)	1,8 ± 0,2

Výsledky kardiologického vyšetření

Při rutinním kardiologickém vyšetření včetně EKG nebyla u žádné pacientky diagnostikována jakákoliv signifikantní abnormalita. Jedna žena měla prehypertenzi, zbývající pacientky byly normotenzní. Při echokardiografickém vyšetření byla vizualizována jedna BAV, u žádné ženy nebyla nalezena CoA a AoDil. Tyto nálezy byly v souladu s nálezy při MRI.

Výsledky magnetické rezonance srdce a velkých cév

Morfologie aortální chlopně byla zobrazena u 24 z 25 případů. Jedna pacientka absolvovala pouze MRI studii hrudní aorty, vyšetření bylo předčasně ukončeno kvůli klaustrofobii. Echokardiografické vyšetření u ní potvrdilo dobře přehlednou trojčípou aortální chlopeň. U jedné pacientky byla diagnostikována BAV bez stenózy či regurgitace. U žádné ženy nedosáhlo ASI 95. percentilu (*Tab. 7*) a rovněž nebyla nalezena CoA (*Tab. 8*).

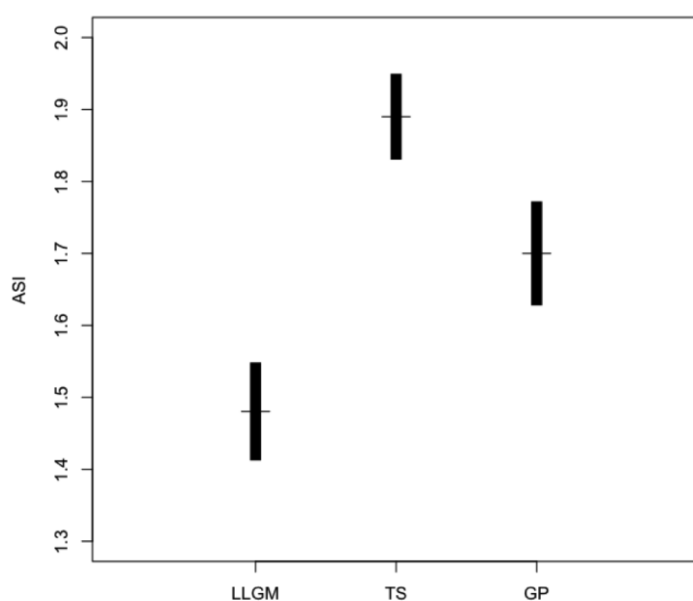
Statistická analýza

Průměrné hodnoty ASI ve vyšetřované skupině s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX byly statisticky signifikantně nižší než hodnoty v kontrolní skupině s TS a v běžné populaci (*Tab. 7, Graf 3*). Vzhledem k tomu, že metodiky měření rozměru ascendentní aorty při echokardiografickém vyšetření a při MRI nejsou identické, nebylo provedeno statistické srovnání obou metod.

Tabulka 7. Srovnání ASI v populaci pacientek s LLGM, s TS a s normálním karyotypem (LLGM – nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX; TS – kontrolní skupina žen s TS (Matura et al., 2007); 46,XX – kontrolní skupina žen z běžné populace s normálním karyotypem (Matura et al., 2007)).

	LLGM	TS	46,XX
Počet pacientek	25	166	26
Průměr (95% CI)	1,48 (1,420 - 1,541)	1,89 (1,838 - 1,942)	1,7 (1,635 - 1,765)
Směrodatná odchylka (SD)	0,146	0,34	0,16

Graf 3. Grafické zobrazení průměrných hodnot ASI s 95. intervalem spolehlivosti. LLGM – nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX; TS – kontrolní skupina žen s Turnerovým syndromem (Matura et al., 2007); GP – kontrolní skupina žen z běžné populace s normálním karyotypem (Matura et al., 2007).



Byl prokázán statisticky významný rozdíl v prevalencích BAV mezi vyšetřovanou skupinou s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX (prevalence 4 %; 95% CI = 0,1% - 20,35 %) a populací TS (prevalence 29,6 %; 95% CI= 24,01 - 35,68 %) na hladině statistické významnosti 5 % ($p = 0,012$) (Tab. 8).

Tabulka 8. Srovnání prevalence CoA a BAV v populaci pacientek s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX, s TS a s normálním karyotypem 46,XX ($p < 0.05$).

	LLGM		TS		46,XX	
	Počet	Průměr (95% CI)	Počet	Průměr (95% CI)	Počet	Průměr (95% CI)
CoA	0/25	0 % (0-13,72 %)	10/85	11,8 % (5,79-20,57 %) $p = 0,1606$	266/5030	5,3 % (4,69 - 5,94 %) $p = 0,464$
BAV	1/25	4 % (0,1-20,35 %)	74/ 250	29,6 % (24,01-35,68 %) $p = 0,01225$	1/508	0,2 % (0 - 1,1 %) $p = 0,1735$

2.2.3 Diskuze

Narůstající podíl neplodných párů v populaci a začlenění cytogenetického vyšetření do vyšetřovacího algoritmu infertility vedou k signifikantnímu zvýšení incidence nízkoprocentních mozaik 45,X/46,XX u žen léčených pro sterilitu (Gekas et al., 2001; Čapková et al., 2004). Klinický význam těchto minoritních mozaik je v současné době nejasný.

Podle některých autorů je chromozomální mozaika u TS asociována s mírnějšími fenotypickými projevy a méně rizikovým kardiovaskulárním profilem (El-Mansoury et al., 2007). Předpokládá se, že nízkoprocentní mozaiky s vysokým podílem normální buněčné linie jsou spojeny s nižší prevalencí VSV a tudíž i s nižším kardiovaskulárním rizikem (Mortensen et al., 2012). Autoři vycházejí z hypotézy zpomaleného buněčného cyklu (*cell cycle delay*) u geneticky abnormálních buněk ve srovnání s buňkami s normálním karyotypem. Během buněčného dělení ve fázi organogeneze tak vzniká nižší podíl buněk s aberantním karyotypem, než odpovídá jejich procentuálnímu zastoupení v karyotypu. Výsledkem může být velmi variabilní fenotyp od typického obrazu TS až po zcela normální ženský fenotyp.

V souladu s touto hypotézou jsou i výsledky naší studie. Pacientky neměly jakékoliv fenotypické projevy TS kromě infertility. Nezaznamenali jsme malý vzrůst ani sklon k nadváze. Jejich průměrná výška byla na 55. percentilu.

Prevalence nadváhy a obezity v naší skupině byla nižší než prevalence v běžné populaci žen mezi 35 a 44 lety (28 % vs. 37 %).

Ke stanovení prevalence CoA, BAV a AoDil jsme cíleně zvolili metodu s nejvyšší senzitivitou, a to MRI srdce a velkých cév. Ani využití této zobrazovací metody nevedlo k průkazu zvýšené prevalence výše zmíněných rizikových faktorů pro DisAo ve srovnání s běžnou populací (*Matura et al., 2007*) a k prokázání vyššího kardiovaskulárního rizika.

I přes výše uvedené výsledky se domníváme, že je vhodné, aby tyto pacientky nadále absolvovaly kardiologické vyšetření před zahájením léčby neplodnosti. Domníváme se, že transtorakální echokardiografické vyšetření by mohlo být dostatečnou screeningovou metodou. Vycházíme z faktu, že jsme nepozorovali u sledovaných žen fenotypické projevy TS zodpovědné za zhoršené akustické okno při echokardiografickém vyšetření (abnormální architektura hrudního koše, obezita). MRI srdce a velkých cév je však rozhodně indikováno u všech pacientek, u kterých nelze získat spolehlivé výsledky při transtorakálním echokardiografickém vyšetření.

2.2.4 Závěr

Naše studie je první prací, která se zabývá prevalencí rizikových faktorů pro DisAo u infertilních žen s nízkoprocentní mozaikou 45,X/46,XX. I když je naše studie limitována relativně malým počtem vyšetřených žen, získaná data nenasvědčují tomu, že by tato populace infertilních žen musela mít zvýšené kardiovaskulární riziko vyplývající z abnormálního karyotypu. K potvrzení naší hypotézy jsou nezbytné další studie.

2.2.5 Souhrn

KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO U PACIENTEK S MINORITNÍ MOZAIKOU 45,X/46,XX LÉČENÝCH PRO STERILITU

Souhrn

Chromozomální aberace představují jednu ze závažných příčin sterility, což vedlo k zařazení cytogenetického vyšetření u pacientek podstupujících léčbu neplodnosti do rutinního diagnostického algoritmu ve většině IVF center a následně ke zvýšenému zachytu nízkoprocentních mozaik 45,X/46,XX, tj. nízkoprocentních gonozomálních mozaik (LLGM). V současné době nejsou k dispozici údaje o prevalenci vrozených srdečních vad u těchto žen, na jejichž základě by bylo možné stanovit riziko kardiovaskulárních komplikací během gravidity a rozhodnout, zda mají nositelky LLGM před plánovanou graviditou podstoupit podrobné kardiologické vyšetření.

Cíl studie: Stanovit prevalenci rizikových faktorů pro DisAo, mezi něž řadíme BAV, CoA a AoDil, u žen s LLGM podstupujících léčbu sterility.

Pacientky a metoda: Soubor je tvořen 25 ženami, které byly v letech 2009 - 2013 odeslány k léčbě neplodnosti do dvou IVF center a u nichž byla na základě cytogenetického vyšetření diagnostikována LLGM s podílem patologické linie 45,X v karyotypu v rozmezí 3,3 - 10,0 %. Všechny pacientky postoupily v souladu s doporučením *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* pro ženy s TS podrobný kardiovaskulární screening včetně klinického vyšetření, EKG, echokardiografického vyšetření srdce a hrudní aorty a nekontrastního MRI srdce a velkých cév.

Výsledky: BAV bez stenózy či regurgitace byla diagnostikována u jedné ženy, CoA nebyla nalezena u žádné pacientky. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi prevalencí BAV a CoA u žen s LLGM a v běžné populaci. U žádné pacientky nebyla zjištěna AoDil.

Závěr: V naší studii jsme neprokázali zvýšený výskyt rizikových faktorů pro DisAo u žen s LLGM bez dalších fenotypických projevů TS ve srovnání s běžnou populací. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že nositelky LLGM pravděpodobně nemají signifikantně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací a následné mateřské mortality během těhotenství.

Klíčová slova

Nízkoprocentní gonozomální mozaika, asistovaná reprodukce, vrozená srdeční vada, disekce aorty, magnetická rezonance srdce, Turnerův syndrom.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH LOW-LEVEL 45,X/46,XX MOSAICISM UNDERGOING INFERTILITY TREATMENT

Summary

Since one possible reason for infertility is caused by chromosomal abnormalities, it is now a common practice in most *in-vitro* fertilisation centres to perform a routine cytogenetic screening in patients seeking infertility treatment. Therefore, an increased number of women with low-level 45,X mosaicism is currently being diagnosed. There is no sufficient information available whether women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism are at an increased risk of maternal cardiovascular mortality or not, and whether they should undergo a careful cardiovascular screening before getting pregnant. The frequency of congenital heart disease in these individuals has not been established yet.

Aim of study: To establish the prevalence of risk factors for aortic dissection such as bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta and dilatation of the ascending aorta in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism undergoing IVF procedure.

Methods The study group comprised 25 women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism (ranging from 3.3 % to 10 %) who were from 2009 to 2013 referred to two reproductive medicine units because of infertility and were karyotyped. In accordance with the recommendation of the *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* for patients with Turner

syndrome, all women, prior to the IVF procedure, underwent a careful cardiovascular screening for the congenital cardiovascular disease and the thoracic aorta dilatation, including the standard cardiac examination, ECG, echocardiography, and non-contrast cardiovascular magnetic resonance study.

Results: The bicuspid aortic valve without any stenosis or regurgitation was found in one woman. A statistical significant difference between prevalences of bicuspid aortic valve in our study group with the low-level 45,X/46,XX mosaicism and women with Turner syndrome was revealed. Coarctation of the aorta was not identified in any individual. The ascending aortic diameter normalised to body surface area was below the 95th percentile in all cases, and its mean value was significantly below the reference values of both the general population and the women with Turner syndrome.

Conclusion: No higher prevalence of risk factors for aortic dissection in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features, but the infertility, was detected. Therefore, these particular patients are probably not at significant risk for cardiovascular complications including increased maternal mortality during pregnancy.

Key words: low-level sex chromosome mosaicism; assisted reproduction; congenital heart disease; aortic dissection; magnetic resonance imaging; Turner syndrome.

2.3 NÁVRH PROTOKOLU KARDIOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ A SLEDOVÁNÍ U PACIENTEK S TS V DĚTSTVÍ A V DOSPĚLOSTI

První signifikantní data o vysokém kardiovaskulárním riziku u pacientek s TS pocházejí z devadesátých let minulého století. Odhadovaná prevalence vrozených srdečních vad i dalších kardiovaskulárních onemocnění postupně narůstala s tím, jak se zdokonalovaly diagnostické metody. Zlomovým bodem bylo zavedení MRI srdce a velkých cév do rutinní praxe. I v důsledku centralizace péče o pacientky s TS bylo prokázáno, že pacientky s dosud asymptomatickou vrozenou srdeční vadou jsou ohroženy aortální disekcí v mladém dospělém věku, a je tedy po nich nezbytné cíleně pátrat.

I když je kardiologická dispenzarizace v mnoha pracích doporučována (*Mazzanti et al., 2006; Bondy et al., 2007; Carlson et al., 2012*), algoritmus systematické kardiologické péče o pacientky s TS od dětství až po dospělost nebyl dosud vypracován ani na celoevropské, ani na národní úrovni. Cílená doporučení týkající se kardiovaskulárního screeningu u TS jsou k dispozici pouze pro ženy plánující graviditu. Naší snahou bylo připravit k diskusi doporučení týkající se všech nositelek TS bez ohledu na věk.

2.3.1 NÁVRH PROTOKOLU KARDIOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ A SLEDOVÁNÍ DĚTSKÝCH PACIENTEK S TS

1. **Kardiologické vyšetření 1x ročně** i u pacientek s normálním kardiologickým nálezem. Cílem je detekovat vrozené srdeční vady (zejména koarktaci aorty, bikuspidální aortální chlopeň, parciální anomální návrat plicních žil) a diagnostikovat i mírné formy arteriální hypertenze.

- **Klinické vyšetření – cíleně pátrat po arteriální hypertenzi.**
- EKG.
- **Transtorakální echokardiografie.**
- **ABPM** – při podezření na arteriální hypertenzi, je nutné léčit i mírné formy arteriální hypertenze. Jedná se o rizikový faktor pro dilataci a disekci hrudní aorty.

2. **MRI srdce** v okamžiku, kdy dívka nevyžaduje při MRI analgosedaci nebo kdykoliv při podezření na hemodynamicky významnou srdeční vadu, kterou nelze dobře vizualizovat pomocí echokardiografie. Cílem je vyloučit vrozené srdeční vady.

- Viz žádanka na MRI – viz str. 56.
- Vhodné provést i při normálním echokardiografickém nálezu. Zejména parciálně bikuspidální aortální chlopeň, parciální anomální návrat plicních žil a perzistující levostranná horní dutá žíla jsou obtížně detekovatelné echokardiograficky.
- Při normálním nálezu není nutné MRI srdce opakovat – neplatí pro MRI hrudní aorty – viz níže.

3. **MRI hrudní aorty** – v okamžiku, kdy dívka nevyžaduje při MRI analgosedaci nebo kdykoliv při podezření na hemodynamicky významnou srdeční vadu, kterou nelze dobře vizualizovat pomocí echokardiografie. Zopakovat před předáním kardiologovi pro dospělé.

- Viz žádanka na MRI – viz str. 56.
- Opakované vyšetření hrudní aorty slouží ke sledování progresu dilatace hrudní aorty.
- Pro detekci dilatace ascendentní aorty používáme **aortic size index** (průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztažený k tělesnému povrchu – tj. cm/m^2 , 95. percentil je $2,0 \text{ cm/m}^2$, 99. percentil je $2,5 \text{ cm/m}^2$).

Text žádanky na MRI

Dg.: Turnerův syndrom, Q96.4

MRI hrudní aorty – stanovení rozměru ascendentní a descendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice, vyloučení koarktace a elongace transverzální části aortálního oblouku.

MRI srdce - vizualizace aortální chlopně a posouzení její morfologie a funkce. Vyloučení parciálního anomálního návratu plicních žil a perzistující levostranné horní duté žíly.

2.2.3.2. NÁVRH PROTOKOLU KARDIOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ A SLEDOVÁNÍ DOSPĚLÝCH PACIENTEK S TS

1. **Kardiologické vyšetření 1x ročně** i u pacientek normálním kardiologickým náleze. Cílem je detekovat vrozené srdeční vady (zejména koarktace aorty, bikuspidální aortální chlopeň, parciální anomální návrat plicních žil) a diagnostikovat i mírné formy arteriální hypertenze.
 - Klinické vyšetření – **cíleně pátrat po arteriální hypertenzi.**
 - EKG.
 - **Transtorakální echokardiografie.**
 - **ABPM** – při podezření na arteriální hypertenzi, je nutné léčit i mírné formy arteriální hypertenze. Jedná se o rizikový faktor pro dilataci a disekci hrudní aorty.

2. **MRI srdce** při prvním kardiologickém vyšetření – vyloučení vrozených srdečních vad
 - Viz žádanka na MRI – viz str. 58.
 - Vhodné provést i při normálním echokardiografickém nálezu. Zejména parciálně bikuspidální aortální chlopeň, parciální anomální návrat plicních žil a perzistující levostranná horní dutá žíla jsou obtížně detekovatelné echokardiograficky.
 - Při normálním nálezu není nutné MRI srdce opakovat – neplatí pro MRI hrudní aorty – viz níže.

3. **MRI hrudní aorty** – při prvním kardiologickém vyšetření. Opakovat v pětiletých intervalech a před každou plánovanou graviditou.
 - Viz žádanka na MRI – viz str. 58.
 - Opakované vyšetření hrudní aorty slouží ke sledování progresu dilatace hrudní aorty.
 - Pro detekci dilatace ascendentní aorty používáme **aortic size index** (průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztažený k tělesnému povrchu – tj. cm/m^2 , 95. percentil je $2,0 \text{ cm/m}^2$, 99. percentil je $2,5 \text{ cm/m}^2$).

Text žádanky na MRI

Dg.: Turnerův syndrom, Q96.4

MRI hrudní aorty – stanovení rozměru ascendentní a descendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice, vyloučení koarktace a elongace transverzální části aortálního oblouku.

MRI srdce - vizualizace aortální chlopně a posouzení její morfologie a funkce. Vyloučení parciálního anomálního návratu plicních žil a perzistující levostranné horní duté žíly.

MUDr. Eva Klásková , Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D., MUDr. Zbyněk Tüdös

3. ZÁVĚR

Turnerův syndrom je asociován s vysokou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, která je způsobena vysokou prevalencí VSV (BAV, CoA) a incidencí DisAo. Po stránce kardiovaskulárních komplikací nesou nejvyšší riziko pacientky s karyotypem 45,X a s typickou stigmatizací odpovídající fetálnímu lymfedému. Z těchto důvodů musí být každá pacientka s TS při stanovení diagnózy podrobně vyšetřena kardiologem a celoživotně kardiologicky dispenzarizována.

Vzhledem k limitované výtěžnosti echokardiografického vyšetření je u nositelek TS indikováno MRI srdce a velkých cév, které provádíme v okamžiku, kdy dívka nevyžaduje při MRI analgosedaci anebo kdykoliv při podezření na hemodynamicky významnou srdeční vadu, kterou nelze dobře vizualizovat pomocí echokardiografie.

Vysoce rizikové období představuje pro ženy s TS gravidita, která je v současnosti umožněna novými metodami léčby infertility (darování oocyty). Těhotenství je spojeno s mateřskou mortalitou přesahující 2 %, a to i v případech vzácné spontánní gravidity. Ženy, které se rozhodnout využít metod umělého oplodnění, musí být podrobně informovány o kardiovaskulárních rizicích a projít podrobným vyšetřením včetně MRI srdce a hrudní aorty. Při zjištění signifikantní srdeční vady, dilatace ascendentní aorty a přítomnosti nekontrolované arteriální hypertenze je těhotenství kontraindikováno.

Dosažením 19. roku věku končí pro dívky s TS (stejně jako pro jiné chronicky nemocné pacienty) specializovaná pediatrická péče a jsou obvykle předávány do ordinací specialistů – internistů. V současné době opouští ordinace dětských endokrinologů zcela jiná generace mladých žen s TS než před 15 lety. Má minimum tělesných handicapů a je připravená prožít plnohodnotný život včetně možnosti porodit dítě pomocí metod asistované reprodukce.

Tyto mladé ženy se však v okamžiku předání dostávají do specifické situace vzhledem k odlišným požadavkům na zdravotní péči v dětství a v dospělosti. Do 19-ti let věku jim byla zajišťována péče ve specializovaných centrech dětské endokrinologie, kde byly vzhledem k klíčovému protokolu (růstový hormon a hormonální substituční terapie) sledovány v intervalu 3 - 6 měsíců. Z iniciativy dětského endokrinologa jsou pravidelně vyšetřovány v ordinacích dalších odborníků. Při ukončení pediatrické péče se rozhoduje,

který z lékařů - specialistů by měl komplexní péči o mladou ženu s TS koordinovat.

Ve většině vyspělých států je doporučováno, aby ženy s TS byly dlouhodobě sledovány ve specializovaných endokrinologických ordinacích ve zdravotnických zařízeních vyššího typu, kde je zajištěn multidisciplinární přístup (kardiolog, otorinolaryngolog, foniatr a gynekolog - specialista na HRT, který má návaznost na centrum asistované reprodukce). Koncepce péče o dospělé ženy s TS je do detailu propracována a byla opakovaně publikována (*Šnajdrová, 2003*). Skutečnost je však jiná, jak dokazuje zahraniční studie u 566 pacientek. Většina žen s TS je sledována pouze svým praktickým lékařem a/nebo gynekologem. Pouze u jedné třetiny z nich bylo provedeno foniatrické a kardiologické vyšetření. U 64 % pacientek byl nepravidelně sledován krevní tlak, přibližně stejné procento mělo kontrolováno glycidový a lipidový metabolismus a jaterní enzymy. 45 % pacientek mělo vyšetřeno hormony štítné žlázy (*Devernay-Lefort et al., 2007*).

Příčinami nesystematické péče o ženy s TS mohou hypoteticky být následující důvody:

1. Patientky nejsou dětským endokrinologem řádně předány.
2. Internista - endokrinolog odmítá péči o pacientku bez hormonální poruchy.
3. Lékaři první linie nemají dostatek informací o systému sledování pacientek s TS.
4. Patientky, které dosud neměly zdravotní problémy, se soustředí pouze na péči gynekologickou.
5. Patientka nemá pocit zodpovědnosti za svůj zdravotní stav a je zvyklá, že její sledování bude i v dospělosti organizováno podobně jako v dětství a v adolescenci.

Z vlastních zkušeností vychází poznatek, že podmínkou zachování kontinuity péče o pacientky s TS i v dospělém věku (na rozdíl od období dětství má především preventivní charakter), je podrobná informovanost pacientky a její rodiny. Při ukončení pediatrické péče by měla být ústně i písemně seznámena s vyšetřeními, která má pravidelně podstoupit, s jejich časovými

intervaly a mít kontakt na spolupracující odborníky. Musí být reálně informována o rizicích, kterým se vystavuje v případě nedodržení léčebně - preventivního režimu (*Stochholm et al., 2006*).

Z pohledu kardiologa by zachování tohoto přístupu a centralizace pacientek na specializovaná pracoviště i v dospělém věku vedlo nejen k udržení vysokého standardu kardiologické péče o konkrétní pacientky, ale zároveň by umožnilo systematický sběr a analýzu dat o kardiovaskulárních projevech TS. Výzkumná práce by měla být zaměřena na prevalenci kardiovaskulárních rizikových faktorů pro aortální disekci u nositelek TS a možnostmi jejich detekce včetně využití nových diagnostických metod, mezi něž patří MRI srdce a velkých cév. Cílem je stratifikace pacientek s TS podle rizika náhlé srdeční smrti v korelaci s karyotypem a prevence náhlé srdeční smrti v této rizikové populaci.

Závěry vztažené k anotovaným cílům

Anotace I. Stanovení vztahu mezi prevalencí bikuspidální aortální chlopně a karyotypem.

67 dívek a žen s TS sledovaných ve třech terciálních centrech podstoupilo v letech 2008 - 2014 magnetickou rezonanci srdce. Pacientky byly rozděleny do 4 podskupin dle cytogenetického vyšetření – karyotyp 45,X, mozaika 45,X/46,XX, strukturální abnormality chromozomu X a smíšená mozaika 45,X/strukturální abnormalita chromozomu X. Prevalence BAV a odds ratio (OR) výskytu BAV ve srovnání s obecnou populací byly stanoveny v celém souboru a ve všech čtyřech podskupinách. Bylo provedeno statistické srovnání prevalence BAV mezi jednotlivými podskupinami podle karyotypu.

Naše data potvrdila hypotézu, že prevalence BAV u TS je výrazně vyšší ve srovnání s obecnou populací a liší se podle karyotypu. Karyotyp 45,X je asociován s nejvyšší prevalencí BAV, a tím i s nejvyšším rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací, včetně vysoké mateřské mortality v graviditě. Přítomnost buněčné linie 45,X v karyotypu ve formě mozaiky staticky významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu BAV.

Anotace II. Stanovení prevalence rizikových faktorů pro aortální disekci u pacientek s minoritní mozaikou TS léčených pro infertilitu.

Do studie bylo zahrnuto 25 žen, které byly v letech 2009 - 2013 odeslány k léčbě neplodnosti do dvou IVF center a u nichž byla na základě cytogenetického vyšetření diagnostikována LLGM s podílem patologické linie 45,X v karyotypu v rozmezí do 10,0 %. Všechny pacientky postoupily v souladu s doporučením *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* pro ženy s TS podrobný kardiovaskulární screening včetně klinického kardiologického vyšetření, EKG, echokardiografického vyšetření srdce a hrudní aorty a nekontrastního MRI srdce a velkých cév.

Naše studie neprokázala zvýšený výskyt rizikových faktorů pro DisAo u žen s LLGM bez dalších fenotypických projevů TS ve srovnání s běžnou populací. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že nositelky LLGM pravděpodobně nemají signifikantně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací a následné mateřské mortality během těhotenství.

Anotace III. Vypracování návrhu protokolu kardiologického vyšetření a sledování u pacientek s TS v dětství a v dospělosti.

Byl vypracován návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování u pacientek s TS v dětství a v dospělosti, který jsme prezentovali na 43. Celoslovenské pediatričké konferenci (Galandove dni) ve dnech 24. - 25. 11. 2011 v Martině a na XXXVI. Endokrinologických dnech v Plzni ve dnech 10. - 12.10. 2013.

4. SOUHRN

KARDIOVASKULÁRNÍ PROJEVY U TURNEROVA SYNDROMU OD DĚTSTVÍ PO DOSPĚLOST

Vady srdce a velkých cév postihují až 50 % nositelek TS. Klinicky nevýznamnější jsou BAV, CoA a AoDil. Tyto vady představují významný rizikový faktor pro život ohrožující DisAo a rupturu aorty. Zatímco CoA bývá zpravidla diagnostikována jako kritická srdeční vada v novorozeneckém věku, BAV a AoDil bývají dlouho klinicky němé a prvním klinickým projevem může být až výše zmíněná komplikace.

Chromozomální aberace představují jednu ze závažných příčin ženské sterility, proto bylo cytogenetické vyšetření zahrnuto do rutinního diagnostického algoritmu ve většině center pro IVF. Tento postup vedl ke zvýšenému zachytu nízkoprocentních mozaik 45,X/46,XX. V současné době nejsou k dispozici údaje o prevalenci vrozených srdečních vad u těchto žen, na jejichž základě by bylo možné stanovit riziko kardiovaskulárních komplikací během gravidity a rozhodnout, zda mají nositelky LLGM před plánovanou graviditou podstoupit podrobné kardiologické vyšetření.

Dizertační práce měla následující cíle:

1. Stanovit prevalenci BAV u dívek s TS v závislosti na jejich karyotypu.
2. Stanovit prevalenci rizikových faktorů pro DisAo, mezi něž řadíme BAV, CoA a AoDil, u žen s LLGM podstupujících léčbu sterility.
3. Vypracovat návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování u pacientek s TS v dětství a v dospělosti.

Naše výsledky potvrdily hypotézu, že prevalence BAV je u TS výrazně vyšší ve srovnání s obecnou populací a liší se také podle karyotypu. S nejvyšší prevalencí je asociován karyotyp 45,X, jehož nositelky mají nejvyšší riziko závažných kardiovaskulárních komplikací, včetně vysoké mateřské mortality v graviditě. Rovněž přítomnost buněčné linie 45,X v karyotypu ve formě vysokoprocentní mozaiky statisticky významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu BAV.

Neprokázali jsme zvýšený výskyt rizikových faktorů pro DisAo u žen s LLGM bez dalších fenotypických projevů TS ve srovnání s běžnou populací. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že nositelky LLGM pravděpodobně nemají signifikantně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací a následné mateřské mortality během těhotenství.

Na 43. Celoslovenské pediatrické konferenci (Galandove dni) konané ve dnech 24. - 25. 11. 2011 v Martině (Slovenská republika) a na XXXVI. Endokrinologických dnech v Plzni konaných ve dnech 10. - 12.10. 2013 jsme publikovali návrh protokolu kardiologického vyšetření a sledování u pacientek s TS v dětství a v dospělosti.

Klíčová slova

Turnerův syndrom, vrozené srdeční vady, bikuspidální aortální chlopeň, disekce aorty, karyotyp, magnetická rezonance srdce, nízkoprocentní gonozomální mozaika, asistovaná reprodukce.

CARDIOVASCULAR DISEASE IN TURNER SYNDROME FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD

Summary

Cardiovascular disease affects approximately 50 % of individuals with Turner syndrome. The most clinically important defects are bicuspid aortic valve, aortic coarctation and ascending aorta dilatation that are important risk factors for life-threatening aortic dissection or rupture. Whereas aortic coarctation is usually diagnosed as a critical heart defect during the newborn period, bicuspid aortic and ascending aorta dilatation valve may remain asymptomatic for a remarkably long period of time until they present themselves as some of these above-mentioned complications.

Since one possible reason for infertility is caused by chromosomal abnormalities, it is now a common practice in most *in-vitro* fertilisation centres to perform a routine cytogenetic screening in patients seeking infertility treatment. Therefore, an increased number of women with low-level 45,X mosaicism is being currently diagnosed. There is no sufficient information available whether women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism are at an increased risk of maternal cardiovascular mortality or not, and whether they should undergo a careful cardiovascular screening before getting pregnant. The frequency of congenital heart disease in these individuals has not been established yet.

Aims of the dissertation were as follows:

1. To determine the correlation between the karyotype and the prevalence of BAV.
2. To establish the prevalence of risk factors for aortic dissection such as bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta and dilatation of the ascending aorta in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism undergoing IVF procedure.
3. To prepare an algorithm focused on cardiological follow-up in TS patients from childhood to adulthood.

Our data confirmed the hypothesis that prevalence of bicuspid aortic valve differs among karyotype subgroups of Turner syndrome. 45,X karyotype is associated with the highest prevalence of BAV. Also, the presence of the 45,X cell line in the mosaic karyotype increases the probability of BAV. Therefore, these particular patients are at most significant risk for severe cardiovascular complications including significantly increased maternal mortality during pregnancy.

Further, no higher prevalence of risk factors for aortic dissection in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features, but the infertility, was detected. Therefore, these particular patients probably are not at most significant risk for cardiovascular complications including significantly increased maternal mortality during pregnancy.

We published a proposal of algorithm focused on cardiological follow-up in TS patients from childhood to adulthood.

Key words: Turner syndrome, congenital heart defects, bicuspid aortic valve, aortic dissection, karyotype, cardiovascular magnetic resonance study, low-level sex chromosome mosaicism, assisted reproduction.

5. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABPM	24-hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku
AH	arteriální hypertenze
AoDil	dilatace hrudní aorty
AoV	aortální chlopeň
AscAo	ascendentní aorta
AscAo/DescAo ratio	poměr průměru ascendentní a descendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice
BAV	bikuspidální aortální chlopeň
BMI	body mass index (kg/m ²)
CI	confidence interval (interval spolehlivosti)
CoA	koarktace aorty
DescAo	descendentní aorta
DisAo	disekce aorty
ETA	elongace transverzální části aortálního oblouku
IVF	<i>in-vitro</i> fertilizace
LLGM	nízkoprocentní mozaika 45,X/46,XX
LSVC	perzistující levostranná horní dutá žíla
MRI	magnetická rezonance
PAR	pseudoautozomální oblast
PAPVD	parciální anomální návrat plicních žil
RH	růstový hormon
TS	Turnerův syndrom
VSV	vrozené srdeční vady

*M-45,X	podskupina pacientek s mozaikou 45,X/46,XX nebo 45,X/46,XY
*SA-X	podskupina pacientek se strukturální abnormalitou chromozomu X
*45,X	podskupina pacientek s karyotypem 45,X
*45,X/SA-X	podskupina pacientek s mozaikou 45,X a SA-X

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

AKYÜREK, N., ATABEK, M.E., EKLIOGLU, B.S., et al. *Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in children with Turner syndrome*. *Pediatr Cardiol*, 2014; 35: 57-62.

AZCONA, C., BAREILLE, P., STANHOPE, R. *Turner's syndrome mosaicism in patients with a normal blood lymphocyte karyotype*. *BMJ*, 1999; 318: 856-857.

BECHTOLD, S.M., DALLA POZZA, R., BECKER, A., et al. *Partial anomalous pulmonary vein connection: an underestimated cardiovascular defect in Ullrich-Turner syndrome*. *Eur J Pediatr*, 2004; 163: 158-162.

BARR, M.Jr., OMAN-GANES, L. *Turner syndrome morphology and morphometrics: Cardiac hypoplasia as a cause of midgestation death*. *Teratology*, 2002; 66: 65-72.

BLÁHA, P., VIGNEROVÁ, J., RIEDLOVÁ, J., et al. *VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001*. *Čes-slov Pediatr*, 2003; 58: 766-770.

BINDER, G., KOCH, A., Ranke, M.B. *Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common?* *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 3532-3536.

BIRKERBAEK, N.H.C., HANSEN, J., NIELSEN, J., et al. *Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome*. *Clin Genet*, 2002; 61: 35-39.

BISPO, A.V.S, dos SANTOS, L.O., BURÉGIO-FROTA, P., et al. *Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype*. *Genet Mol Res*, 2013; 12: 4243-4250.

BODRI, D., VERNAEVE, V., FIGUERAS, F., et al. *Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy*. *Hum Reprod*, 2006; 21: 829-832.

BOISSONNAS, C.C., DAVY, C., BORNES, M., et al. *Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality*. *Fertil Steril*, 2009; 91: e925-927.

BONDY, C.A. *Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 10-25.

BONDY, C.A. *Aortic Dissection in Turner Syndrome*. *Curr Opin Cardiol*, 2008; 23: 519-526.

BONDY, C.A. *Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome*. *Congenit Heart Dis*, 2008; 3: 2-15.

BONDY, C.A., ROSING, D., REINDOLLAR, R. *Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2009; 91: e31-32.

BONDY, C.A., CHENG, C. *Monosomy for the X chromosome.* Chromosome Res, 2009; 17: 649-658.

BONDY, C.A., BAKALOV, V.K., CHENG, C., et al. *Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome.* J Med Genet, 2013; 50: 662-665.

BOUCHER, C.A., SARGENT, C.A., OGATA, T., AFFARA, N.A. *Breakpoints analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location.* J Med Genet, 2001; 38: 591-598.

BRYMAN, I., SYLVEN, L., BERNTORP, K., et al. *Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2011; 95: 2507-2510.

CABANES, L., CHALAS, C., CHRISTIN-MAITRE, S., et al. *Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010; 152: 18-24.

CARLSON, M., SILBERBACH, M. *Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature.* J Med Genet, 2007; 44: 745-749.

CARLSON, M., AIRHART, N., LOPEZ, L., et al. *Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international Turner syndrome aortic dissection registry.* Circulation, 2012; 126: 2220-2226.

CHALARD, F., FERREY, S., TEINTURIER, C., KALIFA, G. *Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition.* Pediatr Radiol, 2005; 35: 323-326.

CHEVALIER, N., LETUR, H., LELANNOU, D., et al. *Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome.* J Clin Endocrinol Metab, 2011; 96: E260-267.

CHOBANIAN, A.V., BAKRIS, G.L., BLACK, H.R., et al. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Hypertension, 2003; 42: 1206-1252.

CLARK, E. *Neck Web and Congenital Heart Defects: A Pathogenic Association in 45 X-0 Turner Syndrome?* Teratology, 1984; 29: 355-361.

CLEEMANN, L., MORTENSEN, K.H., HOLM, K., et al. *Aortic dimensions in girls and young women with Turner syndrome: A magnetic resonance imaging study.* Pediatr Cardiol, 2010; 31: 497-504.

ČAPKOVÁ, P., ADAMOVIČ, K., ŠANTAVÁ, A., et al. *Význam genetického vyšetření u párů s poruchami reprodukce.* Čes Gynek, 2004; 1: 66-71.

DAVENPORT, M.L. *Approach to the patient with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 1487-1495.

DAVIES, R.R., GALLO, A., COADY, M.A., et al. *Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysm.* Ann Thorac Surg, 2006; 81: 169-177.

DEVERNAY-LEFORT, M., ECOSSE, E., COSTE, J., et al. *Adult care in young women with Turner syndrome in real life: how far are we from international recommendations?* 46th ESPE Meeting, 2007, Helsinki.

DREXLER, M., ERBEL, R., MÜLLER, U., et al. *Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography.* Am J Cardiol, 1990; 65: 1491-1496.

DE GROOTE, K., DEVOS, D., VAN HERCK, K., et al. *Abnormal aortic arch morphology in Turner syndrome patients is a risk factor for hypertension.* Heart Vessels, 2014; DOI 10.1007/s00380-014-0529-0.

EL-MANSOURY, M.M., BARRENAS, M.L., BRYMAN, I., et al. *Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007; 66: 744-751.

EL-MANSOURY, M.M. *Turner syndrome. Relation between genotype and phenotype and long-term follow-up studies.* Göteborg: University of Gothenburg, 2009. ISBN 978-91-628-7917-4.

ELSHEIKH, M.C., CASADEI, B., CONWAY, G.S., WASS, J.A.H. *Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2001; 54: 69-73.

EVANGELISTA, A., FLACHSKAMPF, F.A., ERBEL, R., ET. AL. *Echocardiography in aortic disease: EAE recommendation for clinical practice.* Eur J Echocardiogr, 2010; 11: 645-658.

EXPERT PANEL ON THE IDENTIFICATION, EVALUATION, AND TREATMENT OF OVERWEIGHT IN ADULTS CLINICAL GUIDELINES IN THE IDENTIFICATION, EVALUATION, AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS: EXECUTIVE SUMMARY. Am J Clin Nutr, 1998; 68: 899-917.

FERNÁNDEZ, R., MÉNDEZ, J., PÁSARO, E. *Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism.* Hum Genet, 1996; 98: 29-35.

FOUDILA, T., SÖDERSTRÖM-ANTTILA, V., HOVATTA, O. *Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation.* Hum Reprod, 1999; 14: 532-535.

FRERIKS, K., TIMMERS, H. J., NETEA-MAIER, R. T., et al. *Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome.* Eur J Med Genet, 2013; 56: 497-501.

FUDGE, E.B., CONSTANTACOS, C., FUDGE, J.C., DAVENPORT, M. *Improving Detection of Hypertension in Girls with Turner Syndrome Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring.* Horm Res Paediatr, 2014; 81: 25-31.

GARDNER, K., KENT, J., KILLIAN, J., et al. *Turner Syndrome A Comprehensive Guide CD-ROM.* Eli Lilly and Company Office of Lilly CME, 2000.

GAUTIER, M., DETAINT, D., FERMANIAN, C., et al. *Nomograms for Aortic Roots Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography.* Am J Cardiol, 2010; 105: 888-894.

GEKAS, J., THEPOT, F., TURLEAU, C., et al. *Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men.* Hum Reprod, 2001; 16: 82-90.

GØTZSCHE, C.O., KRAG-OLSEN, B., NIELSEN, J., et al. *Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome.* Arch Dis Child, 1994; 71: 433-436.

GRAVHOLT, C.H. *Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome.* European Journal of Endocrinology, 2004; 151: 657-687.

GRAVHOLT, C.H. *Epidemiology of Turner syndrome.* The Lancet Oncology, 2008; 9: 193-195.

GRAVHOLT, C.H., HJERRILD, B. *Hypertension and ischemic cardiovascular disease in Turner syndrome.* International Congress Series, 2006; 1298: 174-179.

GRAVHOLT, C.H., LANDIN-WILHELMSSEN, K., STOCHHOLM, K., et al. *Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome.* Cardiol Young, 2006;16: 430-436.

GRAVHOLT, C.H., HANSEN, K.W., ERLANDSEN, M., et al. *Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome.* J Hypertens, 2006; 24: 353-360.

GRAVHOLT, C.H., JUUL, S., NAERAA, R.W., HANSEN, J. *Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study.* BMJ, 1996; 312: 16-21.

GRAVHOLT, C.H., NAERAA, R.W., NYHOLM, B., et al. *Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Cardiovascular Risk Factors in Adult Turner's Syndrome.* Diabetes Care, 1998; 21: 1062-1070.

GUNTHER, D.F., EUGSTER, E., ZAGAR, A.J., et al. *Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life.* Pediatrics, 2004; 114: 640-644.

GUTMARK-LITTLE, I., BACKELJAUW, P.F. *Cardiac magnetic resonance imaging in Turner syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2013; 78: 646-658.

HADNOTT, T.N., GOULD, H.N., GHARIB, A.M., BONDY, C.A. *Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience.* Fertil Steril, 2011; 95: 2251-2256.

HAGMAN, A., LOFT, A., WENNERHOLM, U. B., et al. *Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study.* Hum Reprod, 2013; 28: 1598-1609.

HJERRILD, B.E., MORTENSEN, K.H, SORENSEN, K.E., et al. *Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2010; doi: 10.1186/1532-429X-12-12.

HO, V.B., BAKALOV, V.K., COOLEY, M., et al. *Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features.* Circulation, 2004; 110: 1694-1700.

HOMER, L., LE MARTELOT, M.T., MOREL, F., et al. *45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit.* Eur J Endocrinol, 2010; 162: 617-623.

HOOK, E.B., WARBURTON, D. *Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss.* Hum Genet, 2014; 133: 417-424.

HOOK, E.B., WARBURTON, D. *The Distribution of Chromosomal Genotypes Associated with Turner's Syndrome: Livebirth Prevalence Rates and Evidence for Diminished Fetal Mortality and Severity in Genotypes Associated with Structural X Abnormalities or Mosaicism.* Hum Genet, 1983; 64: 24-27.

HOVATTA, O., HREINSSON, J., FRIDSTRÖM, BORGSTRÖM, B. *Fertility and pregnancy aspects in Turner syndrome.* International Congress Series, 2006; 1298: 185-189.

ILYAS, M., CHU, C., ETTLES, D., et al. *Evaluation by magnetic resonance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients.* Clin Endocrinol, 2006; 65: 154-157.

JONES, J.A., IKONOMIDIS, J.S. *The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases.* Curr Cardiol Rep, 2010; 99-107.

KARNIS, M.F., ZIMON, A.E., LALWANI, S.I., et al. *Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey.* Fertil Steril, 2003; 80: 498-501.

KIM, H.K., GOTTLIEBSON, W., HOR, K., et al. *Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population.* AJR Am J Roentgenol, 2011; 196: 454-460.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., SOBEK, A., ZAPLETALOVA, J., et al. *Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: a prospective magnetic resonance study.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2014; doi: 10.1002/uog.14627. [Epub ahead of print]

KNEPPO, C., EICHHORN, J.G., LEY, S., et al. *Assessment of aortic morphology and compliance in children and adolescents with Ullrich-Turner syndrome (UTS) using magnetic resonance imaging (MRI).* J Pediatr Endocrinol Metab, 2014; 27: 915-922.

KYNDT, F., GUEFFET, J.P., PROBST, V., et al. *Mutation in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy.* Circulation, 2007; 115: 40-49.

LANDIN-WILHELMSSEN, K., BRYMAN, I., WILHELMSSEN, I. *Cardiac Malformations and Hypertension, But Not Metabolic Risk Factors, Are Common in Turner Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 4166-4170.

LANZARINI, L., Larizza, D., Prete, G., et al. *Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: a 2-dimensional echocardiographic study.* J Am Soc Echocardiogr, 2007; 20: 307-313.

LIN, A.E., SILBERBACH, M. *Focus on the heart and aorta in Turner syndrome.* J Pediatr, 2007; 150: 572-574.

LIN, A.E., LIPPE, B., ROSENFELD, R.G. *Further Delineation of Aortic Dilatation, Dissection, and Rupture in Patients With Turner Syndrome.* Pediatrics, 1998; 102(e12): 1-9.

LOPEZ, L., ARHEART, K.L., COLAN, S.D., et al. *Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young.* Pediatrics, 2008; 121: e1622-1627.

LOSCALZO, M.L., VAN, P.L., HO, V.B., et al. *Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome.* Pediatrics, 2005; 115: 732-735.

MATURA, L.A., HO, V.B., ROSING, D.R., BONDY, C.A. *Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome.* Circulation, 2007; 116: 1663-1670.

MAUREIRA, J.P., VANHUYSE, F., LEKEHAL, M., et al. *Failure of Marfan anatomic criteria to predict risk of aortic dissection in Turner syndrome: necessity of specific adjusted risk thresholds*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 610-614.

MAZZANTI, L., CACCIARI, E. *Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome*. *The Journal of Pediatrics*, 1998; 133: 688-692.

MAZZANTI, L., PRANDSTRALLER, D., FATTORI, R., et al. *Monitoring of congenital heart disease (CHD) and aortic dilatation in Turner syndrome: Italian experience*. *International Congress Series*, 2006; 1298: 123-130.

MESCHÉDE, D., LEMCKE, B., EXELER, J.R., et al. *Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalenceem types, sex distribution and reproductive relevance*. *Hum Reprod*, 1998; 13: 576-582.

MIYABARA, S.N., NAKAYAMA, M., SUZUMORI, K., et al. *Developmental Analysis of Cardiovascular System of 45,X Fetuses With Cystic Hygroma*. *Am J Med Genet*, 1997; 68: 135-141.

MORTENSEN, K.H., ANDERSEN, N.H., GRAVHOLT, C.H. *Cardiovascular phenotype in Turner syndrome - integrating cardiology, genetics, and endocrinology*. *Endocr Rev*, 2012; 33: 677-714.

MORTENSEN, K.H., ERLANDSEN, M., ANDERSEN, N.H., GRAVHOLT, C.H. *Prediction of aortic dilation in Turner syndrome - the use of serial cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013; 15: 47.

MORTENSEN, K.H., HJERRILD, B.E., ANDERSEN, N.H., et al. *Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging*. *Cardiol Young*, 2010; 20: 191-200.

MORTENSEN, K.H., HJERRILD, B.E., STOCHHOLM, K., et al. *Dilation of the ascending aorta in Turner syndrome - a prospective cardiovascular magnetic resonance study*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011; 13: 24.

NATHWANI, N.U., UNWIN, R., BROOK, C.G., HINDMARSH, P.C. *Blood pressure and Turner syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 363-370.

NATHWANI, N.U., UNWIN, R., BROOK, C.G., HINDMARSH, P.C. *The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 371-377.

OGATA, T., MUROYA, K., MATSUO, N., et al. *Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5498-5508.

OSTBERG, J.E., BROOKES, J.A., MCCARTHY, C., et al. *A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 5966-5971.

OSTBERG, J.E., CONWAY, G.S. *Vasculopathy in Turner Syndrome*. International Congress Series, 2006; 1298: 117-122.

PESCHKA, P., LEYGRAAF, J., VAN DER VEN, K., et al. *Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injections*. Hum Reprod, 1999; 14: 2257-2263.

PRACTICE COMMITTEE, AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. *Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome*. Fertil Steril, 2012; 97: 282-284.

PRANDSTRALLER, D., MAZZANTI, L., GIARDINI, A., et al. *Correlations of phenotype and genotype in relation to morphologic remodelling of the aortic root in patients with Turner's syndrome*. Cardiol Young, 2009; 19: 264-271.

PRANDSTRALLER, D., MAZZANTI, L., PICCHIO, F.M., et al. *Turner's Syndrome: Cardiologic Profile According to the Different Chromosomal Patterns and Long-Term Clinical Follow-Up of 136 Nonpreselected Patients*. Pediatr Cardiol, 1999; 20: 108-112.

PRICE, W.H., CLAYTON, J.F., COLLYER, S., et al. *Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome*. Journal of Epidemiology and Community Health, 1986; 40: 97-102.

RANKE, M.B., SAENGER, P. *Turner's syndrome*. The Lancet, 2001; 358(9278): 309-314.

REGITZ-ZAGROSEK, V., LUNDQVIST, C.B., BORGHI, C., et al. *The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM)*. Eur Heart J, 2011; 32: 3147-3197.

ROOS-HESSELINK, J.W., SCHÖLZEL, B.E., HEIJDRRA, R.J., et al. *Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair*. Heart, 2003; 89: 1074-1077.

SACHDEV, V., MATURA, L.A., SIDENKO, S., et al. *Aortic Valve Disease in Turner Syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 1904-1909.

SCHILLER, N.B., SHAH, P.M., CRAWFORD, M., et al. *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr, 1989; 2: 358-67.

SCHOEMAKER, M. J., SWERDLOW, A.J., HIGGINS, C.D., et al. *Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study.* J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 4735-4742.

SILBERBACH, M. *Making treatment decisions for those with congenital heart disease in Turner syndrome: The need for evidence-based medicine.* International Congress Series, 2006; 1298: 131-136.

SONNTAG, B., MESCHEDE, D., ULLMANN, V., et al. *Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome.* Hum Reprod, 2001; 16: 1648-1652.

STOCHHOLM, K., JUUL, S., JUEL, K., et al. *Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 3897-3902.

SURERUS, E., HUGGON, I. C., ALLAN, L. D. *Turner's syndrome in fetal life.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2003; 22: 264-267.

SYBERT, V. P. *Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome.* Pediatrics, 1998; 101: e11.

SYBERT, V.P., McCAULEY, E. *Turner's Syndrome.* N Engl J Med, 2004; 351: 1227-1238.

ŠAMÁNEK, M., VOŘÍŠKOVÁ, M. *Congenital Heart Disease Among 815,569 Children Born Between 1980 and 1990 and Their 15-Year Survival: A Prospective Bohemia Survival Study.* Pediatr Cardiol, 1999; 20: 411-417.

ŠNAJDROVÁ, M. *Dospělé ženy s Turnerovým syndromem.* In: ZAPLETALOVA, J., LEBL, J., ŠNAJDEROVA, M. (Eds), *Turnerův syndrom.* Praha: Galén, 2003, p. 175-187.

TURNER, H.H. *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus.* Endocrinology, 1938; 28 : 566-574.

TURTLE, E.J., SULE, A.A., BATH, L.E., et al. *Assessing and adressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome.* Clin Endocrinol, 2013; 78: 639-645.

TUTAR, E., EKICI, F., ATALAY, S., et al. *The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening.* Am Heart J, 2005; 150: 513-515.

VAN ENGELEN, K., BARTELINGS, M. M., GITTENBERGER-DE GROOT, A. C., et al. *Bicuspid aortic valve morphology and associated cardiovascular abnormalities in fetal Turner syndrome: a pathomorphological study.* Fetal Diagn Ther, 2014; 36: 59-68.

VAN WASSENNAER, A.G., LUBBERS, L.J., LOSEKOOT, G. *Partial abnormal venous return in Turner syndrome.* Eur J Pediatr, 1988; 148: 101-103.

VOIGT, R. S., SCHRÖDER, A.K., HINRICHS, F., et al. *Low-Level Gonosomal Mosaicism in Women Undergoing ICSI Cycles*. J Assist Reprod, 2004; 21: 149-155.

VÖLKL, T. D., DEGENHARDT, K.; Koch, A.; et al. *Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Ullrich-Turner Syndrome - The Erlagen Experience*. Clin Cardiol, 2005; 28: 88-92.

WIKTOR, A., VAN DYKE, D. L. *FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients*. Genet Med, 2004; 6: 132-135.

WYSS, D., DeLOZIER, C.D., DANIELL, J., ENGEL, E. *Structural anomalies of the X chromosome: personal observation and review of non-mosaic cases*. Clin Genet, 1982; 21: 145.

ZAPLETALOVÁ, J., LEBL, J., ŠNAJDEROVÁ, M. *Turnerův syndrom*. 1. edition. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-726-2204-8.

ZINN, A.R., ROSS J.L. *Turner syndrome and haploinsufficiency*. Curr Opin Genet Dev, 1998; 8: 322-327.

7. SEZNAM PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÉ ČINNOSTI

Publikace:

KLÁSKOVÁ, E., SOBEK, A., Jr., HLADÍKOVÁ, B., ZAPLETALOVÁ, J., SOBEK, A. *Výskyt srdečních vad u pacientek s Turnerovým syndromem* (abstrakt). *Prakt Gyn*, 2009; S1: 200.

SOBEK, A., Jr., TKADLEC, E., HLADÍKOVÁ, B., KOUTNÁ, O., **KLÁSKOVÁ, E.,** SOBEK, A. *Pokles ovariální funkce u pacientek léčených pro neplodnost* (abstrakt). *Prakt Gyn*, 2009; S1: 218.

ZAPLETALOVÁ, J., **KLÁSKOVÁ, E.,** LEBL, J., ŠNAJDEROVÁ, M. *Turnerův syndrom. Vybrané kapitoly z endokrinologie. Moderní gynekologie a porodnictví*, 2010; 2: 138-152.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., SOBEK, A., HORÁK, D., WIEDERMANN, J., SOBEK, A., Jr. *Postižení kardiovaskulárního systému u žen s Turnerovým syndromem, kardiovaskulární rizika spojená s těhotenstvím*. *Prakt Gyn*, 2010; 14: 142-146.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., WIEDERMANN, J., KOZÁK, J. *Cardiovascular diseases in Turner syndrome (A Single Center Study)* (abstract), Abstract book of The 93rd Annual Meeting & Expo, Boston 4.-7.6.2011. *Endocrin Rev*, 2011; 32: P2-715. **IF 19.761**

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., KOZÁK, J. *Kardiovaskulární rizika spojená s graviditou u Turnerova syndromu* (abstrakt). *Čes-slov Pediat*, 2011; 66: 195.

ZAPLETALOVÁ, J., **KLÁSKOVÁ, E.** *Kardiovaskulární rizika u dívek a žen s Turnerovým syndromem*. *Bulletin dětské endokrinologie*, 2011; 2: 2-4.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., WIEDERMANN, J., ŠNAJDEROVÁ, M. *Postižení kardiovaskulárního systému u Turnerova syndromu*. *Čes-slov Pediat*, 2012; 67: 103-111.

MIHÁL V., kolektiv. *Vybrané kapitoly z pediatrie – aktualizované a rozšířené vydání. Kapitoly: Myokarditidy v dětském věku, Hypertenze v dětském věku, Kawasakiho syndrom (mukokutánní syndrom mízních uzlin)*. Univerzita Palackého v Olomouci, 2012. ISBN 978-80-244-3229-8.

KLÁSKOVÁ, E. *Kardiovaskulární problematika Turnerova syndromu* (abstrakt). *Pediatr pro praxi*, 2013; 14 (Suppl. A): A20.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., PROCHÁZKA, M., PILKA, R., DOSTÁL, J., SOBEK, A., ZAPLETALOVÁ, J. *Low-level 45,X/46,XY mosaicism up to 10% of aneuploidy in women undergoing IVF procedure seems not to be associated with higher prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation: a prospective study* (abstrakt). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 42 (Supl.1): 152. **IF 3.557.**

PASTUCHA, D., FILIPČÍKOVÁ, R., **KLÁSKOVÁ, E.**, HORÁKOVÁ, D., KOCVRLICH, M. *Most common causes of sudden death in young athletes* (Original paper). *Exp Clin Cardiol*, 2014; 20: 2418-2428. **IF 1.00.**

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., SOBEK, A., DOSTÁL, J., PROCHÁZKA, M., ZBOŘILOVÁ, B., SOBEK, A., Jr., DOSTÁLOVÁ, Z., ZAPLETALOVÁ, J. *Low-Level 45X/46,XX Mosaicism up to 10% Aneuploidy in Women Undergoing IVF Procedure Seems Not To Be Associated with a Higher Prevalence of Congenital Cardiovascular Disease and Thoracic Aorta Dilatation: a Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. In: Ben-Rafael Z (ed.): 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), October 24-27, 2013, Vienna, Austria. Milano, Monduzzi Editoriale, 2014; 17-21. ISBN 978-88-6521-069-7.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., SOBEK, J., ZAPLETALOVÁ, J., DOSTÁL, J., ZBOŘILOVÁ, B., SOBEK, A., ADAMOVÁ, K., LATTOVÁ, V., DOSTÁLOVÁ, Z., PROCHÁZKA, M. *Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: a prospective magnetic resonance study*. Doi: 10.1002/uog.14627. **IF 3.14.**

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., KAPRÁLOVÁ, S., ZAPLETALOVÁ, J. *Nepoznaná vrozená srdeční vada u pacientky s Turnerovým syndromem a její důsledky*. *Pediatr praxi*, 2015; 16 (1)

Přednášky a posterové prezentace:

KLÁSKOVÁ, E., SOBEK, A., Jr., HLADÍKOVÁ, B., ZAPLETALOVÁ, J., SOBEK, A. *Výskyt srdečních vad u pacientek s Turnerovým syndromem* (poster). 8. Česko-slovenská konference reprodukční gynekologie, 19. Symposium asistované reprodukce, Brno, 12.11.-13.11. 2009.

KLÁSKOVÁ, E. *Kardiologická péče o pacientky s TS od dětství po dospělost* (přednáška). Předvánoční setkání dětských endokrinologů, Praha, 4.12. 2009.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., WIEDERMANN, J., SOBEK, A., Jr. *Cardiovascular disease in Turner syndrome* (komentovaný poster). 19th Annual Meeting of the ES-PCR, Bratislava, Slovakia, 25.6. 2010.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., SOBEK, A., HORÁK, D., WIEDERMANN, J., SOBEK, A., Jr. *Postižení kardiovaskulárního systému u žen s Turnerovým syndromem, kardiovaskulární rizika spojená s těhotenstvím* (přednáška). 9. česko-slovenská konference reprodukční gynekologie, 20. symposium asistované reprodukce, Brno, 9-10.11. 2010.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., KOZÁK, J. *Kardiovaskulární rizika spojená s graviditou u Turnerova syndromu* (přednáška). 12. dny dětské endokrinologie, Olomouc, 1.4. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., KOZÁK, J., WIEDERMANN, J., SOBEK, A. *Postižení kardiovaskulárního systému u žen s Turnerovým syndromem, kardiovaskulární rizika spojená s těhotenstvím* (přednáška). XIX. výroční sjezd ČKS, Brno, 2.5. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., WIEDERMANN, J., KOZÁK, J. *Cardiovascular Disease in Turner syndrome (A Single-Center Study)* (poster). ENDO 2011: 93rd Annual Meeting, Boston, USA, 4.-7. 6. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., KOZÁK, J. *Cardiovascular Disease in Turner syndrome (A Single-Centre Study)* (poster). Turner syndrome: Strategies to Improve Care Outcome, New York, USA, 16.9. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J. *Turnerův syndrom a rizika kardiovaskulárních komplikací během gravidity* (přednáška). 9. podzimní endokrinologické symposium, Liblice, 7.-8.9. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., SOBEK, A., HORÁK, D., WIEDERMANN, J., SOBEK, A., Jr.: *Postižení kardiovaskulárního systému u žen s Turnerovým syndromem, kardiovaskulární rizika spojená s těhotenstvím* (poster). XXXIV. Endokrinologické dny, Brno, 20.-22.10. 2011.

KLÁSKOVÁ, E., ZAPLETALOVÁ, J., TÜDÖS, Z., SOBEK, A., WIEDERMANN, J. *Turnerův syndrom a postižení kardiovaskulárního systému, riziko kardiálních komplikací během gravidity* (přednáška). 43. Celoslovenská pediatriká konferencia- Galandove dni, 24.-25.11. 2011, Slovenská republika, Martin.

KLÁSKOVÁ, E. *Kardiologické riziká pacientiek s Turnerovým syndrómom* (prednáška). Deň detskej kardiológie, Valčianská dolina, Martin, Slovensko, 15.3. 2012.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., ŠNAJDEROVÁ, M., ZAPLETALOVÁ, J. *Turnerův syndrom a jeho projevy od dětství do dospělosti* (prednáška). XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13-16.5. 2012.

KLÁSKOVÁ, E. *Genetické syndromy v kardiologii* (prednáška). Moravský den detskej kardiologie 2013, Olomouc, 5.4.2013.

KLÁSKOVÁ, E.: *Kardiovaskulární problematika Turnerova syndromu* (prednáška). Kongres pediatriů a detských sester, XXXI. dny praktické a nemocniční pediatrie, Olomouc, 31.5.-1.6. 2013.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., PROCHÁZKA, M., PILKA, R., DOSTÁL, J., SOBEK, A., ZAPLETALOVÁ, J. *Low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy in women undergoing IVF procedure seems not to be associated with higher prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation: a prospective cardiovascular magnetic resonance study* (poster). 12th World Congress in Fetal Medicine, Marbella, Španělsko, 23.-27.6. 2013.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., PRPCHÁZKA, M., PILKA, R., DOSTÁL, J., SOBEK, A., ZAPLETALOVÁ, J. *Low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy in women undergoing IVF procedure seems not to be associated with a higher prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation: A prospective cardiovascular MRI study* (poster). 23th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Austrálie, 6. - 9. 10. 2013.

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., ŠNAJDEROVÁ, M., PROCHÁZKA, M., DOSTÁL, J., SOBEK, A., ZAPLETALOVÁ, J. *Postižení kardiovaskulárního systému u pacientek s Turnerovým syndromem v závislosti na karyotypu* (prednáška). XXXVI. Endokrinologické dny, Plzeň, 10. - 12.10. 2013

KLÁSKOVÁ, E., TÜDÖS, Z., SOBEK, J., DOSTÁL, J., PROCHÁZKA, M., HLADÍKOVÁ, B., SOBEK, A., Jr., DOSTÁLOVÁ, Z., ZAPLETALOVÁ, J. *Low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy in women undergoing IVF procedure seems not to be associated with a higher prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation: a prospective cardiovascular MRI study* (poster). The 18th World Congress on Controversies in Obsterics, Gynecology & Infertility (COGI), Vídeň, Rakousko, 24. - 27.11. 2013

8. PŘÍLOHY

Příloha 1



The screenshot shows a web browser window displaying a PubMed article. The browser's address bar shows 'ncbi.nlm.nih.gov'. The page header includes the NCBI logo, 'Resources', 'How To', and a 'Sign in to NCBI' link. The PubMed logo is prominent, with 'US National Library of Medicine' and 'National Institutes of Health' below it. A search bar is visible with 'PubMed' entered and a 'Search' button. The article title is 'Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: a prospective magnetic resonance study.' The authors listed are Klásková E¹, Tüdős Z, Sobek A, Zapletalová J, Dostál J, Zbořilová B, Sobek A Jr, Adamová K, Lattová V, Dostálová Z, Procházková M. The abstract text is visible, starting with 'OBJECTIVE: To establish the prevalence of risk factors for aortic dissection...'. The page also features a 'Full text links' section with a 'Full Text Online' button and a 'WILEY ONLINE LIBRARY' logo. There is a 'Save items' section with an 'Add to Favorites' button. A 'Related citations in PubMed' section lists several related articles, including 'Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture [Pediatrics. 1998]' and 'Cardiovascular malformations and complications in Turner [Pediatrics. 1998]'. A 'Related information' section includes 'Related Citations' and 'MedGen'. A 'Recent Activity' section shows a list of recent searches, including 'Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenit PubMed' and 'klaskova (19)'. At the bottom, there is a 'PubMed Commons' section with '0 comments' and a 'PubMed Commons home' link.

Low-level 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: a prospective magnetic resonance study

ABSTRACT

E. KLÁSKOVÁ^{1,2}, Z. TŮDŮS³, A. SOBEK¹, J. ZAPLETALOVÁ², J. DOSTÁL⁴, B. ZBOŘILOVÁ¹, A. SOBEK JR.¹, K. ADAMOVIČ⁵, V. LATTOVÁ⁴, Z. DOSTÁLOVÁ¹ and M. PROCHÁZKA^{1,4}

¹FERTIMED, Infertility Centre, Olomouc, Czech Republic; ²Department of Cardiology, Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic; ³Department of Radiology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic; ⁴Infertility Centre, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic; ⁵Department of Clinical Genetics and Fetal Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

CORRESPONDING AUTHOR: Prochazka, Martin; email: martin.prochazka@fnol.cz

KEY WORDS: low-level sex chromosome mosaicism; assisted reproduction; congenital heart disease; aortic dissection; magnetic resonance imaging; Turner syndrome

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/uog.14627

ABSTRACT

Objective To establish the prevalence of risk factors for aortic dissection such as bicuspid aortic valve, aortic coarctation and ascending aorta dilatation in women with low-level 45,X/46,XX mosaicism undergoing IVF procedure.

Methods The study group comprised 25 women with low-level 45,X/46,XX mosaicism (ranging from 3.3% to 10.0%) who were from 2009 to 2013 referred to two reproductive medicine units because of infertility and were karyotyped. In accordance with the recommendation of the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine for patients with Turner syndrome, all women, prior to IVF procedure, underwent careful cardiovascular screening for congenital heart disease and thoracic aorta dilatation, including standard cardiac examination, echocardiography, and non-contrast cardiovascular magnetic resonance imaging study.

Results Bicuspid aortic valve without any stenosis or regurgitation was found in one woman. A statistical significant difference between prevalences of bicuspid aortic valve in our study group with low-level 45,X/46,XX mosaicism and women with Turner syndrome was revealed. Aortic coarctation was not identified in any individual. The ascending aortic diameter normalised to body surface area was below the 95th percentile in all cases, and its mean value was significantly below the reference values of both the general population and women with Turner syndrome.

Conclusion No higher prevalence of risk factors for aortic dissection in women with low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features, but infertility, was detected.

INTRODUCTION

Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder related to the X chromosome. Individuals with TS have a monosomy for the X chromosome; a major deletion of the X chromosome short arm or abnormalities of the X chromosome such as ring X chromosome and Xq isochromosome. Women with TS might have a chromosomal change in only some of their cells, which is known as mosaicism.

The most characteristic features in TS are short stature and premature ovarian failure¹. A broad spectrum of heart defects has been described in approximately 50% of TS individuals²⁻⁷ as well. Their life expectancy is reduced up to 13 years due to aortic dissection or rupture^{8,9,10} which are in most cases connected with risk factors such as systemic hypertension, bicuspid aortic valve (BAV), aortic coarctation (CoA) or ascending aorta dilatation (AoDil)^{11,12}.

Mosaic karyotypes are associated with the highly varied and less severe phenotype. As it is now a common practice in most IVF centres to perform routine cytogenetic screening in patients seeking infertility treatment, an increased number of women with low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features has been diagnosed¹³. The term of low-level gonosomal mosaicism (LLGM) has been defined either as a state of sex chromosome mosaicism where the aberrant cell line constitutes 10% or less¹⁴, or 6% or less of all analysed metaphases¹⁵. The further condition is the detection of at least 2 cells with identical chromosomal aberration¹⁶.

Since the risk of death from aortic dissection or preeclampsia during perinatal period in TS women is approximately 2%^{17,18}, the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine recommends careful cardiovascular screening. BAV,

CoA and AoDil represent an absolute contraindication to attempting pregnancy. There is no sufficient information available about congenital heart disease and maternal cardiovascular mortality in women with low-level 45,X/46,XX mosaicism. Guidelines are missing whether such patients should undergo cardiovascular screening before getting pregnant or not.

Our study analyses the prevalence of risk factors for aortic dissection in study group comprised of females with low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy who were referred to reproductive medicine units because of infertility. The goal of the study was to statistically compare the prevalence of risk factors for aortic dissection such as CoA, BAV and AoDil in study group of infertile women with low-level 45,X/46,XX mosaicism and both women with TS and a normal karyotype. To achieve a maximal sensitivity for detection of any cardiovascular abnormality, cardiovascular MRI was performed in all study participants.

MATERIALS AND METHODS

This was a prospective study of data obtained in two IVF centres over a five-year period from 2009 to 2013. Inclusion criteria were: primary or secondary infertility and low-level 45,X/46,XX mosaicism. The study was approved by the FERTIMED, Infertility Centre in Olomouc, Ethic Committee; and by the University Hospital Olomouc Ethic Committee. Women were enrolled in the study after giving informed consent.

Study population

Study group was recruited from women who had been karyotyped prior to having assisted reproductive technologies performed at both FERTIMED, the Infertility Centre in Olomouc and the Infertility Centre of Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc from 2009 to 2013.

No participant expressed any characteristic phenotypical features of TS such as short stature; low posterior hairline; low-set ears; high arched plate; webbing of the neck; multiple nevi or cubitus valgus. None of them underwent any growth hormone treatment in their childhood either. Further, all females had shown a complete spontaneous pubertal development with menarche.

Once having low-level 45,X/46,XX mosaicism diagnosed, clinical and biological data were collected. Using the growth charts from The National Institute of Public Health of the Czech Republic¹⁹, patients' body height was compared to normal morphometric measurements for women at the age of 18 years. Body surface area was calculated using the DuBois formula. Body Mass Index (BMI) was assessed in all participants when individuals with BMI < 18.5 kg/m² were considered to be

underweight; with BMI 18.5 – 24.9 kg/m² normal weight; with BMI 25.0 – 29.9 kg/m² overweight; with BMI ≥ 30 kg/m² obese, and with BMI ≥ 40 kg/m² extreme obese²⁰.

Cardiac evaluation

After that, routine cardiac evaluation including physical examination; auscultatoric blood pressure measurement using mercury sphygmomanometer, and standard 12-lead electrocardiography (ECG) was completed at the Department of Cardiology, Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc. Blood pressure was measured on the right arm in the sitting position after 10 min of rest. Disappearance of Korotkoff sounds (phase V) was used to determine diastolic pressure. According to The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure²¹, prehypertension was defined as 120-129/80-89 mmHg; hypertension as > 140/90 mmHg and/or if treatment for hypertension was taken. Subsequently, all patients underwent non-contrast cardiovascular MRI study before IVF procedure.

Transthoracic echocardiography study

Standardized, complete two-dimensional and Doppler transthoracic echocardiograms were obtained in all participants through the commercially available system (Philips HD15). Standard parasternal, apical, and subcostal views were taken in accordance with the American Society of Echocardiography guidelines²².

The aortic valve morphology was examined in both systole and diastole in the parasternal short-axis view as the raphe in the larger leaflet of bicuspid valve may simulate a trileaflet valve in a closed position. Off-line measurements of the ascending aorta were made in diastole at the level of 1 cm above the sinotubular junction and at the level of maximal dimension using an inner wall to inner wall convention. Diastole

was distinguished by the closure of the aortic valve and downward motion of the aortic wall. The upper normal range²³ of the ascending aorta diameter was set to be 2.1 cm/m².

Cardiovascular magnetic resonance imaging study

Non-contrast cardiovascular MRI study was done in all individuals. All examinations were performed on the 1.5 Tesla whole-body MRI scanner (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Germany). MRI study included breath-hold ECG-gated Cine sequences of the heart in standard cardiac planes, breath-hold ECG-gated Gradient Recalled Echo sequences and black-blood Turbo Spin Echo sequences of the thoracic aorta both in axial plane and "candy cane" view.

Ascending aortic diameter normalised to body surface area (i.e. aortic size index - ASI) was systematically acquired by MRI on the axial slice at the level of the right pulmonary artery origin (Figure 1). Values considered to be normal were those ranging up to the 95th percentile indexed to body surface area. The upper normal limit of the proximal ascending aorta²⁴ was defined as 2.0 cm/m².

Figure 1 MRI of the thoracic aorta - axial slice at the level of the right pulmonary artery.

A - ascending aorta diameter; D - descending aorta diameter; RPA - right pulmonary artery.

Aortic valve morphology was performed in all women by MRI study using the in-plane cine sequence (Figure 2). BAV was determined as a partial or complete fusion of two cusps, with or without a central raphe, resulting in either a partial or complete absence of a functional commissure between fused leaflets.

Figure 2 MRI of the aortic valve showing normal tricuspid aortic valve.

A - aortic valve.

The reference values of ASI in both the general population and TS patients were drawn from the recent study focused on aortic dilatation in TS²⁴, using the same screening method for AoDil detection. Reference prevalences of CoA and BAV in TS were based on MRI study as well, using the same method as in our study group^{4,6}. Due to the fact that the prevalence of CoA and BAV in the general population has not been established by MRI yet, the prevalences were based on two prior study cohorts. The prevalence of CoA in the general population was based on autopsy studies in infants²⁵; and the prevalence of BAV was established by echocardiography in newborns²⁶.

Cytogenetic methods

Routine cytogenetic analysis was performed at these IVF centres listed above. In the course of the study, the incidence of low-level 45,X/46,XX mosaicism in infertile women was 3.57% (80 out of 2244 karyotypes) at FERTIMED, the Infertility Centre, Olomouc; and 2.58% (20 out of 774 karyotypes) at the Infertility Centre of Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc.

Chromosome investigations were carried out on cultured peripheral blood lymphocytes using standard techniques. Cytogenetic analysis was performed on GTG-banded metaphase spreads prepared from phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood lymphocytes. The harvesting of the cultures was done after 72 hours of incubation and for each case, at least 30 GTG-banded metaphases were analyzed using the LUCIA Cytogenetic system. These karyotype results were elaborated in accordance with the ISCN 2009 standards (International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

Aberrant single cell findings were not taken into consideration. Only if 45,X aneuploidy was found in at least two cells of minimum of thirty metaphases analysed, it

was classified as 45,X/46,XX mosaicism. Mosaicism was defined as low-level when the aberrant cell line constituted 10% or less of all analysed metaphases. As the 45,X cell line is often associated with a single cell finding for other sex chromosomal abnormalities (e.g. 47,XXX), these latter were reported as well.

Statistical analysis

Data are presented as means with 95% confidence intervals and graphically as 95% confidence intervals of means (ASI). Prevalences of CoA and BAV were expressed as percentages (also with 95% confidence intervals). Results of statistical tests were represented by p-value. The level of significance was set at 5%. Differences between means were tested by Student's t-test or Welch's t-test according to the results of Fisher's test of equality of variances. Differences between prevalences of CoA and BAV in patients with low-level 45,X/46,XX mosaicism, patients with TS, and the general population were tested by the test of equality of proportions. All tests were performed in R Statistical Software version 2.15.3.

RESULTS

Our study group consisted of 25 women with low-level 45,X/46,XX mosaicism who were from 2009 to 2013 referred to FERTIMED, the Infertility Centre, Olomouc (19 patients) and to the Infertility Centre of Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc (6 patients) because of infertility. Out of these 25 patients, 21 women (84%) suffered from primary infertility, 4 females (16%) had a secondary one.

The age of the women involved was between 27.3 and 39.4 years (median 35.3 years). The percentage of 45,X/46,XX mosaicism in peripheral blood lymphocytes ranged between 3 and 9% (median 5%). Participants' height ranged from the 4th to 91st percentile (median 55th percentile), i.e. from -1.15 to +1.7 standard deviations (median +0.12 SD). Our study group consisted of 19 patients with BMI 18.5 – 24.9 kg/m² (74%); of 4 patients with BMI 25.0 – 29.9 kg/m² (17%); and of 2 patients with BMI 30.0 to 39.9 kg/m² (9%). There was the median BMI 23.7 kg/m². Participants' clinical characteristics are summarized in Table 1.

Routine cardiac evaluation including blood pressure measurement, ECG and transthoracic echocardiography results

We did not find any significant abnormality during a routine cardiac evaluation or on ECG. Out of 25 patients in our study group, 24 women had normal blood pressure; one woman was prehypertensive; no patient had hypertension. With echocardiography, we confirmed BAV in one woman; no patient had CoA. AoDil was not diagnosed in any

DISCUSSION

The cytogenetic analysis has recently become a standard method when evaluating infertile couples at IVF centres, which has contributed to an increased prevalence of low-level 45,X/46,XX mosaicism in this particular group of patients^{27,28}.

According to a number of studies, TS patients with 45,X karyotype are at an increased risk for aortic dissection or rupture to compare with the general population. These cardiovascular complications are in most cases associated with BAV, CoA and AoDil. Whereas in the general population the prevalence of CoA is 0.33 per 1000 live births²⁵ and the prevalence of BAV 1.9 of 1000 in female neonates²⁶, in TS individuals CoA has been recently found in 7 - 18%⁴ and BAV in 14 - 30%⁵. Apart from congenital heart defects, AoDil affects 25-30% of girls and women with TS²⁴.

The genetic mechanisms contributing to cardiovascular disease in TS patients are still not determined. The possible mechanism explaining the phenotype variability in TS includes the haploinsufficiency of X-linked gene or genes that produces impaired lymphatic development in some patients, and defective cardiovascular development in others²⁸. A lymphoedema critical region was mapped to Xp11.4. BAV and CoA are linked to deletion of the X chromosome short arm, too³⁰. Clark's hypothesis based on the association of neck webbing with congenital heart disease in many TS patients suggests that distended lymphatics obstructs or reduces blood flow in the developing fetal heart and thus causes the left ventricle outflow tract defects³¹. On the other hand, this

hypothesis does not account for some TS individuals that have neck webbing but no heart defect, and vice versa.

Since sex chromosome mosaicism depends upon the methodology and criteria used for its determination, there are only limited data on the correlation between karyotype and phenotype in 45,X/46,XX mosaicism^{32,33,34}. The presence of mosaicism is affected by the number of cells that are counted; the number of tissues that are tested (blood; skin; ovarian tissue; etc.); and the technique that are used (karyotype; FISH)³⁴. There are currently no data available on correlation between peripheral blood lymphocytes and heart tissue mosaicism.

Some authors suggest that chromosomal mosaicism seems to mitigate the TS phenotype and the cardiovascular risk factor profile³³. They believe that mosaic karyotypes with a larger fraction of normal cell lines are linked to a lower prevalence of congenital heart disease and more favourable prognosis^{32,33}. They propose the so-called 'cell cycle delay' hypothesis based on the observation that genetically abnormal cells have a longer cell cycle compared to normal cells. A prolonged cell cycle results in fewer cell cleavages taking place during the time available for differentiation of an organ or structure. As a result, the phenotype of such mosaics may vary from the typical TS to that of a normal female.

In general terms, the established prevalence of congenital heart defects in TS in different studies is strongly influenced by the level of 45,X/46,XX mosaicism in subjects involved. In accordance with this fact, the highest prevalence of BAV was found in the recent study based on the inclusion criterion specifying that at least 70% of cells had either a complete or partial loss of the second sex chromosome⁶.

Regarding the absence of characteristic phenotypical features in our study group, no woman involved underwent any growth hormone treatment in childhood. Still, their adult height ranged between the 4th and 91st percentile (mean 55th percentile).

In addition, the prevalence of overweight and obesity, which are typical signs in TS patients, was only 28% to compare to the prevalence of overweight and obesity in Czech women aged between 35 and 44 years which was determined to be 37.2%³⁶. Hence, we did not confirm, as opposed to previous study³⁷, that main phenotypical features of TS are visible in individuals with low-level 45,X/46,XX mosaicism. We did not prove a higher BMI in our study group either.

Due to the fact that transthoracic echocardiography is unable to visualize or define both the aortic valve structure and the morphology of the thoracic aorta in 10 to 40% of subjects with TS, MRI study was done in all our patients. Although recent data reveal that MRI has considerably contributed to a higher detection of congenital heart disease in TS if compared with echocardiography^{24,29,38,39}, no statistically significant higher prevalence of CoA, BAV or AoDil was found if compared with the general population. This might be explained by normal, unaltered chest anatomy in these individuals.

Further to MRI results, the authors cannot give any convincing reason why the statistically significant lower ASI occurred in low-level 45,X/46,XX mosaicism group if compared with the general population. Based on the fact that the ascending aortic diameter normalised to body surface area is an accepted way of abolishing the impact of body size²⁴, the lower prevalence of obesity in this group cannot be taken as an explanation for statistically significant lower ASI. More data need to be, consequently, provided in further scientific research.

Missing noticeable clinical signs of TS and the above-mentioned cardiovascular risk factors for aortic dissection in our study group could be possibly explained by the very low proportion of the 45,X cells in karyotypes. Our study actually reports the first results of cardiovascular examination in this particular group of low-level 45,X/46,XX mosaicism.

A clear limitation of the study is the low number of participants to be included. More data are essential for an explicit determination whether pregnancy of TS women with low-level 45,X/46,XX mosaicism is associated with higher cardiovascular risk factors or not, and whether, prior to any infertility treatment, cardiovascular screening including MRI is to be performed. In order to follow recent guidelines, it remains of a considerable importance to undergo cardiovascular examination together with transthoracic echocardiography as a broadly accessible and safe screening diagnostic tool for both congenital heart defects and AoDil⁴⁰ in the general population. MRI might be indicated in case of an unsatisfactory visualization of the heart or thoracic aorta due to a pure acoustic window.

CONCLUSION

Our study reports the first prospective measure of the prevalence of both congenital heart defects and thoracic aorta dilatation in women with low-level 45,X/46,XX mosaicism. We have shown no statistically significant higher prevalence of risk factors for aortic dissection during pregnancy in this study group.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by the grant IGA UP LF_2013_015.

REFERENCES

1. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.

2. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BØ. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-436.
3. Mazzanti L, Cacciari E, Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 688-692.
4. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome: Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* 2004; 110: 1694-1700.
5. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HC, Singer H. Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Ullrich-Turner Syndrome – The Erlangen Experience. *Clin Cardiol* 2005; 28: 88-92.
6. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1904-1909.
7. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HC, Singer H. Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Ullrich-Turner Syndrome – The Erlangen Experience. *Clin Cardiol* 2005; 28: 88-92.
8. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-3902.
9. Price WH, Clayton JF, Collyer S, Mey De R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40: 97-112.

10. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S. Mortality and cancer ratio in person with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 177-188.
11. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44: 745-749.
12. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry. *Circulation* 2012; 126: 2220-2226.
13. Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling* 2004. Oxford University Press, New York.
14. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, Geyter De C, Behre HM, Nieschlag E, Horst J. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 1998; 13: 576-582.
15. Peschka P, Leygraaf J, Ven van der K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, Ven van der H, Schwanitz G. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injections. *Hum Reprod* 1999; 14: 2257-2263.
16. Sonntag B, Meschede D, Ullmann V, Gassner P, Horst J, Nieschlag E, Behre HM. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1648-1652.

17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97: 82-84.
18. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, Frydman R, Catteau-Jonard S, Greck-Chassain T, Papaxanthos-Roche A, Dulock MC, Couet ML, Cédric-Durnerin I, Pouly JL, Fénichel P, French Study Group for Oocyte Donation. Materno-Fetal Cardiovascular Complications in Turner Syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-Up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E260-E267.
19. Bláha P, Vignerová J, Riedlová J, Kobzová J, Krejčovský L. 6th All-state Anthropology Investigation of Children and Youth 2001. *Čes -slov Pediat* 2003; 58: 766-770.
20. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults Clinical Guidelines in the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
22. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.

23. Drexler M, Erbel R, Müller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1491-1496.
24. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic Dilatation and Dissection in Turner Syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1663-1670.
25. Šamánek M, Voříšková M. Congenital Heart Disease Among 815,569 Children Born Between 1980 and 1990 and Their 15-Year Survival: A Prospective Bohemia Survival Study. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 411-417.
26. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005; 150: 513-515.
27. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Wasels R, Benzacken B, Association de Cytogeneticiens de Langue Francaise. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001; 16: 82-90.
28. Capková P, Adamová K, Santavá A, Braunerová B, Kolarová J, Polák P, Sobek A, Oborná I, Santavý J. Importance of genetic testing in couples with reproductive disorders. *Ceska Gynekol* 2004; 69: 66-71.
29. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 2-15.
30. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 662-665.
31. Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-0 Turner syndrome? *Teratology* 1984; 29: 355-361.

32. Mortensen KE, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular Phenotype in Turner syndrome – Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev* 2012; 33: 677-714.
33. El-Mansoury M, Barrenäst M-L, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinology* 2007; 66: 744-751.
34. Gøtzsche C-O, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BØ. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-436.
35. Zhong Q, Layman LC. Genetic Consideration in the Patient with Turner Syndrome—45,X with or without Mosaicism. *Fertil Steril* 2012; 98: 775-779.
36. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. *European Health Survey in CR – EHIS CR 2011*. ÚZIS ČR, Praha.
37. Homer L, Le Martelot M-T, Morel F, Amice V, Kerlan V, Collet M, De Braekeleer M. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 617-623.
38. Hjerrild BE, Mortensen KH, Sørensen K, Pedersen EM, Andersen NH, Lundorf E, Hansen KW, Hørlyck A, Hager A, Christiansen JS, Gravholt CH. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 12.
39. Mortensen KE, Hjerrild BE, Stochholm K, Andersen NH, Sørensen KE, Lundorf E, Hørlyck A, Pedersen EM, Christiansen JS, Gravholt CH. Dilatation of the ascending

aorta in Turner syndrome – a prospective cardiovascular magnetic resonance study.

J Cardiovasc Magn Reson 2011; 13: 24.

40. Kabirdas D, Scridon C, Brenes J-C, Hernandez AV, Novaro GM, Asher CR. Accuracy of Transthoracic Echocardiography for the Measurement of the Ascending Aorta:

Comparison With Transesophageal Echocardiography. *Clin Cardiol* 2010; 33: 502-

507.

Table 1 Participants' clinical characteristics

Parameter	n	Mean \pm SD	Range
Age (years)	25	34.7 \pm 3.3	27.3 - 39.4
Height (cm)	25	168 \pm 5.2	156 - 178
BMI (kg/m ²)	25	24.2 \pm 4.0	19.4 - 35.4
BSA (m ²)	25	1.8 \pm 0.2	1.5 - 2.2

BMI - body mass index; BSA - body surface area

Table 2 Statistical characteristics of aortic size index values (cm/m²)

Statistical parameter	LLGM (n=25)	TS (n=166)*	GP (n=26)*
Mean (95% CI)	1.48 (1.420; 1.541)	1.89 (1.838; 1.942)*	1.7 (1.635; 1.765)*
SD	0.146	0.340**	0.160**

LLGM - low-level 45,X/46,XX (gonosomal) mosaicism; TS - Turner syndrome population; GP - general population

CI - confidence interval; SD - standard deviation

*Matura *et al.*, 2007

**P-value < 0.05 (Student's t-test, Welch's t-test)

Table 3 Prevalences of aortic coarctation and bicuspid aortic valve

	LLGM		TS		GP	
	n	Mean (95% CI)	n	Mean (95% CI)	n	Mean (95% CI)
CoA	0 in 25	0% (0.0%; 13.7%)	10 in 85*	11.8% (5.8%; 20.6%)	266 in 5030**	5.3% (4.7%; 5.9%)
				****P-value = 0.161		****P-value = 0.464
BAV	1 in 25	4% (0.1%; 20.4%)		29.6% (24.0%; 35.7%)	1 in 508****	0.2% (0%; 1.1%)
				****P-value = 0.0123		****P-value = 0.174

LLGM - low-level 45,X/46,XX (gonosomal) mosaicism; TS - Turner syndrome population; GP - general population

CoA - coarctation of the aorta; BAV - bicuspid aortic valve

CI - confidence interval; SD - standard deviation

*Ho *et al.*, 2004; **Šamánek *et al.*, 1999; ***Sachdev *et al.*, 2008; ****Tudor *et al.*, 2005

****P-value < 0.05 (test of equality of proportions)

Figure 1.tiff

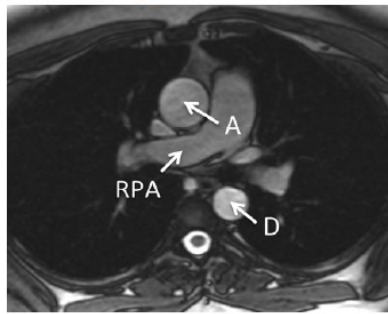


Figure 1 MRI of the thoracic aorta - axial slice at the level of the right pulmonary artery.
A – ascending aorta diameter; D – descending aorta diameter; RPA – right pulmonary artery.

Figure 2.tiff

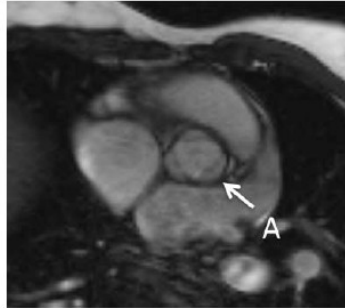


Figure 2 MRI of the aortic valve showing normal tricuspid aortic valve.
A - aortic valve.

Příloha 3

OCTOBER
24-27, 2013
VIENNA
AUSTRIA

**18TH WORLD CONGRESS ON
CONTROVERSIES IN
OBSTETRICS, GYNECOLOGY
& INFERTILITY (COGI)**

Editor **Z. Ben-Rafael**

MONDUZZI EDITORIALE | PROCEEDINGS

ISSN 2283-964X
ISBN 978-88-6521-069-7

CD-Rom ISSN 2284-0370
CD-Rom ISBN 978-88-6521-070-3

DOI 10.12894/COGI/20131024

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or internet communication system or transmitted in any form, or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission, in writing, from the publisher.

© Copyright 2014 Monduzzi Editoriale S.r.l.

Monduzzi Editoriale
Via B. Eustachi, 12 – 20129 Milano – Italy
Phone (+) 39-02-20404031 – Fax (+) 39-02-20404044
www.monduzzieditore.it
e-mail: monduzzi@monduzzieditore.it

Layout: Gianluca Paschetto

Printed in February 2014 by EB.O.D. – Milano – Italy

Contents

Preface	XIII
INFERTILITY AND ART	1
The Relationship between the Number of LH Receptor and the Success of Oocyte Maturity in the Process of in Vitro Maturation	3
<i>A. Amansyah, M. Anwar, Y.H. Febrianto</i>	
A Survey of Lymphocyteimmunization Therapy in Repeated Unexplained IVF Failure Patients from 2010-2012 of Sarem Women's Hospital, Iran	11
<i>A.T. Saremi, M. Golnavaz, M. Sanaye Naderi, F. Mohammad Alaiha, N. Hakak</i>	
Low-Level 45,X/46,XX Mosaicism up to 10% of Aneuploidy in Women Undergoing IVF Procedure Seems Not To Be Associated with a Higher Prevalence of Congenital Cardiovascular Disease and Thoracic Aorta Dilatation: a Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance Study	17
<i>E. Klaskova, Z. Tüdös, A. Sobek, J. Dostal, M. Prochazka, B. Zborilova, A. Sobek jr., Z. Dostalova, J. Zapletalova</i>	
Bone Metabolism in Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation	23
<i>A.C. Ritzinger, B. Lesoine, M. Kiechle, M. Schmidmayr, D. Berg, V.R. Seifert-Klauss</i>	
Comparative Study Between the Differentiation Abilities of Placental Derived Stem Cells and Wharton Jelly Derived Stem Cells	31
<i>N.M. Hashish, H. El-Didi, H. Gabr, E. El-Sherif</i>	
First Trimester Aneuploidies Screening in Singleton Pregnancies Achieved by Intrauterine Insemination: a Case-Control Study	43
<i>A.B. Rodríguez Bújez, R.M. Lobo Valentín, B. González Soto, Y. Pascual Arévalo, A.M. Muñoz Ledesma, E. Mancha Heredero, A. Arnal Burró, F. Vázquez Camino, M. García Yuste</i>	

Low-Level 45,X/46,XX Mosaicism up to 10% of Aneuploidy in Women Undergoing IVF Procedure Seems Not To Be Associated with a Higher Prevalence of Congenital Cardiovascular Disease and Thoracic Aorta Dilatation: a Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance Study

E. Klaskova^{1,2,*}, Z. Tüdös³, A. Sobek¹, J. Dostal⁴, M. Prochazka⁴, B. Zborilova¹, A. Sobek jr.¹, Z. Dostalova¹, J. Zapletalova²

¹ FERTIMED, Infertility Centre, Olomouc, Czech Republic

² Department of Cardiology, Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

³ Department of Radiology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

⁴ Infertility Centre, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

* Corresponding author: klaskove@gmail.com

SUMMARY

We present results of cardiovascular magnetic resonance study (MRI) focused on prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation in women with low-level sex chromosome mosaicism undergoing IVF procedure. There is a considerably higher prevalence of the congenital heart

defects in patients with Turner syndrome (TS), i.e. with the 45,X/46,XX karyotype, as being observed in a number of recent studies. The estimated maternal risk of rupture or dissection of the aorta in pregnancy in such individuals is 2% or higher and the risk of death during pregnancy is increased as much as 100-fold. Nevertheless, there is a lack of knowledge concerning the 45,X/46,XX mosaic forms, in particular the mosaicism below 10% of aneuploidy. The study group was comprised of 25 women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism (ranging from 3.3% to 10%) who were from 2009 to 2013 referred to two reproductive medicine units because of infertility and were karyotyped. In accordance with the recommendation of the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine for patients with Turner syndrome, all participants underwent, prior to the IVF procedure, a careful cardiovascular screening for the congenital cardiovascular disease, particularly for a bicuspid aortic valve (BAV) and coarctation of the aorta (CoA); and for the thoracic aorta dilatation (AoDil), including the non-contrast cardiovascular magnetic resonance study. No higher prevalence of risk factors for aortic dissection in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features, but the infertility, was detected.

Keywords: Turner syndrome, aortic dissection, bicuspid aortic valve, aortic coarctation, pregnancy, thoracic aorta dilatation.

INTRODUCTION

Turner syndrome is caused by a complete or partial monosomy (i.e. mosaicism) for the X chromosome, by a major deletion of the X chromosome short arm or by the abnormalities of the X chromosome such as ring X chromosome and Xq isochromosome during the embryonic development.

The most characteristic features are short stature, premature ovarian failure and congenital cardiovascular defects [1]. Patients with TS are usually identified after birth or in their childhood by phenotypical features suggestive of this syndrome. Nevertheless, there is a large proportion of less severe phenotypes with mosaic karyotypes. Although the mosaic forms of TS have been recently more often properly diagnosed, the highly varied phenotype is liable for the fact that up to 30% of females with TS never get a correct diagnosis [2].

Since one possible reason for infertility is caused by a number of chromosomal abnormalities, it is now a common practice in most in-vitro fertilisation centres to perform the cytogenetic screening in patients seeking infertility treatment. Cytogenetic studies of female partners of couples enrolled in an ICSI programme have shown an unexpectedly increased incidence of abnormal

karyotypes ranging from 1.1 to 9.8% when cases with the low-level sex chromosome mosaicism were also included [3].

The cardiovascular disease seems to be one of the most common and clinically significant phenotypical symptoms in live born individuals with TS. Dissection or rupture of the aorta have been recognised as the major causes of premature mortality in adults. A known risk factor for dissection has been present in most cases, either a systemic hypertension or a predisposing cardiac malformation such as BAV, CoA or AoDil; or both. On the contrary, cases with no risk factors identified have occurred only rarely [4].

Congenital cardiovascular abnormalities affect approximately 50% of individuals with TS. Dilatation of the ascending aorta represents another clinically important cardiovascular risk factor affecting 25-30% of girls and women with TS.

Pregnancy in all probability represents an additive risk factor that has emerged only recently with the increasing number of TS women becoming pregnant through oocyte donation. The risk of death from aortic dissection or rupture, preeclampsia and its complications during the perinatal period in women with TS is approximately 2% [5].

There is no sufficient information available whether women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism are at an increased risk of maternal cardiovascular mortality or not, and whether they should undergo a careful cardiovascular screening before getting pregnant. The frequency of congenital heart disease in these individuals has not been established yet.

MATERIAL AND METHODS

Our study group was recruited from women who had been karyotyped from 2009 to 2013 prior to having the assisted reproductive technologies performed at both FERTIMED, Infertility Centre in Olomouc and the Infertility Centre of Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Olomouc.

Once having the low-level 45,X/46,XX mosaicism diagnosed, clinical and biological data were collected. The mosaicism was defined as low-level when the aberrant cell line constituted 10 % or less of all analysed metaphases. As the 45,X cell line is often associated with a single cell finding for other sex chromosomal abnormalities (e.g. 47,XXX), these latter were reported as well.

A routine cardiac evaluation including physical examination, blood pressure measurement, ECG and transthoracic echocardiography was completed at the Department of Cardiology, Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc. Subsequently, all patients underwent the non-contrast cardiovascular magnetic resonance study before the IVF procedure. The goal of the magnetic

resonance study was to identify those individuals with risk factors for aortic dissection such as CoA, BAV and AoDil.

The non-contrast cardiovascular magnetic resonance study was done in all individuals. All examinations were performed on a 1.5 Tesla whole-body MR scanner (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Germany). Magnetic resonance imaging included breath-hold ECG-gated Cine sequences of the heart in standard cardiac planes, breath-hold ECG-gated Gradient Recalled Echo sequences and black-blood Turbo Spin Echo sequences of the thoracic aorta both in axial plane and «candy cane» view.

Aortic diameter measurements were systematically acquired by MRI on the axial slice at the level of the right pulmonary artery origin. Values considered to be normal were those ranging up to the 95th percentile indexed to body surface area. The upper normal limit of the proximal ascending aorta was defined as 2.0 cm/m² [6].

Aortic valve morphology was performed in all women by MRI study using the in-plane cine sequence. The BAV was determined as a partial or complete fusion of two cusps, with or without a central raphe, resulting in either a partial or complete absence of a functional commissure between the fused leaflets.

RESULTS

Our study group consisted of 25 women with the low-level 45,X/46,XX. The percentage of the 45,X/46,XX mosaicism in peripheral blood lymphocytes ranged between 3.3 and 10% (median 5%).

The age of the women involved was between 27.3 and 39.4 years (median 35.3 years). No participant expressed any characteristic phenotypical feature of TS such as short stature, low posterior hairline, low-set ears, high arched plate, webbing of the neck, multiple nevi or cubitus valgus. None of them underwent any growth hormone treatment in their childhood either. Further, all females had shown a complete spontaneous pubertal development with menarche. Out of these 25 patients, 21 women (84%) suffered from a primary infertility, 4 females (16%) had a secondary one.

Participants' body height ranged from the 4th to 91st percentile (median 55th percentile), e.g. from -1,15 to + 1,7 standard deviation (median + 0,12 SD). There were none patients with BMI < 18.5 kg/m², i.e. underweight; 17 patients with BMI 18.5-24.9 kg/m² (74%), i.e. normal weight; 4 patients with BMI 25.0-29.9 kg/m² (17%), i.e. overweight; 2 patients with BMI 30.0 to 39.9 kg/m² (9%), i.e. obese; and none patients with BMI ≥ 40 kg/m², i.e. extreme obese. There was a median BMI 23,7 kg/m².

Cardiovascular Magnetic Resonance Study Results

Morphology of the aortic valve during MRI study was visualized in 24 out of 25 cases. One woman could not complete the MRI study due to claustrophobia, and she, therefore, underwent the thoracic aorta MRI study only. The morphology of her aortic valve seemed, nevertheless, to be tricuspid on echocardiography. In the remaining 24 patients, a normal tricuspid aortic valve was identified in 23 women by the magnetic resonance aortic valve study. A BAV without any stenosis or regurgitation was found in one woman.

The ascending aortic diameter normalised to body surface area (i.e. aortic size index – ASI) was below the 95th percentile in all 25 cases. A coarctation of the aorta was not detected in any individual.

CONCLUSION

In summary, this study reports the first prospective measure of the prevalence of both the congenital heart defects and dilatation of the thoracic aorta in women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy evaluated before the IVF procedure. With the aim to guarantee the sensitivity of the cardiovascular screening, the non-contrast cardiovascular magnetic resonance study was used in accordance with the recommendation of the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine [7]. Nevertheless, no statistically significant higher prevalence of the above-mentioned risk factors for aortic dissection during pregnancy was proved in our study group comprised of women with the low-level 45,X/46,XX mosaicism.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grant IGA UP LF_2013_015.

REFERENCES

1. C.A. Bondy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 10-25 (2007).
2. K. Stochholm, S. Juul, K. Juel *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 3897-3902 (2006).
3. J. Gekas, F. Thepot, C. Turleau *et al.*, *Hum. Reprod.* **16**, 82-90 (2001).
4. M. Carlson, N. Airhart, L. Lopez *et al.*, *Circulation* **126**, 2220-2226 (2012).
5. N. Chevalier, H. Letur, D. Lelannou, D. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, E260-E267 (2011).
6. L.A. Matura, V.B. Ho, D.R. Rosing *et al.*, *Circulation* **116**, 1663-1670 (2007).
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.* **97**, 82-84 (2012).

Considering both accuracy and the time required to perform manual segmentations, it appears that five slices is a good compromise when measuring AVol.

Supporting information can be found in the online version of this abstract

P11.02

Feasibility of automated transcerebellar axial plane finder using 3-dimensional volume of the fetal posterior fossa

I. Lee¹, J. Kwon¹, H. Cho¹, Y. Kim¹, Y. Park¹, S. Kim², K. Lee², J. Yoo²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ²SamsungMedison Research and Development Center, Seoul, Republic of Korea

Objectives: To evaluate the feasibility of automated transcerebellar axial plane finder program, novel technique using 3-dimensional (3D) volume of the fetal brain.

Methods: Total of 31 singleton pregnancies between 20+0 and 28+0 weeks of gestation was included. Multifetal pregnancy, oligohyramnios, fetus with central nervous system anomaly were excluded. 3D ultrasound volume of the fetal head was obtained transabdominally with Accuvix V20 Prestige (SamsungMedison Co, Ltd, Seoul, Korea) using 4-8-MHz volume transducer. Volume sweep was initiated in transcerebellar axial plane for measuring biparietal diameter with sweep angle set at 60 degrees. The volume data were subjected to off-line program that automatically manipulated the volume and produced transcerebellar axial plane within seconds. The quality of produced images was assessed by two expert examiners. Automation was considered a success if both experts assured the quality.

Results: The median gestational age at the scanning was 22 weeks. Out of 31 fetal head volumes, overall success rate of 3D transcerebellar axial plane finder was 90.3 % (28/30). Three failed cases were all caused by posterior fossa shadowing at the time of volume sweep.

Conclusions: The automated transcerebellar axial plane finder program reliably produced transcerebellar axial plane using 3D volume of the fetal head. It is encouraging that this novel technique will add objectivity in evaluation of posterior fossa.

P11.03

Low-level 45,X/46,XX mosaicism up to 10% of aneuploidy seems not to be associated with higher prevalence of congenital cardiovascular disease and thoracic aorta dilatation: a prospective study

E. Klásková¹, Z. Tudos², M. Procházka⁴, J. Dostal⁴, A. Sobek³, J. Zapletalová¹

¹Pediatrics, Medical Faculty of Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ²Radiology, Medical Faculty of Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ³Infertility Center, Fertimed, Olomouc, Czech Republic; ⁴Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of Palacky University, Olomouc, Czech Republic

Objectives: Turner syndrome (TS) affects 1 in 2000 to 1 in 2500 live born girls. The higher prevalence of congenital cardiovascular

disease in TS has been observed in several studies. Our study has been focused on the prevalence of risk factors for aortic dissection such as bicuspid aortic valve (BAV), coarctation of the aorta (CoA) and dilatation of the ascending aorta (AoDil) in individuals with low-level 45,X/46,XX mosaicism.

Methods: The study group comprised of 25 women with low-level 45,X/46,XX mosaicism (ranging from 3.3% to 10%), who were referred to two reproductive medicine units from 2009 to 2012 because of infertility and were karyotyped. Ascending and descending aortic diameters were measured by MRI at the level of the right pulmonary artery with the aim to identify AoDil.

Results: We visualised the morphology of the aortic valve during MRI study in 24 of 25 cases. Multiple linear regression analysis didn't prove the statistical relationship between the level of 45,X/46,XX mosaicism and the prevalence of CoA and BAV, and between the level of 45,X/46,XX mosaicism and the ascending aorta diameters. The only linear statistical correlation was found between the age of the patients and ASI (p 0,56).

Conclusions: We did not prove the higher prevalence of risk factors for aortic dissection in women with low-level 45,X/46,XX mosaicism without any noticeable features but infertility.

P11.04

Novel automatic coupled ellipse fitting tool for fetal arm adipose tissue quantification in 2D ultrasound images across gestation

S. Rueda², C.L. Knight^{1,2}, J.A. Noble², A.T. Papageorgiou²

¹Nuffield Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ²Institute of Biomedical Engineering, Department of Engineering Science, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Objectives: To evaluate a new clinical tool to automatically approximate by two ellipses the fetal arm adipose tissue area in a transverse section at mid-humeral level on 2D ultrasound images across a range of gestational ages.

Methods: Fetal arm adipose tissue was automatically measured on 15 cross-sectional ultrasound images at mid-humeral level from optimally healthy fetuses between 21 and 31 weeks of gestation using a novel image analysis measurement tool (Rueda et al. IEEE ISBI 2013). The measurement tool is based on fitting two ellipses simultaneously to the inner and outer boundaries of the adipose tissue layer. The tool is based on structural and oriented edge information to delineate the tissue boundaries and guide the fitting. The final estimation of the adipose tissue layer is obtained from the area between both fitted ellipses.

Results: The new methodology was compared to manual delineations, measured twice by the same clinical expert on each of the 15 images. The differences between between automatic and the average manual measurements were assessed using a Bland-Altman plot obtaining a mean of -1.86 mm^2 and a standard deviation of 40.46 mm^2 .

Conclusions: Good correlation of the automatic method with respect to manual delineations was observed across gestation. This method has the potential as an automated quantitative tool for assessment of fetal arm fat thickness.

Supporting information can be found in the online version of this abstract

Postižení kardiovaskulárního systému u žen s Turnerovým syndromem, kardiovaskulární rizika spojená s těhotenstvím

E. Klásková, J. Zapletalová, A. Sobek, D. Horák, J. Wiedermann, A. Sobek Jr.

Souhrn: Turnerův syndrom (TS), neboli monozomie X (karyotyp 45,X), je charakterizována malým vzrůstem, předčasným ovariálním selháním a přítomností vrozeých srdečních vad. TS je vždy spojen s ženským fenotypem. Vrozeé srdeční vady postihují přibližně 50 % nositelů TS a jsou hlavní příčinou předčasné mortality u dospělých žen s TS. Disekce aorty postihuje pacientky s TS v nápadně nižším věku (průměr 36 let). Aortální disekce je obvykle spojena s rizikovými faktory, jako jsou bikuspidální aortální chlopeč nebo jiné abnormality aortální chlopeč, koarktace nebo dilatace aorty a systémová arteriální hypertenze. V posledních letech otěhotní narůstající počet žen s TS díky metodám arteriální hypertenze. Riziko disekce nebo ruptury aorty během gravidity je více než 2 % a riziko úmrtí těhotné ženy je zvýšeno více než stokrát. Z tohoto důvodu Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine vydal v roce 2006 doporučení provést u všech žen s TS, které plánují těhotenství, podrobné screeningové kardiologické vyšetření včetně echokardiografického vyšetření a magnetické rezonance srdce a velkých cév. U žen s jakýmkoli rizikovým faktorem pro aortální disekci je gravidita kontraindikována.

Klíčová slova: Turnerův syndrom - vrozeé srdeční vada - aortální disekce - systémová arteriální hypertenze - těhotenství

Summary: Cardiovascular disease in Turner syndrome, cardiovascular risks associated with pregnancy. Turner syndrome (TS), or monosomy X, is characterised by short stature, premature ovarian failure and congenital cardiovascular defects in phenotypic females. Congenital cardiovascular disease affects approximately 50% of individuals and is the major cause of premature mortality in adults with TS. Dissection of the aorta occurs in TS patients at a remarkably young age (mean 36years). Aortic dissection is usually associated with additional risk factors including bicuspid aortic valve or other abnormalities of the aortic valve, coarctation or dilatation of the aorta, and systemic arterial hypertension. In recent years, increasing numbers of women with TS have become pregnant via assisted reproduction. The risk for aortic dissection or rupture during pregnancy is 2% or higher and the risk of death is increased as much as 100-fold. Because of this fact, the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine recommended in 2006 a careful screening for cardiovascular abnormalities including echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging in all TS patients before any planned attempt at pregnancy. Women with any risk factors for aortic dissection should not undertake pregnancy.

Key words: Turner syndrome, congenital heart disease, aortic dissection, systemic arterial hypertension, pregnancy

Úvod

Turnerův syndrom (TS) je jednou z nejčastějších chromozomálních aberací. Postnatální incidence je udávána přibližně 1 na 2 000 živě narozených děvčátek. V České republice žije v současné době více než 2 000 dívek a žen s TS a každoročně se narodí dalších 20-25 novorozenců s TS.

Za nejčastější chromozomální odchylku u TS bývá považována monozomie X (45,X), kdy zcela chybí

druhý pohlavní chromozom. Strukturální abnormality chromozomu X jsou méně časté. Patří k nim izochromozom z dlouhých ramének (iXq), ring chromozom (rX), případně může chybět krátké (Xp-) nebo dlouhé (Xp-) raménko X chromozomu. Tyto abnormality mohou postihovat všechny buňky nebo jen jejich část ve formě chromozomální mozaiky. Výjimečně bývá přítomen Y chromozom (45,X/46,XY) nebo jeho část.

Díky rozvoji nových cytogenetických a molekulárních metod jsou původní genetické nálezy přehodnocovány a častěji jsou diagnostikovány i minoritní mozaikové formy TS. Abnormality X chromozomu, typické pro TS, se vyskytují u 1-3% všech koncepcí, ale 99% fétů s karyotypem 45,X je spontánně potraceno již v rané fázi gravidity v důsledku srdečního selhání [1]. Toto zjištění vedlo k předpokladu, že větší „životaschopnost“ mají plody s chro-

mozomální mozaikou, jejichž druhý pohlavní chromozom je v některých tkáňích alespoň ve zbytku zachován. Někteří autoři se domnívají, že čistá monozomie (45,X) není sluchitelná se životem, a že se tedy u TS vždy jedná o skrytou, nerozpoznanou mozaiku.

K příznakům, které vedou k podezření na TS, patří malá postava, dysgenese gonád a pozůstatky fetálního lymfedému, jako jsou kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli), nízká vlasová hranice, široký hrudník s oddálenými bradavkami a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártích (obr. 1, 2). U TS je vysoká incidence renálních a kardiovaskulárních vad. Nositelky TS nemají mentální retardaci s výjimkou pacientek s ring chromozomem.

Stanovení diagnózy TS nečiní potíže u pacientek, které mají zřejmé klinické projevy (zejména dívky s karyotypem 45,X). Existují ale dívky a ženy s TS, které mají minimální symptomy, a jediným projevem TS může být kromě nevýrazné růstové retardace porucha



Obr. 1,2. Pacientka se stigmaty typickými pro TS.

menstruačního cyklu, předčasné ovariální vyhasnutí nebo poruchy plodnosti. Jsou to především pacientky s minoritní chromozomální mozaikou (za TS je považován karyotyp s více než 5% patologických buněčných linií) nebo s delecí dlouhého raménka chromozomu X [2]. Tyto ženy mohou být klientkami IVF center a pokud nemají vyšetřen karyotyp, nemusí být rozpoznány jako nositelky TS.

Sdělení je věnováno kardiovaskulárním projevům TS a jeho cílem je upozornit na vysokou prevalenci a široké spektrum kardiovaskulárních anomálií, které jsou často klinicky zcela němé. První manifestací může být fatálně probíhající disekce a ruptura aorty u mladé ženy.

Vrozené srdeční vady u TS

Spektrum vrozených i získaných srdečních anomálií je široké a postihuje zejména levostranné srdeční oddíly, tj. aortální chlopeč a ascendentní aortu. Nejčastějšími srdečními vadami jsou dvojčípá aortální chlopeč, koarktace aorty a dilatace ascendentní aorty [3-5]. Méně známé je, že pacientky s TS mají nápadně vyšší výskyt parciálního anomálního návratu plicních žil (13%) a perzistující levostranné horní duté žily (13%). Z recentních studií vyplývá, že až 50% žen s TS má nějakou vrozenou srdeční anomálii.

Příčina vzniku vrozených srdečních vad není doposud jednoznačně objasněna. Nejvíce je akceptována teorie, že jsou důsledkem haploinsuficience lymfogenního genu v pseudoautozomální oblasti 1 chromozomu X (PAR1). Kritické místo zodpovědné za vývoj lymfatického systému leží v lokusu Xp11.4 [6].

V roce 1984 vyslovil Clark [7] hypotézu, že vznik vrozených srdečních vad u TS je způsoben pozdním vývojem nebo úplně chybějící drenáží mezi ductus thoracicus a jugulárními a podklíčkovými věnami. Hromadící se lymfa rozšiřuje mizní systém v zadních a bočních oblastech krku. Důsledkem

je vznik tzv. hygroma colli cysticum, které je vedoucím symptomem pro prenatalní ultrazvukovou diagnostiku TS. Generalizovaný lymfedém je příčinou spontánních potratů u více než 99,9% plodů s karyotypem 45,X. Hypotetickým důvodem potratu je porušený venózní návrat v důsledku tlaku nadměrně dilatovaných hrudních lymfatických cév, což následně vede k srdečnímu selhání.

Intrauterinně vzniklá dilatace mizního systému způsobuje i řadu klinicky nápadných postnatálních projevů TS (pterygium colli, nízká vlasová hranice, abnormální tvar a posazení ušních boltců, „štitovitý“ tvar hrudníku a lymfedémy nártů, hřbetů rukou a zevního genitálu). Opakovaně bylo potvrzeno, že jedinci s těmito typickými stigmaty mají signifikantně vyšší výskyt vrozených srdečních vad [8].

Možnost detekce kardiovaskulárních abnormalit se výrazně zvýšila se zavedením nových vyšetřovacích metod, zejména magnetické rezonance (MRI) srdce a velkých cév. Echokardiografické vyšetření u dívek a žen s TS bývá komplikováno zhoršenou viditelností při transtorakálním vyšetření. Příčinou je sklon k obezitě a neobvyklá architektura hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lymfedému. MRI naopak umožňuje spolehlivě zobrazit hrudní aortu a stanovit morfologii aortální chlopně u žen, které nejsou echokardiograficky vyšetřitelné [5,9,10].

Nejčastější vrozenou anomálií u TS je bikuspidální aortální chlopeč. Její prevalence u TS byla v minulosti podhodnocována [3,4,11-14]. V poslední publikované studii, v níž byla vyšetřena neselektovaná populace 250 žen s TS, byla diagnostikována bikuspidální aortální chlopeč u 30% pacientek [5]. U 6% nebylo možné echokardiograficky vizualizovat aortální chlopeč pro špatnou vyšetřitelnost. Při kombinaci echokardiografie a MRI se podařilo stanovit morfologii 99% aortálních chlopní (obr. 3). Bylo zjištěno, že ženy s bikuspidální aortální chlopní

mozomální mozaikou, jejichž druhý pohlavní chromozom je v některých tkáňích alespoň ve zbytku zachován. Někteří autoři se domnívají, že čistá monozomie (45,X) není sluchitelná se životem, a že se tedy u TS vždy jedná o skrytou, nerozpoznanou mozaiku.

K příznakům, které vedou k podezření na TS, patří malá postava, dysgeneze gonád a pozůstatky fetálního lymfedému, jako jsou kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli), nízká vlasová hranice, široký hrudník s oddálenými bradavkami a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártích (obr. 1, 2). U TS je vysoká incidence renálních a kardiovaskulárních vad. Nositelky TS nemají mentální retardaci s výjimkou pacientek s ring chromozomem.

Stanovení diagnózy TS nečiní potíže u pacientek, které mají zřejmé klinické projevy (zejména dívky s karyotypem 45,X). Existují ale dívky a ženy s TS, které mají minimální symptomy, a jediným projevem TS může být kromě nevýrazné růstové retardace porucha



Obr. 1,2. Pacientka se stigmaty typickými pro TS.

menstruačního cyklu, předčasné ovariální vyhasnutí nebo poruchy plodnosti. Jsou to především pacientky s minoritní chromozomální mozaikou (za TS je považován karyotyp s více než 5% patologických buněčných linií) nebo s delecí dlouhého raménka chromozomu X [2]. Tyto ženy mohou být klientkami IVF center a pokud nemají vyšetřen karyotyp, nemusí být rozpoznány jako nositelky TS.

Sdělení je věnováno kardiovaskulárním projevům TS a jeho cílem je upozornit na vysokou prevalenci a široké spektrum kardiovaskulárních anomálií, které jsou často klinicky zcela němé. První manifestací může být fatálně probíhající disekce a ruptura aorty u mladé ženy.

Vrozené srdeční vady u TS

Spektrum vrozených i získaných srdečních anomálií je široké a postihuje zejména levostranné srdeční oddíly, tj. aortální chlopeč a ascendentní aortu. Nejčastějšími srdečními vadami jsou dvojčípá aortální chlopeč, koarktace aorty a dilatace ascendentní aorty [3-5]. Méně známé je, že pacientky s TS mají nápadně vyšší výskyt parciálního anomálního návratu plicních žil (13%) a perzistující levostranné horní duté žily (13%). Z recentních studií vyplývá, že až 50% žen s TS má nějakou vrozenou srdeční anomálii.

Příčina vzniku vrozených srdečních vad není doposud jednoznačně objasněna. Nejvíce je akceptována teorie, že jsou důsledkem haploinsuficience lymfogenního genu v pseudoautozomální oblasti 1 chromozomu X (PAR1). Kritické místo zodpovědné za vývoj lymfatického systému leží v lokusu Xp11.4 [6].

V roce 1984 vyslovil Clark [7] hypotézu, že vznik vrozených srdečních vad u TS je způsoben pozdním vývojem nebo úplně chybějící drenáží mezi ductus thoracicus a jugulárními a podklíčkovými věnami. Hromadící se lymfa rozšiřuje mizní systém v zadních a bočních oblastech krku. Důsledkem

je vznik tzv. hygroma colli cysticum, které je vedoucím symptomem pro prenatalní ultrazvukovou diagnostiku TS. Generalizovaný lymfedém je příčinou spontánních potratů u více než 99,9% plodů s karyotypem 45,X. Hypotetickým důvodem potratu je porušení venózní návratu v důsledku tlaku nadměrně dilatovaných hrudních lymfatických cév, což následně vede k srdečnímu selhání.

Intrauterinně vzniklá dilatace mizního systému způsobuje i řadu klinicky nápadných postnatálních projevů TS (pterygium colli, nízká vlasová hranice, abnormální tvar a posazení ušních boltců, „štitovitý“ tvar hrudníku a lymfedémy nártů, hřbetů rukou a zevního genitálu). Opakovaně bylo potvrzeno, že jedinci s těmito typickými stigmaty mají signifikantně vyšší výskyt vrozených srdečních vad [8].

Možnost detekce kardiovaskulárních abnormalit se výrazně zvýšila se zavedením nových vyšetřovacích metod, zejména magnetické rezonance (MRI) srdce a velkých cév. Echokardiografické vyšetření u dívek a žen s TS bývá komplikováno zhoršenou viditelností při transtorakálním vyšetření. Příčinou je sklon k obezitě a neobvyklá architektura hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lymfedému. MRI naopak umožňuje spolehlivě zobrazit hrudní aortu a stanovit morfologii aortální chlopeč u žen, které nejsou echokardiograficky vyšetřitelné [5,9,10].

Nejčastější vrozenou anomálií u TS je bikuspidální aortální chlopeč. Její prevalence u TS byla v minulosti podhodnocována [3,4,11-14]. V poslední publikované studii, v níž byla vyšetřena neselektovaná populace 250 žen s TS, byla diagnostikována bikuspidální aortální chlopeč u 30% pacientek [5]. U 6% nebylo možné echokardiograficky vizualizovat aortální chlopeč pro špatnou vyšetřitelnost. Při kombinaci echokardiografie a MRI se podařilo stanovit morfologii 99% aortálních chlopečí (obr. 3). Bylo zjištěno, že ženy s bikuspidální aortální chlopeč

mají signifikantně větší rozměr aorty na úrovni aortálního anulu, sinů, sinotubulární junkce a větší průměr ascendentní aorty. Ve skupině 51 žen, které prodělaly disekci aorty a zároveň u nich bylo provedeno kardiologické vyšetření před touto komplikací, mělo 27 % z nich izolovanou bikuspidální chlopuň a 18 % kombinaci bikuspidální aortální chlopuň a koarktace aorty [15].

Diagnóza koarktace aorty je na rozdíl od bikuspidální aortální chlopuň obvykle stanovena na podkladě klinických příznaků v kojeneckém a batoletním věku, kdy vyžaduje chirurgické řešení. Prevalence koarktace aorty je udávána u dívek a žen s TS mezi 7–18 % [3,4,12,13,16]. Se zavedením kardiovaskulárního screeningu u všech pacientek s TS a se zvýšenou dostupností MRI se setkáváme s nově diagnostikovanými případy klinicky němých koarktací aorty i po 10. roce života (obr. 4). I tyto nálezy jsou vysoce rizikové pro disekci aorty.

MRI angiografie umožňuje až u 50 % nositelek s TS detekovat anomálie aortálního oblouku obtížně rozpoznatelné echokardiograficky, a to zejména elongaci transverzálního oblouku (ETA) s prohnutím oblouku v místě aortálního istmu [16]. V budoucnu bude nutné objasnit, zda přítomnost ETA predikuje aortální komplikace ve smyslu dilatace a disekce aorty, nebo zda mají tendenci k progresi do koarktace.

Dilatace aorty a disekce aorty

Nejméně 1,4 % dívek a žen s TS prodělá v průběhu života aortální disekci [17,18]. Většina z nich má prokazatelný alespoň jeden ze známých rizikových faktorů, k nimž patří koarktace aorty, bikuspidální aortální chlopuň, dilatace ascendentní aorty a arteriální hypertenze [19,20]. U 10–25 % žen s disekcí ale nebyl žádný z rizikových faktorů nalezen [8,15]. Z tohoto důvodu je TS považován za samostatný rizikový faktor pro disekci i bez přítomnosti jiných rizikových faktorů. Nejvyšší

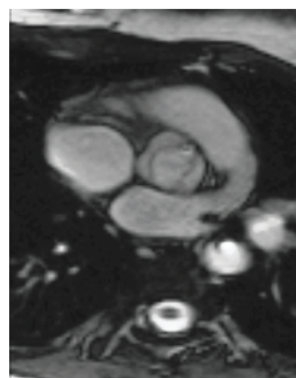
riziko disekce mají ženy s typickými stigmaty TS.

S aortální disekcí se u pacientek s TS setkáváme ve výrazně nižším věku než v běžné populaci, a to ve druhém a třetím decenniu (medián věku je 36 let oproti 68 letům v běžné populaci). Tento nízký věk vede k podcenění prvních symptomů, jako jsou bolest na hrudi, bolest zad, pocení, tachykardie. Důsledkem je vysoká mortalita, která přesahuje 50 % [15]. Při histologickém vyšetření bývá zjištěna cystická nekróza medie aorty.

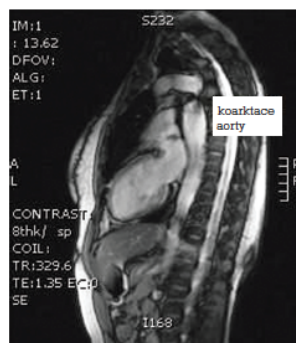
Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů pro disekci aorty je dilatace ascendentní aorty. Její prevalence je udávána 15–30 % dívek a žen s TS [10,21,22]. Zásadním problémem je, jak definovat dilataci aorty u této specifické populace. Rozměry aorty jsou určeny věkem a tělesným povrchem. Populace dívek a žen s TS je malého vzrůstu a má sklon k obezitě. Používání absolutních hodnot naměřených rozměrů aorty bez vztahování k tělesnému povrchu vede u pacientek s TS k poddiagnostikování dilatace aorty a může mít závažné důsledky.

V současné době je zlatým standardem k detekci dilatace ascendentní aorty MRI (obr. 5) [9,22,23]. Jedním z prvních používaných markerů dilatace ascendentní aorty bylo stanovení poměru ascendentní a descendentní aorty (Asc.Ao/Desc.Ao ratio) na úrovni pravé větve plicnice. Aplikace tohoto poměru vychází z předpokladu, že dilatace postihuje výhradně ascendentní aortu a rozměr descendentní aorty je normální. Za signifikantní dilataci je považován poměr $> 1,5$ [21].

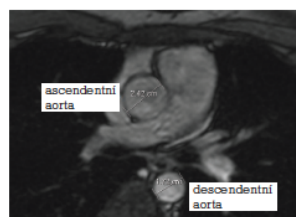
De poslední studie z roku 2007 je doporučován pro screening dilatace aorty u TS indexovaný aortální rozměr (ASI – aortic size index), což je průměr ascendentní aorty vztahovaný k tělesnému povrchu. Tato metoda má nejvyšší senzitivitu i specifitu při predikci dalších komplikací. Za 95. percentil byla stanovena hodnota $2,0 \text{ cm/m}^2$ a 99. percentil $2,5 \text{ cm/m}^2$ [24]. Ženy s $\text{ASI} > 2,5 \text{ cm/m}^2$ měly v této studii riziko disekce v ná-



Obr. 3. MRI aortální chlopuň – bikuspidální aortální chlopuň u pacientky s TS (archív autorů).



Obr. 4. MRI hrudní aorty – koarktace aorty nově diagnostikovaná u 29leté pacientky před IVF (archív autorů).



Obr. 5. MRI hrudní aorty – stanovení průměrů ascendentní a descendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice.

sledujících třech letech 33%. V současnosti se jedná o nejvíce akceptovaný ukazatel klinicky závažné dilatace.

Dosud není vyřešena podstatná otázka, zda má dilatace ascendentní aorty u konkrétní pacientky progresivní charakter. Lanzarini [25] prokázal při třiletém echokardiografickém sledování 78 dívek a žen s TS pomalou progresi dilatace aorty na všech úrovních. I když nebyla klinicky závažná, pacientky musí být celoživotně sledovány kardiologem. Zároveň chybí jednoznačný algoritmus, kdy by žena s TS a dilatací aorty měla podstoupit preventivní chirurgický zákrok ke stabilizaci ascendentní aorty. Rovněž není vyřešeno, zda je možno progresi aortální dilatace ovlivnit farmakologicky (β -blokátory nebo ACE inhibitory).

K dalším závažným rizikovým faktorům patří arteriální hypertenze [10]. Obecně je známo, že více než 50% žen s TS má při 24hodinovém monitorování (ABPM) arteriální hypertenzi. Typické je narušení diurnálního rytmu arteriálního tlaku, kdy je redukován nebo zcela chybí noční pokles. U nositelky TS je nutná přísná farmakologická a režimová kontrola hypertenze. V graviditě platí toto pravidlo dvojnásobně.

Kardiovaskulární rizika v graviditě

V posledních dvou desetiletích se pro ženy s TS otevřela reálná možnost otěhotnění s využitím metod asistované reprodukce z dárcovského oocytu. Narůstající počet těhotenství a živě narozených dětí je vykoupěn vysokou frekvencí mateřských komplikací, jako jsou arteriální hypertenze, eklampsie a aortální disekce [26].

V práci španělských autorů byla přítomna arteriální hypertenze u pěti z osmi gravidních žen s TS, z toho se u tří pacientek vyvinula preeklampsie [27]. Důsledkem vysokého výskytu arteriální hypertenze byla intrauterinní růstová retardace a předčasný porod ve více než 50% případů. Další autoři sledovali arteriální hypertenzi u 6 z 18 těhotných [28]. Všeobecně je dpo-

ručeno snížit riziko hypertenze transferem jediného embrya ve snaze vyhnout se mnohočetným graviditám.

Mateřská mortalita u TS v důsledku aortální disekce je odhadována na více než 2% [15]. V nejrozsáhlejší metaanalýze 85 případů žen s TS a aortální disekcí bylo sedm případů v souvislosti s graviditou a jen jedna ze sedmi žen přežila chirurgickou intervencí. V další sérii pacientek s TS a aortální disekcí byly dvě těhotné ženy z 16 případů [17]. Zvýšené riziko disekce během těhotenství se týká i vzácných případů žen s TS, které spontánně otěhotní. Nejvyšší riziko disekce je na začátku gravidity a v průběhu třetího trimestru v důsledku hyperkinetické cirkulace.

Na podkladě narůstajících dat o riziku aortální disekce v graviditě vydal The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine [29] v roce 2006 tato doporučení, jak postupovat k těhotenství u žen s TS.

- signifikantní srdeční vady (dilatace ascendentní aorty, bikuspidální aortální chlopeč a koarktace aorty), jsou kontraindikací těhotenství
- u žen s normálním kardiologickým nálezem je nutno zajistit důslednou léčbu arteriální hypertenze a opakovaně echokardiografické vyšetření v graviditě
- ženy ve stabilizovaném stavu s průměrem aortálního kořene < 4cm mohou родit spontánně v epidurální anestezii, u žen s dilatací aortálního kořene je doporučen porod císařským řezem

Výše zmíněná doporučení jsou v současné době předmětem diskuze [30]. Jedna z největších autorit v kardiovaskulární problematice TS Carolyn Bondy [31] doporučuje na podkladě nových poznatků upravit doporučení následujícím způsobem:

- u žen se srdeční vadou (bikuspidální aortální chlopeč nebo koarktace aorty) nebo s hypertenzí je gravidita kontraindikována

- ženy bez známé srdeční vady mají být podrobně kardiologicky vyšetřeny před plánovanou graviditou včetně magnetické rezonance srdce a hrudní aorty
- ženy s indexovaným rozměrem ascendentní aorty nad 2,0cm/m² by neměly otěhotnět

Autorka rovněž zdůrazňuje, že i ženy bez výše zmíněných rizikových faktorů mohou být nositelkami latentní vaskulopatie, která se může manifestovat až v graviditě disekcí aorty.

Závěr

Nositelky TS mohou v případě včasné diagnózy a při adekvátní medikamentózní léčbě dosáhnout plné feminizace a skoro normální dospělé výšky. Kvalita jejich života se téměř neliší od běžné populace.

Výhledy na normální délku života však bývají limitovány rizikem předčasné kardiovaskulární morbidity a mortality, zejména v důsledku disekce ascendentní aorty. Gravidita představuje pro tyto ženy vysoce rizikové období s nejméně dvouprocentní mateřskou úmrtností. Ženy, které se rozhodnou využít metod umělého oplodnění, musí být podrobně informovány o kardiovaskulárních rizicích a projit podrobným kardiologickým vyšetřením včetně MRI srdce a hrudní aorty. Při zjištění signifikantní srdeční vady, dilatace ascendentní aorty a nekontrolované arteriální hypertenze je těhotenství kontraindikováno.

Ženy menšího vzrůstu, které se léčí pro neplodnost, by měly podstoupit genetické vyšetření včetně karyotypu. Pokud se u nich prokáže TS, je u nich nutné provést před plánovanou graviditou kardiologické vyšetření.

Literatura

1. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(3): 264-267.
2. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 10-25.

3. Getzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J et al. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 433-436.
4. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101(1): E11.
5. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *JACC* 2008; 51(19): 1904-1909.
6. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T et al. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet* 2001; 38(9): 591-598.
7. Clark EB. Neck Web and Congenital Heart Defects: A Pathogenetic Association in 45 X-0 Turner Syndrome. *Teratol* 1984; 29: 355-361.
8. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 2-15.
9. Cleemann L, Mortensen KH, Holm K et al. Aortic Dimensions in Girls and Young Women with Turner Syndrome: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Pediatr Cardiol* 2010; 31(4): 497-504.
10. Hjerrild BE, Mortensen KH, Sørensen KE et al. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12(3): 12.
11. Price WH, Clayton JF, Collyer S et al. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40(2): 97-102.
12. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *J Pediatr* 1998; 133(5): 688-692.
13. Völkli TM, Degenhardt K, Koch A et al. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin Cardiol* 2005; 28(2): 88-92.
14. Loscalzo M, Van Phillip L, Ho VB et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics* 2005; 115(3): 732-735.
15. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44(2): 745-749.
16. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M et al. Major vascular abnormalities in Turner syndrome: Prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004; 110(12): 1694-1700.
17. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16(5): 430-436.
18. Lopez L, Arheart KL, Colan SD et al. Turner Syndrome Is an Independent Risk Factor for Aortic Dilatation in the Young. *Pediatrics* 2008; 121(6): e1622-e1627.
19. Lin Angela E, Lippé B, Rosenfeld RG. Further Delineation of Aortic Dilatation, Dissection, an Rupture in Patients With Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102(1): E12.
20. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23(6): 519-526.
21. Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C et al. A Comparison of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging in Cardiovascular Screening of Adults with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004; 80(12): 5966-5971.
22. Chalard F, Ferey S, Teinturier C et al. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol* 2006; 35(3): 323-326.
23. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2010; 20(2): 191-200.
24. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116(15): 1663-1670.
25. Lanzarini L, Larizza D, Prete Prete G et al. Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: A 2-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(3): 307-313.
26. Hovatta O, Hreinnsson J, Fridström M et al. Fertility and pregnancy aspects in Turner syndrome. *International Congress Series* 1298 2006; 185-189.
27. Bodri D, Vernaève V, Figueras F et al. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypersensitive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2006; 21(3): 829-832.
28. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(2): 532-535.
29. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 3): 186-188.
30. Šnajderová M, Heresová J, Mardešič T et al. Turnerův syndrom: přehled problematiky, současný stav, návrh koncepce péče a protokol sledování v dětství, adolescenci a dospělosti. *Lék. čas* 2001; 140: 533-537.
31. Bondy CA, Rosing D, Reinhold R. Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. Letter to the editor. *Fertil Steril* 2009; 91(5): e31-32.

Doručeno do redakce: 19. 9. 2010
Přijato po recenzi: 11. 10. 2010

MUDr. Eva Klásková^{1,2}
doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.¹
doc. MUDr. Aleš Sobek, CSc.²
MUDr. David Horák, Ph.D.³
MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc.¹
MUDr. Aleš Sobek Jr.²

¹Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc

²Fertimed, centrum pro léčbu neplodnosti, Olomouc

³Radiologická klinika FN a LF UP, Olomouc
E.Klaskova@seznam.cz

Postižení kardiovaskulárního systému u Turnerova syndromu

Klásková E.¹, Tüdös Z.², Wiedermann J.¹, Šnajderová M.³, Zapletalová J.¹

Dětská klinika, FN a LF UP, Olomouc¹

přednosta prof. MUDr. V. Mihal, CSc.

Radiologická klinika, FN a LF UP, Olomouc²

přednosta prof. MUDr. M. Heřman, Ph.D.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha³

přednosta prof. MUDr. J. Lebl, CSc.

Práce je věnována životnímu jubileu prof. MUDr. Vladimíra Míhala, CSc.

Souhrn

Turnerův syndrom (TS) je relativně časté onemocnění, jehož hlavními příznaky jsou malý vzrůst, gonadální dysgenese a vrozené vady kardiovaskulárního a uropoetického systému.

Vrozené srdeční vady postihují přibližně 50 % nositelů TS a jsou hlavní příčinou předčasné mortality v důsledku aortální disekce. Mladé ženy a ženy ve středním věku mají více než 100krát vyšší riziko aortální disekce ve srovnání s obecnou populací. Aortální disekce je obvykle spojena s rizikovými faktory, jako jsou bikuspidální aortální chlopeč nebo jiné abnormality aortální chlopeč, koarktace nebo dilatace aorty a systémová arteriální hypertenze.

V posledních letech narůstá počet žen s TS, které otěhotní pomocí metod asistované reprodukce. Riziko disekce nebo ruptury aorty během gravidity je více než 2%. Z tohoto důvodu Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine vydal v roce 2005 doporučení provést u všech žen s TS, které plánují těhotenství, podrobné screeningové kardiologické vyšetření. Ženy s jakýmkoliv rizikovým faktorem pro aortální disekci by neměly otěhotnět.

Přehledový článek popisuje spektrum kardiovaskulárních vad se zvláštním důrazem na známé rizikové faktory pro aortální disekci. Autoři doporučují u všech nositelů Turnerova syndromu celoživotní kontinuální sledování kardiologem včetně nových metod, jako je magnetická rezonance srdce a velkých cév.

Klíčová slova: Turnerův syndrom, vrozené srdeční vady, koarktace aorty, bikuspidální aortální chlopeč, dilatace ascendentní aorty, aortic size index, disekce aorty, arteriální hypertenze, těhotenství

Summary

Cardiovascular disease in Turner syndrome

Turner syndrome (TS) is relatively common disorder with typical features of short stature, gonadal dysgenesis and congenital defects of cardiovascular or uropoetic system.

Congenital cardiovascular disease affects approximately 50% of TS individuals and is the major cause of premature mortality due to the aortic dissection. Risk of acute aortic dissection is increased by more than 100-fold in young and middle-aged women with Turner syndrome when compare with the general population. Aortic dissection is usually associated with additional risk factors including bicuspid aortic valve or other abnormalities of the aortic valve, coarctation or dilatation of the aorta, and systemic arterial hypertension.

In recent years, increasing numbers of women with TS have become pregnant via assisted reproduction. The risk for aortic dissection or rupture during pregnancy is 2% or higher. Because of this fact, the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine recommended in 2005 a careful screening for cardiovascular abnormalities in all TS patients before any planned attempt at pregnancy. Women with any risk factors for aortic dissection should not undertake pregnancy.

The review describes the spectrum of cardiovascular defects with particular attention to identifying risk factor for aortic dissection. Authors suggest that all individuals with Turner syndrome require continued cardiovascular monitoring throughout the lifespan including new methods such as magnetic resonance imaging of the heart and great vessels.

Key words: Turner syndrome, congenital heart defects, aortic coarctation, bicuspid aortic valve, ascending aorta dilatation, aortic size index, aortic dissection, arterial hypertension, pregnancy

K.

Čes-slov Pediat 2012; 67 (2): 000-000

ÚVOD

Turnerův syndrom (TS) je jednou z nejčastějších chromozomálních aberací. Postnatální incidence je udávána 1 na 2000–2500 živě narozených děvčátek. V České republice tedy v současné době žije více než 2000 dívek a žen s TS a každoročně se narodí dalších 20–25 novorozenců s TS.

GENETICKÉ ASPEKTY

Za nejčastější chromozomální odchylku u TS bývá považována monozomie X (45,X). Příčinou ztráty jednoho X chromozomu je nondisjunkce během meiotického nebo mitotického (postzygotického) dělení. Strukturální abnormality chromozomu X jsou méně časté a vznikají v důsledku chromozomálních zlomů při meióze. Patří k nim izochromozom z dlouhých ramének (iXq), ring chromozom (rX), případně může chybět krátké (Xp-) nebo dlouhé (Xp-) raménko X chromozomu. Tyto abnormality mohou postihovat všechny buňky nebo jen jejich část ve formě chromozomální mozaiky (např. 45,X/46,XX nebo 46,XiXq/45,X). Výjimečně bývá přítomen Y chromozom (45,X/46,XY) nebo jeho část [1].

Díky rozvoji nových cytogenetických a molekulárních metod jsou původní genetické nálezy přehodnocovány a častěji jsou diagnostikovány i minoritní mozaikové formy TS. Někteří autoři se domnívají, že čistá monozomie (45,X) není slučitelná se životem a že se tedy u TS vždy jedná o skrytou, nerozpoznanou mozaiku.

Příčinou vzniku typických fenotypových projevů TS je pravděpodobně haploinsuficience genů v pseudoautosomálních oblastech X chromozomu. Za fyziologických okolností je u zdravých žen plně funkční jen jeden X chromozom. Proces zabraňující dvojnásobnému účinku genů se nazývá X-inaktivace. Některé geny v tzv. pseudoautosomálních oblastech chromozomu X (PAR) ale inaktivaci nepodléhají a chovají se jako geny autosomální. U zdravých jedinců se tedy vyskytují ve dvou funkčních kopiích. Tyto geny tvoří 30 % krátkého (PAR1) a 3 % dlouhého raménka (PAR2). Ztráta jedné alely pseudoautosomálního genu vede k patologickým příznakům. Dalším mechanismem vlivu haploinsuficience genů na X chromozomu na fenotyp TS je genomický imprinting, který vychází z parentálního původu intaktního X chromozomu.

K „pseudoautosomálním“ genům patří i tzv. SHOX gen, jehož haploinsuficience se projevuje dysproporcionálním malým vzrůstem, a lymfogenní gen, který je odpovědný za správný vývoj lymfatického systému. Lymfogenní gen, hypoteticky vázaný na krátké raménko Xp11 a Yp11.3, uniká X inaktivaci podobně jako SHOX.

KLINICKÉ PROJEVY

K příznakům, které vedou k podezření na TS, patří malá postava (98–100 % pacientek), dysgeneze gonád (95–98 %) a pozůstatky fetálního lymfedému, mezi něž patří kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli) a nízká vlasová hranice (80 %), široký hrudník s oddálenými bradavkami (75 %) a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártách (60–79 %) [1]. U TS je vysoká incidence renálních (40–59 %) a kardiovaskulárních vad (až 50 %). Nositelky TS nemají mentální retardaci s výjimkou pacientek s ring chromozomem.

Stanovení diagnózy TS nečiní potíže u pacientek, které mají nápadné klinické projevy (zejména dívky s karyotypem 45,X). Existuje ale i TS s minimálními symptomy a jeho jediným projevem může být kromě nevýrazné růstové retardace porucha menstruačního cyklu, předčasné ovariální vyhasnutí nebo poruchy plodnosti. Jsou to především pacientky s minoritní chromozomální mozaikou (za TS je považován karyotyp s více než 5 % patologických buněčných linií) nebo s delecí dlouhého raménka chromozomu X. Diagnóza TS může být u těchto žen zjištěna až v dospělosti, kdy je jím vyšetřen karyotyp u IVF centru, kam přicházejí k léčbě sterility.

KARDIOVASKULÁRNÍ PROJEVY TS

Sdělení je věnováno postižení kardiovaskulárního systému u TS s cílem upozornit na vysokou prevalenci a široké spektrum anomálií, které mohou být často dlouhou dobu klinicky němé a je nutné po nich cíleně pátrat. Jsou nejvýznamnější příčinou závažné morbidity a předčasné mortality mladých žen s TS. První manifestací postižení kardiovaskulárního systému u TS může být fatálně probíhající disekce a ruptura aorty v adolescenci a rané dospělosti.

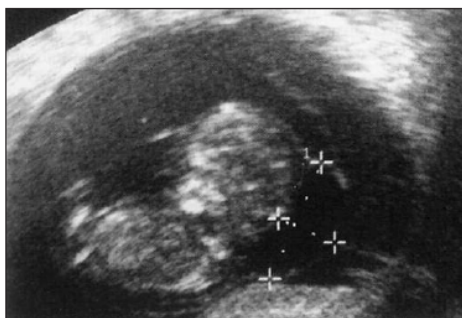
Vrozené srdeční vady

Spektrum vrozených srdečních anomálií je široké a postihuje zejména levostranné srdeční oddíly, tj. aortální chlopeč a ascendentní aortu. Nejčastějšími srdečními vadami jsou dvojcípá aortální chlopeč (BAV), koarktace aorty (CoA) a dilatace ascendentní aorty [2]. Méně známé je, že pacientky s TS mají nápadně vyšší výskyt parciálního anomálního návratu plicních žil (PAPVD) (13 %) a perzistující levostranné horní duté žíly (LSVC) (13 %). Z recentních studií vyplývá, že pokud zahrneme i anatomické anomálie, jako jsou PAPVD, LSVC nebo elongace transversálního aortálního oblouku, přibližně 50 % dívek a žen s TS má prokazatelnou vrozenou srdeční vadu.

Rozsáhlé cytogenetické studie prokázaly, že se TS vyskytuje přibližně u 1 z 200 koncepcí, ale jen u 1 z 2000 živě narozených novorozenců ženského pohlaví. Většina plodů s TS je spontánně potracena následkem narušeného vývoje kardiovaskulárního systému [3]. Životaschopnější jsou plody s chromozomální mozaikou.

Příčina vzniku vrozených srdečních vad není doposud jednoznačně objasněna. Nejvíce je akceptována teorie, že jsou důsledkem haploinsuficience lymfogenního genu. Kritické místo zodpovědné za vývoj lymfatického systému leží v lokusu Xp11.4 [4] v pseudoautosomální oblasti PAR1.

Tato teorie koreluje s hypotézou, kterou v roce 1984 vyslovil Clark [5]. Autor předpokládá, že vznik vrozených srdečních vad u TS je způsoben pozdním vývojem nebo zcela chybějící drenáží mezi ductus thoracicus a jugulárním a podklíčkovými vénami. Hromadí se lymfa rozšiřuje mízní systém v zadních a bočních oblastech krku a vytváří tzv. hygroma colli cysticum (obr. 1). Tento ukazatel je mimo jiné využíván v prenatalní ultrazvukové diagnostice TS. Generalizovaný lymfédém vyvolává spontánní potrat u více než 99,9 % plodů s karyotypem 45,X.



Obr. 1. Hygroma colli cysticum (archiv autorů).
Fig. 1. Cystic hygroma colli cysticum (authors' archive).

Za hypotetickou příčinu spontánního potratu je považován porušený venózní návrat a alterace vývoje výtokového traktu levé komory v důsledku tlaku nadměrně dilatovaných hrudních lymfatických cév. Výsledkem jsou vrozené srdeční vady, jako syndrom hypoplastického levého srdce, BAV a CoA. Přímoú příčinou intrauterinního úmrtí je srdeční selhání plodu.

Intrauterinně vzniklá dilatace mízního systému způsobuje i řadu klinicky nápadných postnatálních projevů TS (pterygium colli, nízká vlasová hranice, abnormální tvar a posazení ušních boltců, „štitovitý“ tvar hrudníku a lymfédémy nártů, hřbetů rukou a zevního genitálu) (obr. 2, 3, 4). Opakovaně



Obr. 2. Pacientka se stigmaty typickými pro TS (archiv autorů).
Fig. 2. Female patient with stigmas typical for TS (authors' archive).



Obr. 3. Pterygium colli a nízká vlasová hranice u novorozence (archiv autorů).
Fig. 3. Pterygium colli and low hair border in a newborn (authors' archive).

bylo potvrzeno, že jedinci s těmito typickými stigmaty mají signifikantně vyšší výskyt vrozených srdečních vad [6].

Možnost detekce kardiovaskulárních abnormalit se výrazně zvýšila se zavedením nových vyšetřovacích metod, zejména magnetické rezonance (MRI) srdce a velkých cév. Echokardiografické vyšetření u pacientek s TS bývá komplikováno zhoršenou viditelností při transtorakálním vyšetření. Příčinou je jejich sklon k obezitě a neobvyklá architektura hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lym-

fedému. Zatímco je jícnová echokardiografie využívána v pediatrii vzhledem ke své invazivitě a potřebě analgosedace minimálně, MRI naopak umožňuje spolehlivě a neinvazivně zobrazit hrudní aortu a stanovit morfologii aortální chlopně u dívek, které nejsou spolehlivě echokardiograficky vyšetřitelné [2, 7].



Obr. 4. Lymfedém nártů u novorozence [archív autorů].
Fig. 4. Lymphedema of insteps in a newborn [authors' archive].

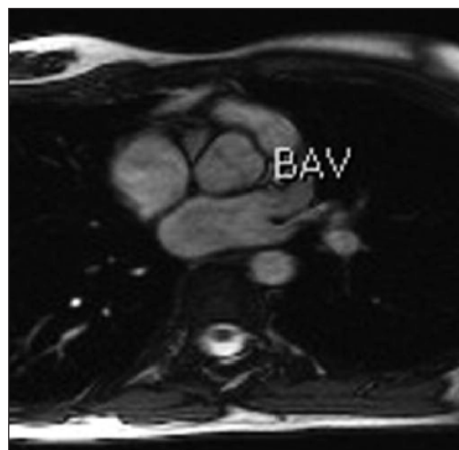
Bikuspidální aortální chlopeň

Nejčastější vrozenou srdeční anomálií u TS je BAV. Pro TS je typická tzv. „funkčně“ bikuspidální aortální chlopeň s anatomicky založenými třemi cípy, ale s parciální nebo kompletní fúzí dvou cípů (obr. 5). U většiny pacientek se setkáváme s tzv. antero-posteriorní konfigurací způsobenou neúplnou separací pravého a levého koronárního cípu. Přídatnými nálezy mohou být diastolický aortální doming chlopně (tj. prolaps aortální chlopně), ztlustění cípů, ev. signifikantní regurgitace na chlopně.

Prevalence BAV u TS byla v minulosti podhodnocována. Příčinou byla skutečnost, že u 10–40 % pacientek s TS nelze spolehlivě vizualizovat morfologii aortální chlopně při transtorakálním echokardiografickém vyšetření. Rozvoj MRI srdce umožnil stanovit skutečný výskyt BAV. V poslední publikované studii, v níž byla vyšetřena neselektovaná populace 250 žen s TS, byla diagnostikována BAV u 30 % pacientek [2]. Při kombinaci echokardiografie a MRI se podařilo stanovit morfologii 99 % aortálních chlopní.

BAV je významným rizikovým faktorem pro di-

sektci aorty, ať už se jedná o anatomicky nebo funkčně bikuspidální chlopeň. Bylo zjištěno, že ženy s BAV mají signifikantně větší rozměr aorty na úrovni aortálního anulu, stnů, sinotubulární junkce a větší průměr ascendentní aorty. Ve skupině 51 žen, které prodělyly disekcí aorty a zároveň u nich bylo provedeno kardiologické vyšetření před touto komplikací, mělo 27 % z nich izolovanou BAV a 18 % kombinaci BAV a CoA [8].



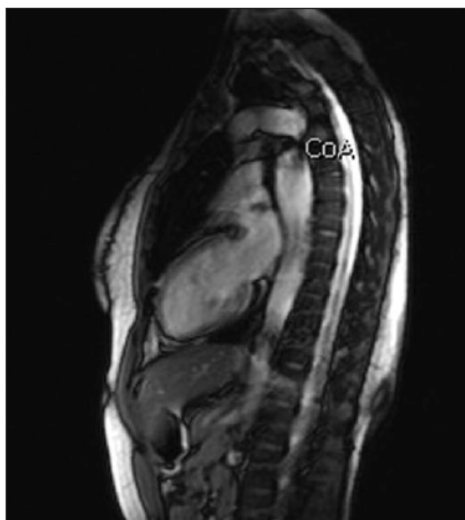
Obr. 5. MRI aortální chlopně – funkčně bikuspidální aortální chlopeň u pacientky s TS – neúplná separace pravého a levého koronárního cípu [archív autorů].
Fig. 5. MRI of aortic valve – functional bicuspid aortic valve in a female patient with TS – incomplete separation of the right and left coronary tip [authors' archive].

Koarktace aorty a jiné abnormality aortálního oblouku

U pacientek s TS se nápadně často vyskytují vrozené abnormality hrudní aorty. Se zavedením kardiiovaskulárního screeningu u TS a rozvojem MRI angiografie lze až u 50 % nositelek TS detekovat anomálie aortálního oblouku, často obtížně rozpoznatelné echokardiograficky.

Nejznámější je asociace TS s CoA. Diagnóza bývá na rozdíl od BAV většinou stanovena již v kojeneckém věku na podkladě klinických příznaků. K CoA je často přidružena BAV, přičemž obě vady patří mezi závažné rizikové faktory pro aortální disekci. Prevalence CoA je udávána u dívek a žen s TS mezi 7–18 % [9]. Se zvýšenou dostupností MRI se setkáváme s nově diagnostikovanými případy klinicky němých koarktací 1 po 10. roce života (obr. 6). Rovněž tyto později diagnostikované CoA jsou vysoce rizikové z pohledu předčasné mortality.

S narůstajícím počtem pacientek s TS vyšetřených pomocí MRI jsou detekovány doposud neznámé anomálie aortálního oblouku, a to zejména elongace transverzálního oblouku (ETA – elongated transverse arch of the aorta) se sifonovitým prohnutím oblouku v místě aortálního istmu (tzv. kinking) [9]. Dalším radiologickým nálezem může být tzv. pseudokoarktace, pro níž je charakteristické zúžení hrudní aorty těsně pod odstupem levé podklíčkové tepny bez přítomnosti hemodynamicky významného gradientu, tedy bez nálezu sníženého arteriálního tlaku měřeného na dolních končetinách ve srovnání s končetinami horními.



Obr. 6. MRI hrudní aorty – koarktace aorty nově diagnostikovaná u 29leté pacientky před IVF (archiv autorů). Fig. 6. MRI of thoracic aorta – coarctation of aorta diagnosed in a 29-year female patient before IVF (authors' archive).

K objasnění klinického významu těchto nálezů je nutné provést prospektivní longitudinální studie. Měly by zejména odpovědět na otázku, zda přítomnost ETA s tzv. kinkingem predikuje aortální komplikace ve smyslu dilatace a disekce aorty a zda mají tendenci progredovat do koarktace. Existuje pouze jedna recentní studie 17 dospělých pacientek s TS, která poukazuje na možnost progresu tohoto nálezu do CoA nebo dilatace ascendentní aorty u dospělých žen vyšetřovaných v dvouletých intervalech pomocí MRI [10].

Parciální anomální návrat plicních žil, perzistující levostranná horní dutá žíla

Obě tyto vady jsou detekovány při MRI studíích přibližně u 13 % pacientek s TS. BAV spolu s parciálním anomálním návratem plicních žil jsou u TS vady s nejvyšším relativním rizikem ve srovnání s běžnou populací. PAPVC je klinicky významná přibližně u 50 % případů, avšak klinicky se často manifestuje až v dospívání nebo v dospělosti [6].

Perzistující levostranná horní dutá žíla nezpůsobuje zpravidla klinické potíže, ale může komplikovat pokusy o zavedení centrálního žilního přístupu nebo pravostrannou srdeční katetrizaci, např. před kardiochirurgickým výkonem.

Dilatace aorty a disekce aorty

Nejméně 1,4 % dívek a žen s TS prodělá v průběhu života zpravidla fatální aortální disekci [11, 12]. Většina z nich má prokazatelný alespoň jeden ze známých rizikových faktorů, k nimž patří CoA, BAV, dilatace ascendentní aorty a arteriální hypertenze [13]. Vysoce rizikové je období gravidity.

U 10–25 % žen s disekcí však nebyl žádný z rizikových faktorů nalezen [6, 8]. Z tohoto důvodu je TS považován za samostatný rizikový faktor pro disekci i bez přítomnosti jiných rizikových faktorů. Vyšší riziko disekce mají pacientky s karyotypem 45,X a plně vyjádřenými fenotypickými stigmaty TS.

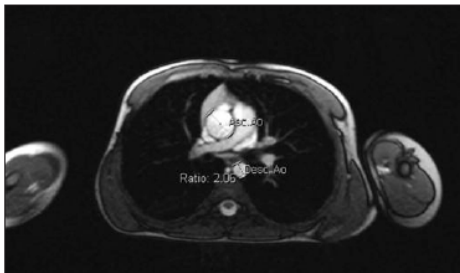
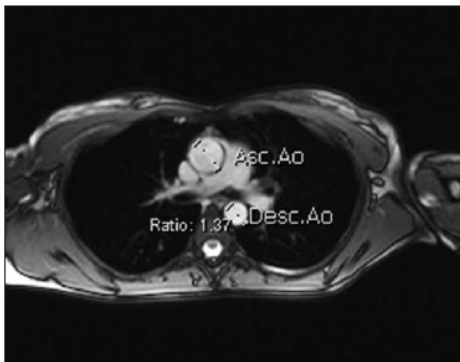
S aortální disekcí se u pacientek s TS setkáváme ve výrazně nižším věku než v běžné populaci, a to ve druhém a třetím decenniu (medián věku je 36 let, oproti 68 letům v běžné populaci). Popsané případy disekce v dětském a adolescentním věku byly vždy asociovány s CoA nebo BAV. Nízký věk vede k podcenění prvních symptomů, jako jsou bolest na hrudi, bolest zad, pocení, tachykardie. Důsledkem je vysoká mortalita, která přesahuje 50 % [8].

Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů pro disekci aorty je dilatace ascendentní aorty. Její prevalence je udávána u 15–30 % dívek a žen s TS [14]. Zásadním problémem je definice dilatace aorty u této specifické populace. Rozměry aorty jsou determinovány věkem a tělesným povrchem. Populace dívek a žen s TS je malého vzrůstu a má sklon k obezitě. Používání absolutních hodnot naměřených rozměrů aorty bez vztažení k tělesnému povrchu vede u pacientek s TS k poddiagnostikování dilatace a může mít závažné důsledky.

V současné době je zlatým standardem k detekci dilatace ascendentní aorty vyšetření pomocí MRI (obr. 7, 8) [7, 15]. Jako první marker dilatace ascendentní aorty byl používán poměr průměru ascendentní a descendentní aorty (Asc.Ao/Desc.Ao ratio) na úrovni pravé větve plicnice. Aplikace tohoto poměru vychází z předpokladu, že dilatace po-

stihuje výhradně ascendentní aortu a rozměr descendentní aorty je normální. Za signifikantní dilataci, tj. 95. percentil, je považován poměr $\geq 1,5$ [14].

Podle poslední studie z roku 2007 je doporučován pro screening dilatace aorty u TS indexovaný aortální rozměr (ASI – aortic size index), což je průměr ascendentní aorty vztážený k tělesnému povrchu. Tato metoda má vyšší senzitivitu i specifitu při predikci dalších komplikací. Za 95. percentil byla stanovena hodnota $2,0 \text{ cm/m}^2$ a za 99. percentil $2,5 \text{ cm/m}^2$ [16]. Dospělé ženy s ASI $>2,5 \text{ cm/m}^2$ měly v této studii riziko disekce v následujících 3 letech 33 %. V současnosti se jedná o nejvíce akceptovaný ukazatel klinicky závažné dilatace.



Obr. 7, 8. MRI hrudní aorty – stanovení poměru průměrů ascendentní a descendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice. Na obrázku 7 je normální poměr průměrů ascendentní a descendentní aorty (poměr 1,37), na obrázku 8 je významná dilatace ascendentní aorty (poměr 2,06) [archív autorů].

Fig. 7, 8. MRI of thoracic aorta – determination of the ratio of average ascendant and descendant aorta on the level of the right pulmonary artery branch. Figure 7 shows a normal ration of the averages of ascendant and descendant aorta (ratio 1.37). Figure 8 shows a significant dilation of ascendant aorta (ratio 2.06) [authors' archive].

Rozměry aorty u pacientek s TS nelze na rozdíl od zdravé populace vztahovat k tělesné výšce a hmotnosti, a to vzhledem k malému vzrůstu a sklonu k obezitě u žen s TS. Použití těchto norem by vedlo k podhodnocení míry dilatace ascendentní aorty.

Předmětem zkoumání je otázka, zda má dilatace ascendentní aorty u TS progresivní charakter. Lanzarini [17] prokázal při tříletém echokardiografickém sledování 78 dívek a žen s TS pomalou progresí aortální dilatace na všech úrovních. K verifikaci tohoto nálezu jsou nutné další longitudinální studie.

Zároveň chybí jednoznačný algoritmus, kdy by pacientka s TS a dilatací aorty měla podstoupit preventivní chirurgický zákrok ke stabilizaci ascendentní aorty. Dalším diskutovaným problémem je možnost ovlivnění progresu aortální dilatace farmakoterapií (β -blokátory nebo ACE inhibitory), ale nejsou k dispozici studie zabývající se tímto problémem.

Disekce aorty je nejčastější příčinou předčasného úmrtí u dívek a žen s TS. Pokud je dívka nositelkou rizikových faktorů pro disekci, měli by být její rodiče, a později i ona sama, informováni i o méně typických symptomech aortální disekce, jako jsou bolest břicha, pocit pálení na hrudi, bolest zad nebo změny fonace v důsledku trakce n. laryngeus recurrens. Zlepšení informovanosti by mohlo vést ke snížení mortality.

Arteriální hypertenze

K dalším rizikovým faktorům patří arteriální hypertenze. Obecně je známo, že více než 50 % žen s TS má při 24hodinovém monitorování (ABPM) arteriální hypertenzi. Typické je narušení diurnálního rytmu arteriálního tlaku, kdy je redukován nebo zcela chybí noční pokles.

Ve skupině 85 pacientek s disekcí aorty byl u 65 z nich znám krevní tlak. Z těchto 65 žen s TS mělo signifikantní hypertenzi 54 %, většinou jen mírného stupně [8]. U nositelek TS je nutná přísná farmakologická a režimová kontrola hypertenze. Léky první volby jsou opět β -blokátory a ACE inhibitory.

KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKA V GRAVIDITĚ

V posledních dvou desetiletích se pro ženy s TS otevřela reálná možnost otěhotnění metodami asistované reprodukce pomocí darovaného oocytu. O této možnosti jsou informovány všechny pacientky při dosažení dospělosti, tedy v okamžiku, kdy je zpravidla ukončována péče dětského endokrinologa.

Každou graviditu je nutno u žen s TS považovat za vysoce rizikovou, bez ohledu na případný výskyt vrozené srdeční vady nebo hypertenze. Informace

o možnosti docílit otěhotnění pomocí IVF metod by měla být vždy spojena se sdělením, zda byly u pacientky zjištěny rizikové kardiovaskulární faktory pro aortální disekci během gravidity. Narůstající počet těhotenství a živě narozených dětí u žen s TS je totiž vykoupen vysokou frekvencí mateřských komplikací, jako jsou arteriální hypertenze, eklampsie a zejména smrtící aortální disekce [18].

Mateřská mortalita u TS v důsledku aortální disekce je odhadována na více než 2 %. V nejrozsáhlejší metaanalýze 85 případů žen s TS a aortální disekcí bylo sedm případů v souvislosti s graviditou a jen jedna ze sedmi žen přežila akutní chirurgickou intervencí [8]. V dalším sérii 16 pacientek s TS a aortální disekcí byly dvě těhotné ženy [11]. Zvýšené riziko disekce během těhotenství se týká i vzácných případů spontánní gravidity. Nejvyšší riziko disekce je na začátku gravidity a v průběhu třetího trimestru v důsledku hyperkinetické cirkulace.

Vzrůstající počet dat o případech aortální disekce v graviditě byl podnětem pro The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine k vydání doporučení, z nichž vyplývá, že signifikantní srdeční vady (BAV a CoA), jsou kontraindikací těhotenství. I u žen s TS a normálním kardiologickým nálezem je nezbytná důsledná léčba arteriální hypertenze a opakované echokardiografické vyšetření v graviditě [19].

Výše zmíněná doporučení jsou v současné době předmětem diskuse. Jedna z největších autorit v této oblasti Carolyn Bondy [20] doporučuje na podkladě nových poznatků zohlednit v rizikových faktorech i dilataci ascendentní aorty. Navrhuje provést podrobné kardiologické vyšetření u všech žen s TS před plánovanou graviditou včetně magnetické rezonance srdce a hrudní aorty. Nedoporučuje těhotenstvím pacientkám s indexovaným rozměrem ascendentní aorty nad 2,0 cm/m².

I při respektování těchto doporučení je nutno pacientky s TS před plánovanou graviditou informovat, že i ženy bez výše zmíněných rizikových faktorů mohou být nositelkami latentní vaskulopatie, která se může manifestovat až v graviditě disekcí aorty.

ZÁVĚR A DOPORUČENÍ PRO PACIENTKY S TURNEROVÝM SYNDROMEM

1. 50 % dívek a žen s TS má kardiovaskulární abnormality, které jsou nejčastější příčinou jejich předčasné mortality.
2. Patientky vyžadují celoživotní sledování kardiologem erudovaným v problematice TS. I dívky bez vrozené srdeční vady by měly být kardiologicky sledovány nejméně v intervalu jednoho roku. Součástí všech kontrol by mělo být podrobné echokardiografické vyšetření. Cílem je zjištění vrozených srdečních vad, monitorování dilatace ascendentní aorty a přísná farmakologická kontrola případné hypertenze.
3. MRI srdce a velkých cév je v současné době metoda volby zjištění vrozených srdečních vad a sledování dilatace ascendentní aorty. Umožňuje detekovat vady, které byly v minulosti jen obtížně zjištělné.
4. MRI vyšetření je vhodné provést v okamžiku, kdy není nutná analgosedace (pokud si stav dívky nevyžádá vyšetření dříve) a před ukončením pediatrické péče. U asymptomatických pacientek bez známek dilatace ascendentní aorty se v současné době zdá být nejvhodnější pětiletý interval k posouzení ev. progresu dilatace ascendentní aorty. V případě patologického nálezu měly být intervaly opakování MRI kratší a měly by vycházet z klinického nálezu.
5. V současné době je pacientkám s TS s předčasným ovaritálním vyhasnutím nabízena možnost otěhotnění pomocí metod asistované reprodukce. Před zahájením léčby metodami IVF je nezbytné podrobné kardiologické vyšetření. Pokud jsou zjištěny rizikové faktory pro disekci aorty, je gravidita kontraindikována, včetně vzácných případů spontánního otěhotnění u TS žen s reziduální funkcí vaječníků.

Tato práce byla podpořena grantem SGS UP LF-2011-018.

LITERATURA

1. Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M. Turnerův syndrom. Praha: Galén, 2003.
2. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. JACC 2008; 51: 1904–1909.
3. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 264–267.
4. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, et al. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: Implications for the lymphoedema gene location. J Med Genet 2001; 38: 591–598.
5. Clark EB. Neck web and congenital heart defects: A pathogenetic association in 45 X-0 Turner syndrome. Teratology 1984; 29: 355–361.
6. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. Congenit Heart Dis 2008; 3: 2–15.
7. Cleemann L, Mortensen KH, Holm K, et al. Aortic dimensions in girls and young women with Turner syndrome: A magnetic resonance imaging study. Pediatr Cardiol 2010; 31 (4): 497–504.
8. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. J Med Genet 2007; 44: 745–749.
9. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular abnormalities in Turner syndrome: Prevalence and magnetic resonance angiographic features. Circulation 2004; 110: 1694–1700.
10. Ilyas M, Chu C, Ettles D, Mathew V, Atkin S. Evaluation by magnetic reso-

nance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients. *Clin Endocrinol* 2006; 65 (2): 154–157.

11. **Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al.** Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16: 430–436.

12. **Lopez L, Arheart KL, Colan SD, et al.** Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilatation in the young. *Pediatrics* 2008; 121: e1622–e1627.

13. **Bondy CA.** Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 519–526.

14. **Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C, et al.** A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with

Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004; 80 (12): 5966–5971.

15. **Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH.** Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2010; 20 (2): 191–200.

16. **Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA.** Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1663–1670.

17. **Lanzarini L, Larizza D, Prete G, et al.** Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: A 2-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (3): 307–313.

18. **Hovatta O, Hreinsson J, Fridström M, et al.** Fertility and pregnancy aspects in Turner syndrome. *International Congress Series* 2006; 185–189.

19. The Practice Committee of the Ameri-

can Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 3): 185–186.

20. **Bondy CA, Rosing D, Reindollar R.** Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. Letter to the editor. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): e31–e32.

Došlo: 24. 8. 2011

Přijato: 3. 12. 2011

MUDr. Eva Klásková
 Dětská klinika FN a LF UP
 I. P. Pavlova 6
 775 20 Olomouc
 e-mail: e.klaskova@seznam.cz

Nepoznaná vrozená srdeční vada u pacientky s Turnerovým syndromem a její důsledky

MUDr. Eva Klásková¹, MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.², MUDr. Kaprálová Sabina¹,
doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.¹

¹Dětská klinika LF UP a FNOL, Olomouc

²Radiologická klinika LF a FNOL, Olomouc

Vrozené srdeční vady jsou přítomny přibližně u 50% pacientek s Turnerovým syndromem (TS). Bicuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty, dilatace ascendentní aorty a arteriální hypertenze představují významné rizikové faktory pro život ohrožující disekci a rupturu aorty. Autoři diskutují význam podrobného kardiologického vyšetření včetně magnetické rezonance srdce u nositelek TS a nezbytnost celoživotního sledování zkušeným kardiologem, poukazují na vysokou mateřskou mortalitu a morbiditu v těhotenství. Zároveň prezentují kazuistiku ženy s TS s výše zmíněnými, v dětství nedignostikovanými vrozenými srdečními vadami, která podstoupila léčbu neplodnosti bez předchozího kardiologického vyšetření zaměřeného na riziko aortální disekce.

Klíčová slova: Turnerův syndrom, vrozené srdeční vady, bicuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty, aortální disekce, těhotenství.

During childhood unrecognized congenital heart defect in patient with Turner syndrome, and its implications

Congenital heart disease affects approximately 50% of individuals with Turner syndrome (TS). Bicuspid aortic valve, aortic coarctation, ascending aorta dilatation and arterial hypertension are important risk factors for life-threatening aortic dissection or rupture. Authors discuss the importance of a careful cardiac examination including cardiac magnetic resonance imaging study and life-long follow-up by experienced cardiologist in TS patients, and point out high maternal mortality and morbidity during pregnancy. They present a case report of woman with TS and the above-mentioned in childhood unrecognized congenital heart defects that underwent infertility treatment without preconceptional counselling focused on cardiovascular risk for aortic dissection.

Key words: Turner syndrome, congenital heart defect, bicuspid aortic valve, aortic coarctation, aortic dissection, pregnancy.

Pediatr. praxi 2015; 16(1): x–x

Úvod

Turnerův syndrom (TS) patří mezi nejčastější chromozomální aberace, jeho postnatální prevalence je udávána přibližně 1 na 2 000–2 500 živě narozených děvčátek. Je způsoben buď ztrátou nebo strukturální abnormalitou jednoho chromozomu X. Při vyšetření karyotypu je nalezeno postižení všech buněk nebo jen jejich část (pak mluvíme o chromozomální mozaice) (1).

Mezi nejčastější fenotypické projevy TS patří malá postava (98–100%), kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli), nízká vlasová hranice, široký hrudník s oddálenými prsními bradavkami, kostní deformity a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártách. Většina pacientek má gonadální dysgenezi s infertilitou (95–98%). Pro TS je typický vysoký výskyt vrozených vad uropoetického traktu, kardiovaskulárního systému a autoimunitních onemocnění. S výjimkou pacientek s ring chromozomem, nepatří mentální retardace mezi projevy TS (1).

Postižení kardiovaskulárního systému u TS patří mezi nejčastější vady a je příčinou předčasné mortality (zkrácení předpokládané délky života nejméně o 13 let ve srovnání s běžnou ženskou populací), zejména v důsledku disekce a ruptury aorty (2). Mezi srdeční vady typické

pro TS patří bicuspidální aortální chlopeč (BAV), koarktace aorty (CoA) a dilatace ascendentní aorty (AoDil). Méně frekventní jsou vady pravého srdce, jako je parciální anomální návrat plicních žil a perzistující levostranná horní dutá žíla. Po všech těchto vadách je nutno cíleně pátrat, protože mohou zůstat až do dospělosti věku klinicky němé (3).

Popis případu

Pacientka s TS ve věku 31 let byla odeslána ke kardiologickému vyšetření se zaměřením na kardiovaskulární riziko před plánovanou graviditou z centra asistované reprodukce. Před rokem prodělala jeden neúspěšný pokus o in-vitro fertilizaci (IVF) v jiném centru. Subjektivně byla bez potíží, bez dyspnoe, udávala normální fyzickou výkonnost. Kromě hormonální substituce pro hypergonadotropní hypogonadismus při dysgenezi ovarií neužívala žádné léky.

Z osobní anamnézy vyplynulo, že ve čtyřech letech byla operována pro ileózní stav při volvu tenkého střeva. V 6 letech byla vyšetřena pro progredující růstovou retardaci v endokrinologické ordinaci a byl jí diagnostikován TS (karyotyp 45,X). V souladu s platnými indikacemi byla léčena somatotropním hormonem a dosáhla dospě-

lé výšky v pásmu 3.–10. percentilu. Vzhledem k prokázané gonadální dysgenezi měla indukovanou pubertu, od 14 let se při kombinované estrogen-gestagení léčbě dostavil pravidelný menstruační cyklus. Neměla prokázanou žádnou vadu urotraktu ani asociované autoimunitní onemocnění. V 19 letech byla předána na endokrinologické pracoviště interní kliniky.

V rodinné anamnéze pacientka udávala arteriální hypertenzi u své matky. V průběhu dětství nebyl zachycen šelest, nikdy nebyla vyšetřena kardiologem.

Při klinickém vyšetření byl zřejmý typický fenotyp provázející TS: široký krk s nízkou vlasovou hranicí, nížeji posazené ušní boltce, širší hrudník. Pacientka byla vysoká 156 cm (-2,1 SDS), body mass index byl 20,1 kg/m² (-0,81 SDS). Auskultačním vyšetřením byl slyšitelný systolický šelest o intenzitě 2/6 s maximem při levém horním okraji sternu, byla lehce oslabená pulzace na femorálních arteriích. Arteriální tlak byl v pásmu normotenze 115/80 torrů, na horních končetinách byl systolický tlak o 10 torrů vyšší než na končetinách dolních. Ostatní fyzikální nálezy byly bez abnormalit.

Na EKG měla sinusový rytmus o frekvenci 97 pulzů za minutu, s normální morfologií a voltáží

QRS komplexu a normální repolarizací včetně délky QT intervalu (430 ms).

Při transtorakálním echokardiografickém vyšetření byla konstatována velmi špatná viditelnost pro nedostatečné akustické okno. Byla zobrazena ztlustělá aortální chlopeč s aortální regurgitací 1. stupně. Nález na hrudní aortě byl zcela nepřehledný, nebylo možno zhodnotit morfologii aortální chlopečné ani toky v aortálním oblouku. Vzhledem k velmi obtížné vyšetřitelnosti byla indikována magnetická rezonance (MRI) srdce a velkých cév.

Při MRI byla diagnostikována dosud asymptomatická bikuspidální aortální chlopeč (obrázek 1), koarktace aorty (obrázek 2) a dilatace ascendentní aorty nad 95. percentilem (obrázek 3). Rozměr ascendentní aorty byl hodnocen podle parametru nazývaného „aortic size index“ (ASI), což je průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztahovaný k tělesnému povrchu. O dilataci mluvíme, pokud je ASI > 90. percentil, tj. > 2,0 cm/m². Pacientka měla ASI 2,4 cm/m².

Kardiologické konzilium po domluvě s pacientkou doporučilo konzervativní postup s přísnou monitorací krevního tlaku a dispenzarizací na kardiologickém pracovišti zabývajícím se vrozenými srdečními vadami v dospělosti. Z kardiologického hlediska byla gravidita u této pacientky kontraindikována pro vysoké riziko mateřské morbidity a mortality.

Diskuse

Prevalence vrozených srdečních vad (VSV) u TS se podle různých autorů výrazně liší. Nejvyšší výskyt BAV a CoA mají pacientky s TS a s výraznou stigmatizací v důsledku fetálního lymfedému (pterygium coli), který často provází karyotyp 45,X (4, 5). CoA byla nalezena u 7–18% pacientek s TS, BAV u 12–30% (4, 5, 6, 7).

Detekce VSV u nositelek TS je často limitována nevýraznými klinickými symptomy. Například u pacientek s CoA a s mohutným kolaterálním oběhem nebývá, podobně jako u naší pacientky, přítomna arteriální hypertenze jako jeden z klíčových symptomů vedoucích k diagnóze. Rovněž gradient na koarktaci bývá díky kolaterálnímu oběhu nižší, než odpovídá míře zúžení. Jediným klinickým příznakem CoA může být diskretní oslabení pulzace na femorálních arteriích a opoždění pulzové vlny na arteria femoralis ve srovnání s arteria radialis.

Diagnostika VSV je dále komplikována omezenou echokardiografickou vyšetřitelností. Příčinou je zhoršené akustické okno vzhledem k neobvyklé architektuře hrudního koše

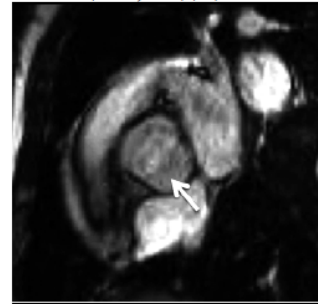
způsobené lymfedémem ve fetálním období a sklonem k obezitě. Při využití MRI byla u 50% dospělých pacientek s TS diagnostikována VSV, přičemž v 7% se jednalo o dosud asymptomatickou CoA (8).

Další klinicky závažnou srdeční patologií, se kterou se setkáváme u TS, je dilatace ascendentní aorty, která postihuje 15–30% dívek a žen s TS (9). Vzhledem k tomu, že pacientky s TS jsou malého vzrůstu a mají sklon k obezitě, nelze pro hodnocení AoDil použít normy pro běžnou populaci. Tyto normy by vedly k podcenění míry dilatace. Z tohoto důvodu hodnotíme AoDil pomocí ASI. Ženy s ASI $\geq 2,5$ cm/m² jsou v extrémním riziku aortální disekce, podle jedné studie měly tyto ženy 33% riziko disekce během 3 let (10). Vzhledem k tomu, že AoDil s věkem progreduje, je nezbytné celoživotní kardiologické sledování všech pacientek bez ohledu na přítomnost další VSV (11).

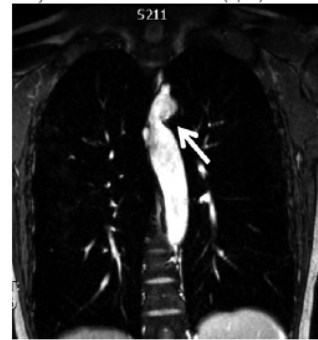
VSV, AoDil a arteriální hypertenze představují rizikové faktory pro disekci aorty, kterou prodělá nejméně 1,4% všech nositelek TS, a to v podstatně nižším věku než v běžné populaci (medián věku při disekci u TS je 36 let oproti 68 letům v běžné populaci). Nízký věk při disekci a nespecifické potíže ve smyslu bolesti na hrudi, bolesti zad a tachykardie vedou někdy k podcenění příznaků a zhoršují prognózu pacientky. Mortalita disekce aorty u TS přesahuje 50% (12). Tato život ohrožující komplikace je zpravidla spojena s přítomností nejméně jednoho rizikového faktoru, mezi něž patří BAV a CoA, AoDil, a její riziko je významně potencováno arteriální hypertenzí (12, 13). Vzhledem k tomu, že u 10–25% žen s disekcí nebyl prokázán žádný z výše uvedených rizikových faktorů, zvyšuje samotný TS bez ohledu na přítomnost VSV nebo AoDil riziko aortální disekce ve srovnání s obecnou populací.

Většina pacientek s TS je sice infertilních, ale s rozvojem nových léčebných metod sterility (dárčovství oocyty) se zvyšuje počet gravidních žen s TS. Těhotenství žen s TS je obecně velmi rizikové, mateřská mortalita dosahuje dvou i více procent (14, 15, 16, 17), a to i u pacientek s výjimečnou spontánní graviditou. Z analýzy 93 těhotenství u nositelek TS z francouzského registru gravidit z dárcovského oocyty vyplývá, že pouze 40% gravidit proběhlo bez matérských nebo fetálních komplikací, naopak 38% žen mělo hypertenzi, 20% preeklampsii, 4% těžkou formu eklampsie a 2% zemřely na rupturu aorty v důsledku aortální disekce (18). Podobná data vyplývají i ze studie skandinávských autorů (15). V metaanalýze 85 případů aortální disekce u žen s TS bylo 7 těhotných, jen jedna tuto život ohrožující komplikaci přežila (12).

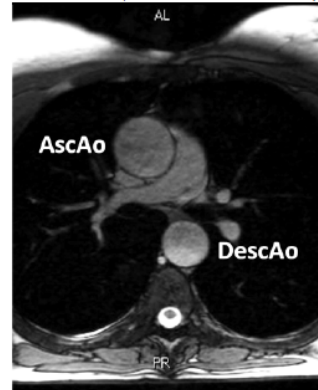
Obrázek 1. Nativní MRI aortální chlopeč – dvojitá aortální chlopeč v systole (šipka)



Obrázek 2. Nativní MRI hrudní aorty – koarktace aorty v oblasti aortálního isthmusu (šipka)



Obrázek 3. Nativní MRI srdce na úrovni větvení pravé větve plicnice – dilatace ascendentní aorty, která je výrazně širší než descendentní aorta (AscAo – ascendentní aorta, DescAo – descendentní aorta)



Vysoká mateřská morbidita i mortalita u žen s TS vedla odborné společnosti k vypracování doporučení, jak postupovat při zvažování těhotenství u nositelek TS. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

z roku 2012 považuje přítomnost signifikantní srdeční vady včetně BAV a CoA za absolutní kontraindikaci těhotenství (19). Francouzská doporučení z roku 2010 považují BAV bez AoDil pouze za relativní kontraindikaci gravidity, v případě CoA a AoDil je však gravidita kontraindikována (20). Ve všech doporučeních je zdůrazněna nezbytnost podrobného kardiologického vyšetření, nejlépe včetně MRI srdce a velkých cév, před plánovanou graviditou.

Závěr

Z pediatrického hlediska považujeme za významné, aby všechny dívky s TS při dosažení dospělosti znaly svůj kardiovaskulární náález a s ním případně spjaté riziko, a to i ve vztahu k možné budoucí graviditě. Podle současných poznatků by měla každá nositelka TS podstoupit vyšetření pomocí MRI srdce a velkých cév v okamžiku, kdy je schopna absolvovat toto vyšetření bez celkové anestezie. Pacientky se zvýšeným rizikem aortální disekce by měly být směřovány při prekoncepčním poradenství spíše cestou adopce nebo jiných forem náhradní rodinné péče. Naše pacientka vstoupila do dospělosti, aniž u ní bylo vysloveno podezření na závažnou patologii – BAV, CoA a AoDil, a podstoupila tedy jeden cyklus IVF bez předchozího kardiologického vyšetření, čímž byla ohrožena vysokým rizikem úmrtí na aortální disekci během případného těhotenství.

Tato práce byla podpořena grantem IGA LF UP 2014_019.

Literatura

1. Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M. Turnerův syndrom. Praha: Galen 2003.
2. Stochholm K, Svend J, Knud J, et al. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3897–3902.
3. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3(1): 2–15.
4. Mazzanti L, Prandstraller D, Fattori R, et al. Monitoring of congenital heart disease (CHD) and aortic dilatation in Turner syndrome: Italian experience. *International Congress Series* 2006; 1298: 123–130.
5. Loscalzo M, Van Phillip L, Ho V, et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics* 2005; 115(3): 732–735.
6. Völk T, Degenhardt K, Koch A, et al. Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Ullrich-Turner Syndrome – The Erlangen Experience. *Clin Cardiol* 2005; 28(2): 88–92.
7. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *JACC* 2008; 51(19): 1904–1909.
8. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome: Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* 2004; 110(12): 1694–1700.
9. Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C, et al. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 80(12): 5966–5971.
10. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116(15): 1663–1670.
11. Lanzarini L, Lartiza D, Prete G, et al. Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: A 2-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(3): 307–313.
12. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44(12): 745–749.
13. Carlson M, Airhart N, Lopez L. Moderate Aortic Enlargement and Bicuspid Aortic Valve Are Associated With Aortic Dissection in Turner Syndrome. *Circulation* 2012; 126(18): 2220–2226.

14. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patient with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 498–501.
15. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. Materno-fetal Cardiovascular Complications in Turner syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): e260–e267.
16. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, et al. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95(7): e17e3.
17. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetrics and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28(6): 1598–1609.
18. Bryman I, Sjöblom L, Berntorp K, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2507–2510.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 282–284.
20. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: a clinical practice. Recommendation for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1): 18–24.

MUDr. Eva Klásková
 Dětská klinika LF UP a FN
 Puškinova 5, 775 20 Olomouc
 klaskove@gmail.com

Příloha 8

EXPERIMENTAL & CLINICAL
Cardiology

EXPERIMENTAL & CLINICAL CARDIOLOGY

Volume 20, Issue 1, 2014

Title: "Most Common Causes of Sudden Death in Young Athletes"

Authors: Dalibor Pastucha

How to reference: Most Common Causes of Sudden Death in Young Athletes/Dalibor Pastucha/Exp
Clin Cardiol Vol 20 Issue1 pages 2418-2428 / 2014

Experimental and Clinical Cardiology

Most common causes of sudden death in young athletes

Original paper

Pastucha Dalibor^{1*}, Filipcikova Radka^{2*}, Klaskova Eva³, Horakova Dagmar⁴, Kocvrlich M¹

¹ Department of Sport and Exercise Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry Palacky University Olomouc Czech Republic.

² Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Dentistry Palacky University Olomouc Czech Republic.

³ Department of Pediatrics Faculty of Medicine and Dentistry Palacky University Olomouc Czech Republic.

⁴ Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry Palacky University Olomouc Czech Republic.

1. Introduction and definitions

Recently, both recreational and competitive sports have attracted increasingly more attention and they are becoming an integral part of our lifestyle.

According to the Conference in Bethesda, competitive sport is defined as organised or individual sports activities that require regular intensive training and regular participation in sports competitions which place an emphasis on outstanding performance at the cost of overcoming one's physical limits, regardless of subjective complaints.

Recreational sport is characterised by sports activities of various intensity with irregular training and without sports competitions placing an emphasis on winning. Sports competitions organised within school or university education

have to be regarded as competitive sporting activities as well.

Ever-increasing pressure on the performance of athletes leads to a higher risk of sudden death (SD) in athletes, and it is most commonly caused by sudden cardiac death (SCD) [1]. SD is defined as death from natural causes, which occurs within one hour of the onset of symptoms [2]. The time is set arbitrarily, in the past SCD was a death within 24 or 6 hours.

2. Epidemiology

Epidemiological data for SD in the world and Europe are different. The incidence rates of SD in competitive athletes are relatively low - epidemiological studies report an incidence of 1 case per 50,000 - 1/300,000, depending on the nature

1

of sport, its intensity, and the age range of athletes [3,4,5]. Based on 12-year observation, Maron et al. [6] reported that the risk of sudden death during sport was 0.46 per 100,000 high school students participating in competitive sports in the state of Minnesota.

In Europe, the most extensive study on the subject is a study from Italy which Corrado based on prospective monitoring of all sudden deaths under the age of 35 in the Veneto region between 1979-1999. Overall, 51 cases of sudden death were reported during this period, including competitive athletes at the age of 12-35 years. [7] According to the number of registered athletes, the incidence rate of sudden death in men works out to 2.6 cases in 100,000 athletes per year while in women athletes it is 0.9 cases in 100,000 athletes per year. Data from the Netherlands report an incidence of 1.6: 100,000, from the UK 1.8:100,000. The highest incidence rate, 2.8:100,000, was reported by the study of Vinkel et al., but it included cases of sudden death in people aged (1-35 years), including cases where post-mortem was not performed. After their exclusion the incidence of SD decreases to 1.9:100,000, similar to that of e.g. UK. [8]

SD occurs not only in competitive athletes, but also in junior and lower competition. Recreational sport pursued by healthy persons poses only a minimal risk of SD, mainly for cardiac and vascular causes. The risk increases with age from 30 to 35 years [1,2]. Children and young people who do sports regularly have a 3 times higher incidence rates of SD than those without sports. Of all cases of sudden death in sport, 40 % of deaths occur in people under 18 years of age and 33 % in persons younger than 16 years [9]. Solberg [10] reported that the risk of SD during physical activity was 2.5 - 17 times higher than when resting. According to Firoozi [11], more than 80 % of SDs in young athletes occur during hard training or immediately afterwards. SD in athletes under 35 years mostly occurs on the basis of a hidden but pre-existing and recognisable cardiovascular abnormality. He also reported that about 80 % of non-traumatic causes of SD under the age of 35 years are based on hereditary or congenital structural or functional cardiovascular abnormalities. The relative risk of SD in competitive athletes compared to the general population under 35 years of age is about 2.6-2.8 [7,12,13].

Data on SD from the Czech Republic are not available. The epidemiological situation can only be estimated indirectly according to data from UZIS (Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic). The structure of deaths by the cause of death is influenced by the age composition of the population, therefore it is appropriate to use standardised indicators when comparing data. In

children, adolescents and adults up to 35 years, the main cause of death is an external cause.

In the age group 15-24 years, external causes accounted for almost three quarters (72 %) of all male deaths and half of all deaths in women.

The difference in the number of deaths in men and women reaches the highest value in the age groups 20-24 and 25-29 years, where the number of deceased men more than three times exceeds the number of deaths in women. In the 1990s, there was a significant decrease in standardised mortality rates caused by cardiovascular disease (more for men than for women). This trend also continued at a slower rate in the first decade of the 21st century. In 2011, a total of 52,725 persons died due to cardiovascular diseases, i.e. fewer than in 2010 by 865 persons (or 2 %). Compared to 2010, standardised mortality rate from cardiovascular disease decreased by 3.7 % (2.7 % for men and 5.1 % for women) [14].

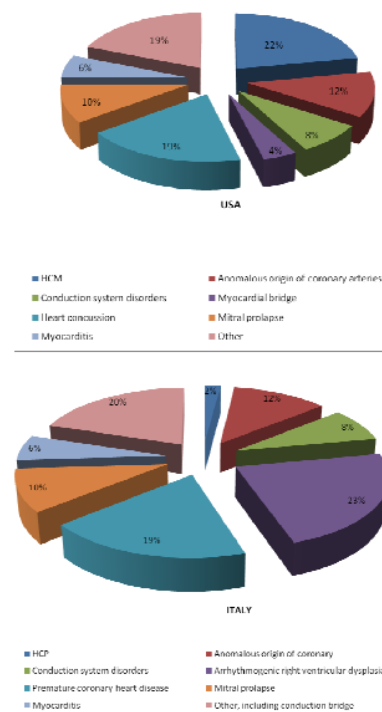


Figure 1. Comparison of the incidence of SD in persons under 35 years of age in USA and Italy (adapted from Maron and Corrado) [6,7].

3. Etiology

According to the causes, sudden death can be divided into traumatic and non-traumatic causes. The traumatic causes are most common in the USA during parachuting, horse riding, rock climbing, motor racing, diving and boxing [12]. SD can further be divided into cardiac and non-cardiac aetiology.

The results of analysis of the causes of SD in 387 young athletes from a study by Maron et al. showed that most athletes died from cardiac causes, the number was 366 (94.5 %), while the remaining 21 (5.5 %) persons died from non-cardiac causes of SD (bronchial and other pulmonary causes 2.1 %, sunburn 1.6 %, drug abuse 1 %, stroke 0.8 %) [6].

Regarding cardiac causes, the most common cause of SD in young athletes is hypertrophic cardiomyopathy, in Maron study it was 102 (26.4%) of the total number of deaths from SD and 27.9 % of all cardiac causes of NS. Less common causes are: Cardiac concussion 19.9 %, which can rather be included in traumatic causes due to its mechanism, coronary artery anomalies in 13.7 %, left ventricular hypertrophy for unclear reason 7.5 %, myocarditis 5.2 %, ruptured aortic aneurysm (Marfan syndrome) 3.1 %, arrhythmogenic right ventricular dysplasia 2.8 %, myocardial bridge 2.8 %, aortic stenosis 2.6 %, coronary artery sclerosis 2.6 %, dilated cardiomyopathy 2.3 %, myxomatous degeneration of the mitral valve 2.3 %, prolonged QT interval 0.8 % and heart sarcoidosis 0.8 % [6].

Relatively rare cause of sudden unexpected death in young and healthy individuals can be innate, genetically determined and so far undiagnosed anomalies of ion channels. The result is a change in the nature of the action potential with arrhythmogenic impact [15]. These "channelopathies" include: long QT syndrome, short QT syndrome, early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, Brugada syndrome and Brugada syndrome form combined with other superimposed allelic and phenotypic aspects (Antzelevitch syndrome).

Other cardiac causes include: WPW syndrome with short refractory period of the accessory pathway, structural abnormalities of the conduction system, microvasculature, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT), right ventricular outflow tract tachycardia, intramural tunnelled coronary arteries and sudden unexplained nocturnal death syndromes (SUNDS) [15,16].

The most common cardiac causes of SD in young athletes:

3.1 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

Hypertrophic cardiomyopathy occurs in the central European population with an incidence rate of

about 1 case per 500 people, so it is a relatively common disease [13,17].

HCM is the most common cause of SD in young sporting population under 35 years of age. It is reported as the cause of 20-40 % of all cases of sudden death.

HCM, congenital disease of the myocardium in which the walls of the heart are pathologically hypertrophied, was first described in 1958.

HCM is an autosomal dominant congenital disorder with incomplete expression of genes 1q32, 2q31, 3p21.2-p21.3, 7q3, 11p11.2, 12q23-q24.3, 14q12, 15q11-q14, 15q22.1, and 19q13.4 [18]. The immediate cause of sudden death in HCM is an abnormal heart rhythm, i.e. reentry ventricular tachyarrhythmia based on electrically unstable myocardium or myocardial ischaemia during very intensive training [3,13].

Ban on competitive sport is based on the assumption that physical load in HCM is a risk factor for sudden death by being a potential trigger of ventricular tachyarrhythmia. Factors which may contribute to the emergence of rhythm disorders in HCM include changes in ion balance, changes in autonomous nervous system tone, dehydration and haemodynamic changes during physical load when doing sports [17,19].

At the same time, however, there are different views about sporting of individuals who carry genes for sarcomeric mutations in HCM, but have not yet typical phenotypic HCM manifestations. And mainly, they have no signs of left ventricular hypertrophy. While conclusions of the 36th American Heart Association Conference in Bethesda in 2005 allowed these individuals to do sports and enjoy different positive effects of sports, documents of the European Society of Cardiology are more strict in relation to the carriers of genes for HCM and prohibit most competitive sports [13,19,20]. This restriction is based on the assumption that intense physical exertion may trigger cellular regulatory mechanisms leading to hypertrophy of the left ventricle, or that physical exertion can accelerate clinical development of the disease, and therefore, in addition to the restrictions of sporting activities, a solution of potential SD by implantation of a defibrillator should be considered.

Based on the above two recommendations (from the 36th Bethesda Conference and the recommendations of the European Society of Cardiology), guidelines were published in the Czech Republic in 2011 on the fitness of individuals with cardiovascular disease for competitive and recreational sports based on typical physical and sports activities of children and adolescents in the Czech Republic [21]. The guidelines recommend an absolute ban on competitive sports and diving for

The clinical picture of myocarditis includes a wide spectrum of non-specific anamnestic complaints ranging from fatigue, general weakness, pain in muscles and joints, palpitations and subfebrile temperature up to the fever, oppression, precordial pressure and dyspnoea. The objective physical findings are dominated by resting tachycardia, various forms of arrhythmias, signs of cardiac insufficiency, gallop, increased respiratory rate, changing cardiac auscultation findings, systolic murmur of mitral or tricuspid insufficiency with dilated cardiac chambers. Biochemical blood tests may show signs of myocardial damage and inflammation. Auxiliary examinations which we rely on in suspicion include ECG and echocardiography, in addition to the medical history and physical and biochemical examinations, ECG changes are common but not very specific. We can observe tachycardia, elevation or depression in the ST segment, T wave inversion, abnormal atrioventricular conduction, and various arrhythmias. We may also encounter the "pseudo-infarction changes" in the form of pathological Q or QS waves, which are however often reversible. X-rays of the heart and lungs are also atypical. Today, however, repeated echocardiographic examinations are of greater importance. Most frequent findings include the dilatation of cardiac chambers, reduced left ventricular systolic function and global or only regional motion abnormalities. There is a growing importance of microbiological and immunological methods, evidence of infectious agents by serology, culture, polymerase chain reaction (PCR) or from biopsy [25,26].

In his paper of 2011 Chaloupecký [21] recommends that competitive sports can only be allowed after 12 months after a disease, if there are no laboratory signs of inflammation or damage to the myocardium and the findings from echocardiography, ECG, Holter monitoring and functional stress testing are normal, i.e. without any dysrhythmia or ischaemic changes. If the patient has residual findings, he is recommended to perform only recreational exercise [21].

3.5 Ruptured aortic aneurysm

Most frequently in patients with Marfan syndrome. The reported frequency of this syndrome incidence is 1 case per 5-10,000 individuals. It is a dominantly inherited disease with defected FBN1 gene which encodes fibrous protein fibrillin-1. Patients with Marfan syndrome are usually tall with long extremities and arachnodactyly. The disease affects various connective tissues in the body. Most frequently, however, the connective tissue of the heart valves and aorta are affected, but also the lungs, the suspensory apparatus of the eye lens and

5

bones. Under physiological conditions Fibrillin-1 is fibrous protein which binds to the transforming growth factor beta. The mutated fibrillin is involved in the altered properties of connective tissue, which can cause myxomatous degeneration of the aortic root media including the Valsalva sinuses, and mitral valve disorder with regurgitation. Aortic root disorders can even lead to aortic dissection. During intense exercise, the aorta is exposed to haemodynamically increasing blood pressure and blood volume, which can accelerate the aortic dilatation [3].

Conclusions from the 36th Conference in Bethesda require regular echocardiographic examinations every 6 months and then haemodynamically undemanding sports are allowed, such as bowling, golf, faster walking and skating, unless aortic root dilatation, significant mitral regurgitation, sudden death or aortic dissection are present in the family history. In addition to a ban on competitive sports, recreational sports with an increased risk of serious chest injury are inappropriate. [19]. The European Society of Cardiology requests confirmation of the Marfan syndrome diagnosis by genetic testing and they prohibit all competitive sports regardless of the width of the aorta if the findings are positive [11,19,21].

3.6 Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD)

The reported ARVD incidence is approximately 1 case per 1,000 individuals in northern Italy where it occupies the first position among the causes of sudden death, while in Germany the ratio is only from 1:5,000 to 10,000 [7,13, 23].

It is an autosomal dominant disease characterized by progressive replacement of myocardial muscle cells by fibrolipomatous tissue, by predisposition in the right ventricle. 8 genes associated with the disease are known, and other four loci associated with ARVD have been mapped, but the causal genes (mutations) have not been identified yet. Patients with ARVD are at risk of sudden death from ventricular fibrillation. Diagnosis of this disease is based on a number of invasive and non-invasive tests, including genetic testing. [24].

As far as ECG is concerned, presence of epsilon waves is valuable and negative T waves in leads V2 and V3 in the absence of right bundle branch block in patients over 12 years are significant. Other reported findings include a QRS complex width greater than 110ms measured in leads V1-V3 and the ratio of QRS complex widths in leads from the right and left praecordia, calculated according to the following formula: length of QRS = $(V_1+V_2+V_3)/(V_4+V_5+V_6) = 1.2$ and more [15].

There are usually numerous ventricular extrasystoles and ventricular arrhythmias with the

all individuals with HCM. Individuals without syncope or pre-syncope, without severe rhythm disorders, and with normal heart function without significant left ventricular hypertrophy are allowed to do recreational sports with low to medium exertion (e.g. golf, ice skating, hiking, jogging, cycling). Individuals with significant left ventricular hypertrophy and individuals with a history of syncope and serious arrhythmias are then indicated for ICD implantation [21].

3.2 Early ventricular depolarisation syndrome

For a long time, early repolarization syndrome has been regarded as a kind of alternative standard without any practical impact. Recent Haissaguerrov's paper of 2008, however, proved a clear correlation of this ECG finding with the risk of sudden death [22]. Genetic factors have not been entirely clarified yet; certain genetic defects have only been found in 20-30% of patients with whole of the heart affected. Electrocardiographically, this syndrome is considered one of the J wave syndromes and is very close to Osborn wave generated in hypothermia. The hallmark of the ECG is the presence of J wave at elevated J point, manifested as a hook or a knot at the end of the QRS complex in at least two leads (except aVR and V1-V3) with an amplitude of at least 0.1 mV. There are three types: type 1 has the above described changes in leads I, V4-V6, type 2 in leads II, III, aVF and type 3 in all leads. This is due to slow conduction with prolonged activation in subepicardial layers and dispersion of depolarisation between endocardium and epicardium [15, 22].

3.3 Congenital coronary artery anomalies (CCAA)

Congenital anomalies of the coronary arteries are a relatively rare cause of sudden death in athletes, as myocardial ischaemia usually manifests itself in early childhood [6].

The most common CCAAs include atypical origins of coronary arteries (CA). Suspected coronary anomaly must always be considered, if a young athlete has medical history of chest pain, syncope or pre-syncope, especially if the problems are associated with physical exertion [13].

Resting ECG waveform or spiroergometric functional test may not be any benefit for CCAA diagnosis. Corrado [7] says that the changes which may still occur in ECG may include a prolonged QTc interval, abnormal Q wave, elevation or depression of ST segment or inverted T in more than 2 leads. P wave and PR interval is usually unchanged [7,25].

Coronography is part of the diagnosis of anomalous coronary artery origin. CCAA can also be determined by CT angiography or magnetic

resonance imaging. Anomalous coronary artery origin can also be revealed by conventional or transoesophageal echocardiography, and diagnosis can also be determined by CT examination.

Patients with anomalous coronary artery origin often do not have any changes on resting ECG; some of them may exhibit ischaemic changes in the repolarization phase of the stress test; while negative ECG during exercise does not exclude CCAA.

After a comprehensive cardiac evaluation, patients with CCAA can be allowed to do physically undemanding sports activities and the assessment of sports activities after a cardiac surgery is of individual character [19,21,24]. Firoozi [11] and Link [13] say that an athlete with CCAA should be excluded from competitive sports, but an individual without ischaemia during exercise testing can begin to do sports 6 months after cardiac surgery. This statement is also supported by Chaloupecký in his recommendations of 2011 where he recommends that native CCAAs should be addressed individually and an intervention should be considered [21].

3.4 Myocarditis

Myocarditis is often a sudden acute inflammatory damage to the heart muscle and cardiac conduction system. In the literature, data on the incidence vary, usually an incidence of about 1 % is reported, more often in children than in adults, and more in men than in women. In children and adolescents who suddenly died, myocarditis was reported in 15-20 % of cases and in adults with newly detected signs of heart insufficiency (in the study Myocarditis Treatment Trial) in 9.6 % of cases. [25]. Myocarditis may be caused by various factors - physical, chemical, immunological, but mostly by various infectious agents. 50-60 % of these are cardiac-specific viruses - Coxsackie groups and adenoviruses, enteroviruses, echoviruses, cytomegaloviruses, hepatitis B virus, HIV, Epstein-Barr virus and others. Bacteria, staphylococci, *Corynebacterium diptheriae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Lyme Disease, *Legionella*, and parasites involved are (rarely) *echinococcus*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* or certain fungal infections are less common. There is virtually no microorganism, which could not cause myocarditis. Non-infectious causes of myocarditis include, as reported, hormonal factors during pregnancy or thyrotoxicosis, allergies, medications and drugs. Physical factors include various kinds of heat damage, irradiation, immune factors in rheumatic fever, systemic diseases, sarcoidosis or rheumatoid arthritis [25,26].

The clinical picture of myocarditis includes a wide spectrum of non-specific anamnestic complaints ranging from fatigue, general weakness, pain in muscles and joints, palpitations and subfebrile temperature up to the fever, oppression, precordial pressure and dyspnoea. The objective physical findings are dominated by resting tachycardia, various forms of arrhythmias, signs of cardiac insufficiency, gallop, increased respiratory rate, changing cardiac auscultation findings, systolic murmur of mitral or tricuspid insufficiency with dilated cardiac chambers. Biochemical blood tests may show signs of myocardial damage and inflammation. Auxiliary examinations which we rely on in suspicion include ECG and echocardiography, in addition to the medical history and physical and biochemical examinations, ECG changes are common but not very specific. We can observe tachycardia, elevation or depression in the ST segment, T wave inversion, abnormal atrioventricular conduction, and various arrhythmias. We may also encounter the "pseudo-infarction changes" in the form of pathological Q or QS waves, which are however often reversible. X-rays of the heart and lungs are also atypical. Today, however, repeated echocardiographic examinations are of greater importance. Most frequent findings include the dilatation of cardiac chambers, reduced left ventricular systolic function and global or only regional motion abnormalities. There is a growing importance of microbiological and immunological methods, evidence of infectious agents by serology, culture, polymerase chain reaction (PCR) or from biopsy [25,26].

In his paper of 2011 Chaloupecký [21] recommends that competitive sports can only be allowed after 12 months after a disease, if there are no laboratory signs of inflammation or damage to the myocardium and the findings from echocardiography, ECG, Holter monitoring and functional stress testing are normal, i.e. without any dysrhythmia or ischaemic changes. If the patient has residual findings, he is recommended to perform only recreational exercise [21].

3.5 Ruptured aortic aneurysm

Most frequently in patients with Marfan syndrome. The reported frequency of this syndrome incidence is 1 case per 5-10,000 individuals. It is a dominantly inherited disease with defected FBN1 gene which encodes fibrous protein fibrillin-1. Patients with Marfan syndrome are usually tall with long extremities and arachnodactyly. The disease affects various connective tissues in the body. Most frequently, however, the connective tissue of the heart valves and aorta are affected, but also the lungs, the suspensory apparatus of the eye lens and

bones. Under physiological conditions Fibrillin-1 is fibrous protein which binds to the transforming growth factor beta. The mutated fibrillin is involved in the altered properties of connective tissue, which can cause myxomatous degeneration of the aortic root media including the Valsalva sinuses, and mitral valve disorder with regurgitation. Aortic root disorders can even lead to aortic dissection. During intense exercise, the aorta is exposed to haemodynamically increasing blood pressure and blood volume, which can accelerate the aortic dilatation [3].

Conclusions from the 36th Conference in Bethesda require regular echocardiographic examinations every 6 months and then haemodynamically undemanding sports are allowed, such as bowling, golf, faster walking and skating, unless aortic root dilatation, significant mitral regurgitation, sudden death or aortic dissection are present in the family history. In addition to a ban on competitive sports, recreational sports with an increased risk of serious chest injury are inappropriate. [19]. The European Society of Cardiology requests confirmation of the Marfan syndrome diagnosis by genetic testing and they prohibit all competitive sports regardless of the width of the aorta if the findings are positive [11,19,21].

3.6 Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD)

The reported ARVD incidence is approximately 1 case per 1,000 individuals in northern Italy where it occupies the first position among the causes of sudden death, while in Germany the ratio is only from 1:5,000 to 10,000 [7,13, 23].

It is an autosomal dominant disease characterized by progressive replacement of myocardial muscle cells by fibrolipomatous tissue, by predisposition in the right ventricle. 8 genes associated with the disease are known, and other four loci associated with ARVD have been mapped, but the causal genes (mutations) have not been identified yet. Patients with ARVD are at risk of sudden death from ventricular fibrillation. Diagnosis of this disease is based on a number of invasive and non-invasive tests, including genetic testing. [24].

As far as ECG is concerned, presence of epsilon waves is valuable and negative T waves in leads V2 and V3 in the absence of right bundle branch block in patients over 12 years are significant. Other reported findings include a QRS complex width greater than 110ms measured in leads V1-V3 and the ratio of QRS complex widths in leads from the right and left praecordia, calculated according to the following formula: length of QRS = $(V_1+V_2+V_3)/(V_4+V_5+V_6) = 1.2$ and more [15].

There are usually numerous ventricular extrasystoles and ventricular arrhythmias with the

morphology of left bundle branch block. Heart rhythm disorders are directly associated with the stimulation of the sympathetic tone and therefore they most frequently occur during physical exercise [1,11,15, 23, 24].

Diagnosis of ARVD is based on the family history where we focus on premature sudden death from cardiac causes in young people, and on the personal history where palpitations and syncope are alarming.

Diagnostic criteria for ARVD were arranged in the scheme, where the diagnose requires either the presence of two major criteria or a combination of one major and two minor criteria, or positivity of four minor criteria (Table no 1) [27]:

1. Dysfunction of the RV: global or regional dysfunction and structural RV changes	
Major criteria	Minor criteria
increased or reduced right ventricular ejection fraction without or with mild LV defect	mild global RV dilatation or reduced RV ejection fraction with normal LV ejection fraction
right ventricular aneurysm	mild segmental dilatation of the RV
severe regional RV dilatation	regional RV hypokinesis
2. Histological changes of ventricular wall	
Major criteria	Minor criteria
replacement of the myocardium with adipose and fibrous tissue in EMB	
3. Repolarisation abnormalities	
Major criteria	Minor criteria
	inverted T waves from the right precordialian (V2 and V3 without RBBB in individuals older than 12 years)
4. Depolarisation disorders and conduction disorders	
Major criteria	Minor criteria
epsilon potential or QRS prolongation above 110ms in the right precordial leads V1-V3	late potentials (signal averaged ECG)
5. Arrhythmias	
Major criteria	Minor criteria
	LBBB-type ventricular tachycardia (ECG, Holter, stress test)
	numerous ventricular extrasystoles (more than 1,000 per 24 hours - Holter)
6. Family history	
Major criteria	Minor criteria
dissecting or surgically proven ARVD	sudden death at the age under 35 years from suspected ARVD in family history
	ARVD in family history diagnosed based on the specified criteria

Table 1. Diagnostic criteria for ARVD.

The basic diagnostic examinations in ARVD include Holter ECG monitoring. Out of the imaging methods, MRI is sensitive enough - dilation of the right ventricular outflow tract to more than 30mm along the parasternal long axis and abnormalities in the right ventricular contractility are regarded as significant. MRI is able to detect adipose and fibrous tissue in the damaged myocardium. Echocardiography and angiography may be less sensitive. Myocardial biopsy can also be considered, but due to the segmental damage of the myocardium the benefit of endomyocardial biopsy for the diagnosis may not be unambiguous. Since ARVD is partly a hereditary disease with autosomal dominant transmission (but there are also autosomal recessive variations: Carvajal syndrome, Naxos disease), there is also the possibility of genetic testing. Genetic testing is of clinical importance also for blood relatives of the proband, because it can reveal potential risks of disease which

has been latent so far. It should be emphasized that the genotype of ARVD has highly variable expressivity and relatively low penetrance [11,27]. ARVD treatment includes beta-blockers or other antiarrhythmic drugs, ablation, ICD or even heart transplantation [27]. Due to catecholaminergic provocation of ventricular arrhythmias in ARVD, competitive sports and diving is out of the question for these patients, as recommended by the 36th Conference in Bethesda. Also non-intensive jogging, cycling, swimming or weight training cannot be pursued. According to an arrhythmia specialist, recreational Nordic walking or golf can be recommended [11, 20,21,27].

3.7 Long QT syndrome

Long QT syndrome, whether in the form later called Romano-Ward syndrome or in conjunction with congenital deafness as Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Long QT interval has not only the congenital, but also acquired form where a number of cardiac and non-cardiac drugs, nowadays already known, are involved in its aetiology. [28,29].

Currently, a total of 10 genetic types of the disease are known (LQT1 – LQT10). It is a mutation of one or more genes encoding cardiac ion channels, and the disease can have autosomal dominant and recessive inheritance. The most common form is the type of LQT1 with mutation in the KCNQ1 gene on chromosome 11. This gene controls the production of proteins forming IKs channels responsible for extended period of reverse current of potassium ions. This type is often provoked by physical exercise, the intensity of which proportionally increases the risk of sudden death [15].

Some of the genetic types of LQT have their own clinical designation (LQT7 = Andersen-Tawil syndrome, LQT8 = Timothy syndrome) and are associated with other malformations such as syndactyly, clinodactyly, autism and others.

Mutations lead to a prolongation of the ventricular action potential with a consequent prolongation of the QT interval [15].

Patients with LQT are only allowed sports activities with low static and dynamic loads (e.g. shooting, curling, archery...) [21].

3.8 Brugada syndrome

Was defined as a familial, autosomal dominant genetic disease. According to the shape of ST segment elevations in leads V1-V3, there are three different forms with an ECG image of combination of the right bundle branch block with ST segment elevations in the right-sided precordial leads. Currently a total of 6 types of mutations are known (B1-B6), the most common mutation being SCN5A on the short arm of the third chromosome which

encodes a subunit of the cardiac sodium channel in the membrane of cardiomyocytes. The mutation leads to loss of the action potential in some epicardial areas of the right ventricle, which in turn leads to increased dispersion of depolarisation, increasing thus the risk of ventricular tachycardia or fibrillation [15,30,31,32].

In asymptomatic patients, recreational activities can be allowed as long as they are recommended by an arrhythmia specialist and with regular cardiology check-ups. [21].

Other cardiac causes of SD that can be encountered in clinical practice include mitral valve prolapse, WPW syndrome with short refractory period of the accessory pathway and rarely with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

3.9 WPW syndrome with short refractory period of the accessory pathway

It can also be included in the potentially malignant configurations, although the incidence of sudden arrhythmic death is very low in this case. The incidence of Wolff-Parkinson-White syndrome in our population is 0.1-0.2 % [13].

WPW syndrome may rarely also have a familial form and it is part of the clinical picture of some types of non-sarcomeric hypertrophic cardiomyopathies. In Fabry disease (X-linked deficiency of alpha-galactosidase activity), the ECG image of left ventricular hypertrophy is only associated with shortened P-Q interval with unchanged QRS complex. In Danon disease (X-linked deficiency of the lysosomal protein LAMP-2), left ventricular hypertrophy is associated with the image of a typical WPW syndrome, i.e. shortening of the PQ interval and a delta wave present at the beginning of the QRS complex. [15,34].

The recommendation from the 36th Conference in Bethesda does not consider WPW syndrome in athletes as a clear indication for electrophysiological examination, but it requires this examination for symptomatic individuals, such as patients with disorders of consciousness or persistent palpitations. Furthermore, electrophysiological examination is considered appropriate for all sports which involve medium or high intensity loads. However, the European Society of Cardiology always requires electrophysiological examination, and only on the basis of this examination it is then possible to make recommendations for doing a sport [11, 13, 20].

The European Society of Cardiology and the recommendations of the 36th Conference in Bethesda recommend that ablation should be performed if there is an increased risk and also for

7

all symptomatic athletes, i.e. with atrial fibrillation or flutter, or reported medical history of syncope. After performing ablation, asymptomatic athletes can resume competitive sport after 3-6 months [11,13,20]. According to Chaloupecký, return to sport is possible as early as one month after successful ablation, based on the recommendations by arrhythmia specialist [21].

4. Prevention Of Sudden Death In Athletes

The question whether ECG should be part of routine preventive inspections is highly controversial. In Italy, this test is obligatory for all registered athletes, while in the USA, ECG is refused due to its price. In Italy, the introduction of the above system of health checks including ECG led to a decrease in the incidence of SD in sports by 90 %, but a recent study in Israel demonstrates that pre-participation programs involving routine ECG testing and physical examinations do not reduce mortality rates or cardiac arrest. Studies that directly evaluate ECG screening and improved health outcomes are lacking. A limited number of studies suggest that combining physical examination with a medical history and ECG screening for SCD may be cost effective. The European calculations turn out much more favourably, and the Italian system actually works [7,12]. The question of the price and effect remains controversial.

4.1 The American Heart Association: Recommends cardiovascular pre-participation screening with a focused physical examination to identify or raise the suspicion of those cardiovascular diseases known to cause sudden cardiac death or disease progression. The AHA recommends against ECG as universal screening because of its low specificity and costly additional workups. [41]

4.2 European Society of Cardiologists: Recommends screening all young competitive athletes with a complete physical examination and 12-lead ECG. [20]

4.3 International Olympic Committee: Recommends a systematic cardiovascular evaluation (including 12-lead ECG) for all young competitive athletes. [42]

4.4 American College of Sports Medicine: Supports pre-participation H&P without routine ECG for athletes. [23]

Therefore, based on a common consensus of professional societies and Lausanne recommendations, a new uniform screening program for young top-performance athletes is now recommended. The examination should be performed by a physician with education in sports medicine. It should always be performed at the start

of the competitive athlete's career, generally around the age of 12-14 years and then at least once every two years [34,35,36].

In 2012 an expert group, who met in Seattle, developed a common opinion on the evaluation of ECG in athletes. The main objective of this opinion is to improve the education of physicians in the evaluation of ECG in athletes. This resulted in the development of the "Seattle Criteria". The authors say that these criteria should be a compromise for the sensitivity and specificity of the examination, and they should improve ECG interpretation, even for beginners [36,37,38].

Dalším problémem není jen vlastní diagnostika některých asymptomatických onemocnění, ale také stanovení následných preventivních opatření případně terapeutických postupů. Většina stávajících doporučení se týká často pouze vrcholových sportovců, ale nezahrnují početnou skupinu rekreačních sportovců, kterých přibývá a jsou rovněž ohroženi SCD.

Zcela konkrétní doporučení již existují např. pro WPW. Recent guidelines of the American College of Cardiology, American Heart Association, and European Society of Cardiology assign catheter ablation in the asymptomatic individual with the WPW pattern a class 2A designation.

V případě Brugada syndromu jsou jednoznačně doporučena symptomatickým pacientům, kde nejsou účinné antiarytmické léky nebo jiné terapie, dostupná implantace kardioverter-defibrilátoru povinná [30].

Problémem jsou i asymptomatické osoby. U některých jedinců spontánně abnormální elektrokardiogram může být záznamován jako součást rutinního screeningu. U některých se abnormální elektrokardiogram objevuje pouze při léčbě antiarytmickými léky nebo při léčbě fibrilace síní nebo jiných arytmií a nakonec, u jiných, abnormální elektrokardiogram může být získán až po farmakologické výzvě provedené kvůli podezření nebo dokumentaci Brugada syndromu v rodině. [30].

Je potvrzeno, že spontánně abnormální elektrokardiogram je markerem možné náhlé arytmiické smrti. Skupina asymptomatických jedinců, u kterých byl abnormální elektrokardiogram rozpoznán až po

farmakologické výzvě, neměla během sledování v průběhu studie Burgada, takže pokud v této skupině nebyly žádné události, není odůvodněno doporučit další vyšetření v rámci managementu. [30].

Nejkomplikovanější otázkou do budoucna zůstává problematika syndromu časné repolarizace (ERP) se kterou se při vyšetření mladých sportovců setkáváme relativně často. Podle recentních studií (Haissaguerre a Tikkonen) se zvýšila incidence ERP (ST-elevation a zejména J-point abnormality) u pacientů s náhlou srdeční smrtí. Tato skupina pacientů bude vyžadovat další rozsáhlejší sledování, na základě kterých bude do budoucna možno vypracovat doporučení pro eventuelní preventivní opatření. [22,44].

Se změnami na EKG odpovídajícími syndromu časné repolarizace se v naší ambulanci setkáváme nejčastěji (76 případů/2010-2013), méně často s WPW syndromem (24 případů/2010-2013) nejvzácněji pak s Long QT syndromem (3 případy/2010-2013).

5. Conclusion

SD in sport is a serious problem requiring attention. The largest portion of SD, up to 95 %, is due cardiac causes, and 90 % of the causes of sudden cardiac death in sport are detectable by a physical examination of the athlete along with taking a medical history and performing a 12-lead ECG recording. That's why we suggest that, without a thorough examination it is not possible to detect hidden cardiovascular disease or significant morphological changes in the heart caused by excessive load. From the above, it follows that the only way to prevent SD in sports is a comprehensive medical examination, in which we can follow the recommendations of Lausanne Conference of the European Society of Cardiology. An early detection and adequate management can avert the life-threatening cardiac arrest and malignant tachyarrhythmias. Genetic analyses open new possibilities for the prevention of these severe complications [36,37,38]. Today, it is not always possible to exclude completely suspected borderline findings and this issue will require a lot of effort and patience of patients.

7. References

1. Al- Khatib SM, Sanderes GD, Bigger JT et al. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: Part I: current data on risk stratification for sudden cardiac death. *Am Heart J* . 2007; 153: 941-950.
2. Albert CM, Chae CU, Grodstein F et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107: 2096-2101.
3. Maron B.J. et al. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients with Genetic Cardiovascular Diseases, *Circulation*, 2004; 109: 2807-2816.
4. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:641.
5. Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:428.
6. Maron B.J., Gohman T.E., Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes, *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32: 1881-1884.
7. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A et al. Pre-Participation Screening of Young Competitive Athletes for Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(24):1981-1989
8. Winkel BG. Sudden cardiac death in young Danes. *Dan Med J*. 2012 Feb; 59(2):4403.
9. Maron B. J. Sudden Death in Young Athletes, the *New England Journal of Medicine*, 2003; 349(11):1064-1075.
10. Solberg EE, Gjertsen F, Haugstad E, Kolsrud L. Sudden death in sports among young adults in Norway, *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2010; 17 (3): 337-341.
11. Firoozi S, Sharma S, McKenna W J. Risk of competitive sport in young athletes with heart disease, *Heart* 2003, 89: 710-714.
12. Máček M, Radvanský J. et al. Fyziologické aspekty pohybové aktivity (Physiological aspects of physical activity). Prague; Galén, 2011: 193-195.
13. Link M. S. Prevention of sudden cardiac death: return to sport considerations in athletes with identified cardiovascular abnormalities, *British Journal of Sports Medicine*, May 2009; 43: 685-689.
14. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2011. Praha. UZIS. 2012
15. Čihalík Č, Táborský M. EKG v klinické praxi (ECG in clinical practice). Olomouc; Solen, 2013:272
16. Meško D. Náhle srdcové úmrtie a šport - I. časť, *Interní medicína pro praxi (Sudden cardiac death and sport - Part I, Internal medicine for practice)* 2006; 2: 92-93.
17. Aschermann M, Widimský P, Veselka J et al. *Kardiologie (Cardiology)*. Prague; Galén, 2004: 825-836.
18. Seidman C. Genetic causes of inherited cardiac hypertrophy: Robert L. Frye Lecture. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1315.
19. Rydlo M. Vrozené kardiovaskulární choroby a náhlá smrt ve sportu (Congenital cardiovascular diseases and sudden death in sport), *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 2010; 19(3): 126-135.
20. Pelliccia A., Zipes P.Z., Maron B.J. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations. Revisited, *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52: 1990-1996.
21. Chaloupecký V., Reich O., Janoušek J., Bartáková H., Radvanský J., Slabý K., Urbanová Z., Škovránek J. Pohybová a sportovní aktivita u dětí a mladistvých s kardiovaskulárním onemocněním (Physical activity and sports in children and adolescents with cardiovascular disease), *Cor Vasa*, 2011; 53(1): 86-103.
22. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023
23. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol, *European Heart Journal*, 2005; 26: 516-524.
24. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1085-1092.
25. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O'Connell JB et al. The myokarditis Treatment Trial. *Eur Heart J* 1995; 16: 162-167.
26. Brunerová L et al. Akutní myokarditida manifestující se obrazem transmuralního infarktu myokardu provázená akutním renálním selháním (Acute myocarditis manifested by the image of transmural myocardial infarction accompanied by acute renal failure), *Vnitřní Lékařství (Internal Medicine)* 2005; 51(1): 106-112.

27. Boldt LH, Haverkamp W. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, *Herz* 2009; 34(4): 290-297.
28. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare della pediatria. II. accessi sincopalier fibrillazione ventricular parossistica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-660
29. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964;54:103-106
30. Brugada J., Brugada P., Brugada R. Brugada Syndrome: The Syndrome of Right Bundle Branch Block, ST segment Elevation in V1 to V3 and Sudden Death. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2001;1(1):6
31. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429-440
32. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268-272
33. Gollob
34. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med.* 2013;47: 125-136
35. Bille K, Figueiras D, Schamasch P, Kappenberger L, Brenner J I, Meijboom FJ, Meijboom E.J. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations, *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006; 13(6): 859-875.
36. Pastucha D et al. *Tělovýchovné lékařství (Sports medicine)*, Olomouc: Palacky University in Olomouc, 2011. 119-121.
37. Kubuš P, Janoušek J. Sudden cardiac death in children and young adults - epidemiology and prevention. *Cor Vasa* 2012; 54: 349-353.
38. Leslie LK, Cohen JT, Newburger JW et al. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation* 2012; 125: 2621-2629.
39. Hudeckova K, Simkova I, Gardlik K, Bernadic M. Genetic screening of patients with hyperthropic cardiomyopathy- a new diagnostic strategy for risk stratification. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110 (2): 85-92.
40. Vit P. Sudden cardiac death in children and adolescent. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108 (1): 21-51.
41. Hamilton B., Jaques R., Budgett R. Observations on the "Lausanne Recommendations" on sudden cardiovascular death in sport. *Br J Sports Med* 2007, 41 (2) :1
42. Bille K., Figueiras D., SchamaschP. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13 (6): 859-875
43. American College of Sports Medicine. ACSM current comment: pre-participation physical exam. ACSM (2006) www.acsm.org/docs/current-comments/pre-participationexam.pdf
44. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al: Long-term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *N Engl J Med* 361:2529-2537, 2009.

Structured Abstract

Sudden cardiac death often affects young people, but it is much more likely to occur in top athletes. Since this is a serious issue, we present a summary of basic cardiac diagnoses which may cause sudden death (SD) in sport. In competitive sports, we can encounter sudden death more often than in recreational sports, therefore it is necessary for athletes to have preventive sports medical examinations. The question of the price and effect remains controversial. Today, it is not always possible to exclude completely suspected borderline findings and this issue will require a lot of effort and patience of patients.

Key words: sudden cardiac death; cardiovascular disease; hypertrophic cardiomyopathy; arrhythmia.

Condensed Abstract

Sudden cardiac death often affects young people, it more occurs in top athletes. We present a summary of basic cardiac diagnoses which may cause sudden death (SD) in sport. In competitive sports, we can encounter sudden death more often than in recreational sports, it is necessary to have medical examinations.