

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

**Turnerův syndrom  
a stratifikace  
kardiovaskulárního rizika**

Doktorská dizertační práce

**MUDr. Sabina Kaprálová**

Olomouc 2023

**Téma doktorské dizertační práce:** Turnerův syndrom a stratifikace kardiovaskulárního rizika

**Student doktorského studia:** MUDr. Sabina Kaprálová

**Školitel:** doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D.

**Školící pracoviště:** Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**Doktorský studijní program:** Pediatrie

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že práci na tomto projektu jsem vykonala samostatně a uvedla jsem veškerou použitou literaturu. Projekt byl realizován na Dětské klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci pod odborným vedením školitele doc. MUDr. Evy Kláskové, Ph.D.

**Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat své školitelce doc. MUDr. Evě Kláskové, Ph.D. za její velkou odbornou i morální podporu, za trpělivost a množství času a energie, které věnovala mému studiu, bez ní by tato práce nikdy nevznikla. Velké díky patří také doc. MUDr. Janu Pavlíčkovi, Ph.D. za cenné rady.

Poděkování si zaslouží i moje maminka, můj manžel a moje dcera, kteří mě po celou dobu studia podporovali, povzbuzovali a všestranně mi pomáhali.

V Olomouci, 29. 3. 2023

MUDr. Sabina Kaprálová

# OBSAH

1	Teoretická část .....	7
1.1	Úvod.....	7
1.2	Genetická podstata a fenotypické projevy Turnerova syndromu .....	7
1.3	Vrozené srdeční vady.....	12
1.3.1	Bikuspidální aortální chlopeň.....	15
1.3.2	Koarktace aorty a jiné anomálie aortálního oblouku .....	17
1.4	Získaná kardiovaskulární onemocnění .....	20
1.4.1	Dilatace vzestupné aorty.....	21
1.4.2	Disekce aorty .....	22
1.5	Proarytmogenní potenciál u Turnerova syndromu .....	28
1.5.1	„Minor“ EKG změny .....	29
1.5.2	QT interval.....	29
2	Praktická část .....	31
2.1	Stratifikace kardiovaskulárních rizik na základě karyotypu z rozdílných zárodečných listů .....	31
2.1.1	Materiály a metody .....	32
2.1.2	Výsledky .....	34
2.1.3	Diskuze .....	46
2.1.4	Závěr .....	51
2.2	Arytmogenní potenciál u Turnerova syndromu.....	52
2.2.1	Materiály a metody .....	52
2.2.2	Výsledky .....	54
2.2.3	Diskuze .....	58
2.2.4	Závěr .....	62
3	Souhrn a celkové závěry .....	63
4	Seznam použitých zkratk.....	65
5	Seznam použité literatury.....	66
6	Přílohy .....	77

## Abstrakt

Kardiovaskulární postižení významně navyšuje morbiditu a mortalitu pacientek s Turnerovým syndromem. Snahou řady studií je identifikovat rizikové faktory, které by umožnily stratifikaci kardiovaskulárního rizika u pacientek s Turnerovým syndromem a daly základy efektivnímu kardiologickému sledování. Jedním z rizikových faktorů pro vrozené srdeční vady a získaná kardiovaskulární onemocnění je podíl 45, X buněčné linie. Tato práce se ve své první části zaměřila na korelaci kardiovaskulárního postižení s podílem 45,X buněčné linie nejen v karyotypu, ale i ve FISH analýzách z jednotlivých zárodečných listů, především mezodermu, ve kterém má svůj původ srdce i velké cévy. Bylo analyzováno 139 pacientek s Turnerovým syndromem, u 39 % byla zjištěna vrozená srdeční vada. Skupina pacientek s vrozenou srdeční vadou měla statisticky signifikantně vyšší podíl buněčné linie 45,X v karyotypu i ve FISH analýzách pocházející ze všech tří zárodečných listů. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl podílu buněčné linie 45,X v žádné z analyzovaných metod. Obdobně i v případě rozměru ascendentní aorty, jako jednoho z rizikových faktorů pro disekci aorty, se s podílem buněčné linie 45,X zvyšoval i průměr ascendentní aorty.

V druhé části praktické práce bylo analyzováno 61 pacientek s Turnerovým syndromem a jejich EKG nálezy. Medián PR intervalu byl 120 ms (průměr 118,4 ms), krátký PR interval byl identifikován u 13 % (8/61), žádná z pacientek neměla delta vlnu jako obraz preexcitace komor. Absolutní hodnota QT byla v mediánu 340 ms (průměr 336 ms). QTc interval prodloužený nad 440 ms mělo 5 % (3/61) pacientek při užití korekce dle Bazetta a 3 % (2/61) při korekci dle Hodgese. Hodnota QTc dle Bazetta se významně lišila od QTc dle Hodgese (medián 410 ms, průměr 405 ms vs. medián 390 ms, průměr 390 ms;  $p < 0.001$ ). Z holterovské monitorace byla tepové frekvence za 24 hodin v mediánu 92/min (průměr 93,3/min). TF nad +2 z-skóre se potvrdila u 6,5 % (4/61) případů. U 48 % (29/61) pacientek byla zachycena síňová a u 25 % (15/61) komorová extrasystolie, četnější výskyt byl u monozomie 45,X na rozdíl od ostatních skupin karyotypů. Závažné arytmie nebyly identifikovány.

V této práci bylo prokázáno, že výskyt vrozených srdečních vad a dilatace ascendentní aorty koreluje s podílem 45,X buněčné linie. FISH analýzy tkání ze všech tří zárodečných listů nepřinášejí ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika oproti klasickému

karyotypu žádnou přidanou hodnotu. Zvýšený arytmogenní potenciál u pacientek s TS nebyl v této práci prokázán.

## **Abstract**

Cardiovascular disease significantly contributes to morbidity and mortality in patients with Turner syndrome. A number of studies have been done to identify risk factors that would help stratify cardiovascular risk patients with Turner syndrome and provide the rationale for effective cardiac monitoring. One of the risk factors for both congenital and acquired heart disease seems to be the proportion of 45, X cell lineage. 139 patients with Turner syndrome were analyzed, in 39% of them congenital heart defect was diagnosed. The group of patients with congenital heart disease had a statistically significantly higher proportion of cell line 45,X in their karyotype and in FISH analyses originating from all three germ layers. There was no statistically significant difference in the proportion of cell line 45,X in any of the methods used. Similarly, in the case of ascending aortic dimension, as one of the risk factors for aortic dissection, the diameter of the ascending aorta was found to increase with the proportion of the 45,X cell line.

In the second part of the work, 61 patients with Turner syndrome and their ECGs were analyzed. The median PR interval was 120 ms (mean 118.4 ms), a short PR interval was identified in 13% (8/61), and none of the patients had a delta wave as a marker of preexcitation syndrome. The median of absolute QT was 340 ms (mean 336 ms). QTc interval prolonged beyond 440 ms was present in 5% (3/61) of patients when Bazett correction was used and in 3% (2/61) in case of Hodges correction. The QTc value according to Bazett was significantly different from the QTc based on Hodges formula (median 410 ms, mean 405 ms vs. median 390 ms, mean 390 ms;  $p < 0.001$ ). On Holter monitoring, the median heart rate measured over 24 hours was 92/min (mean 93.3/min). Heart rate above +2 z-score was confirmed in 6.5% (4/61) of cases. Atrial and ventricular premature beats were detected in 48% (29/61) and 25% (15/61) of patients, respectively, with a higher incidence in monosomy 45,X in contrast to the other karyotype groups. No serious arrhythmias were identified.

In this study, the prevalence of congenital heart disease and ascending aorta dilatation was proved to correlate with the proportion of 45,X cell lineage. FISH analyses of

tissues from all three germ layers add no additional value in cardiovascular risk stratification compared with conventional karyotyping. Increased arrhythmogenic potential in patients with TS was not proved in this study.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Úvod

Turnerův syndrom (TS) představuje nejčastější chromozomální aberaci u žen, jeho podstatou je absence nebo strukturální abnormalita X chromozomu. Vyskytuje se s četností 50:100 000 živě narozených novorozenců ženského pohlaví ročně (*Stochholm et al., 2006*). Průměrný věk v době stanovení diagnózy je 15. rok života (*Gravholt et al., 2019*).

Charakteristická triáda TS se skládá z růstové retardace, gonadální dysgeneze vedoucí k infertilitě. Klinicky zásadní je u pacientek s TS významné zkrácení očekávané délky života až o 13 let na vrub vrozených srdečních vad (VSV) a získaných kardiovaskulárních (KVS) onemocnění (*Mortensen et al., 2012*).

## 1.2 Genetická podstata a fenotypické projevy Turnerova syndromu

Ve 40–50 % případů je genetickým podkladem TS kompletní absence jednoho z X chromozomů (monozomie 45,X). Ke ztrátě jednoho z pohlavních chromozomů dochází během meiotického nebo mitotického (postzygotického) dělení. U 15–25 % pacientek se jedná o mozaiky 45,X/46,XX s různým podílem linie 45,X ve tkáních. Celkem 20 % pacientek s TS je nositelkami strukturálních abnormalit, které vznikají v důsledku chromozomálních zlomů během meiotického dělení. Mezi nejčastěji zastoupené strukturální abnormality patří izochromozom X z dlouhých ramének 46,X,i(Xq), delece krátkého nebo dlouhého raménka X chromozomu 46,X,del(Xp), respektive 46,X,del(Xq) a ring chromozom 46,X,r(X). U desetin pacientek s TS se v karyotypu nachází Y chromozom nebo jeho část a ve 3 % se jedná o mozaiku 45,X/46,XY (*Gravholt et al., 2019*).

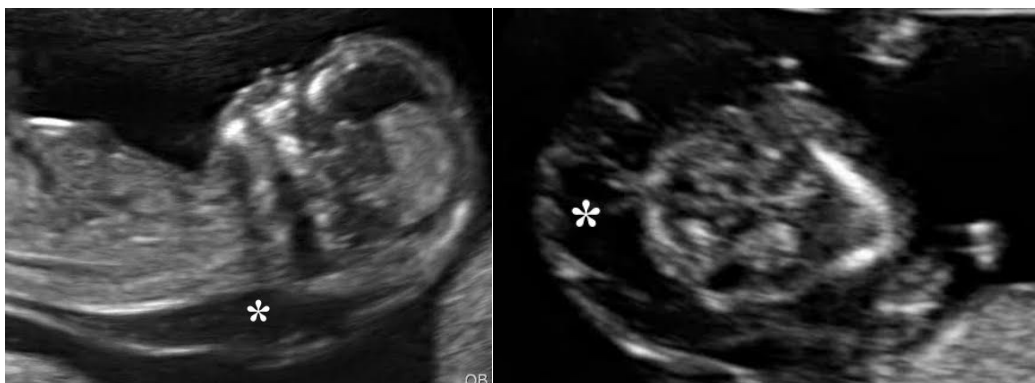
Předpokládá se, že ačkoliv je u poloviny případů TS při cytogenetickém vyšetření zjištěna monozomie chromozomu X (45,X), ve skutečnosti se jedná o skryté mozaiky. Podle starších studií z 80. a 90. let 20. století je čistá monozomie (45,X) neslučitelná s postnatálním životem a 99 % plodů s tímto karyotypem je spontánně potraceno před 28. týdnem gravidity (*Fernández et al., 1996; Hassold et al., 1986*). Tuto hypotézu potvrzují výsledky z Dánska (*Danish Cytogenetic Central Registr*) dokládající nárůst

prevalence mozaikových forem karyotypu postnatálně ve srovnání s prenatalními nálezy (Mortensen et al., 2012). Monozomie 45,X je zachycena u 10 % všech potracených plodů v první trimestru gravidity a u 1 % mrtvorozených (Hook et al., 1983; Held et al., 1992). Prostřednictvím moderních molekulárně-genetických metod, např. fluorescenční in-situ hybridizace (FISH), pak mohou být diagnostikovány i pacientky s nízkoprocentními mozaikami, jejichž často jediným klinickým projevem je neplodnost (Klásková et al., 2015).

Důsledkem numerické nebo strukturální abnormality X chromozomu je absence určitých genů, které jsou důležité pro fyziologický vývoj jedince. Vzhledem k tomu, že i u ženy s normálním karyotypem (46,XX) dochází k inaktivaci jednoho z X chromozomů ve formě Baarova tělíška (tzv. proces lyonizace), dalo by se předpokládat, že absence jednoho z X chromozomů u TS nebude mít nepříznivý dopad na vývoj ženského organismu. Ovšem i inaktivovaný X chromozom zůstává v tzv. pseudoautozomální oblasti (PAR) aktivní. Geny v těchto úsecích (PAR 1 na krátkém raménku a PAR 2 na dlouhém raménku) jsou nadále transkribovány a chovají se jako geny na autozomech. Ztráta jedné z jejich alel vede k patologickým projevům. Tyto geny zaujímají na krátkém raménku 30 % a na dlouhém raménku 3 % pseudoautozomální oblasti. Mezi nejvýznamnější geny pseudoautozomální oblasti na krátkém raménku řadíme Short stature **HO**meobo**X** (*SHOX*) gen, který zodpovídá za vývoj lidského skeletu, především za růst dlouhých kostí. Absence jedné jeho alely vede k asymetrické růstové retardaci a patognomickým kostním deformitám (např. Madelungova deformita kostí předloktí, krátké metakarpy, atypicky utvářené kosti středního ucha apod.) Dalším diskutovaným genem této oblasti je *lymfogenní gen*, jehož absence zřejmě způsobuje atypické utváření lymfatického systému spojené s městnáním lymfy, od kterého se odvíjí řada typických klinických projevů TS. Předpokládaný lokus pro tento genu je v pseudoautozomální oblasti na krátkém raménku chromozomu X – Xp11.4 (Boucher et al., 2001).



Obrázek 1: Hydrops plodu (označeno hvězdičkou): a) edém v oblasti šíje; b) edém v oblasti celého záhlaví



(Copyright FN Olomouc)

Dalším mechanismem ovlivňujícím výsledný fenotyp TS by mohl být genomický imprinting, u kterého se předpokládá, že se klinické projevy mohou lišit v závislosti na přítomnosti intaktního chromozomu X maternálního nebo paternálního původu. V případě monozomie 45,X chybí paternální X chromozom v 60–80 % případů, v případě mozaicismu a izochromozomu je podíl ztráty maternálního versus paternálního X chromozomu zhruba stejný (Mortensen *et al.*, 2012). Podle některých publikací se dá předpokládat, že zachování maternálního X chromozomu je spojeno s vyšším výskytem KVS onemocnění, ovlivňuje nepříznivě složení tělesného tuku, lipidové spektrum a také neuropsychologický status (Mortensen *et al.*, 2012; Chu *et al.*, 1994). Recentní studie čítající 50 pacientek s TS, využívající k selekci pacientek s 45,X monozomií a minoritní mozaikou (do 10 % 46,XX linie) metodu FISH, neprokázala vliv paternálního X chromozomu na redukci výskytu bikuspidální aortální chlopně (BAV), koarktace aorty (COA), lymfedémů, kožních duplikatur podél krku, výskytu autoimunitních onemocnění nebo vývojových vad ledvin (Vrtěl *et al.*, 2022).

Variabilita genetické výbavy pacientek s TS, v podobě původu X chromozomu, míry mozaicismu či mutací X chromozomu, se promítá do klinických projevů. Vyšší výskyt VSV je popisován u pacientek TS s monozomií 45,X (Gravholt *et al.*, 1998). U mozaiky 45,X/46,XX se riziko VSV zvyšuje s počtem 45,X linií (El-Mansoury *et al.*, 2007). Karyotypy se strukturálními aberacemi X chromozomu jsou spojovány se získanými KVS onemocněními (Gravholt *et al.*, 1998; Mazzanti *et al.*, 1998; Ho *et al.*, 2004). Izochromozom v genetické výbavě pacientek s TS zvyšuje riziko rozvoje autoimunitních onemocnění (např. diabetes mellitus 1. typu) (Schoemaker *et al.*, 2008; Elsheik *et al.*, 2001).

Mezi klasické fenotypické projevy TS patří nízký vzrůst se skeletálními abnormalitami (cubiti valgi, genua vara, Madelungova deformita předloktí, zkrácení metakarpálních kůstek nebo anomálie zvukových kústek a zevního zvukovodu), gonadální dysgeneze vedoucí u většiny dívek k absenci sekundárních pohlavních znaků, primární amenoree a k infertilitě. Poruchy vývoje lymfatického systému vedou k řadě fenotypických rysů TS, jako jsou v novorozeneckém věku lymfedémy na dorzech rukou a nohou, štítovitý hrudník, nízká vlasová hranice, kožní duplikatury podél krku (tzv. pterygia colli). Na podkladě poruchy lymfatické drenáže vznikají podle teorie Clarka z roku 1984 i vrozené srdeční vady. Mechanismem by měl být pozdní vývoj nebo zcela chybějící drenáž mezi ductus thoracicus a jugulárními a podklíčkovými žilami (*Clark et al., 1984*). Ovlivněn je u TS i neurokognitivní vývoj, ženy a dívky s TS mohou mít potíže s prostorovou představivostí, krátkodobou pamětí a koncentrací. TS není spojován s mentální retardací vyjma pacientek s ring chromozomem.

Třetina pacientek s TS je na základě lymfedémů, krčních duplikatur, nízké vlasové linie či nálezu VSV diagnostikována časně, již v novorozeneckém věku. Zhruba u 35 % pacientek je diagnóza TS stanovena v dětském věku na základě růstové retardace pod 10. percentil pro daný věk. Zbytek pacientek je diagnostikován v pozdějším věku absencí sekundárních pohlavních znaků a amenoreou. U menší části pacientek s genetickou výbavou v podobě minoritní mozaiky 45,X/46,XX či delece dlouhého raménka X chromozomu je hlavním klinickým projevem infertilita (*Mortensen et al., 2012*).

Tabulka 1: Klinické projevy Turnerova syndromu a jejich četnost. Upraveno podle Gravholt et al., 2019

	Výskyt vyjádřený v %
<b>Endokrinopatie</b>	
• růstové selhání	95–100
• hypergonadotropní hypogonadismus	90–95
• glukózová intolerance	15–50
• diabetes mellitus 1. typu	nelze
• diabetes mellitus 2. typu	10
• thyreoidita a hypothyreóza	15–30
• tělesné proporce mužského typu	nelze
<b>Gastrointestinální a jaterní projevy a choroby</b>	
• elevace jaterních enzymů	50–80
• celiakie	8
• nespecifické střevní záněty	2–3
<b>Oční změny</b>	
• epikantus	20
• strabismus	15
• ptóza	10
• blízko posazené oči	20
<b>Změny v oblasti dutiny ústní</b>	
• mikrogнатie	60
• gotické patro	35
• abnormální vývoj zubů	nelze
<b>Změny v oblasti krční krajiny</b>	
• nízká vlasová linie	40
• široký a krátký krk	40
• pterygium colli	40
<b>Změny v oblasti hrudníku</b>	
• štítovitý hrudník	30
• vpáčené bradavky	5
<b>Změny na kůži, nehtech a vlasech</b>	
• lymfedémy rukou a nohou	25
• vícečetné pigmentové névy	25
• hypoplazie/dystrofie nehtů	10
• vitiligo	5
• alopecie	5

	Výskyt vyjádřený v %
<b>Změny na skeletu</b>	
• opožděný kostní věk	85
• snížená kostní denzita	50–80
• cubiti valgi	50
• krátký IV. metakarp	35
• genua valga	35
• vrozená luxace kyčelního kloubu	20
• skolióza	10
• Madelungova deformita	5
<b>Kardiovaskulární systém</b>	
• bikuspidální aortální chlopeň	14–34
• koarktace aorty	7–14
• dilatace aorty	3–42
• hypertenze	50
<b>Renální abnormality</b>	
• podkovovitá ledvina	10
• zdvojení pánviček, močovodů nebo renálních cév	15
• aplazie ledviny	3
<b>Neurokognitivní a psychosociální změny</b>	
• emoční nevyzrálost	40
• specifická porucha učení	40
• problémy s chováním	25

### 1.3 Vrozené srdeční vady

Vrozené srdeční vady postihují 22–70 % pacientek s TS a na celkové mortalitě se podílejí 8 % (*Mortensen et al., 2012; Schoemaker et al., 2008*). Typicky se jedná u TS o postižení levostranných srdečních oddílů, jejichž klinická manifestace je velmi variabilní, od asymptomatických, jako je bikuspidální aortální chlopeň bez funkčního dopadu až po život ohrožující, a to již v novorozeneckém věku, kam řadíme syndrom hypoplastického levého srdce, kritickou aortální valvární stenózu či koarktaci aorty (*Mortensen et al., 2012*). Kromě postižení levostranných srdečních oddílů se u TS s vyšší četností nacházejí anomálie systémových a plicních žil v podobě perzistující levostranné horní duté žíly (LSVC, 13 % pacientek) či parciálního anomálního návratu plicních žil (PAPVD, 13–25 % pacientek). Již samotný prenatální nález LSVC by měl vést k úvaze směrem k diagnóze TS. Postnatálně tyto vady začaly být popisovány ve zvýšené míře díky zařazení magnetické rezonance srdce a aorty (MRI)

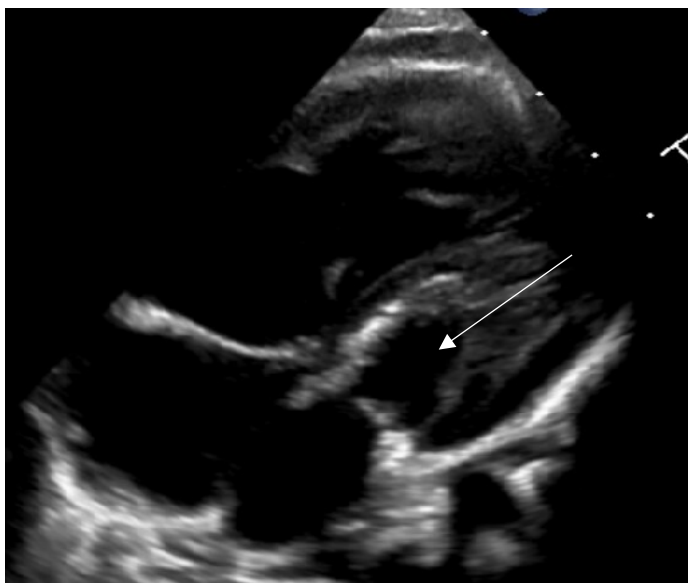
do diagnostického algoritmu u TS (*Mortensen et al., 2012; Mortensen et al., 2018*). Podobně je tomu také u nálezu elongace transverzálního aortálního oblouku (ETA – elongated transverse arch of the aorta) se sifonovitým prohnutím oblouku v místě aortálního istmu (tzv. kinking), který je považován za vrozenou anomálii aorty, kterou má téměř polovina pacientek s TS (*Ho et al., 2004*).

Vysokou prevalenci VSV u TS může vysvětlovat Clarkova teorie abnormálně utvářeného lymfatického systému (*Clark et al., 1984*). V případě BAV a dilatace ascendentní aorty se uvažuje o možném důsledku haploinsuficience genu *TIMP1* (kódující inhibitor matrixových metaloproteináz) a zároveň přítomnosti rizikových alel obdobného genu *TIMP3* na 22. chromozomu (*Corbitt et al., 2018*).

Tabulka 2: Srovnání četností výskytu vrozených srdečních vad v populaci Turnerova syndromu oproti obecné populaci. Upraveno podle Huang et al., 2021

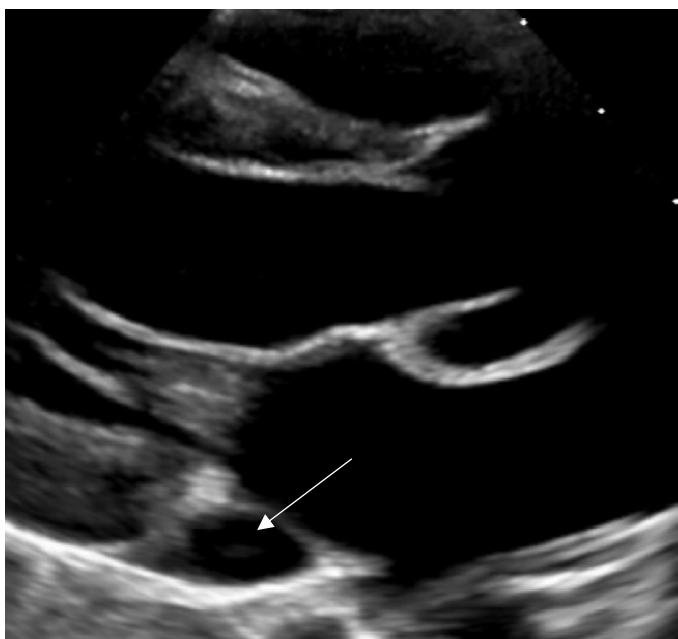
<b>Typ vrozené srdeční vady</b>	<b>Prevalence u Turnerova syndromu v %</b>	<b>Prevalence v obecné populaci v %</b>
<b>Bikuspidální aortální chlopeč</b>	15–30	1–2
<b>Koarktace aorty</b>	7–18	0.04
<b>Defekt síňového septa</b>	1–2	0,1–0,2
<b>Defekt komorového septa</b>	1–4	0,2–0,6
<b>Parciální anomální návrat plicních žil</b>	13–15	0,4–0,7
<b>Perzistující levostranná horní dutá žíla</b>	8–13	0,3–0,5

Obrázek 2: Syndrom hypoplastického levého srdce ze čtyřdutinové projekce, šipkou označena hypoplastická levé komora



*(Copyright FN Olomouc)*

Obrázek 3: Dilatovaný sinus coronarius vústěním levostranné horní duté žíly z dlouhé parasternální projekce (označeno šipkou)



*(Copyright FN Olomouc)*

Obrázek 4: Elongace transverzálního aortálního oblouku – 3D rekonstrukce z vyšetření magnetickou rezonancí



*(Copyright FN Olomouc)*

### 1.3.1 Bikuspidální aortální chlopeň

Bikuspidální aortální chlopeň je nejčastěji se vyskytující VSV u nositelů TS s prevalencí 15–30 %, ve srovnání s 1–2 % v běžné populaci (*Mortensen et al., 2012*). Rozlišujeme dva typy BAV, anatomicky dvojcípou, kdy jsou vytvořeny pouze dva cípy s různě srostlými komisurami, a funkčně dvojcípou, která je založením trojcípa, ale došlo k fúzi jedné komisury, nejčastěji mezi pravým a nekoronárním nebo mezi

pravým a levým cípem (*Chaloupecký et al., 2006*). Tento typ je pro pacientky s TS nejběžnější (82–95 %) (*Mortensen et al., 2018*).

BAV je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro rozvoj dilatace, případně disekce, ascendentní aorty. Její přítomnost byla prokázána u 27 % pacientek TS, které následně prodělaly disekci aorty (*Carlson et al., 2007*). Další ze studií dokladuje její výskyt v případech disekce aorty dokonce až v 70 % (*Carlson et al., 2012*).

Bikuspidální morfologie aortální chlopně kromě rizika pro disekci aorty predisponuje k předčasné degeneraci v podobě kalcifikací, které mohou jednak vést ke stenotizaci chlopně, případně k narušení koaptace s následnou regurgitací, která pak navyšuje tepový objem a může dále přispívat k rozvoji dilatace ascendentní aorty. Funkčnost BAV se zhoršuje úměrně věku, stenóza se vyskytuje u 4–16 % a nedomykavost u 6–45 % žen s TS ve srovnání s běžnou populací, kde je výskyt 6 %, respektive 11 % (*Mortensen et al., 2012*). BAV ohrožuje pacientky s TS i vyšším rizikem infekční endokarditidy.

Vzhledem k možnému klinickému dopadu BAV na KVS riziko je přesné určení morfologie aortální chlopně u pacientek s TS stěžejní. Zlatým standardem k diagnostice je transtorakální echokardiografie, jejíž výtěžnost je ale často nepříznivě ovlivněna neoptimálním akustickým oknem pacientek s TS daným např. štítovitým hrudníkem. Významně vzrostla prevalence BAV u pacientek s TS po zařazení MRI srdce a velkých cév do kardiologických diagnostických algoritmů (*Gravholt et al., 2019*).



Obrázek 5: Anatomicky bikuspidální aortální chlopeň z krátké parasternální projekce (označeno šipkou)



(Copyright FN Olomouc)

### 1.3.2 Koarktace aorty a jiné anomálie aortálního oblouku

Koarktací aorty je v užším slova smyslu nazývána lokální lišta vyklenující se ze zadní a laterální stěny aorty proti ústí tepenné dučeje. Podle vztahu k vyústění dučeje můžeme rozlišovat typ koarktace na preduktální, juxtaduktální a postduktální (*Chaloupecký et al., 2006*).

V běžné populaci je výskyt COA více vázán k mužskému pohlaví (2–5:1) a patří mezi jednu z nejčastěji se vyskytujících VSV s incidencí 36 na 100 000 živě narozených ročně (*Chaloupecký et al., 2006*). Výskyt COA je u pacientek s TS asi 400násobně vyšší oproti její frekvenci v běžné populaci (*Grech et al., 1999*). Asociace mezi TS a COA je obecně velmi dobře známá, recentně byly publikovány práce, které hodnotily vztah reciproční, a to prevalenci TS u dívek s COA. V jedné ze studií byla prevalence stanovena na 5,3 % a ve druhé studii na 12,6 % (*Wong et al., 2014; Eckhauser et al., 2015*). Tyto výsledky vyvolaly diskusi o tom, zda by nemělo být provedeno genetické vyšetření u všech pacientek s COA s cílem vyloučit TS jako její příčinu. Autoři výše zmíněných prací považují tento postup za opodstatněný vzhledem k tomu, že po TS

pátráme i v případech malého vzrůstu, kde je prevalence TS jako příčiny růstové retardace pouze 2–4 % oproti téměř 13 % v případě COA (*Cicquel et al., 1998; Grote et al., 2008*).

Klinická manifestace COA je variabilní, závislá na hemodynamické významnosti vady. Kritická koarktace v novorozeneckém věku se projeví po uzávěru tepenné dučeje těžkým oběhovým selháním s hypoxémií a metabolickou acidózou. U části pacientů se projeví koarktace až v kojeneckém věku neprospíváním, tachypnoíí a k srdečnímu selhání dochází postupně. U dětí a dospívajících s hemodynamicky středně a méně významnou koarktací patří mezi klinické projevy bolesti hlavy při sekundární hypertenzi, slabosti a klaudikace dolních končetin. V případě klinického podezření na diagnózu COA je nutné měřit krevní tlak (TK) na obou horních končetinách ve srovnání s dolní končetinou k určení tlakového gradientu. Výše zmíněnou různorodou manifestaci dokládá i soubor pacientek terciárního centra Dětské kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, ve kterém jsou zastoupeny všechny věkové skupiny pacientek s TS a COA projevující se jako kritická srdeční vada v novorozeneckém věku až po náhodný nález v rámci MRI srdce a velkých cév u dospělé ženy s TS (*Kaprálová et al., 2018*).

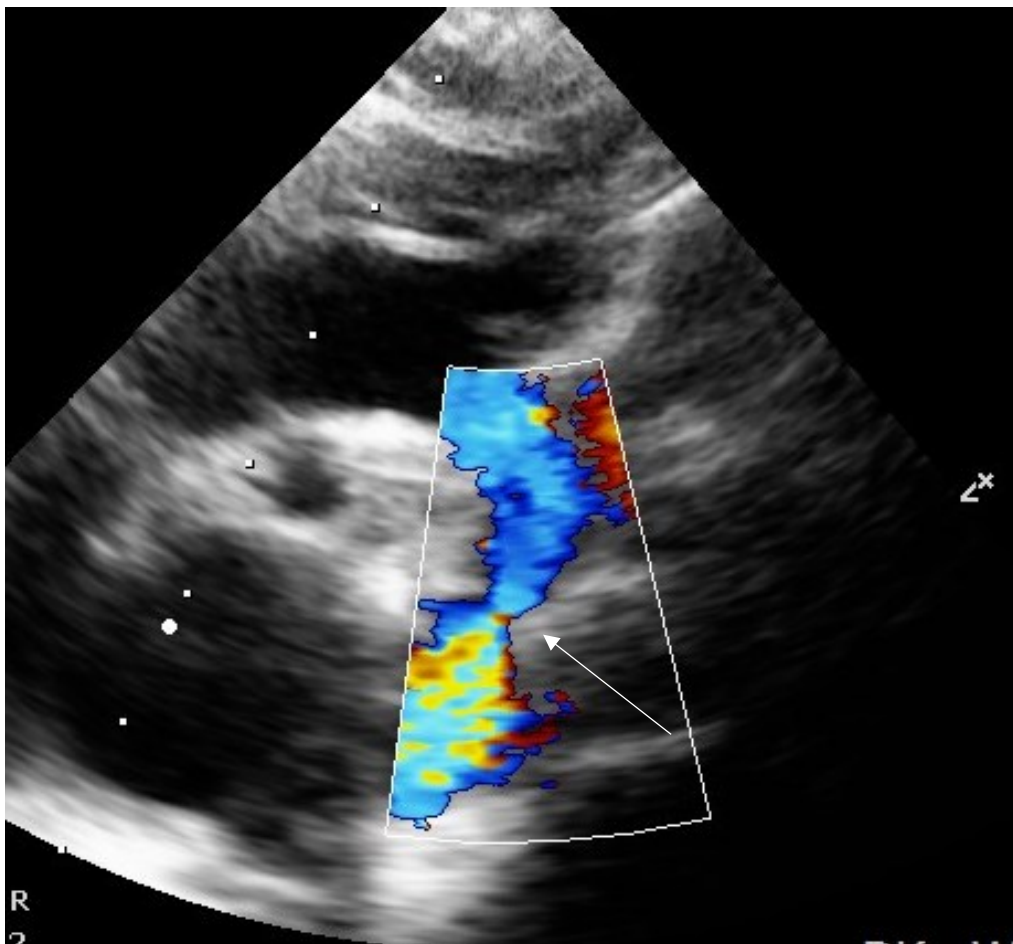
Základní zobrazovací modalitou je echokardiografie. V břišní aortě při dopplerovském vyšetření můžeme zaznamenat patologicky nízkou pulzatilitu. Zásadní je ale zobrazení celého aortálního oblouku včetně isthmu (ve 2D zobrazení bývá typicky patrná koarktační lišta). Pilovitý tok je charakteristickým znakem COA při použití kontinuálního dopplerovského vyšetření (*Chaloupecký et al., 2006*). Při echokardiografickém vyšetření nesmí být opomenuto i zhodnocení funkce levé komory. V případě neoptimálního akustického okna je s výhodou využívána opět MRI srdce a velkých cév.

Typ intervence se v případě COA odvíjí od řady proměnných, jednou z nich je její významnost. Kritická koarktace aorty je řešena chirurgickou resekci s end to end anastomózou urgentně, stejný operační postup je volen i u méně významných koarktací elektivně. V případě nepříznivých anatomických poměrů v oblasti aortálního oblouku může být proveden extra-anatomický bypass (cévní protéza mezi ascendentní a descendentní aortou) (*Chaloupecký et al., 2006*). Diskutovanou a na některých pracovištích využívanou metodou je intervence katetrizační v podobě balónkové angioplastiky nebo implantace stentu. Obecným rizikem těchto metod je rekoarktace

a vznik aneuryzmat. Tato rizika jsou u pacientek s TS zvýšená vzhledem k difuzní aortopatii (Lin et al., 1986). Jedna z pracovních skupin publikovala výsledky po implantaci stentu u šesti pacientek s nativní COA a u čtyř pacientek po předchozí balónkové angioplastice. Efekt intervence byl srovnatelný s chirurgickou metodou a během 30měsíčního sledování nedošlo ani u jedné z pacientek k rekoarktaci, pouze u dvou pacientek vzniklo aneuryzma (Zanjani et al., 2010).

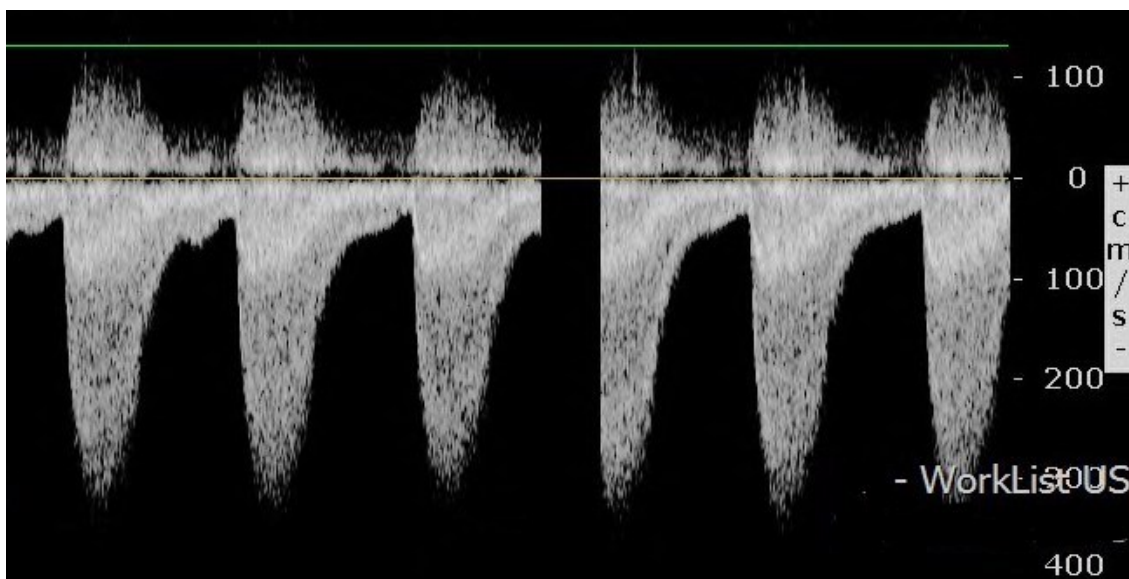
COA patří mezi rizikové faktory pro další KVS rizika TS, jako je aortální disekce, její přítomnost byla popsána u 89 % pacientek s disekcí aorty (Gravholt et al., 2006; Sybert et al., 1998). COA i jiné abnormality aortálního oblouku, jako je jeho elongace se sifonovitým prohnutím v místě isthmu, mohou vést k hypertenzi zřejmě na podkladě narušení funkce baroreceptorů nebo narušení kontinuity krevního toku (De Groot et al., 2015).

Obrázek 6: Turbulentní proudění v místě koarktační lišty v barevném dopplerovském zobrazení (označeno šipkou)



(Copyright FN Olomouc)

Obrázek 7: Typický pilovitý tok v místě koarktace aorty při kontinuálním dopplerovském měření



(Copyright FN Olomouc)

#### 1.4 Získaná kardiovaskulární onemocnění

Mezi nejčastější získaná kardiovaskulární onemocnění řadíme aortální dilataci (AoDil) – disekci, ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a cévní mozkovou příhodu (CMP). Dívky a ženy s TS jsou vystaveny až dvakrát vyššímu riziku vzniku ICHS ve srovnání s běžnou populací a jsou ohroženy až trojnásobně vyšší mortalitou na podkladě ICHS a CMP (Gravholt *et al.*, 2004; Bondy *et al.*, 2008). Disekce aorty je u nich dvacetinásobně až stonásobně častější než u běžné populace a ve většině případů má fatální následky (Gravholt *et al.*, 2006; Matura *et al.*, 2007).

Ke vzniku získaných KVS onemocnění přispívá řada běžných rizikových faktorů, které se uplatňují i u zdravé populace. Patří k nim hypertenze, poruchy glukózového metabolismu včetně diabetu mellitu 2. typu, dyslipidémie a obezita nebo nadváha. Striktní dělení na získaná a vrozená KVS onemocnění není u TS jednoduché. Řada rizikových faktorů je zastoupena v populaci pacientek s TS ve vyšší míře než u populace s normálním karyotypem. Jedním z důvodů vyššího výskytu by mohla být genetická, tedy vrozená, dispozice, která se manifestuje v průběhu života.

Získaná KVS onemocnění u TS významně navyšují celkovou morbiditu a mortalitu pacientek, na mortalitě se podílí 41 % (Schoemaker *et al.*, 2008). Jejich výskyt je posunut oproti běžné populaci do mladších věkových kategorií. Se zvýšeným

rizikem disekce aorty se můžeme u TS setkat již v druhé věkové dekádě, zvýšená incidence cévní mozkové příhody je zaznamenána od třetího decenia a infarkt myokardu se objevuje již kolem padesátého roku věku (*Mortensen et al., 2004*).

### 1.4.1 Dilatace vzestupné aorty

Dilatace vzestupné (ascendentní) aorty je jedním z rizikových faktorů pro disekci aorty, u dívek s TS se může objevit již od šestého roku věku a postihuje asi 20–30 % z nich (*Chalard et al., 2005*). Aortální dilatace má u žen s TS progresivní charakter a je urychlena v případě současně se vyskytující bikuspidální aortální chlopně (*Mortensen et al., 2011*). Diagnostika AoDil transthorakální echokardiografií není vzhledem k častým abnormalitám hrudníku u pacientek s TS jednoduchá. Zlatým standardem v diagnostice AoDil a morfologie aortální chlopně se v dnešní době stala MRI srdce a velkých cév. Pro hodnocení AoDil u TS užíváme indexovaného aortálního rozměru (ASI – aortic size index), což je průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztažený k tělesnému povrchu. U dívek s TS do 15 let se rozměr ascendentní aorty vyjadřuje v Turnerově specifickém z score (TSZ) (*Quezada et al., 2015*). U žen s TS nad 15 let věku se využívá hodnot absolutních, za 95. percentil se považuje hodnota 2,0 cm/m<sup>2</sup> a za 99. percentil 2,5 cm/m<sup>2</sup> (*Matura et al., 2007*). U dívek s TS by měla být provedena MRI srdce a aorty ve věku, kdy již není nutná k vyšetření sedace. Součástí doporučených postupů péče o pacientky s Turnerovým syndromem z roku 2016 je i sledování na základě rozměrů ascendentní aorty – viz Schéma 1,2.

V případě kombinace AoDil a hypertenze jsou lékovou skupinou první volby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I). U pacientů s Marfanovým syndromem významně zpomalují progresi AoDil, zřejmě ovlivněním metabolismu transformačního růstového faktoru beta (TGF beta) (*Brooke et al., 2008*). Vyšší produkce TGF beta byla prokázána i u pacientů s bikuspidální aortální chlopní, u pacientek s TS zatím studie chybí (*Forte et al., 2013*).

Schéma 1: Sledování dívek a žen na základě rozměrů vzestupné aorty a absence rizikových faktorů (BAV, COA, hypertenze). Upraveno podle Mortensen et al., 2018

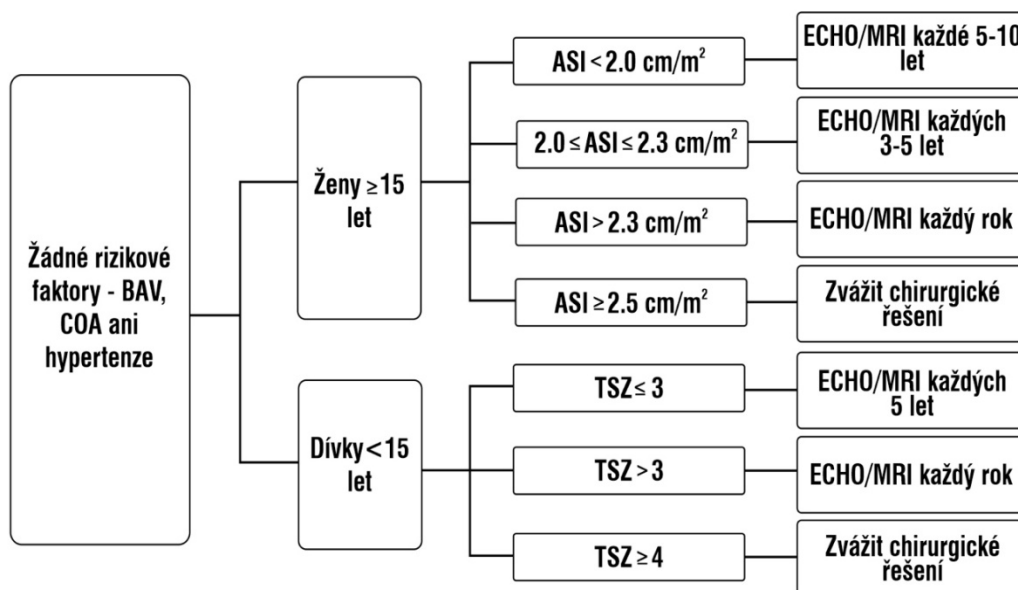
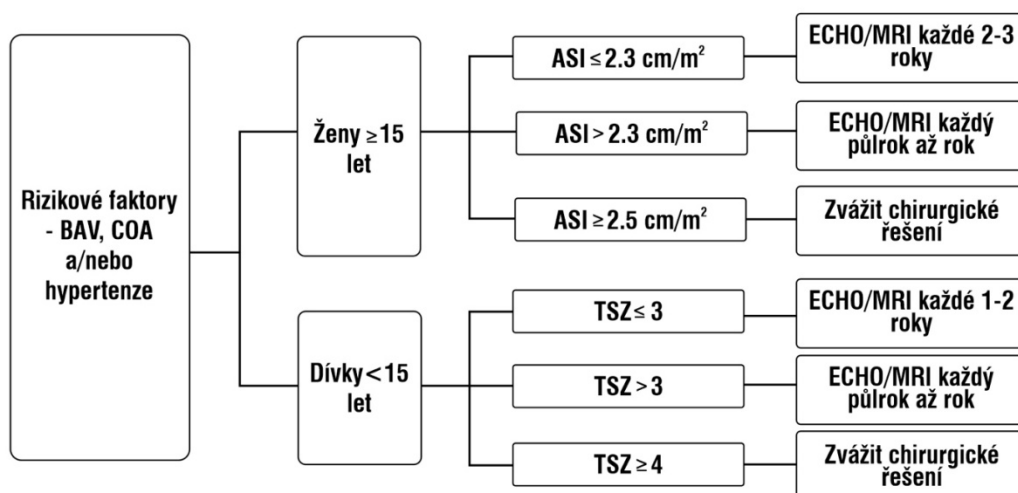


Schéma 2: Sledování dívek a žen na základě rozměrů vzestupné aorty a přítomnosti rizikových faktorů (BAV, COA, hypertenze). Upraveno podle Mortensen et al., 2018



## 1.4.2 Disekce aorty

Aortální disekce je závažnou a často fatální komplikací TS s incidencí 618:100 000 pacientek ročně, respektive recentní incidence je stanovena na 164:100 000 pacientek ročně (Matura et al., 2007; Meccanici et al., 2022). Tento pokles ve výskytu je v meta-analýze vysvětlen zahrnutím fenotypicky závažnějších

forem TS ve starších studiích. Na celkové mortalitě se disekce aorty podílí osmi procenty (*Swerrtdlow et al., 2001*). Nejčastěji se jedná o disekci typu Stanford A začínající v oblasti vzestupné aorty, 10 % případů jde na vrub Stanford typ B postihující descendentní aortu (*Mortensen et al., 2018*).

Známa je řada faktorů, které jsou s disekcí hrudní aorty u TS spjaty, za velmi významný a jediný ovlivnitelný rizikový faktor je považována hypertenze (*Carlson et al., 2007*). Mezi další rizikové faktory, které ovlivnit nelze, řadíme VSV, zejména BAV, jejíž přítomnost byla prokázána až u 95 % případů aortálních disekcí, u 89 % pacientek s disekcí byla popsána COA (*Carlson et al., 2012; Sybert et al., 1998*). Na rozdíl od COA není ETA jednoznačně považována za rizikový faktor pro disekci, což se při její vysoké prevalenci v populaci TS jeví jako jednoznačně pozitivní fakt (*Meccanici et al., 2022; Mortensen et al., 2013*). Vyšší výskyt disekce je přisuzován také pacientkám s monozomií 45,X (*Mortensen et al., 2018*). U 10–25 % pacientek s disekcí nebyl prokázán žádný výše zmíněný rizikový faktor (*Bondy et al., 2008; Carlson et al., 2007*). Diskutuje se proto o vaskulopatii vázané k TS, která by ke vzniku disekce mohla sama o sobě vést. K tomu přispívá také fakt, že kromě aorty jsou u TS dokumentovány dilatace i jiných velkých arterií (brachiální nebo karotické tepny) (*Ostberg et al., 2005*).

Riziko vzniku aortální disekce významně narůstá u žen s TS v případě gravidity. Spontánně sice otěhotní pouze dvě procenta, ale díky současným metodám asistované reprodukce prostřednictvím darovaného oocyty se možnost otěhotnět otevírá daleko většímu počtu žen s TS (*Hovatta et al., 1999*). Jedna z největších meta-analýz čítající soubor 85 pacientek s TS a potvrzenou disekcí aorty zahrnuje sedm gravidních žen, přičemž pouze jedna z nich tuto život ohrožující příhodu přežila (*Carlson et al., 2007*). Mateřská mortalita u TS v důsledku aortální disekce je odhadována na 2 % (*Chevalier et al., 2011*). Polovina případů aortální disekce se odehraje ve třetím trimestru gravidity nebo v průběhu porodu vlivem zvýšeného srdečního výdeje (*Karnis et al., 2003*). U těhotných žen s TS je pro vznik aortální disekce stejně jako mimo graviditu velmi významným rizikovým faktorem hypertenze. Ženy s TS by měly být před plánovanou graviditou vyšetřeny kompletně kardiologem včetně monitorace TK prostřednictvím 24-hodinové monitorace krevního tlaku (ABPM). V případě potvrzení hypertenze je doplněno ultrasonografické vyšetření ledvin a renálních arterií k vyloučení renovaskulární formy hypertenze. V případě, že není hypertenze ani při adekvátní

terapii pod kontrolou, je gravidita kontraindikována (Cabanes et al., 2010). K terapii hypertenze během gravidity žen s TS jsou doporučeny léky ze skupiny beta-blokátorů, efekt terapie je nutné opakovaně hodnotit prostřednictvím ABPM. Podle Francouzské gynekologicko porodnické společnosti je ke zvážení využití beta-blokátorů dokonce i v případě, že se u gravidní ženy s TS hypertenze neprokáže (Cabanes et al., 2010).

Dle doporučených postupů *International Turner Syndrome Consensus Group* z roku 2016 připadá elektivní kardiochirurgický výkon na aortě v případě, že došlo k nárůstu rozměru aorty o více než 1 TSZ nebo o 0,5 cm v absolutní hodnotě za dobu jednoho roku. V případě přidružených rizikových faktorů pro disekci (BAV, COA, hypertenze) je elektivní operace doporučena v případě, že u dívek a žen  $\geq 16$  let věku je hodnota ASI  $\geq 2,5$  cm/m<sup>2</sup>. Pokud nejsou přidruženy rizikové faktory, je kardiochirurgická intervence ke zvážení. Ve skupině dívek s TS  $< 16$  let věku je ke zvážení operačního řešení rozměr aorty s TSZ  $\geq 4$  nezávisle na přítomnosti rizikových faktorů (Gravholt et al., 2017).

### **Hypertenze jako jediný ovlivnitelný rizikový faktor disekce aorty**

Arteriální hypertenze je u pacientek s TS významným rizikovým faktorem pro vznik ICHS, CMP i pro disekci aorty. Většina studií zabývajících se TK u pacientek s TS potvrdila vyšší výskyt hypertenze ve srovnání s běžnou populací (De Groot et al., 2015). Velká část pacientek ale diagnóze hypertenze uniká a pouze 4–22 % pacientek je adekvátně léčeno (Lopez et al., 2008; Landin-Wilhelmsen et al., 2001).

Prevalence hypertenze je u dospělých žen s TS udávána v rozmezí 13–58 %, toto velké rozpětí zřejmě plyne z různých kritérií pro definici hypertenze (De Groot et al., 2015). Rozdíly v prevalenci mohou vznikat i použitím různých metod měření, hodnoty TK ovlivňuje životní styl a rasa (De Groot et al., 2015). V dětské populaci TS je prevalence rovněž velmi široká od 0 % v Jižní Koreji, až po 40 % záchyt hypertenze v USA (Lopez et al., 2008; Lee et al., 2013). Tyto rozdíly nejsou dány rozdílnou definicí hypertenze, protože ve všech pediatrických studiích je užíváno percentilového vyjádření krevního tlaku ve vztahu k pohlaví, věku a výšce (De Groot et al., 2015). Rozdíly v prevalenci by mohly být vysvětleny vlivem rasy, odlišným životním stylem či variabilitou karyotypu v rámci TS. Recentní meta-analýza stanovila prevalenci hypertenze u 16 % dívek a dospívajících s TS (McCarisson et al., 2022).



I v běžné populaci je výskyt hypertenze ovlivněn rasou. Za rizikovou populaci je považována negroidní rasa, podle některých zdrojů je udávána až dvojnásobně vyšší prevalence hypertenze ve srovnání s rasou bílou. Sedavý způsob života s nadměrným přísunem energeticky bohatých potravin vedoucí k nadváze nebo obezitě rovněž přispívá ke zvýšenému riziku rozvoje hypertenze nejen ve vyspělých zemích. V indické studii zahrnující adolescenty byla prokázána zvyšující se prevalence hypertenze v souvislosti s narůstajícím body mass indexem (BMI) (*Sneider et al., 2003*). V neposlední řadě se diskutuje i o vlivu karyotypu na výskyt hypertenze. Bylo prokázáno, že pacientky se strukturální aberací X chromozomu nebo mozaicismem mají vyšší riziko získaných KVS onemocnění (*Gravholt et al., 1998*). Toto tvrzení podporuje i polská studie, ve které byla prokázána vyšší incidence hypertenze u pacientek s chromozomální mozaikou ve srovnání s monozomií 45,X (*Poprawski et al., 2009*). Naproti tomu existuje studie, která vztah mezi karyotypem a výskytem hypertenze neprokázala, ale výsledky studií jsou limitovány malým počtem pacientů (*Fudge et al., 2014*).

Patogenetické mechanismy primárního (esenciálního) typu hypertenze jsou pravděpodobně multifaktoriální, zatím nejsou stále kompletně objasněny. Uvažuje se o neadekvátní aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA osa), o zvýšeném oxidativním stresu, zánětu, narušení vazodilatačních mechanismů nebo zvýšené aktivitě sympatického nervového systému (*Nathwani et al., 2000; Gravholt et al., 2006; Zuckerman-Levin et al., 2006*). Na zvýšeném tonu sympatiku se podle některých autorů podílí nedostatek estrogenů při ovariální dysgenezi, estrogeny navíc plní za normálních okolností i roli antioxidantů (*Maric-Bilkan et al., 2014*). U poloviny pacientek s TS je v dospělosti prokázána zvýšená zánětlivá aktivita s elevací C-reaktivního proteinu, která může vést k endoteliální dysfunkci a v konečném důsledku přispívat ke vzniku arteriální hypertenze (*Gravholt et al., 2012; Ostberg et al., 2005*). Dalším možným mechanismem je funkční a strukturální narušení cévní stěny vedoucí k její snížené poddajnosti (*Baguet et al., 2005; Mortensen et al., 2009*).

Za příčiny sekundární formy hypertenze u TS jsou považovány VSV (především COA) nebo vrozené vady ledvin. Nově zvažovaným rizikovým faktorem pro hypertenzi je i abnormálně utvářený aortální oblouk (ETA), v jehož důsledku by mohlo dojít k narušení funkce baroreceptorů nebo k abnormálnímu proudění pulzní vlny v aortě (*De Groote et al., 2015*). Za sekundární typ arteriální hypertenze považujeme také vysoký

TK vlivem obstrukční spánkové apnoe (OSA), která je u pacientek s TS způsobena anatomicky úzkým prostorem v oblasti hltanu (*Eklund et al., 2012*).

Charakteristickým nálezem u pacientek s TS je absence fyziologického nočního poklesu TK (noční non-dipping), která je přítomna až u 57 % z nich (*Nathwani et al., 2000*). Noční non-dipping může být první známkou následného rozvoje arteriální hypertenze. Je prokázáno, že absence nočního poklesu TK je spojena s časnějším rozvojem aterosklerózy a že nezávisle na hodnotách TK během dne určuje míru budoucího rizika KVS příhody (*Vasunta et al., 2012; Staessen et al., 1999*). Jedinou možností, jak toto narušení diurnálního rytmu TK zachytit, je využití ABPM.

Diagnostické postupy u arteriální hypertenze byly dlouhou dobu u žen s TS nejednotné. Jeden z přístupů doporučoval pouze jednorázové měření TK, za hraniční hodnotu byl považován systolický tlak 140 mmHg u pacientek s trojcípou aortální chlopní, v případě chlopně bikuspidální byl za uspokojivou hodnotu považován systolický tlak pod 120 mmHg (*Conway et al., 2010*). Druhý přístup do diagnostického algoritmu zapojil 24hodinovou monitoraci krevního tlaku v případě, že jednorázově naměřená hodnota TK dosáhla 130/80 mmHg a více (*Turtle et al., 2013*).

De Groot a její kolektiv vytvořili na základě předchozích doporučení nové praktické postupy pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze u TS. Během měření TK by mělo být respektováno několik obecně platných zásad. První měření TK by mělo být provedeno na obou pažích, za referenční by se měla považovat paže, na které byl naměřen vyšší TK. Měření by mělo standardně proběhnout v klidu, alespoň dvakrát v odstupě několika minut a s adekvátní velikostí manžety. TK u dívek s TS vyjadřujeme percentily ve vztahu k věku, pohlaví a výšce (*De Groot et al., 2015*).

Jednorázové měření TK by mělo být provedeno u žen a dívek s TS alespoň jednou ročně. V případě, že pacientka nemá hodnoty TK při jednorázovém měření v pásmu hypertenze a zároveň nemá další rizikové faktory (VSV nebo AoDil), je doporučeno provést první ABPM v době předání pacientky z péče dětského kardiologa do rukou dospělého kardiologa (*De Groot et al., 2015*). Pokud má ale dívka s TS VSV nebo AoDil, je doporučeno zahájit pravidelné monitorování ABPM v desátém roce věku (*Wuhl et al., 2002*). Indikací k ABPM u dospělých žen s TS by měla být vždy hodnota TK při jednorázovém měření 130/80 mmHg a více (*De Groot et al., 2015*). ABPM by měla být opakována každých pět let z důvodu možného záchyty nočního non-

dippingu nebo noční formy hypertenze. U žen s VSV, těžkou hypertenzí s orgánovým postižením nebo dalšími KVS rizikovými faktory, by měla být frekvence opakování ABPM vyšší (*De Groot et al., 2015*). Pozitivní přínos zařazení ABPM do diagnostického algoritmu dokumentují výsledky recentní studie, ve které byl záchyt hypertenze užitím ABPM pětinásobný ve srovnání s jednorázovým měření TK (*Fudge et al., 2014*). Zároveň ABPM eliminuje fenomén hypertenze bílého pláště.

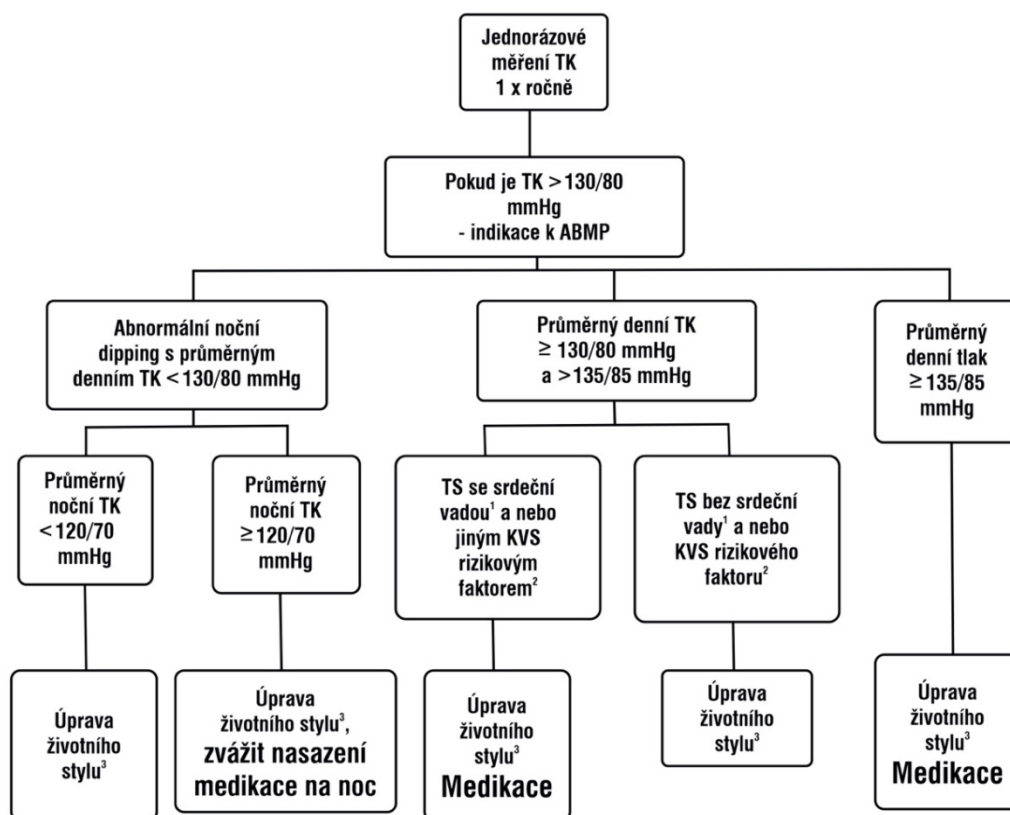
Součástí diagnostického procesu by mělo být pátrání po sekundárních příčinách hypertenze. Pomocí echokardiografie nebo MRI aorty je nutné vyloučit COA nebo ETA, laboratorními metodami a duplexní ultrasonografií odhalit renovaskulární nebo renoparenchymatózní typ hypertenze. Při klinickém podezření by měla být vyloučena dysfunkce štítné žlázy nebo OSA (*De Groot et al., 2015*).

U pacientek s těžkou hypertenzí (tj. nad 99. percentil) je doporučeno aktivně pátrat po orgánovém postižení. Mezi vyšetření by měla být zahrnuta echokardiografie posuzující hypertrofii levé komory, vyšetření očního pozadí k vyloučení retinopatie, posouzení renálních funkcí a duplexní ultrasonografické vyšetření karotických tepen (*De Groot et al., 2015*).

Terapeutický přístup k hypertenzi u nositelek TS se odvíjí od výsledků ABPM s ohledem na přítomnost VSV nebo dalších rizikových faktorů pro získání KVS onemocnění, léčba je založena nejen na farmakologické intervenci ale i na režimových opatřeních (*De Groot et al., 2015*) – viz Schéma 1. Dívkám s TK mezi 90. a 95. percentilem jsou doporučena režimová opatření (pravidelná pohybová aktivita, úprava jídelníčku, dostatek spánku), rozmezí 95. a 99. percentilu vyžaduje opakované kontroly TK, pokud je TK nad 99. percentilem měla by být zahájena léčba obdobnými lékovými skupinami jako u dospělých žen s TS (*De Groot et al., 2015*).

Léčba hypertenze u pacientek s TS je většinou zahajována beta-blokátory, očekává se obdobný pozitivní efekt této lékové skupiny na vývoj aortální dilatace jako u pacientů s Marfanovým syndromem (*De Groot et al., 2015*). Dalším benefitem beta-blokátorů je úprava tachykardie, která se u pacientek s TS vyskytuje na podkladě zvýšeného tonu sympatiku (*Gravholt et al., 2006*). V případě kontraindikací k nasazení beta-blokátorů se jako vhodná alternativa jeví ACE-I anebo sartany, které mohou zacílit na jeden ze zvažovaných patogenetických mechanismů hypertenze u TS, a to na zvýšenou aktivitu RAA osy (*De Groot et al., 2015*).

Schéma 3: Sledování krevního tlaku a léčba hypertenze u žen s TS. *Upraveno podle De Groot et al., 2015*



Srdeční vady<sup>1</sup>: bikuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty nebo dilatace ascendentní aorty nad 20 mm/m<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Kardiovaskulární rizikové faktory: diabetes mellitus, BMI nad 25, kouření, hyperlipidémie, renální insuficience a porucha funkce štítné žlázy

<sup>3</sup>Úprava životního stylu: omezení solení a alkoholu, racionální pestrá strava, redukce váhy na BMI pod 25, pravidelná fyzická aktivita

## 1.5 Proarytmogenní potenciál u Turnerova syndromu

Elektrofyzilogické (EKG) abnormality by měly být u dívek s TS ve srovnání s obecnou populací až dvakrát častější (Bondy et al., 2006; Noordman et al., 2021). Spektrum popsanych EKG abnormalit u TS sahá od klinicky nevýznamných změn až po závažné nálezy, jako je prodloužení QTc intervalu, který ohrožuje pacientky rozvojem maligní arytmie typu *torsades de pointes* a náhlým srdečním úmrtím (Bondy

*et al., 2006*). Zásadní otázky, zda je TS asociován se zvýšeným rizikem život ohrožujících poruch srdečního rytmu, nejsou dosud jasně zodpovězeny.

### 1.5.1 „Minor“ EKG změny

Mezi klinicky méně významnými EKG nálezy u pacientek s TS jsou v literatuře uváděny tzv. „minor“ EKG změny, kam je řazena vyšší tepová frekvence, deviace srdeční osy doprava (nad  $110^\circ$ ), krátký PR interval, inkompletní blok pravého Tawarova raménka anebo předčasné síňové či komorové stahy či střídání sinusového a síňového rytmu. Recentní studie autorky z roku 2021 v souboru 101 dívek s TS zhodnotila prevalenci těchto EKG nálezů shodnou s výskytem u zdravé, neatletické, populace (*Noordman et al., 2021*). Klinicky využitelnou EKG odchylkou by mohla být deviace srdeční osy doprava jako možný ukazatel zobrazovacími metodami dosud neodhalené srdeční vady, parciálního anomálního návratu plicních žil. Nicméně lze předpokládat, že pouze EKG změna v podobě deviace srdeční osy doprava bez korelátu při echokardiografickém vyšetření by znamenala, že vada je hemodynamicky nevýznamná, a proto neindikována k intervenci.

Obrázek 8: Střídání sinusového a síňového rytmu – wandering pacemaker na EKG Holterovské monitoraci, změna polarity P vln z negativních při síňovém rytmu na pozitivní při sinusovém rytmu



(Copyright FNOL)

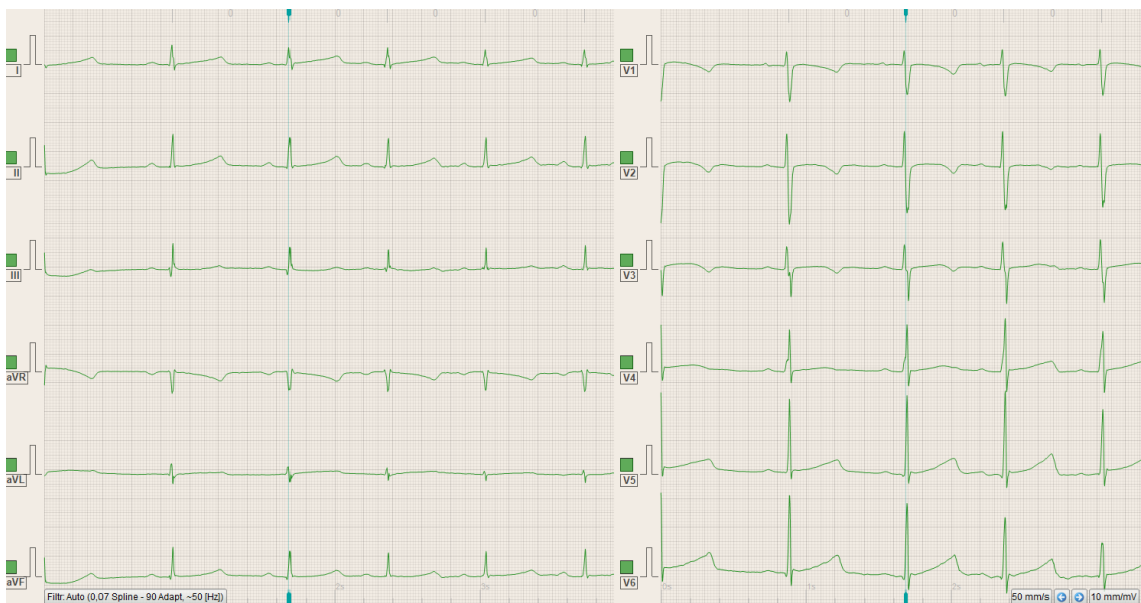
### 1.5.2 QT interval

QT interval reprezentuje průběh komorové depolarizace a repolarizace, je měřen od začátku QRS komplexu po konec vlny T a je korigován na danou tepovou frekvenci. Ke korekci lze užít několik metod, každá s řadou výhod i nevýhod, korigujících QT

interval na TF 60/min, který je pak označován jako QTc. Běžně se ke korekci QT intervalu využívá Bazettovy formule, jejíž nevýhodou je nadhodnocování ve vyšších tepových frekvencích, což je právě u TS nežádoucí vzhledem k prokázanému vyššímu frekvenčnímu profilu.

Významnější prodloužení QTc intervalu (obecně hodnoty nad 480 ms, vždy však po pečlivém posouzení kardiologem) je spojeno s potenciálním rizikem vzniku život ohrožujících komorových tachydysrytmií. Zhodnocení QTc intervalu v populaci pacientek s TS je proto velmi důležité. Literatura se v průběhu času rozchází ve výsledcích, starší studie dokladují vyšší prevalenci dlouhého QTc než v obecné populaci, naopak novější práce tyto výsledky zpochybňují.

Obrázek 9: Příklad EKG s prodlouženým QT intervalem na 12ti svodovém EKG u pacientky se syndromem dlouhého QT - typ 1 (mutace v genu KCNQ1), sinusový rytmus s frekvencí 90/min, QTc 467 ms, korekce dle Bazetta



(Copyright FNOL)

## 2 Praktická část

Praktická část práce je rozdělan do dvou částí, jejichž cílem je otestovat hypotézy:

1. Zda výskyt KVS postižení koreluje s podílem buněčné linie 45,X ve tkáni odvozené z mezodermu ve srovnání se zbývajícími dvěma zárodečnými vrstvami.
2. Zda mají pacientky s TS zvýšenou prevalenci benigních i závažných poruch srdečního rytmu ve srovnání s obecnou populací.

### 2.1 Stratifikace kardiovaskulárních rizik na základě karyotypu z rozdílných zárodečných listů

V reakci na velkou variabilitu KVS fenotypu u pacientek s TS se stále více studií zaměřuje na souvislost mezi karyotypem a KVS onemocněními, tyto studie pak vykazují rozporuplné výsledky. Zatímco někteří autoři doložili vztah mezi podílem 45,X buněčné linie v karyotypu a výskytem KVS malformací, jiné studie tento vztah vyvrátily (*Gotzsche et al., 1994; Prandstraller et al., 2009; Klaskova et al., 2017; Miguel-Neto et al., 2016; Noordman et al., 2018*). Tato zjištění lze pravděpodobně vysvětlit jako důsledek somatického mozaicismu, konkrétně ve vztahu k vývojovému stadiu, v němž se aneuploidie vyvíjí. Pokud se ztráta jednoho X chromozomu objeví až poté, co z embryonálního epiblastu vzniknou všechny tři zárodečné vrstvy, může být fenotyp TS omezen na jednu oblast těla, nebo dokonce na jeden orgán (*Youssoufian et al., 2002*).

Vzhledem k tomu, že srdce a velké cévy mají svůj původ v mezodermu, tato část práce představuje analýzu zaměřenou na hypotézu, zda výskyt KVS postižení u TS koreluje s podílem buněčné linie 45,X ve tkáni odvozené z mezodermu ve srovnání se zbývajícími dvěma zárodečnými vrstvami a vysvětluje tak rozdílné výsledky výše uvedených studií.

## 2.1.1 Materiály a metody

### Pacienti

Tato část práce analyzuje KVS data pacientek, které byly přešetřeny v rámci celorepublikové průřezové prospektivní studie. Tato studie byla provedena v letech 2017–2019 a byly do ní zařazeny dívky a ženy, u kterých byla dříve diagnóza TS stanovena na základě karyotypizace lymfocytů periferní krve. Vyšetření a přešetření pacientek proběhlo ve čtyřech akademických centrech České republiky pro diagnostiku a léčbu TS. Studie proběhla v rámci grantového projektu AZV MZ České republiky (č. NV17-29111A). Pracoviště FN Olomouc byla hlavním řešitelem projektu, ve FN Olomouc byla vedena kompletní databáze dat a karyotypizace a FISH všech pacientek byla prováděna v jediné laboratoři na Klinice lékařské genetiky Univerzity Palackého a FN Olomouc. Dětská kardiologie FN Olomouc byla zodpovědná za hlavní design celé studie a byly zde vedeny kompletní analýzy. Nutná vstupní data umožnila do této části práce zařadit 139 pacientek s TS.

### Kardiologické vyšetření

U každé pacientky byly odebrány klinické a antropometrické údaje a anamnéza. Bylo provedeno standardní kardiologické vyšetření včetně fyzikálního nálezu a standardní 12svodové EKG, TK byl měřen pomocí rtuťového tonometru v souladu s pokyny *European Society of Hypertension (Williams et al., 2018; Lurbe et al., 2016)*, a to v sedě po 10 minutách odpočinku. Ke stanovení diastolického tlaku bylo použito vymizení Korotkoffových zvuků (fáze V). Arteriální hypertenze byla definována jako jednorázová hodnota systolického krevního tlaku (SBP)  $\geq 140$  mmHg a/nebo diastolického tlaku (DBP)  $\geq 90$  mmHg u dívek a žen ve věku  $\geq 16$  let. U dívek pod 16 let věku byly hodnoty TK vyjádřeny v percentilech k dané výšce, věku a pohlaví, za systolickou a diastolickou hypertenzi byla stanovena hodnota na úrovni 95. percentilu.

U každé pacientky bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření ve standardních parasternálních, apikálních a subkostálních projekcích. MRI srdce a velkých cév byla realizována u všech účastnic studie s výjimkou těch, které měly některé z všeobecně známých kontraindikací k vyšetření magnetickou rezonancí (kovový cizí materiál, nekompatibilní pacemaker atd.) nebo těch, které by vzhledem



ke svému věku nebo klaustrofobii potřebovaly během vyšetření sedaci nebo celkovou anestezii. MRI vyšetření srdce a velkých cév se zaměřilo na morfologii aortální chlopně, rozměry ascendentní aorty, abnormality aortálního oblouku a abnormality systémového nebo plicního žilního systému. BAV byla definována jako částečné nebo úplné splnutí dvou cípů s centrální rafe nebo bez ní, což má za následek částečnou nebo úplnou absenci funkční komisury mezi splnutými cípy. Rozměr ascendentní aorty byl měřen pomocí MRI na axiálních T1 vážených sekvencích na úrovni odstupu pravé větve plicnice. ASI byl vypočten jako průměr ascendentní aorty vztažený k tělesnému povrchu podle DuBoisova vzorce (*Du Bois et al., 1916*). Elongace transverzálního aortálního oblouku byla definována jako zalomení kontury sestupné části aortálního oblouku spolu s distálnějším odstupem levé podklíčkové tepny.

### **Cytogenetické vyšetření**

U každé pacientky byl původně stanovený karyotyp v 50 lymfocytech periferní krve reanalyzován. Na metafázové nátěry byla použita metoda GTG pruhování a k vyhodnocení systém LUCIA Cytogenetics-Karyo (Laboratory Imaging s.r.o., Praha, Česká republika). Výsledky karyotypizace byly interpretovány v souladu se standardy ISCN 2016 (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*) (*McGowan-Jordan et al., 2021*). Aberantní jednobuněčné nálezy nebyly brány v úvahu. Mozaika 45,X byla diagnostikována pouze v případě, že byla potvrzena monozomie chromozomu X alespoň ve dvou buňkách z 50 analyzovaných metafází.

### **Molekulárně genetické vyšetření**

Nově byla provedena u každé pacientky analýza FISH 250 interfázních jader z tkání pocházejících ze tří různých zárodečných listů. Odpovídající vzorky byly stanoveny v souladu s údaji o embryonálním vývoji (*Berkovitz et al., 2018; Sadler et al., 2012*). Buňky mezodermálního původu byly zastoupeny lymfocyty z nekultivované periferní žilní krve, buňky ektodermálního původu byly odebrány stěrem ze sliznice dolního rtu dutiny ústní a buňky endodermálního původu byly odebrány ze zadní třetiny jazyka. Byly použity centromerové sondy pro chromozomy X (DXZ1) a Y (DYZ3) (Cytocell Ltd). Byla vypočtena frakce buněčné linie 45,X.

Dále byl testován vztah podílu buněčné linie 45,X získaný karyotypizací a FISH metodou v tkáních získaných ze všech tří zárodečných vrstev na výskyt VSV a AoDil. VSV byly rozděleny na základě hemodynamické významnosti do čtyř podskupin:

izolovaná BAV, BAV s aortální stenózou a/nebo regurgitací, anomálie aortálního oblouku (COA, ETA) a anomálie systémových či plicních žil. Dilatace ascendentní aorty byla definována dle referenčních hodnot specifických pro dívky a ženy s TS. U dívek a žen ve věku 16 let a více bylo kritériem pro dilataci stanoveno jako  $ASI \geq 2 \text{ cm/m}^2$ . U dívek ve věku pod 16 let bylo pro dilataci stanoveno  $TSZ \geq 2,5$  (Quezada et al., 2015; Gravholt et al., 2017). Na základě protokolu doporučených postupů týkající se Turnerova syndromu v Cincinnati z roku 2016, který posuzoval přítomnost AoDiI, COA, BAV a hypertenze, byly pacientky rozděleny do tří rizikových podskupin s nízkým, středním a vysokým rizikem pro aortální disekci (Gravholt et al., 2017).

### **Statistické metody**

K posouzení rozdílů ve frakci buněčných linií 45,X z karyotypu a FISH tkání mezodermálního, ektodermálního a endodermálního původu byl použit neparametrický párový Wilcoxonův test. Mannův-Whitneyův dvouvýběrový test byl použit k porovnání frakce buněčných linií 45,X v karyotypu a ve všech třech zárodečných vrstvách u pacientů s VSV a bez VSV. Youdenův index byl použit k nalezení optimální hraniční hodnoty frakce buněčné linie 45,X. Na základě vybraných hraničních hodnot byla vypočtena senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota, negativní prediktivní hodnota a ROC křivka. Všechny parametry byly vyjádřeny s 95% intervaly spolehlivosti. Vztah mezi TSZ a ASI k frakci buněčné linie 45,X byl hodnocen pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Hladina významnosti ( $\alpha$ ) pro pravděpodobnost chyby typu I (p-hodnota) byla pro všechny testy stanovena na 0,05. Analýzy byly provedeny pomocí softwaru STATA (Stata verze 14, StataCorp LP, College Station, TX, Spojené státy).

### **2.1.2 Výsledky**

#### **Základní hodnocení souboru**

Analyzovaný soubor tvořilo 139 žen s TS. Jejich průměrný věk v době studie byl 16,4 roku (medián 15,3 roku), v rozmezí od novorozence do 39,8 roku. U 21 (15,1 %) účastnic byl TS diagnostikován prenatálně, u 27 (19,4 %) v kojeneckém věku (0–1 rok), u 76 (54,7 %) v dětství (1–12 let), u 13 (9,4 %) v adolescenci (12–18 let) a u 2 (1,4 %)

v dospělosti. Průměrný věk v době diagnózy u postnatálně diagnostikovaných pacientů byl 6,6 roku (medián 6,6 roku), pohyboval se od 0 do 29,0 let.

Diagnóza TS u 118 postnatálně zjištěných pacientů byla založena na následujících klinických příznacích: malý vzrůst v 83 (70,3 %) případech, absence nebo opoždění spontánního pubertálního vývoje u dívek a žen starších 13 let v 7 (8,0 %) případech, lymfedém ve 24 (20,3 %) případech, dysmorfické rysy ve 14 (11,9 %) případech, vrozené srdeční vady ve 4 (3,4 %) případech a jiné rysy u 12 (10,2 %) pacientů. Několik pacientů mělo v době diagnózy více než jeden příznak, proto součet výše uvedených procent přesahuje 100.

### **Výsledky cytogenetického vyšetření**

Rozdělení pacientů podle analýzy karyotypu spolu s frakcemi buněčných linií 45,X ve tkáních pocházejících ze všech tří zárodečných vrstev je shrnuto v Tabulce 3. Nejčastějším karyotypem byla monozomie X (45,X) u 50 (36 %) pacientů; mozaika 45,X/46,XX byla zjištěna u 25 (18 %), izochromozomie X (46,X,i(X)(q10) nebo 45,X/46,X,i(X)(q10)) u 26 (19 %), 45,X/46,XY u 8 (6 %), 45,X/47,XXX u 5 (3 %), kruhový chromozom (45,X/46,X,r(X)) u 3 (2 %), ostatní u 19 (14 %) jedinců. Normální ženský karyotyp byl zjištěn u 3 (2 %) ze 139 případů, u nichž byl dříve diagnostikován nízký stupeň mozaiky 45,X. Podskupinu Ostatní tvořili jedinci s mozaikovým karyotypem, který se vyskytl pouze jednou (13 pacientů), a pacienti s částečnou delecí chromozomu X (6 pacientů). Tyto karyotypy jsou specifikovány v Tabulce 4.

Tabulka 3: Rozdělení pacientek na základě výsledků cytogenetického vyšetření

Karyotyp	Metoda	45, X buněčný podíl v %					
		průměr	SD	median	IQR	min	max
<b>45,X</b> n=50 (36%)	Klasický karyotyp	100.0	0	100.0	100.0–100.0	100.0	100.0
	FISH lymfocyty	99.5	1.8	100.0	100.0–100.0	89.2	100.0
	FISH bukální stěr	98.1	6.1	100.0	100.0–100.0	72.4	100.0
	FISH stěr z kořene jazyka	97.0	11.5	100.0	100.0–100.0	26.4	100.0
<b>46,X,i(X)(q10) or 45,X/46,X,i(X)(q10)</b> n=26 (19%)	Klasický karyotyp	49.6	35.5	58.0	12.0–86.5	0	98.0
	FISH lymfocyty	60.0	36.8	72.0	25.4–92.9	0	99.2
	FISH bukální stěr	41.0	30.3	40.0	16.2–69.2	0	93.6
	FISH stěr z kořene jazyka	51.1	32.0	52.8	32.0–79.6	0	93.6
<b>45,X/46,XX</b> n=25 (18%)	Klasický karyotyp	40.4	30.9	40.0	9.0–70.0	1.0	98.0
	FISH lymfocyty	53.8	29.2	58.0	24.4–77.6	8.8	98.4
	FISH bukální stěr	46.1	32.1	40.6	20.8–67	1.6	99.6
	FISH stěr z kořene jazyka	47.7	31.1	41.8	20.7–75.5	2.4	97.6
<b>45,X/46,XY</b> n=8 (6%)	Klasický karyotyp	45.8	26.8	50.0	19.0–68.0	6.0	84.0
	FISH lymfocyty	69.0	20.0	71.0	57.9–87.3	32.0	88.8
	FISH bukální stěr	62.4	22.0	68.0	37.6–82.3	32.4	83.2
	FISH stěr z kořene jazyka	61.8	24.8	67.0	37.8–84.5	22.4	92.0
<b>45,X/47,XXX</b> n=5 (3%)	Klasický karyotyp	77.2	15.8	70.0	64.0–94.0	60.0	94.0
	FISH lymfocyty	88.6	8.8	90.0	81.4–95.0	74.0	97.2
	FISH bukální stěr	87.0	11.4	92.4	75.6–95.8	69.6	96.8
	FISH stěr z kořene jazyka	66.6	22.8	58.0	48.0–89.6	40.0	97.6
<b>45,X/46,X,r(X)</b> n=3 (2%)	Klasický karyotyp	76.7	11.4	80.0	64.0–86	64.0	86.0
	FISH lymfocyty	85.1	11.7	87.2	72.4–95.6	72.4	95.6
	FISH bukální stěr	58.7	23.7	49.6	40.8–85.6	40.8	85.6
	FISH stěr z kořene jazyka	63.5	19.2	64.0	44.0–82.4	44.0	82.4
<b>46,XX</b> n=3 (2%)	Klasický karyotyp	0	0	0	0–0	0	0
	FISH lymfocyty	3.5	3.0	4.8	0–5.6	0	5.6
	FISH bukální stěr	0	0	0	0–0	0	0
	FISH stěr z kořene jazyka	14.5	23.1	2.4	0–41.2	0	41.2
<b>others</b> n=19 (14%)	Klasický karyotyp	27.8	34.2	16.0	0–46.0	0	94.0
	FISH lymfocyty	31.2	37.0	7.6	0–64.4	0	98.8
	FISH bukální stěr	27.2	37.5	4.4	0–64.8	0	97.2
	FISH stěr z kořene jazyka	30.9	39.1	8.7	0–73.6	0	96.4

FISH – fluorescenční in-situ hybridizace

Tabulka 4: Karyotypy vyskytující se jednotlivě (vlevo) a karyotypy s parciální delecí X chromozomu (vpravo)

<b>Karyotypy s izolovaným výskytem (n=13)</b>	<b>Parciální delece X chromozomu (n=6)</b>
45,X[47]/47,XX+8[3] 45,X[47]/46,X,del(X)(p?11.4)[1]/46,X,i(X)(q10)[1]/46,X,+mar [1] 45,X[43]/46,X,der(X)t(X;X)(p22.3?;q13?)[7] 45,X[34]/46,X,+mar[16] 45,X[23]/46,X,del(X)(p11.4)[27] 45,X [19]/47,XYY[31] 45,X[14]/46,X,del(X)(p11.21)[36] 45,X[14]/46,X,del(X)(q21.2)[36] 45,X[13]/46,X,del(X)(p22.1)[37] 45,X[8]/47,XX,+mar[2]/46,XX[40] 45,X[2]/ 46,X,del(X)(p?11.4)[48] 46,X,+mar 46,X,del(X)(p22.3)	46,X,del(X)(p22.1) 46,X,del(X)(p22.1) 46,X,del(X)(p22.1) 46,X,del(X)(q22) 46,X,del(X)(pter→q13:) 46,X,del(X)(p22.1),der(14;21)

#### Výskyt vrožených srdečních vad v závislosti na podílu frakce 45, X buněčné linie

Všechny pacientky podstoupily vyšetření transtorakální echokardiografií. Nativní magnetická rezonance srdce byla provedena u 76 % (105/139) pacientek bez kontraindikace k jejímu provedení. Pacientky, které MRI srdce nepodstoupily, byly v době studie významně mladší ve srovnání s těmi, které MRI absolvovaly (průměrný věk 7,9 roku oproti 19,1 roku).

VSV byla zjištěna u 39 % (54/139) dívek a žen s TS: izolovaná asymptomatická BAV u 48 % (26/54); BAV s aortální stenózou a/nebo regurgitací u 26 % (14/54); anomálie aortálního oblouku u 17 % (9/54) – 2 COA, 7 ETA, BAV byla přítomna v 5 případech (2 COA a 3 ETA) a anomálie systémových či plicních žil (perzistující levostranná horní dutá žíla, parciální anomální návrat plicních žil) v 7 % (4/54). Zachycen byl jeden případ izolovaného defektu síňového septa.

Srovnání výsledků cytogenetického hodnocení v podskupinách pacientů s VSV (n=54) a bez VSV (n=85) ukázalo, že pacientky s VSV měly statisticky významně vyšší frakci buněčné linie 45,X v karyotypu i při FISH analýzách tkání pocházejících z některé ze tří zárodečných vrstev (Tabulka 5). Mezi čtyřmi podskupinami podle typu VSV nebyl zjištěn významný rozdíl v žádné z analyzovaných metod (Tabulka 6).

Tabulka 5: Výsledky cytogenetického vyšetření ukazující podíl 45, X buněčné linie u pacientek s (=54) a bez (n=85) VSV

Metoda	Přítomnost VSV	45, X podíl v %				p-value* vs. karyotyp
		průměr (SD)	median (IQR)	min	max	
<b>Karyotyp</b>	VSV ne	50.9 (39.9)	48.0 (7.0–98.0)	0.0	100.0	<0.001
	VSV ano	83.1 (27.2)	100.0 (69.–100.0)	0.0	100.0	
<b>FISH mezoderm (lymfocyty)</b>	VSV ne	58.5 (37.9)	66.0 (17.8–98.2)	0.0	100.0	<0.001
	VSV ano	88.2 (23.7)	99.8 (89.1–100.0)	0.0	100.0	
<b>FISH ektoderm (bukální stěr)</b>	VSV ne	50.3 (38.4)	51.0 (12.3–91.6)	0.0	100.0	<0.001
	VSV ano	84.2 (26.5)	98.4 (75.1–100.0)	0.0	100.0	
<b>FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)</b>	VSV ne	53.6 (37.2)	52.8 (16.1–92.5)	0.0	100.0	<0.001
	VSV ano	82.9 (27.8)	98.6 (74.6–100.0)	0.0	100.0	

\*neparametrický Mannův-Whitneyův test

FISH – fluorescenční in-situ hybridizace, IQR – mezikvartilové rozpětí, VSV – vrozená srdeční vada

Tabulka 6: Srovnání podílu 45,X buněčné linie mezi karyotypem a FISH analýzou u pacientek rozdělených na základě přítomnosti VSV

Metoda	VSV	45, X podíl v %				p-value *
		mean (SD)	median (IQR)	min	max	
<b>Karyotyp</b>	BAV	85.0 (28.2)	100.0 (80.5–100.0)	0.0	100.0	0.7053
	BAV+AS/AI	77.3 (30.8)	98.0 (57.0–100.0)	4.0	100.0	
	AoA anomálie	84.4 (23.5)	100.0 (64.0–100.0)	38.0	100.0	
	Žilní anomálie	96.5 (7.0)	100.0 (89.5–100.0)	86.0	100.0	
<b>FISH mezoderm (lymfocyty)</b>	BAV	88.8 (26.9)	100.0 (91.5–100.0)	0.0	100.0	0.6902
	BAV+AS/AI	84.0 (25.4)	94.2 (71.6–100.0)	8.8	100.0	
	AoA anomálie	92.0 (11.9)	100.0 (84.8–100.0)	66.0	100.0	
	Žilní anomálie	99.0 (1.7)	99.8 (97.2–100.0)	96.4	100.0	
<b>FISH ektoderm (bukální stěr)</b>	BAV	83.0 (29.1)	100.0 (71.4–100.0)	0.0	100.0	0.9096
	BAV+AS/AI	79.6 (29.6)	96.6 (61.0–100.0)	16.0	100.0	
	AoA anomálie	89.1 (19.8)	100.0 (83.0–100.0)	40.0	100.0	
	Žilní anomálie	98.5 (1.2)	98.4 (97.5–99.6)	97.2	100.0	
<b>FISH endoderm (stěr z kořen jazyka)</b>	BAV	81.8 (30.7)	99.4 (74.2–100.0)	0.0	100.0	0.7659
	BAV+AS/AI	77.2 (31.9)	97.6 (40.0–100.0)	20.4	100.0	
	AoA anomálie	90.2 (14.8)	97.6 (79.8–100.0)	59.6	100.0	
	Žilní anomálie	98.8 (1.7)	99.4 (97.0–100.0)	96.4	100.0	

\*Kruskalův-Wallisův test

BAV – bikuspidální aortální chlopeč, AI – aortální insuficience, AS – aortální stenóza, AoA anomálie – elongace transverzálního aortálního oblouku/koarktace aorty, žilní anomálie – perzistující levostranná horní dutá žíla, parciální anomální návrat plicních žil

Prediktivní hodnota podílu buněčné frakce 45,X ve vztahu k výskytu VSV u TS byla testována pomocí Youdenova indexu (Graf 1). Bylo zjištěno, že hraniční hodnoty

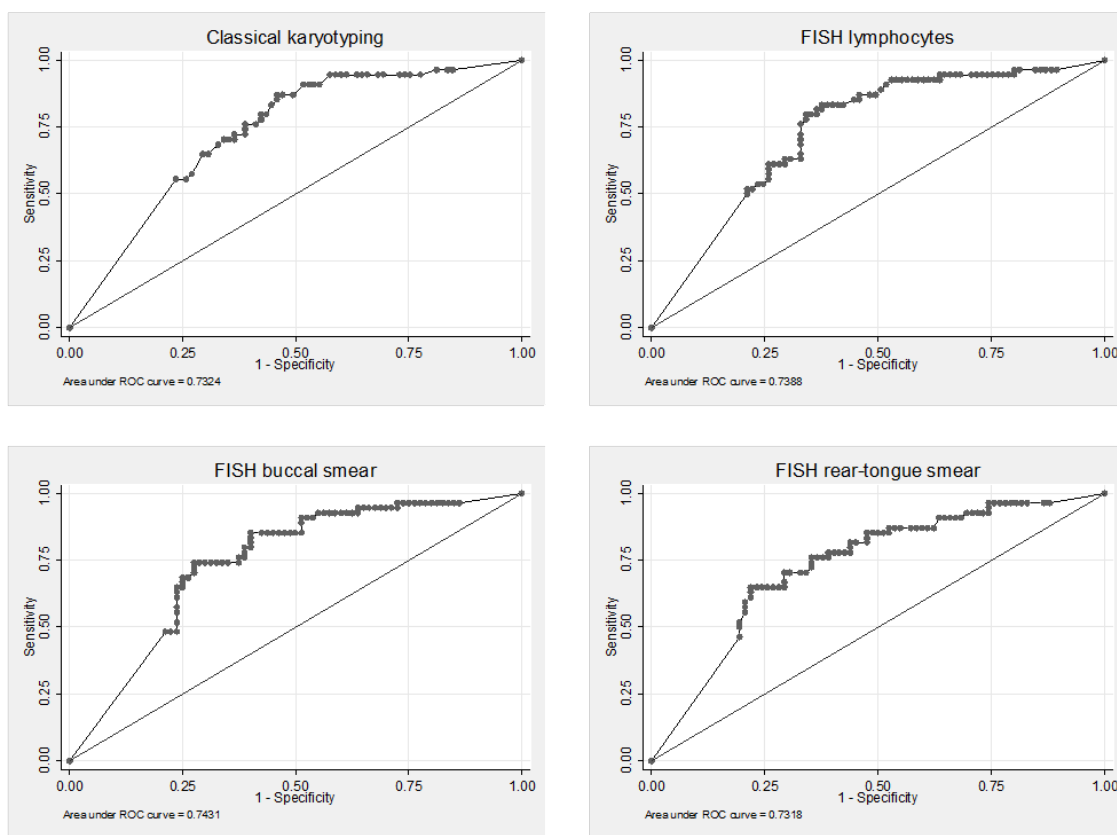
buněčné linie 45,X předpovídající přítomnost srdečních vad je 56 % pro karyotyp, 88,4 % pro FISH analýzu lymfocytů z nekultivované periferní žilní krve (mezoderm), 82,8 % pro FISH analýzu buněk ze sliznice dolního rtu (ektoderm) a 93,6 % buněk ze zadní třetiny jazyka (endoderm). Byla stanovena senzitivita, specifická, ROC křivka a prediktivní hodnoty (Tabulka 7).

Tabulka 7: Prediktivní hodnota podílu 45,X buněčné linie na výskyt VSV získaná různými cytogenetickými metodami u pacientek s TS

	Klasická karyotypizace		FISH lymfocytů		FISH bukální stěr		FISH stěr z kořene jazyka	
Hranice	56.0%		88.4%		82.8%		93.6%	
Prevalence (95% CI)	38.8 %	(30.7%–47.5%)	38.8 %	(30.7%–47.5%)	40.30 %	(31.9%–49.1%)	39.70 %	(31.4%–48.4%)
<b>Senzitivita (95% CI)</b>	<b>87.0 %</b>	<b>(75.1%–94.6%)</b>	<b>79.6 %</b>	<b>(66.5%–89.4%)</b>	<b>74.10 %</b>	<b>(60.3%–85.0%)</b>	<b>64.80 %</b>	<b>(50.6%–77.3%)</b>
<b>Specifická (95% CI)</b>	<b>54.1 %</b>	<b>(43.0%–65.0%)</b>	<b>65.9 %</b>	<b>(54.8%–75.8%)</b>	<b>72.50 %</b>	<b>(61.4%–81.9%)</b>	<b>78.00 %</b>	<b>(67.5%–86.4%)</b>
AUC (95% CI)	0.71	(0.64–0.78)	0.73	(0.65–0.80)	0.73	(0.66–0.81)	0.71	(0.64–0.79)
PPV (95% CI)	54.7 %	(43.5%–65.4%)	59.7 %	(47.5%–71.1%)	64.50 %	(51.3%–76.3%)	66.00 %	(51.7%–78.5%)
NPV (95% CI)	86.8 %	(74.7%–94.5%)	83.6 %	(72.5%–91.5%)	80.60 %	(69.5%–88.9%)	77.10 %	(66.6%–85.6%)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – konfidenční interval, AUC – plocha pod ROC

Graf 1: ROC křivky pro podíl 45,X buněčné linie u TS patientek s VSV pro všechny čtyři studované metody



### Výskyt dilatace ascendentní aorty v závislosti na podílu frakce 45, X buněčné linie

U všech 139 žen s TS byl změřen průměr vzestupné aorty, přednostně pomocí MRI. U dívek, které nemohly podstoupit MRI, byl průměr vzestupné aorty stanoven pomocí transthorakální echokardiografie. V podskupině 73 dívek ve věku < 16 let byla TSZ  $\geq 2,5$  odpovídající AoDil zjištěna u 3 % (2/73) jedinců. V podskupině 66 dívek a žen ve věku  $\geq 16$  let byla AoDil odpovídající ASI  $\geq 2$  cm/m<sup>2</sup> zjištěna u 14 % (9/66) žen. Celkově byla AoDil prokázána u 8 % (11/139) všech patientek ve studii.

U dívek ve věku < 16 let se průměr TSZ vzestupné aorty zvyšoval s hodnotou frakce buněčné linie 45,X ve všech čtyřech cytogenetických metodách, vztah mezi TSZ a podílem buněčné linie 45,X byl zjištěn na základě Spearmanova korelačního koeficientu pro všechny čtyři metody (Tabulka 8 a Graf 2).

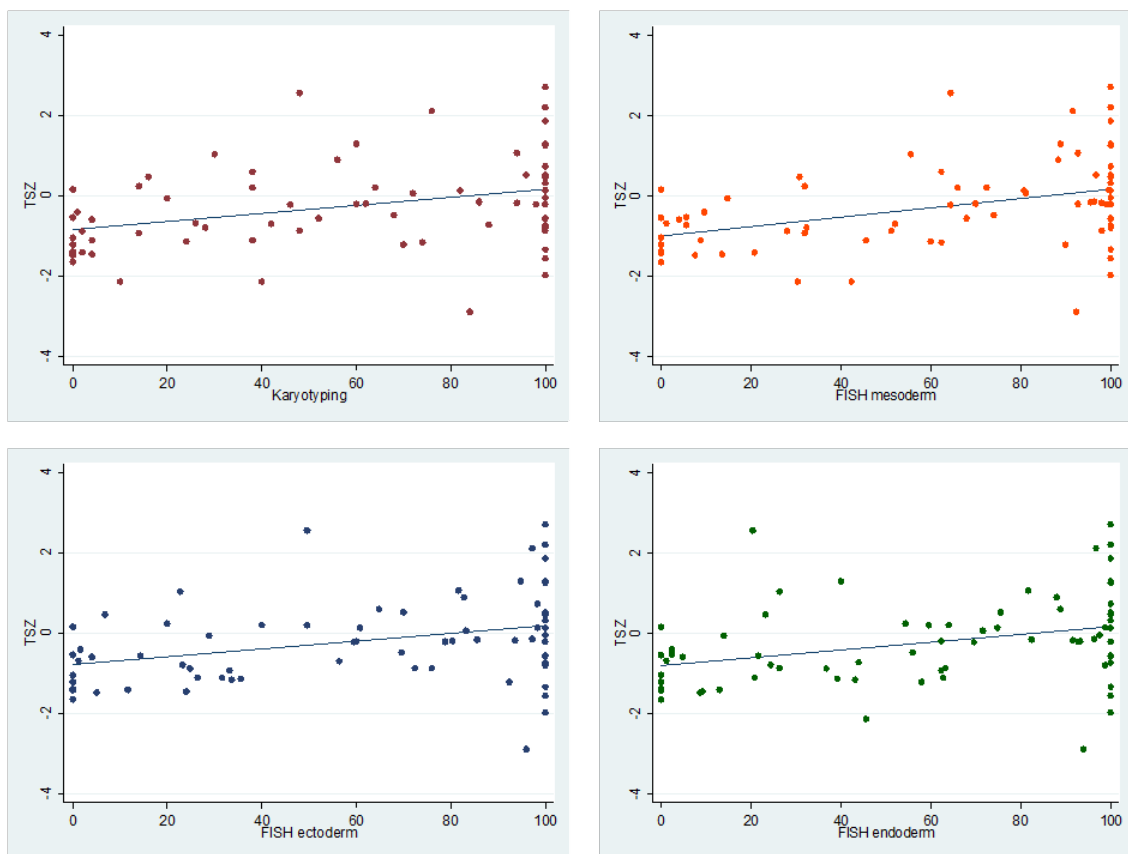


Tabulka 8: Vliv podílu 45,X buněčné linie na TSZ ascendentní aorty u dívek < 16 let

Spearmanův korelační koeficient	TSZ	Karyotyp	FISH mezoderm (lymfocyty)	FISH ektoderm (bukální stěr)	FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)
TSZ	1.000				
Karyotyp	<b>0.3618*</b>	1.000			
FISH mezoderm (lymfocyty)	<b>0.3835*</b>	0.9796	1.000		
FISH ektoderm (bukální stěr)	<b>0.3537*</b>	0.9490	0.9665	1.000	
FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)	<b>0.3788*</b>	0.9218	0.9510	0.9540	1.000

\*Statisticky signifikantní vztah na základě Spearmanova korelačního koeficientu mezi TSZ a 45,X pro každou metodu, TSZ - Turnerovo specifické z-skóre.

Graf 2: Vztah mezi TSZ a podílem 45,X buněčné linie u dívek < 16 let



U dívek a žen ve věku  $\geq 16$  let se ASI rovněž zvyšoval spolu s frakcí 45,X buněčné linie, a to u všech čtyř cytogenetických metod, nicméně vztah mezi ASI a frakcí buněčné linie 45,X byl na základě Spearmanova korelačního koeficientu zjištěn pouze

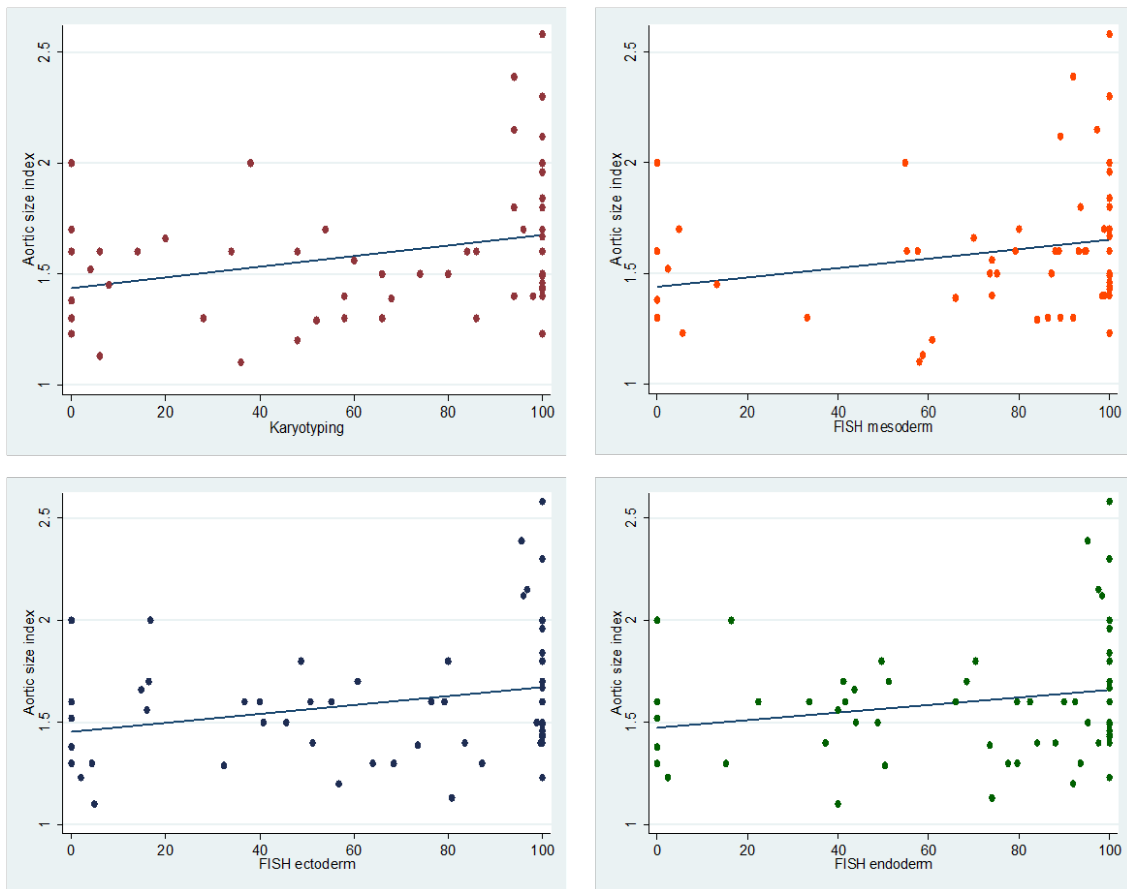
u klasického karyotypu a FISH analýzy lymfocytů, tj. vzorků mezodermálního původu (Tabulka 9 a Graf 3).

Tabulka 9: Vliv podílu 45,X buněčné linie na ASI u dívek a žen  $\geq 16$  let

Spearmanův korelační koeficient	ASI	Karyotyp	FISH mezoderm (lymfocyty)	FISH ectoderm (bukální stěr)	FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)
ASI	1.000				
<b>Karyotyp</b>	<b>0.3185</b>	1.000			
<b>FISH mezoderm (lymfocyty)</b>	<b>0.2878</b>	0.9458	1.000		
<b>FISH ectoderm (bukální stěr)</b>	0.2382	0.8959	0.8960	1.000	
<b>FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)</b>	0.2258	0.8760	0.9076	0.9604	1.000

\* Statisticky signifikantní vztah na základě Spearmanova korelačního koeficientu mezi ASI a 45,X pro každou metodu, ASI – indexovaný rozměr aorty

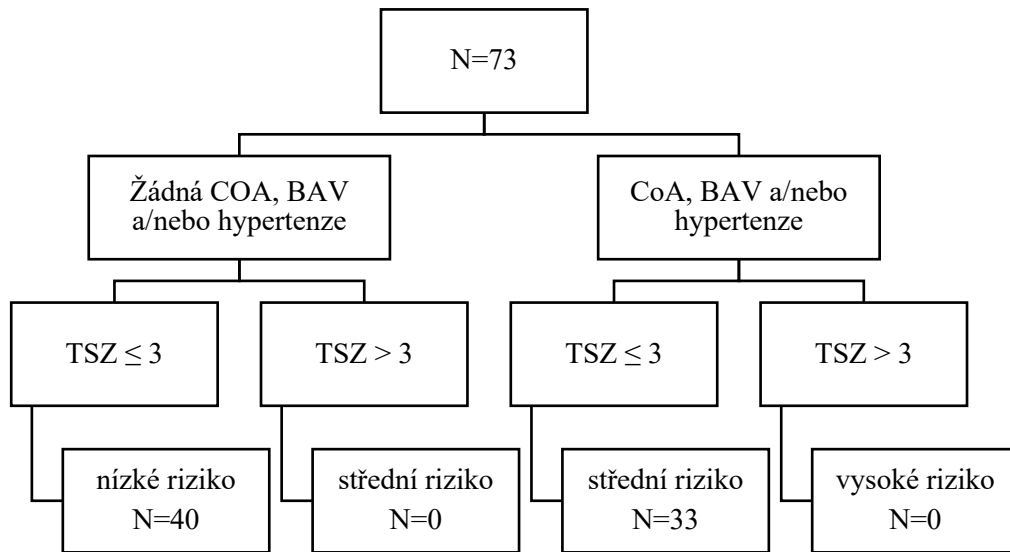
Graf 3: Vztah mezi ASI a podílem 45,X buněčné linie u dívek a žen  $\geq 16$  let



### Zhodnocení rizika disekce aorty

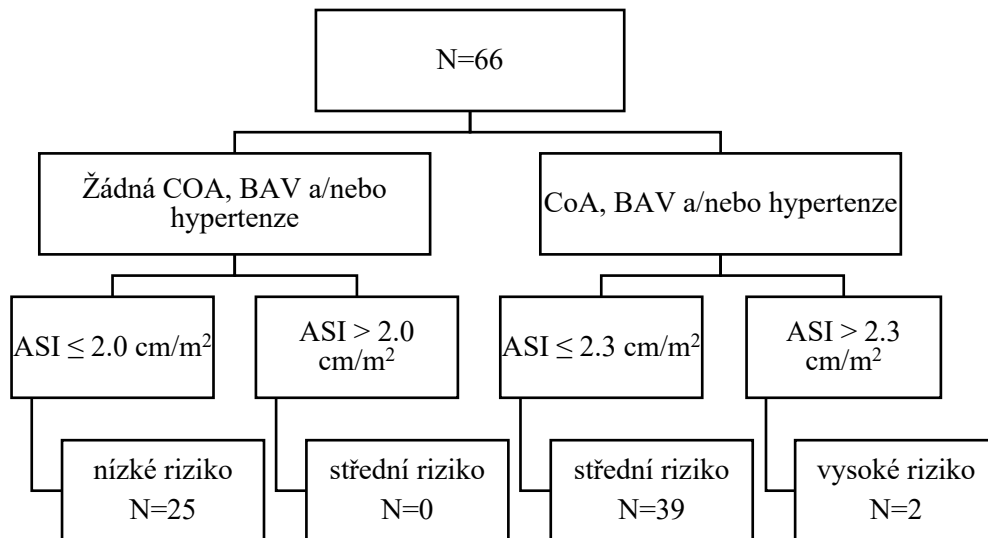
Individuální riziko disekce aorty bylo hodnoceno podle protokolu doporučených postupů týkající se Turnerova syndromu v Cincinnati v roce 2016 pomocí TSZ u dívek ve věku  $< 16$  let a ASI u žen ve věku  $\geq 16$  let (Schéma 4,5). V celé studijní skupině spadalo 47 % (65/139) účastníků do kategorie nízkého rizika (55 % u dívek  $< 16$  let; 38 % u žen  $\geq 16$  let). Střední riziko bylo zaznamenáno u 52 % (72/139) žen (45 % u dívek  $< 16$  let; 59 % u žen  $\geq 16$  let). Pouze jedno procento (2/139) splnilo kritéria pro kategorii vysokého rizika disekce, v obou případech u žen  $\geq 16$  let.

Schéma 4: Rozdělení rizikových skupin pro disekci aorty na základě Doporučených postupů pro TS z roku 2016 v Cincinnati u dívek < 16 let



COA – koarktace aorty, BAV – bikuspidální aortální chlopeň, TSZ – specifické z-skóre

Schéma 5: Rozdělení rizikových skupin pro disekci aorty na základě Doporučených postupů pro TS z roku 2016 v Cincinnati u dívek a žen ≥ 16 let



COA – koarktace aorty, BAV – bikuspidální aortální chlopeň, ASI – aortic size index

Protože v kategorii vysokého rizika byly pouze dva případy, byla tato skupina pro další analýzu sloučena s jedinci se středním rizikem. Srovnání výsledků cytogenetického hodnocení ukázalo, že pacientky v kategorii středního/vysokého rizika (n=74) měly ve všech metodách významně vyšší frakci buněčné linie 45,X než pacientky v kategorii nízkého rizika (n=65) (Tabulka 10).

Tabulka 10: Srovnání podílu 45,X buněční linie u pacientek s nízkým (n=65) a středním/vysokým (n=74) aortální disekce

Cytogenetická metoda	Míra rizika	45, X frakce v %				p-value*
		průměr (SD)	medián	min	max	
Karyotyp	Nízké riziko	53.3 (40.7)	52.0	0.0	100.0	<b>0.01</b>
	Střední/vysoké riziko	72.2 (34.8)	94.0	0.0	100.0	
FISH mezoderm (lymfocyty)	Nízké riziko	62.6 (37.5)	70.0	0.0	100.0	<b>0.023</b>
	Střední/vysoké riziko	76.5 (33.7)	93.0	0.0	100.0	
FISH ektoderm (bukální stěr)	Nízké riziko	53.8 (39.1)	58.2	0.0	100.0	<b>0.005</b>
	Střední/vysoké riziko	73.3 (34.5)	94.2	0.0	100.0	
FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)	Nízké riziko	57.7 (38.0)	64.6	0.0	100.0	<b>0.026</b>
	Střední/vysoké riziko	72.0 (34.2)	90.2	0.0	100.0	

\* neparametrický Mannův-Whitneyův test, FISH – fluorescenční in-situ hybridizace

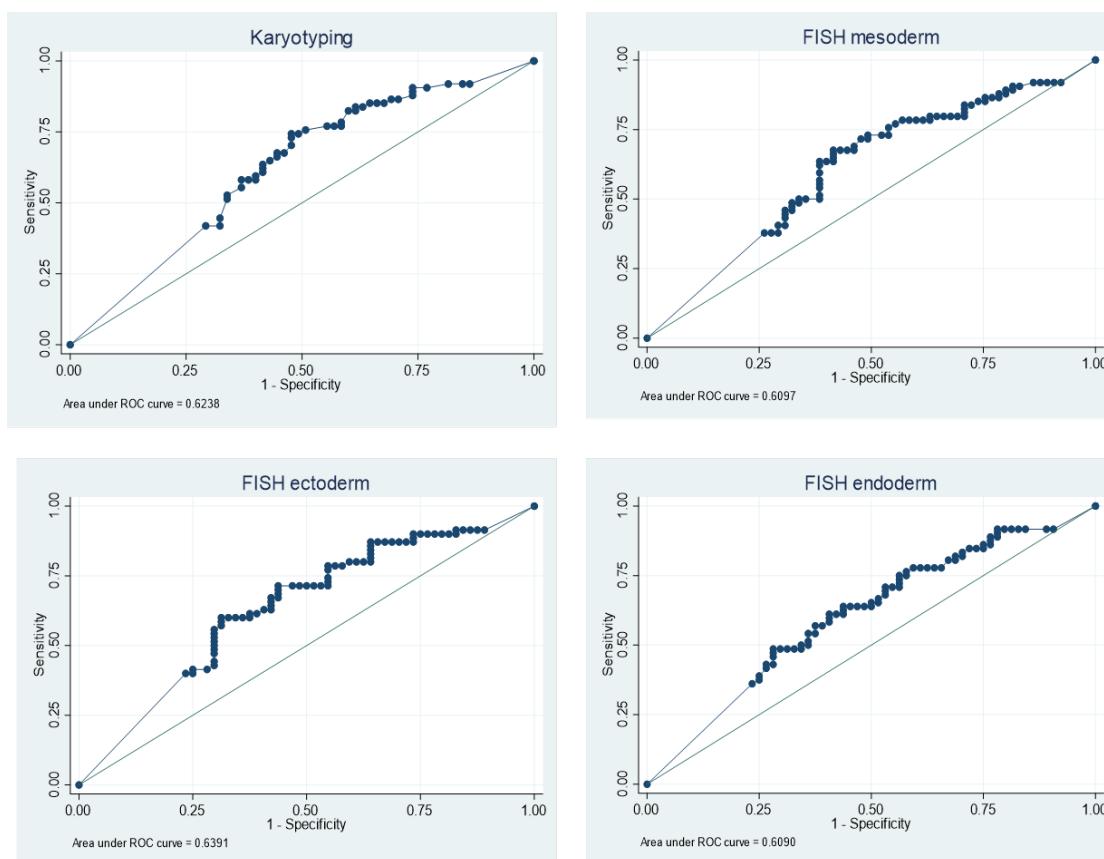
Prediktivní hodnota frakce buněčné linie 45,X na zvýšené riziko aortální disekce byla testována také pomocí Youdenova indexu. Bylo zjištěno, že mezní hodnoty frakce buněčné linie 45,X předpovídající zvýšené riziko disekce jsou 56 % pro karyotyp, 81,2 % pro analýzu FISH lymfocytů z nekultivované periferní žilní krve (mezoderm), 82,8 % pro analýzu FISH buněk ze sliznice dolního rtu (ektoderm) a 75,6 % buněk ze zadní třetiny jazyka (endoderm). Byla stanovena senzitivita, specificita, ROC křivka a prediktivní hodnoty (Tabulka 11, Graf 4).

Tabulka 11: Prediktivní hodnota podílu 45,X buněčné linie na riziko aortální disekce získaná různými cytogenetickými metodami u pacientek s TS

	Karyotyp		FISH mezoderm (lymfocyty)		FISH ektoderm (bukální stěr)		FISH endoderm (stěr z kořene jazyka)	
Hranice	56.0 %		81.2 %		82.8 %		93.6 %	
Prevalence (95 % CI)	53.0 %	(45.0–61.7 %)	53.0 %	(45.0–61.7 %)	52.0 %	(43.0–60.9 %)	53.0 %	(44.0–61.6 %)
<b>Senzitivita (95 % CI)</b>	<b>74.3 %</b>	<b>(62.8–83.8 %)</b>	<b>67.6 %</b>	<b>(55.7–78.0 %)</b>	<b>60.0 %</b>	<b>(47.6–71.5 %)</b>	<b>61.1 %</b>	<b>(48.9–72.4 %)</b>
<b>Specificita (95 % CI)</b>	<b>52.3 %</b>	<b>(39.5–64.9 %)</b>	<b>58.5 %</b>	<b>(45.6–70.6 %)</b>	<b>68.8 %</b>	<b>(55.9–79.8 %)</b>	<b>59.4 %</b>	<b>(46.4–71.5 %)</b>
AUC (95 % CI)	63.3 %	(55.4–71.2 %)	63.0 %	(54.9–71.1 %)	73.0 %	(0.66–0.81 %)	60 %	(51.9–68.5 %)
PPV (95 % CI)	64.0 %	(52.9–74.0 %)	64.9 %	(53.2–75.5 %)	67.7 %	(54.7–79.1 %)	62.9 %	(50.5–74.1 %)
NPV (95 % CI)	64.2 %	(49.8–76.9 %)	61.3 %	(48.1–73.4 %)	61.1 %	(48.9–72.4 %)	57.6 %	(44.8–69.7 %)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – konfidenční interval, AUC – plocha pod ROC

Graf 4: Prediktivní hodnota podílu 45,X buněčné linie pro riziko aortální disekce, testováno metodou Youdenova indexu



### 2.1.3 Diskuze

Postižení KVS systému v podobě vrozených a získaných KVS onemocnění se u pacientek s TS významně podílí na jejich trojnásobně zvýšeném riziku předčasného úmrtí (Schoemaker et al., 2008; Mortensen et al., 2018). Včasná detekce a stratifikace KVS postižení je v péči o pacientky s TS stěžejní, navíc v čase proměnná, některé rizikové faktory se mohou v průběhu sledování pacientek měnit. Pro pacientky s TS existují dvě základní rizikové skupiny morfologického onemocnění: vlastní srdeční vady a postižení aortálního oblouku. V uvedeném souboru pacientek se tato práce, vyjma vlastního hodnocení četnosti těchto patologií, zabývala možností stratifikace KVS rizika u obou skupin onemocnění. Vyjma zlatého standardu karyotypizace lymfocytů periferní krve, který je prováděn vždy, byla v této studii využita i metodika FISH vyšetření a otázkou bylo, zda se liší zastoupení 45,X buněčné linie ve vzorcích ze všech tří zárodečných listů při srovnání klasického karyotypu a FISH metod

a zda je možné pro jednotlivé metody najít jednotlivé cut-off hodnoty, které by predikovaly možný výskyt srdeční vady nebo patologie aortálního oblouku.

Pro první skupinu vrozených srdečních vad platí, že nejčastějším postižením je BAV (se stenózou a insuficiencí nebo bez ní), CAO a AoDil, elongace nebo aneuryzma aortálního oblouku (*Gravholt et al., 2005*). Stejně tak to bylo i v uvedeném souboru, nejčastějším nálezem bylo postižení aortální chlopně. Vrozená srdeční vada (postižení levostranných oddílů) může být prvním příznakem TS a až na základě detekce kardiální patologie je doplněno genetické vyšetření (*Mortensen et al., 2018*). Pro včasnou identifikaci VSV je zlatým standardem transtorakální echokardiografie. Magnetická rezonance nebo výpočetní tomografie pak může zpřesnit morfologický obraz aortální chlopně a zejména popis patologií aortálního oblouku, v uvedeném souboru se MR srdce a cév podařilo u tří čtvrtin pacientek, u ostatních z důvodů kontraindikací nebo nespolupráce nebylo možné MR provést.

V úvodu zmíněných studií je diskutováno, zda velikost frakce 45,X ovlivňuje výskyt KVS malformací, a výsledky jsou rozporuplné (*Gotzsche et al., 1994; Prandstraller et al., 2009; Klaskova et al., 2017; Miguel-Neto et al., 2016; Noordman et al., 2018*). V této práci měly pacientky s VSV signifikantně vyšší frakci 45,X než pacientky bez vady. Tento fakt ale platil pro všechny čtyři metody a nebyl zjištěn rozdíl ani mezi jednotlivými skupinami vad. Při stratifikaci rizika výskytu VSV byly hledány jednotlivé cut-off hodnoty, které by výskyt VSV predikovaly. Tyto hraniční hodnoty se za použití definovaných statistických metod (Youden index) lišily, u karyotypu byly nižší než u FISH. Výsledky mohou být ovlivněny menším souborem, přesto běžný karyotyp k uvedenému cut-off vykazoval nejvyšší senzitivitu, ale nevýznamnou pozitivní prediktivní hodnotu. Všechny tři FISH metody měly mezi sebou obdobné výsledky, pro stanovený cut-off vykazovaly o něco menší senzitivitu a lepší specificitu než běžný karyotyp, dle nižších prediktivních hodnot zatím klinické využití nelze potvrdit. Z výše uvedeného lze ale akceptovat, že karyotyp má stále nejvyšší screeningovou hodnotu, toto potvrzuje i klinická praxe a stanovení klasického karyotypu je v klinické praxi nejčastěji používáno. Jednotlivé FISH metody, zatím dle uvedených výsledků, nemají lepší predikci srdeční vady, tato metodika bude ale zasluhovat další zkoumání na větších souborech pacientů. V běžné klinické praxi se nyní FISH používá například ke stanovení prstencového chromozomu nebo k identifikaci nízko úrovně mozaiky

pohlavních chromozomů. Zároveň FISH ze stěru z dutiny ústní může být alternativou u pacientů, u kterých není možný odběr žilního vzorku krve.

Dospívající dívky a dospělé ženy s TS jsou s přibývajícím věkem ohroženy především získanými KVS onemocněními, jako je ICHS, CMP a pro diagnózu TS typická disekce aorty. Rizikem disekce aorty se zabývala druhá část této práce. Riziko této disekce je dvaceti až stonásobně vyšší ve srovnání s běžnou populací (*Matura et al., 2007; Gravholt et al., 2006*). Řadou studií je stanoven soubor rizikových faktorů pro disekci aorty, ke kterým řadíme BAV, COA, AoDil, hypertenzi a karyotyp 45,X (*Mortenesen et al., 2018*). Kombinace těchto rizikových faktorů určuje míru rizika pro často fatální aortální disekci, zároveň tak určuje další péči a doporučení pro tyto pacientky. K určení morfologie aortální chlopně a rozměru ascendentní aorty lze i v této věkové skupině využít echokardiografické zobrazení, které je ale často limitováno neoptimálním akustickým oknem z důvodu atypické skladby hrudního koše a také častější obezity u dívek a žen s TS. V těchto případech je s výhodou využívána MRI srdce a velkých cév, která dokáže spolehlivě a rovněž neinvazivně zobrazit srdce a aortu. I v této studii bylo snahou hodnotit průběh aorty dle MRI, u části pacientek to ale nebylo možné. Snahou pracoviště autorky dizertační práce je zařazovat do péče o pacientky s TS komplexní kardiologické vyšetření včetně MRI srdce a velkých cév, a to v momentě, kdy je dívka toto vyšetření schopna absolvovat bez sedace. Druhé MRI vyšetření je doporučeno v době předání pacientky do péče kardiologa pro dospělé s plánem pro další sledování.

Klíčovým faktorem pro disekci je vývoj dilatace ascendentní aorty. Nutné je připomenutí metodiky, do 16 let hodnotíme Turnerovo specifické *z-skóre*, nad 16 let aortic size index. U dívek a žen ve věku 16 let a více bylo kritériem pro dilataci stanoveno jako  $ASI \geq 2 \text{ cm/m}^2$ . U dívek ve věku pod 16 let bylo pro dilataci stanoveno  $TSZ \geq 2,5$  (*Quezada et al., 2015; Gravholt et al., 2017*). Tato metodika byla v práci dodržena, počet pacientek s dilatací ascendentní aorty nepřesáhl 10 %. I u tohoto parametru byl hodnocen vztah k velikosti frakce 45,X buněčné linie. U obou věkových kategorií se průměr vzestupné aorty zvětšoval s rostoucí hodnotou frakce 45,X. Věkové kategorie se lišily v závislosti dilatace na použité metodě, u mladších dívek byla signifikantní závislost ve všech čtyřech metodách. U starších dívek nad 16 let toto platilo jen pro klasický karyotyp a FISH lymfocytů, v tomto zjištění je určitá



spojitost možná, srdce a velké cévy mají původ v mezodermu, klinické využití je ale spekulativní.

Pro obě skupiny sledování (VSV a AoDil) platí, že vztah přítomnosti patologie k rostoucí hodnotě frakce 45,X v karyotypu byl v této práci jednoznačně prokázán. Přesto je nutno přijmout i fakt, že v literatuře stále neexistuje vysvětlení vysoké variability KVS fenotypu, která je pozorována u jedinců s TS s identickým karyotypem, toto pak některé autory vede ke zpochybnění souvislosti mezi KVS rizikem a karyotypem (*Miguel-Neto et al., 2016*). Ukazuje se, že pouhý karyotyp výsledný fenotyp nemusí plně determinovat a že v pozadí vývoje kardiální patologie stojí řada dosud plně neobjasněných změn, například na úrovni epigenetiky (*Huang et al., 2021*). Zároveň se recentně objevily údaje o „tkáňově vázaném mozaicismu“, tedy o zásadních rozdílech v karyotypu získaném z lymfocytů periferní krve cytogenetickou metodou a z FISH vyšetření stěru buňky sliznice, do kterého se vkládá potenciál k objasnění fenotypické variability mezi nositelkami TS (*Thunstrom et al., 2019; Graff et al., 2020; Soares et al., 2021; Prakash et al., 2019*). Rozdílné zastoupení buněčné frakce 45,X v různých tkáních je dáno momentem, ve kterém ke ztrátě X chromozomu dochází, v tomto případě až po rozdělení na tři zárodečné listy.

Vyjma výzkumu možností genetiky a cytogenetiky ve vztahu ke kardiální problematice měla tato práce za klinický cíl možné stanovení a posouzení rizika pro aortální disekci. Na základě protokolu doporučených postupů týkající se Turnerova syndromu v Cincinnati z roku 2016, který posuzoval přítomnost AoDil, COA, BAV a hypertenze, byly pacientky rozděleny do tří rizikových podskupin s nízkým, středním a vysokým rizikem pro aortální disekci (*Gravholt et al., 2017*). Polovina sledovaných patientek měla nízké riziko, ostatní riziko střední, pouze dvě pacientky měly riziko vysoké. Opět se riziko zvyšoval s větší frakcí 45,X buněčné linie. Stejně jako u srdečních vad se ale nepodařilo najít jednoznačný cut-off s optimálními prediktivními hodnotami.

Z praktického pohledu je nutno diskutovat celkovou péči o dívky a ženy s TS. Zásadní je jejich celoživotní sledování ve specializovaných centrech, která mají zkušenost s péčí o tyto pacientky. Z pohledu pediatra je důležitý přechod do dospělého věku. Pravidelné sledování patientek s TS i v průběhu dospělosti je důležité, a to vzhledem k tomu, že dva z uvedených rizikových faktorů pro disekci se mohou vyvíjet v čase, a to rozměr ascendující aorty a hodnoty TK. Literatura uvádí, že především péče o dospělé pacientky s TS není optimální, většina žen s TS není pravidelně sledována, přestože

větší část z nich má jeden nebo více přidružených patologií (*Pedreira et al., 2006*). Kritickým obdobím pro tzv. *drop-out*, tedy ukončení sledování, je období dospívání, zásadní roli v tomto období proto hraje dětský kardiolog, který je zodpovědný za řádné předání pacientky do péče kardiologa pro dospělé.

Kardiologická péče o dospělé pacientky s TS skýtá další úroveň v případě, že se žena s TS rozhodne otěhotnět, což se spontánně daří zejména ženám s nízkoprocentními mozaikami v 5–12 % případů (*Hagman et al., 2013*). V posledních letech ale rozvoj metod asistované reprodukce pomocí dárcovského oocyty umožňuje graviditu i u zbylé populace žen s TS. Mateřská mortalita v populaci TS, způsobená především příhodami aortální disekce, se na základě starších studií odhaduje na 2 % ve srovnání s běžnou populací gravidních žen, kde úmrtí postihuje jednu z desetitisíce žen (*Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012*). Navíc riziko aortální disekce není ukončeno porodem, naopak zůstává přítomno z důvodu nevratných změn, které proběhnou v aortální stěně (*Bondy et al., 2007*). Stejně tak narůstá během těhotenství výskyt hypertenze, tedy dalšího rizikového faktoru pro disekci a dále prohlubuje riziko jejího vzniku (*Hagman et al., 2013*). Na základě těchto rizikových faktorů se pohled na graviditu v populaci TS vyvíjel od striktních doporučení využít jiné formy mateřství, jako je adopce nebo surrogátní mateřství, v roce 2012 podle *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*. Za absolutní kontraindikaci byla považována BAV, COA, AoDil definovaná jako  $ASI > 2 \text{ cm/m}^2$  a nedostatečně farmakologicky kompenzovaná hypertenze. Mírnější omezení pro graviditu formulovala Francouzská gynekologicko porodnická společnost, která nedoporučovala graviditu v případě absolutního rozměru ascendentní aorty  $> 3,5 \text{ cm}$  nebo  $ASI > 2,5 \text{ cm/m}^2$  či v případě nekompensované arteriální hypertenze. Izolovaný nález BAV byl považována za kontraindikaci pouze relativní. Recentní doporučení pro míru KVS rizika v graviditě u žen s TS na základě rozměrů ascendentní aorty jsou shrnuta v Tabulce 12. Kardiologické vyšetření by v případě úvah o graviditě nemělo být starší více než dva roky (*Gravholt et al., 2017*). Během gravidity je frekvence sledování opět vztažena k rozměru ascendentní aorty podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2018, v případě dilatace jsou ženy sledovány echokardiograficky každý měsíc, pokud je rozměr ascendentní aorty v normě, jsou sledovány každé tři měsíce gravidity (*Regitz-Zagrosek et al., 2018*). Díky zavedení prekoncepčního kardiologického screeningu a pečlivého sledování v průběhu gravidity podle recentních

studií kleslo riziko aortální disekce v graviditě žen s TS na 0,5 % (Gravholt et al., 2017; van Hagen et al., 2017).

Tabulka 12: Kardiovaskulární riziko v graviditě u pacientek s TS podle modifikované klasifikace WHO a navrhovaný způsob porodu v závislosti na stupni dilatace hrudní aorty (ASI) podle International Turner Syndrome Consensus Group

<b>Rozměr hrudní aorty</b>	<b>Kardiovaskulární riziko v graviditě</b>	<b>Doporučený způsob vedení porodu</b>
<b>ASI &lt; 2,0 cm/m<sup>2</sup></b>	Lehce zvýšené riziko mateřské mortality a středně zvýšené riziko mateřské morbidity	Vaginální porod
<b>ASI 2,0-2,5 cm/m<sup>2</sup></b>	Signifikantní zvýšené riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity	Vaginální porod s epidurální anestézií se zvážením metod ulehčená porodu (instrumentální porod)
<b>ASI &gt; 2,5 cm/m<sup>2</sup></b>	Extrémně vysoké riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity. <b>Gravidita není doporučena.</b>	Plánovaný porod per sectio caesarea nebo vaginální porod s epidurální anestézií a využitím metod ulehčení porodu (instrumentální porod)
<b>Disekce hrudní aorty v anamnéze</b>	Gravidita kontraindikována i po operaci	Plánovaný porod per sectio caesarea

## 2.1.4 Závěr

Kardiovaskulární patologie se významně podílí na morbiditě a mortalitě pacientek s Turnerovým syndromem. Z pohledu kardiologa existují dvě zásadní rizikové oblasti – vlastní srdeční vady a riziko disekce aorty. Mezi nejčastější vady, které jsou spojeny s TS, patří levostranné srdeční vady – vady aortální chlopně a vady aortálního oblouku. Mezi rizika pro disekci aorty patří přítomnost srdeční vady, dilatace ascendentní aorty, hypertenze a karyotyp 45,X.

Přítomnost srdeční vady a nárůst dilatace ascendentní aorty jsou závislé na velikosti frakce 45,X v buněčných liniích. Klasický karyotyp zůstane pravděpodobně zlatým standardem pro posouzení karyotypu u pacientek s TS, FISH vyšetření má u TS své jasné klinické indikace. Z hlediska vyšetřování a posuzování vzorků různých

zárodečných listů není klinický význam zcela jasný a bude nutné další klinické zkoumání.

Při potvrzení a sledování morfologických patologií lze kromě echokardiografie využít i vyšetření magnetickou rezonancí. Metodika posouzení ascendentní aorty je jasně dána a riziko disekce aorty lze u pacientek s TS jednoznačně stanovit. Důležité je pravidelné sledování rizikových skupin a správné doporučení při přechodu z dětské do dospělé péče. Diskutována jsou doporučení pro graviditu při TS, recentní doporučení existují.

## **2.2 Arytmogenní potenciál u Turnerova syndromu**

Cílem práce je zhodnotit prevalenci výskytu benigních, a především závažných EKG abnormalit v souboru pacientek s TS na klidovém EKG a 24hodinovém EKG Holteru. Velikost souboru pacientek se liší od předchozí části práce, do této studie byly zařazeny pacientky z předchozího souboru, u kterých bylo možno revidovat QT interval na klidovém EKG.

### **2.2.1 Materiály a metody**

#### **Pacienti**

Do studie byly zařazeny pacientky s geneticky potvrzenou diagnózou TS, které jsou dispenzarizovány na Dětské klinice LF Univerzity Palackého a FN Olomouc a na Klinice dětského lékařství FN Ostrava a Ostravské univerzity. U každé pacientky bylo provedeno kompletní kardiologické vyšetření včetně klidového 12svodového EKG, EKG Holteru, echokardiografického vyšetření. MRI srdce a velkých cév byla provedena u pacientek, které byly schopné vyšetření podstoupit bez nutnosti celkové anestezie. U každé pacientky byl stanoven věk v době kardiologického vyšetření, karyotyp, přítomnost VSV na základě echokardiografického vyšetření a/nebo MRI srdce. Karyotyp byl u všech pacientek přešetřen v době studie, všechny karyotypy jsou recentní. Karyotypizace byla prováděna v jediné laboratoři na Klinice lékařské genetiky Univerzity Palackého a FN Olomouc standardní metodikou, výsledky karyotypizace byly interpretovány v souladu se standardy *International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2016*.

## **EKG**

12svodové EKG bylo zaznamenáno rychlostí 50 mm/s, s amplitudou 10 mm/mV na přístroji BTL 08-LT. Hodnocena byla manuálně délka PR intervalu, za hraniční hodnoty bylo staveno rozmezí od 90 do 170 ms u dívek s TS a u žen nad 16 let věku rozmezí od 120 do 200 ms (Conen et al., 2012).

QT interval byl měřen manuálně v hrudním svodu V5 a v končetinovém svodu II. Ke korekci byla použita Bazettova formule ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ) a zároveň i korekce dle Hodgese ( $QTc = QT + 1.75 [tepová\ frekvence - 60]$ ), která eliminuje vliv vyšší tepové frekvence.

Hodnota  $QTc > 450$  ms byla stanovena za prodlouženou u dívek do 16. roku věku, pro ženy byla stanovena jako prodloužená hodnota 460 ms (Bondy et al. 2006). Vzhledem k tomu, že některé dřívější studie hodnotily  $QTc$  jako prodloužený při hodnotě nad 440 ms, byla rovněž zhodnocena prevalence  $QTc$  intervalů nad tuto hranici. Za krátké  $QTc$  byla definována hodnota  $< 340$  ms u dívek i žen s TS.

## **EKG Holter**

Na 24hodinovém EKG Holteru (BTL CardioPoint-Holter H60) byla hodnocena průměrná tepové frekvence (TF) za 24 hodin. U každé pacientky byla tato průměrná TF vyjádřena v *z score* vztažené k obecné populaci (Salameh et al., 2008). Identifikovány byly arytmie.

## **Statistické metody**

Pro popis dat byla použita základní popisná statistika (medián, průměr, směrodatná odchylka, frekvenční tabulky). Normalita výsledků naměřených hodnot  $QTc$  byla ověřena pomocí Shapiro–Wilkova testu. Pro srovnání výsledků metody dle Bazzeta a Hodgese byl použit neparametrický párový Wilcoxonův test. Závislost mezi výsledky byla vyhodnocena Spearmanovým korelačním koeficientem. Pro hodnocení rozdílu výskytu morfologických a EKG patologií v jednotlivých skupinách karyotypů byl použit chí-kvadrat test, pokud nebyly splněny předpoklady pro jeho použití, byl použit Fisherův exaktní test. Pro analýzu závislosti EKG parametrů na skupinách parametrů byl použit Kruskal–Wallisův test. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata verze 17.

## 2.2.2 Výsledky

### Základní hodnocení souboru

Soubor tvořilo 61 žen a dívek s TS s věkovým mediánem 14,2 roku (rozpětí 1–29 let). V Tabulce 13 jsou uvedeny identifikované karyotypy dle pořadí výskytu: čistá monozomie 45,X ve 33 % (20/61), mozaika 45,X/46,XX ve 30 % (18/61), formy izochromozomu ve 13 % (8/61), mozaiky 45,X/46,XY a 45,X/47,XXX shodně ve 3 % (2/61) případů, ostatní formy zahrnovaly 18 % (11/61) pacientek. Skupina „Ostatní“ zahrnuje deleční formy a jedinečné strukturální abnormality: dva případy 46,X,del(X)(p22.1) a dále karyotypy 46,X,del(X)(p22.3); 45,X/46,X,del(X)(p11.4); 45,X/46,X,del(X)(p11.21); 45,X/46,X,der(X)t(X;X)(p22.3?;q13?); 46,X,del(X)(pter→q13:); 45,X/47,XX,+8; 45,X,del(X)(p22.1),der(14;21); 45,X/46,X,+mar; 45,X/46,X,del(X)(p22.1).

Vzhledem ke kompletnímu kardiologickému vyšetření tato studie uvádí i zjištěné morfologické patologie. Celkově 69 % (42/61) pacientek podstoupilo echokardiografické vyšetření i MRI srdce, u ostatních nebylo MRI bez anestezie možno provést a diagnóza byla stanovena pouze na základě echokardiografie. Nejčastější VSV v 67 % (41/61) byla bikuspidální aortální chlopeč. Koarktace aorty byla identifikována u 13 % (8/61) případů, jiné VSV (defekt síňového septa, anomálie plicních nebo horních dutých žil) u 5 % (3/61) případů. Zastoupení strukturálních anomálií u jednotlivých karyotypů jsou uvedena v Tabulce 13.

Tabulka 13: Strukturální srdeční patologie a poruchy srdečního rytmu dle karyotypů

Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
<b>45,X</b> n=20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
<b>45,X/46,XX</b> n=18 (30 %)	10 (56)	0	0	1 (6)	6 (33)	1 (6)
<b>46,X,i(X)(q10) nebo 45,X/46,X,i(X)(q10)</b> n=8 (13 %)	5 (63)	0	1 (13)	0	3 (38)	2 (25)
<b>45,X/46,XY</b> n=2 (3 %)	2 (100)	1 (50)	0	0	1 (50)	0
<b>45,X/47,XXX</b> n=2 (3 %)	2 (100)	0	0	1 (50)	1 (50)	0
<b>Delece X a ostatní strukturální abnormity</b> n=11 (18 %)	7 (64)	2 (18)	0	1 (9)	4 (36)	3 (27)
<b>Celkem n=61 (100 %)</b>	<b>41 (67)</b>	<b>8 (13)</b>	<b>3 (5)</b>	<b>5 (8)</b>	<b>29 (48)</b>	<b>15 (25)</b>

BAV-bikuspidní aortální chlopeč, COA-koarktace aorty, VSV-vrozená srdeční vada

WAP-wandering atrial pacemaker, SVES/KES-supraventrikulární/komorová extrasystolie

### Hodnocení klidového EKG – PR a QT interval

Z celého souboru byl medián PR intervalu 120 ms (průměr 118,4 ms, SD 18,7 ms, rozmezí 80–180 ms). Jako krátký PR interval byl hodnocen u 13 % (8/61), žádná z pacientek na EKG neměla delta vlnu jako obraz preexcitace komor a u nikoho nebyl detekován patologicky prodloužený PR interval.

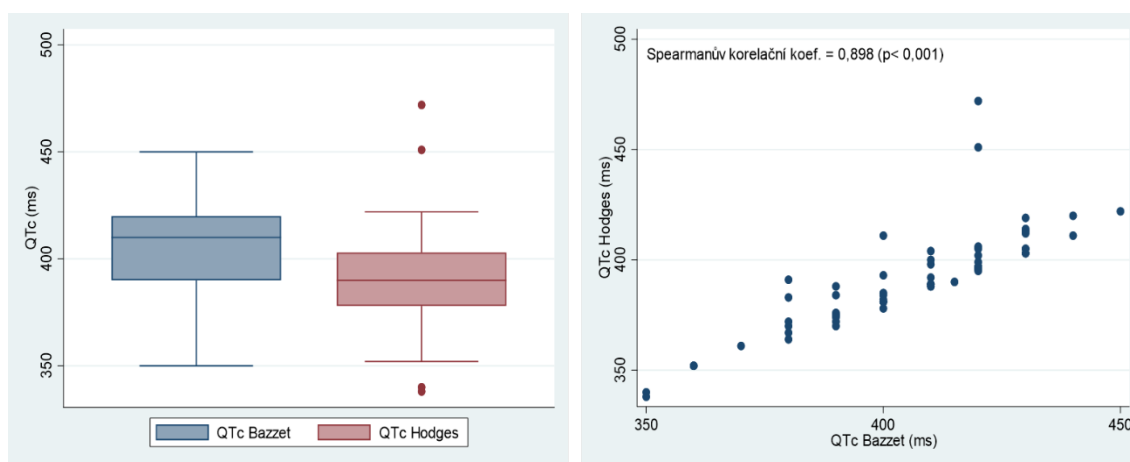
Absolutní hodnota QT byla v mediánu 340 ms (průměr 335,8 ms, SD 42 ms, rozmezí 232–440 ms). Při hodnocení přepočteného QTc se jeho průměrná hodnota dle Bazetta významně lišila (byla delší) od průměrné hodnoty při užití korekce dle Hodgese (Tabulka 14, Graf 5). V celém souboru byl u jedné pacientky zjištěn QTc kratší než 340 ms. U žádné pacientky nebyl zjištěn QTc interval delší než 500 ms. QTc interval prodloužený nad 440 ms mělo 5 % (3/61) pacientek při užití korekce dle Bazetta a 3 % (2/61) při korekci dle Hodgese. Při respektování věkové hranice 16 let a norem pro toto rozhraní měla v části do 16 let pouze jedna pacientka QTc nad 450 ms (dle Bazzeta i Hodgese), nad 16 let neměla QTc interval prodloužený nad 460 ms žádná pacientka. Žádná pacientka v době natočení EKG neužívala medikaci, která by mohla QT interval ovlivnit.

Tabulka 14: Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese

Měření QTc	QTc v ms					p-hodnota
	medián	průměr	SD	min	max	
QTc/Bazett, n=61	410	405,0	22,2	350	450	< 0.001
QTc/Hodges, n=61	390	390,9	22,7	338	472	

Willcoxonův párový test

Graf 5: Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese



## EKG Holter

Při hodnocení EKG Holterovských monitorování byla průměrná TF za 24 hodin v mediánu 92/min (průměr 93,3/min, SD 11,3/min, rozmezí 68–122/min) a průměrné *z-skóre* bylo identifikováno v mediánu +0,8 (průměr +0,9, medián 0,8, rozmezí od -1,04 do + 2,91). Nad +2 *z-skóre* se průměrná TF vyskytla u 7 % (4/61) pacientek. V Tabulce 13 jsou popsány zjištěné arytmie, včetně vztahu k jednotlivým typům karyotypů. Síňovou ektopii v podobě izolovaných předčasných supraventrikulárních stahů (SVES) mělo 48 % (29/81) pacientek. Komorová ektopie zastoupená izolovanými monomorfní komorovou extrasystolií se vyskytla u 25 % (15/31) případů. U 8 % (5/61) byl zachycen obraz putujícího pacemakeru (wandering pacemaker). Během Holterovského monitorování nebyly závažné arytmie identifikovány u žádné pacientky.

## Diferenciace měření a EKG patologií dle jednotlivých karyotypů

Práce se pokusila analyzovat jednotlivá měření a strukturální a EKG patologie dle jednotlivých typů karyotypů, ve kterých jsou zastoupeny různé frakce 45,X. Pro některé málo čítné skupiny byly karyotypy sloučeny do tří větších skupin: 1) monozomie 45,X; 2) mozaiky 45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX; 3) strukturální



abnormity typy izochromozomu, delecí a jedinečných karyotypů uvedených na začátku textu výsledků.

U strukturálních patologií byl nejčastější výskyt BAV, COA a jiných VSV identifikován u čistých monozomií 45,X, signifikantní rozdíl mezi skupinami se ale neprokázal. V případě arytmií popsanych EKG Holterem se u putujícího pacemakeru nenašly významné rozdíly, SVES a KES byly nejčtenější opět u monozomie 45,X, u obou arytmií se signifikantním rozdílem mezi skupinami karyotypů (Tabulka 15).

Tabulka 15: Závislost strukturálních a EKG patologií na karyotypech

Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
<b>45,X</b> n=20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
<b>45,X/46,XX</b> <b>45,X/46,XY</b> <b>45,X/47,XXX</b> n=22 (36 %)	14 (64)	1 (5)	0	2 (9)	8 (36)	1 (5)
<b>izochromozomy</b> <b>delece</b> <b>ostatní</b> n=19 (31 %)	12 (63)	2 (11)	1 (5)	1 (5)	7 (37)	5 (26)
<b>p-hodnota</b>	0.664*	0.167**	0.297**	1.000**	<b>0.049*</b>	<b>0.010*</b>

BAV – bikuspidní aortální chlopeč, COA – koarktace aorty, VSV – vrozená srdeční vada

WAP – wandering atrial pacemaker, SVES/KES – supraventrikulární/komorová extrasystolie

\*chí-kvadrát test; \*\* Fisherův exaktní test

V Tabulce 16 jsou analyzovány jednotlivé parametry z klidového EKG (PR, QT, QTc dle Bazetta, QTc dle Hodgese) a TF odečtená z EKG Holterovského monitorování ve vztahu ke stejným skupinám karyotypů. U všech parametrů nebyl identifikován rozdíl mezi jednotlivými skupinami chromozomálního postižení.

Tabulka 16: Závislost sledovaných EKG parametrů na karyotypech

Parametr	Skupina karyotypů	N	medián	průměr	SD	min	max	p-hodnota
PR ms	45,X	20	115	114,0	16,0	80	140	0,398
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	125	123,6	24,2	80	180	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	120	116,8	12,5	100	140	
QT ms	45,X	20	344	343,3	39,2	274	440	0,240
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	326	321,6	46,7	232	395	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	344	344,4	36,4	270	421	
QTc ms Bazett	45,X	20	415	404,0	26,8	350	440	0,895
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	410	407,1	19,4	370	450	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	400	403,7	20,9	350	440	
QTc ms Hodges	45,X	20	394	389,0	26,5	338	451	0,780
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	390,5	394,9	23,1	361	472	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	388	388,4	17,9	340	420	
TF/min	45,X	20	91,5	91,6	8,9	68	107	0,439
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	94,5	96,6	12,1	80	122	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	89	91,5	12,1	73	115	
Z-skóre TF	45,X	20	1,15	0,94	0,82	-1,04	2,44	0,778
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	0,8	0,86	0,80	-0,44	2,91	
	izochromozomy, delece, ostatní	19	0,67	0,76	0,96	-0,94	2,5	

Kruskalův-Wallisův test, TF – tepová frekvence

### 2.2.3 Diskuze

#### „Minor“ EKG změny

V naší skupině pacientek s TS byla prevalence krátkého PR stanovena na 13 % ve srovnání s 5 % ve studii autorky *Bondy et al.*, respektive 4,3 % ve studii *Noordman et al.* (*Bondy et al.*, 2006; *Noordman et al.*, 2021). Signifikantně kratší PR interval u nositelek TS ve srovnání se zdravými kontrolami byl prokázán opakovaně. Možným důvodem je zvýšená aktivita sympatiku, případně snížená aktivita parasympatiku u pacientek s TS nebo změny na úrovni akčního potenciálu dané vlivem absence dosud nepoznaných genů na chybějícím X chromozomu. V obecné populaci je krátký PR interval spojován s možnou přítomností přídatné síňokomorové spojky, u žádné

pacientky s TS se však v literatuře nenachází údaj o Wolff-Parkinson-White syndromu či obrazu preexitace. Pouze dvě práce referují o supraventrikulárních arytmiích u pacientek s TS, jedna z nich je kazuistické sdělení z roku 2020 dokladující běh flutteru síní, následované paroxysmem ortodromní atrioventrikulární reentry tachykardie na podkladě skryté spojky u novorozence s TS a druhá práce zachytila u tří pacientek běhy atrioventrikulární nodální reentry tachykardie, u dvou fibrilaci síní a u jedné atrioventrikulární reentry tachykardii na podkladě skryté spojky (Choi *et al.*, 2021; Harahill *et al.*, 2021).

Obdobně je ve výše uvedených studiích popsána i signifikantně vyšší tepová frekvence u dívek i žen s TS, příčina je shodná s možnými důvody krátkého PR intervalu. V naší kohortě se průměrná TF z 24hodinové EKG Holterovské monitorace rovnala 93/min, což je hodnota obdobná studii Bondy *et al.* z roku 2006, kde byla průměrná TF 91±15/min, také se shoduje s údaji ze studie autorky Noordman *et al.*, ve které se průměrná TF rovnala 94/min (Bondy *et al.*, 2006; Noordman *et al.*, 2021). Tyto studie ale hodnotily TF pouze z jednorázového EKG záznamu. Jako první jsme využili EKG Holterovské monitorování k určení TF u žen a dívek s TS, při srovnání s obecnou populací se nad 2 *z-skóre* pohybovalo 6,5 % pacientek s TS.

Holterovskou 24hodinovou monitoraci jsme využili také ke stanovení prevalence supraventrikulární extrasystolie (SVES), komorové extrasystolie (KES) a záchytu případných arytmií v naší skupině pacientek. SVES byly zachyceny u 48 % pacientek s TS, vždy byly málo četné do 5 % výskytu z celodenního záznamu, což je srovnatelné s obecnou populací, kde je výskyt nevýznamných SVES velmi častý (Conen *et al.*, 2012). Komorová ektopie v podobě izolovaných KES byla detekována u 25 % dívek a žen naší kohorty s TS, což je podstatně vyšší prevalence než v publikovaných studiích v populaci TS, například ve studii Noordman *et al.* z roku 2021 je prevalence KES uvedena pouze v 1 % (Noordman *et al.* 2021). Tento rozdíl je pravděpodobně dán využitím jednorázového EKG záznamu na rozdíl od námi použitého 24hodinového EKG Holteru. V obecné populaci se pak prevalence KES při 24hodinové holterovské monitoraci pohybuje kolem 40 %, výskyt KES u TS je tak podle našich výsledků ve srovnání s běžnou populací identický (Panizo *et al.*, 2018).

Závažné arytmie nebyly zachyceny ani u jedné naší pacientky s TS, u 8 % byl zachycen atriální wandering pacemaker, rovněž nález běžný i v obecné pediatrické populaci bez klinického dopadu na KVS riziko u nositelek TS.

## QT interval

Rozporuplné výsledky v prevalenci dlouhého QT intervalu u nositelek TS vychází z odlišně stanovených hraničních hodnot pro dlouhé QTc a také z rozdílných metod korekce (Bondy et al., 2006; Noordman et al., 2020). Starší studie autorky Bondy et al. z roku 2006 využila korekci dle Bazetta a prodloužení QTc definovala jako hodnoty nad 440 ms, u 36 % dívek byl QTc prodloužený ve srovnání s 4 % zdravých kontrol (Bondy et al., 2006). V roce 2017 doporučené postupy pro péči o pacientky s TS doporučily pro korekci QT intervalu metodu dle Hodgese (Gravholt et al., 2017). Tuto metodu korekce využila i studie z roku 2020 zahrnující 352 dívek a žen s TS, zároveň stanovila jako prodloužené QTc hodnotu nad 450 ms u dívek a nad 460 ms u žen s TS (Noordman et al., 2020). Studie potvrdila, že průměrná hodnota QTc intervalu nebyla ve srovnání s hodnotami u zdravých dívek prodloužená. Zároveň tato studie srovnala korekci QT intervalu dle Bazetta versus dle Hodgese a potvrdila, že metoda dle Hodgese snižuje prevalenci dlouhého QTc intervalu, 0 % versus 5 % při užití korekce dle Bazetta.<sup>16</sup> Souhlasně s těmito výsledky se v našem vzorku pacientek s TS rovněž snížila signifikantně metoda dle Hodgese průměrnou hodnotu QTc od výpočtu Bazzetovou formulí.

Všechny výše provedené studie hodnotily QTc interval z jednorázového 12svodového EKG stejně jako naše práce. Existuje studie Dalla Pozza et al., která využila možností 24hodinového EKG Holteru a ergometrie (Dalla Pozza et al., 2009). Autoři srovnali nálezy holterovské monitorace u dívek s TS a prodlouženým QTc versus u dívek s TS a QTc pod 440 ms a ani v jedné skupině nebyly zachyceny nálezy vyskytující se u pacientů se syndromem dlouhého QT typu alternujících T vln nebo komorových tachykardií. Ergometrie provedená u dívek s TS prokázala tendence ke zkracování QTc intervalu ve fázi zotavení na rozdíl od typického prodlužování QTc u syndromu dlouhého QT, kdy hodnota nad 480 ms ve 4. minutě zotavení výrazně zvyšuje pravděpodobnost diagnózy syndromu dlouhého QT.

Délka repolarizace, tedy i QT intervalu, je ovlivňována řadou faktorů, jako je věk, aktivita autonomního nervového systému, pohlaví, srdeční frekvence nebo medikace. Proto se také některé studie zaměřily na korelace délky QT intervalu ve vztahu k těmto proměnným (Bondy et al., 2006; Noordman et al., 2020; Trolle et al., 2013).

Rozporuplné výsledky přinesly studie zabývající se délkou QT intervalu ve vztahu ke karyotypu, některé z nich potvrdily vyšší výskyt dlouhého QT u žen s monozomií 45,X než u jiných karyotypů, další studie tento vztah vyvracejí. I v této studii jsme se pokusili diferencovat jednotlivé parametry mezi skupinami karyotypů, u nichž je předpoklad rozdílné frakce 45,X. Rozdíly mezi sledovanými parametry jsme na tomto menším souboru nepotvrdili. Signifikantně vyšší počet extrasystolií měly pacientky s čistou monozomií 45,X, klinickou využitelnost ale zatím potvrdit neumíme. Dalším faktorem ovlivňujícím délku QT intervalu jsou pohlavní hormony, což je v případě TS, který je charakterizován předčasným ovariálním selháním, důležitý faktor. Vysoké hladiny gonadotropinů a nízká hladina estradiolu a progesteronu QT interval prodlužují (*Grouthier et al., 2021*). Recentní studie autorů *Harahill et al.* a *Atici et al.* prokázaly, že QTc je u zdravých kontrol v porovnání s pacientkami s TS signifikantně kratší, což vliv hladin pohlavních hormonů na průběh repolarizace podporuje (*Harahill et al., 2021; Atici et al., 2018*). V roce 2013 proběhla studie zabývající se možným podílem mutací genů iontových kanálů na prodloužený QTc interval u pacientek s TS, tak jak je známe z běžné populace u syndromu dlouhého QT. U 40 žen s QTc nad 432 ms bylo provedeno genetické vyšetření a u 7 (17,5 %) byly prokázány mutace v genech SCN5A, KCHN2 a KCNE2 (*Trolle et al., 2013*). Vzhledem k nepřítomnosti zjevných fenotypových známek pro long QT jsme u našich pacientek genetické vyšetření na kanálopatie neprováděli.

Klinickou otázkou zůstává arytmogenní potenciál u pacientek s TS, tedy zda by mělo být EKG součástí pravidelné kardiologické péče o tyto pacientky. Práce z roku 2020 jako jediná sledovala v dlouhodobém horizontu ( $7\pm 5,1$  let) 112 pacientek s TS. Při použití korekce dle Hodgese a stanovení dlouhého QTc intervalu u dívek jako hodnota nad 450 ms, respektive nad 460 ms u žen byl dlouhý QTc stanoven u 2,8 % pacientek. Ani u jedné pacientky nebyla po dobu sledování dokumentována komorová tachykardie, a to i přesto, že byla podána medikace, která má potenciál QT interval prodloužit (*Harahill et al., 2021*). Podle doporučených postupů z roku 2017 o dívkách a ženách s TS by mělo být EKG provedeno v době diagnózy, rutinní opakování při kardiologických kontrolách z pohledu autorů doporučených postupů nejsou nutná (*Gravholt et al., 2017*). V klinické praxi je ale EKG vyšetření většinou rutinní součástí každé návštěvy pacientky s TS. U TS pacientek s prodlouženým QTc intervalem, u kterých je nezbytné nasadit medikaci, která QT interval prodlužuje, je doporučeno

provést kontrolní EKG po jednom až dvou dnech od zahájení terapie (*Gravholt et al., 2017*).

#### **2.2.4 Závěr**

EKG změny jsou u nositelek TS srovnatelně četné jako v obecné populaci a jsou klinicky nevýznamné a neexistuje důkaz, že by tzv. „minor“ EKG nálezy měly být interpretovány jinak než u zdravé populace. Patologie repolarizace je u TS stále studována, výsledky jsou rozporuplné. V současnosti ale riziko maligních arytmií na základě dlouhého QT intervalu nebylo u nositelek TS jednoznačně identifikováno. Pro hodnocení QTc intervalu u pacientek s TS bude pravděpodobně vhodnější metoda dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule.

### 3 Souhrn a celkové závěry

Tunerův syndrom představuje nejčastější chromozomální aberaci u žen, z pohledu dětské a dospělé kardiologie je důležité posuzování KVS problematiky u těchto pacientek. KVS patologie reprezentují nejčastější příčiny jejich morbidity a mortality. Tato práce je věnována studiu KVS rizika u pacientek s TS a jejich vztahu k výsledkům cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření ze tkání pocházejících ze tří zárodečných listů. Práce je rozdělena na dvě části zaměřené na strukturální srdeční patologie a arytmie.

V první části byl studován výskyt vrozených srdečních vad a riziko disekce aorty v korelaci s velikostí podílu buněčné linie 45,X zjištěné v karyotypu a ve FISH metodách z jednotlivých zárodečných listů. Nejčastěji zjištěné srdeční vady byly vady aortální chlopně a vady aortálního oblouku. Výskyt vad i nárůst dilatace ascendentní aorty byl signifikantně závislý na velikosti podílu 45,X buněčné linie. V práci první položená hypotéza, zda výskyt KVS postižení koreluje s podílem buněčné linie 45,X ve tkáni odvozené z mezodermy ve srovnání se zbývajícími dvěma zárodečnými vrstvami, se jednoznačně nepotvrdila. Vyšší senzitivita některé FISH metody pro predikci KVS rizika u pacientek s monozomií X nebyla jednoznačně prokázána ze žádného zárodečného listu. Práce tak potvrzuje klasický karyotyp jako vhodnou diagnostickou metodu pro pacientky s TS. Metody FISH pak mají opodstatnění ve specifických klinických situacích.

V druhé části práce byl analyzován arytmogenní potenciál. Vstupní hypotézou bylo, zda mají pacientky s TS zvýšenou prevalenci benigních i závažných poruch srdečního rytmu ve srovnání s obecnou populací. Výskyt klinicky nevýznamných EKG změn se nelišil od výskytu v běžné populaci, nebylo prokázáno ani zvýšené riziko maligních arytmií na podkladě dlouhého QT intervalu. Při hodnocení QT intervalu se jeví u těchto pacientek jako vhodnější korekce dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule. I v této části byl posouzen možný vliv 45,X frakce na výskyt arytmií. Pacientky s čistou monozomií měly signifikantně vyšší výskyt extrasystolií, klinická významnost ale není jasná. U ostatních studovaných EKG parametrů (délka PR intervalu, délka QT intervalu, QTc dle Bazetta, QTc dle Hodgese) nebyl signifikantní vztah s podílem 45,X buněčné linie prokázán.

Další studium kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientek s TS bude nutné. Tato rizika zkracují jejich život nebo ovlivňují kvalitu života. Hledání a stratifikace rizik může přinést větší efektivitu péče. Kardiovaskulární patologie jsou pravděpodobně závislé na velikost 45,X frakce a její posouzení může odlišit nízkorizikové pacientky, pro které je excesivní kardiologické sledování neefektivní a potencionálně traumatizující. Naopak pro vysokorizikové pacientky je pravidelné sledování kardiologem indikováno a pacientky z něho mohou profitovat. Pro dívky a ženy s TS je klíčovým okamžikem přechod z péče dětského kardiologa do péče kardiologa pro dospělé, kdy část i vysoce rizikových pacientek uniká ze sledování, což může vést k závažným komplikacím, zejména v souvislosti s graviditou těchto žen za pomoci metod asistované reprodukce.



## 4 Seznam použitých zkratek

ACE-I	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AoDil	dilatace aorty
ASI	aortic size index
BAV	bikuspidální aortální chlopeň
BMI	body mass index
CMP	cévní mozková příhoda
COA	koarktace aorty
DBP	diastolický krevní tlak
EKG	elektrokardiogram, elektrofyziologické
ETA	elongace transverzálního aortálního oblouku
FISH	fluorescenční in-situ hybridizace
ICHS	ischemická choroba srdeční
KVS	kardiovaskulární
LSVC	levostranná horní dutá žíla
PAPVD	parciální anomální návrat plicních žil
MRI	magnetická rezonance
OSA	obstrukční spánková apnoe
PAR	pseudoautozomální oblast
RAA osa	renin-angiotenzin-aldosteron osa
SPB	systolický krevní tlak
SVES	supraventrikulární extrasystolie
KES	komorová extrasystolie
TF	tepová frekvence
TGF beta	transformační růstový faktor beta
TK	krevní tlak
ABMP	24-hodinová monitorace krevního tlaku
TS	Turnerův syndrom
TSZ skóre	Turnerovo specifické z-skóre
VSV	vrozené srdeční vady

## 5 Seznam použité literatury

- Atici A, Panc C, Karaayvaz EB, et al. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol J Cardiol*, 2018; 20: 93-99.
- Baguet JP, Douchin S, Pierre H et al. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart*, 2005; 91: 1442-1446.
- Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ et al. *Oral Anatomy, Histology and Embryology*, 5th Edition. Elsevier 2018. ISBN 978-0-7234-3812-0.
- Bondy CA, Ceniceros I, Phillip LV, Bakalov VK et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics*, 2006; 118: e1220-1225.
- Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*, 2008; 3: 2-15.
- Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol*, 2007; 32: 245–261.
- Boucher CA, Sargnet 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.
- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilatation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2787-2795.
- 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. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010; 152: 18-24.
- 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.

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.

Cicquel C, Gaston V, Cabrol S et al. Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 1472-1476.

Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-0 Turner syndrome? *Teratology*, 1984; 29: 355-361.

Conen D, Adam M, Roche F et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*, 2012; 126: 2302-2308.

Conway GS, Band M, Doyle J et al. How do you monitor the patient with Turner's syndrome in adulthood. *Clin Endocrinol*, 2010; 73: 696-699.

Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH et al. TIMP3 and TIMPS1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLOS Genet*, 2018; 14: e1007692.

Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, et al. QTc interval prolongation in children with Turner syndrome: the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr*, 2009; 168: 59-64.

De Groote K, Demulier L, De Backer J et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension*, 2015; 33: 1342-1351.

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*, 2015; 30: 618-625.

Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 1916; 17: 863-871.

Eckhauser A, South ST, Meyers L et al. Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *J Pediatr*, 2015; 167: 1062-1066.

Eklund M, Kotilainen J, Evalathi M et al. Cephalometric analysis of pharyngeal airway space dimensions in Turner syndrome. *Eur J Orthod*, 2012; 34: 219-225.

- El-Mansoury M, Barrenas ML, Bryman I et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 2007; 66: 744-751.
- Elsheik M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome – the association with karyotype. *Clin Endocrinol*, 2001; 55: 223-226.
- Fernández R, Méndez J, Pásaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum Genet*, 1996; 98: 29-35.
- Forte A, Della Corte A, Grossi M et al. Early cell changes and TGF  $\beta$  pathway alterations in the aortopathy associated with bicuspid aortic valve stenosis. *Clin Sci*, 2013; 124: 97-108.
- Fudge EB, Constantacos C, Fudge JC et al. Improving detection of hypertension in girls with Turner syndrome using ambulatory blood pressure monitoring. *Horm Res Paediatr*, 2014; 81: 25-31.
- Gotzsche CO, Krag-Olse B, Nielsen J et al. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child*, 1994; 71: 433-436.
- Graff A, Donadille B, Morel H et al. Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Hum Reprod*, 2020 ; 35: 2391-2398.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Meeting. *European journal of endocrinology*, 2017; 177(3): G1–G70.
- Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M et al. Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. *J Hypertens*, 2006; 24: 353-360.
- Gravholt CH, Juul S, Nacraa RW et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*, 1998; 51: 147-158.

- Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stoccholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*, 2006; 16: 430-436.
- Gravholt CH, Mette HV, Brun S et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*, 2019; 15: 601-614.
- Gravholt CH, Mortensen KH, Andersen NH et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances are related to carotid intima thickness and arterial blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 2012; 76: 649-665.
- Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005; 1: 41-52.
- Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 657-687.
- Grech V. Diagnostic and surgical trends, and epidemiology of coarctation of the aorta in a population-based study. *Int J Cardiol*, 1999; 68: 197-202.
- Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care, an evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr*, 2008; 8: 21.
- Grouthier V, Moey MY, Gandjbakhch E, et al. Sexual dimorphisms, anti-hormonal therapy and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci*, 2021; 2: 1464.
- Hagman A, Loft A, Wennerholm UB 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.
- Harahill NJ, Yetman AT, Dandorf DA, et al. The QT interval in patients with the Turner syndrome. *Am J Cardiol*, 2021; 140: 118-121.
- Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet*, 1986; 2: 105-110.
- Held KR, Kerber S, Kaminsky E et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet*, 1992; 88: 288-294.

Ho VB, Bakalov VK, Cooley M et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*, 2004; 110: 1694-1700.

Hook EB, 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. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med*, 1999; 31: 106-110.

Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A review of recent developments in Turner syndrome research. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021; 8: 138.

Chalard F, Ferey S, Teinturier C et al. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol*, 2005; 35: 323-326.

Chaloupecky V et al. *Dětská kardiologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2006: 1-437.

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; 92: 260-267.

Choi Y, Hoffman J, Alarcon L, et al. Neonatal arrhythmias in Turner syndrome: a case report and review of the literature. *Eur Heart J Case Rep*, 2021; 5(4): 160.

Chu CE, Donaldson MD, Kelnar CJ et al. Possible role of imprinting in the Turner phenotype. *J Med Genet*, 1994; 31: 840-842.

Kaprálová S, Zapletalova J, Tüdös Z et al. Turnerův syndrom a anomálie aortálního oblouku čtyřikrát jinak. *Čes-slov Pediat*, 2018; 73: 324-330.

Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI 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.

- Klásková E, Tüdös Z, Sobek A et al. Low-level 45,X/46XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation: prospective magnetic resonance imaging and ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014; 45: 722-727.
- Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S et al. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: the crucial importance of detailed cardiovascular screening. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2017; 30(3): 319-325.
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 4166-4170.
- Lee SH, Jung JM, Song et al. Evaluation of cardiovascular anomalies in patients with asymptomatic Turner syndrome using multidetector computed tomography. *J Korean Med Sci*, 2013; 28: 1169-1173.
- Lin AE, Lippe BM, Geffner ME et al. Aortic dilatation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *J Pediatr*, 1986; 109: 820-826.
- Lopez L, Arheart KL, Colan SD et al. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilatation in the young. *Pediatrics*, 2008; 121: 1622-1627.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 2016; 34(10): 1887–1920.
- Maric-Bilkan C, Gilbert EL, Ryan MJ. Impact of ovarian function on cardiovascular health in women: focus on hypertension. *Int J Womens Health*, 2014; 6: 131-139.
- Matura LA, Ho VB, Rosing DR et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation*, 2007; 116: 1663-1670.
- Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *J Pediatr*, 1998; 133: 688-692.

- McCarrison S, Carr A, Wong SC et al. The prevalence of hypertension in paediatric Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 2022; doi: 10.1038/s41371-022-00777-8. Epub ahead of print.
- McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts, by T. Liehr. *Cytogenetic and genome research*, 2021;,161(5): 225–226.
- Meccanici F, de Bruijn JWC, Dommissie JS et al. Prevalence and development of aortic dilation and dissection in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2022; 22: 102-110.
- Miguel-Neto J, Carvalho AB, Marques-de-Faria AP et al. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2016; 29(4): 475-479.
- Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – Integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocrine Reviews*, 2012; 33: 677-714.
- Mortensen KH, Erlandsen M, Andersen NH et al. Prediction of aortic dilation in Turner syndrome – the use of serial cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013; 15: 47.
- Mortensen KH, Hansen KW, Erlandsen M et al. Ambulatory arterial stiffness index in Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement therapy. *Horm Res*, 2009; 72: 184-189.
- Mortensen KH, Hjerrild BE, Stochholm K. Dilatation of the ascending aorta in Turner syndrome – a prospective cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011; 13: 24.
- Mortensen KH, Young L, De Backer J et al. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan. *Heart*, 2018; 104: 1823-1831.
- Nathwani NC, Unwin R, Brook CG et al. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 2000; 52: 363-370.



- Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *European journal of medical genetics*, 2018 ;61(6): 301-306.
- Noordman ID, Duijnhouwer AL, Coert M et al. No QTc prolongation in girls and women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105: 148-156.
- Noordman ID, Fejzic Z, Bos M, et al. Cardiac abnormalities in girls with Turner syndrome: ECG abnormalities, myocardial strain imaging, and karyotype-phenotype associations. *Am J Genet*, 2021; 185A: 2399-2408.
- Ostberg JE, Donald EA, Halcox JP et al. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 5161-5166.
- Panizo JG, Barra S., Mellor G, et al. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018 ;7: 128-134.
- Pedreira CC, Hameed R, Kanumakala S et al. Health-care problems of Turner syndrome in the adult woman: a cross sectional study of a Victorian cohort and a case for transition. *Intern Med J*, 2006; 36: 54-57.
- Poprawski K, Michalski M, Lawniczak M et al. Cardiovascular abnormalities in patients with Turner syndrome according to karyotype. *Pol Arch Med Wewn*, 2009; 119: 453-460.
- 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: 282–284.
- Prakash SK. The impact of somatic mosaicism on bicuspid aortic valve and aortic dissection in Turner syndrome. *Am J Med Genet*, 2019; 181: 7-12.
- Prandstraller D, Mazzant 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. *Cardiology in the young*, 2009; 19(3): 264-271.
- Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R et al. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A*, 2015; 167: 2527-2532.

Regitz-Zagrosek V, Ross-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2018; 39: 3165-3241.

Sadler TW. *Lagman's Medical Embryology*, 12th Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2012, ISBN 9781451113426.

Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, et al. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young*, 2008; 18: 467-472.

Schoemaker MJ, Swerdlov AJ, Higgins CD et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 4735-4742.

Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA. Heritability of Blood Pressure and Hemodynamics in African- and European-American Youth. *Hypertension*, 2003; 41: 1196-1201.

Soares JS, da Silva Lago RMR, Toralles MBP et al. Searching chromosome mosaicisms in 45, X Turner syndrome: how relevant is it? *Arch Endocrinol Metab*, 2021; 65: 739-746.

Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*, 1999; 282: 539-546.

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.

Swerdlov AJ, Hermon C, Jacobs PA et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*, 2001; 65: 177-188.

Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics*, 1998; 101: 11-17.

Thunstrom S, Landin-Wilhelmsen K, Bryman I et al. Side differences in the degree of mosaicism of the buccal mucosa in Turner syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 2019; 7: e00938.

Trolle C, Mortensen KH, Pedersen LN, et al. Long QT interval in Turner syndrome – a high prevalence of LQTS gene mutations. *PLoS One*, 2013; 8: e69614.

Turtle EJ, Sule AA, Bath LE et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 2013; 78: 639-645.

van Hagen IM, Duijnhouwer A, Ten Kate-Booij et al. Wish to conceive and concerns to develop cardiovascular complications during pregnancy in patients with Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2017; 38: 45-52.

Vasunta RL, Kesäniemi YA, Ylitalo A et al. Non-dipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA study. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 60-66.

Vrtel P, Vrtel R, Klaskova E et al. Haplotype analysis of X chromosome in patients with Turner syndrome in order to verify the possible effect of imprinting on selected symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2022; 166: 63-67.

Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*, 2018; 36(12): 2284–2309.

Wong SC, Burgess T, Cheung M et al. The prevalence of Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *J Pediatr*, 2014; 164: 259-263.

Wuhl E, Witte K, Soergel M et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference body dimensions. *J Hypertens*, 2002; 20: 1995-2007.

Youssoufian H, Pyeritz RE. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nature reviews. Genetics*, 2002; 3(10): 748–758.

Zanjani KS, Thanopoulos BD, Peirone A et al. Usefulness of stenting in aortic coarctation in patients with the Turner syndrome. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1327-1331.

Zuckerman-Levin N, Zinder O, Greenberg A et al. Physiological and catecholamine response to sympathetic stimulation in Turner syndrome. Clin Endocrinol, 2006; 64: 410-415.

## 6 Přílohy

### Seznam publikační a přednáškové činnosti

#### Publikace a přednášková činnost související s dizertační prací

##### Publikace s impakt faktorem:

Klaskova E., Zapletalova J., **Kapralova S.**, Snajderova M., Lebl J., Tudos Z., Pavlicek J., Cerná J., Mihal V., Stara V., Prochazka M. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotyp: the crucial importance of detailed cardiovascular screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017; 30(3): 319-325. **IF 1,086**

Pavlicek J., Gruszka T., **Kapralova S.**, Prochazka M., Silhanova E., Kainová R., Polanska S., Cerníckova R., Klaskova E. Associations between congenital heart defects and genetic and morphological anomalies. The importance of prenatal screening. *Biomed Pap Med Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2019; 163: 67-74. **IF 1.000**

Vrtel P., Vrtel R., Klaskova E., ... **Kapralova S.**, Vodicka R., Prochazka M. Haplotype analysis of the X chromosome in patients with Turner syndrome in order to verify the possible effect of imprinting on selected symptoms. *Biomed Pap Med Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2022; 166(1): 63–67. **IF 1.648**

Pavlicek J., Soucek O., Vrtel R., Klaskova E., Vaclav H., Stara V., Adamova K., Furst T., Vaclav H jr., **Kapralova S.**, ... Zapletalova J., Tauber Z., Lebl J. Karyotyping of Lymphocytes and Epithelial Cells of Distinct Embryonic Origin Does Not Help to Predict the Turner Syndrome Features. *Horm Res Paediatr*, 2022; 95(5): 465-475. **IF 4.275**

##### Původní publikace v recenzovaných časopisech:

**Kaprálová S.**, Pavlíček J., Palátová A., Vrtěl R., Tomášková H., Zapletalová J., Klásková E. Arytmogenní potenciál pacientek s Turnerovým syndromem. *Cor et Vasa* 2023 – přijato redakcí.

### **Přehledové publikace v recenzovaných časopisech:**

Klásková E., Tüdös Z., **Kaprálová S.**, Zapletalová J. Nepoznaná vrozená srdeční vada u pacientky s Turnerovým syndromem a její důsledky. *Pediatr. praxi*, 2015; 16: 45-47.

**Kaprálová S.**, Zapletalová J., Vrtěl R., Klásková E. Získaná kardiovaskulární onemocnění u Turnerova syndromu. *Čes-slov Pediat*, 2017; 72: 54-62.

**Kaprálová S.**, Zapletalova J., Tüdös Z., Hecht P., Pavlíček J., Klásková E. Turnerův syndrom a anomálie aortálního oblouku čtyřikrát jinak. *Čes-slov Pediat*, 2018; 73: 324-330.

### **Přednášková činnost:**

**Kaprálová S.**, Klásková E., Zapletalová J., Procházka M. Acquired cardiovascular disease in Turner syndrome. **BIT's 3<sup>rd</sup> Annual World Congress of Pediatrics-2017, Taiyuan, China, 1.-3.11.2017** (přednáška s abstraktem)

**Kaprálová S.**, Klásková E., Zapletalova J., Palátová A. Postižení kardiovaskulárního systému u dívek a žen s Turnerovým 78yndrome. **70. Výročí dětského oddělení v Kroměříži, 25.10.2019** (přednáška)

## Ostatní publikace a přednášková činnost

### Publikace s impakt faktorem:

Pavlicek J., Klaskova E., **Kapralova S.**, Prochazka M., Vrtel R., Gruszka T., Kacerovsky M. Fetal heart rhabdomyomatosis: a single-center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019; 15: 1-7. **IF 1.737**

Pavlicek J., Klaskova E., **Kapralova, S.**, ...Spacek R., Gruszka T. Major heart defects: the diagnostic evaluations of first-year-olds. *BMC Pediatrics*, 2021; 21: 528. **IF 2.44**

Kreslova M., Jehlicka P., Sykorova A., ... **Kapralova S.**, Pavlicek J., Kaslová R., Palatová A., Mohylová V., Sykora J. Circulating Serum Cystatin C as an Independent Risk Biomarker for Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Prospective Observational Study. *Biomedicines*, 2022; 10: 2956. **IF 4.757**

### Přehledové a původní publikace v recenzovaných časopisech:

Pavliček J., Klásková E., **Kaprálová S.**, Zaoral T., Trávníček B., Šilhánová E., Kaniová R., Polanská S., Mužná A., Gruszka T. Výskyt vrozených srdečních vad – dopad prenatální diagnostiky. *Čes-slov Pediat*, 2018; 73: 304-312.

Pavliček J., Klásková E., **Kaprálová S.**, Palátová A., Doležálková E., Piegzová A., Špaček R., Wiedermannová H., Burčková H., Gruszka T. Je koarktace aorty v pediatrii rizikovou diagnózou? *Čes-slov Pediat*, 2019; 74: 458-464.

Pavliček J., Klásková E., **Kaprálová S.**, Doležálková E., Matura D., Špaček R., Piegzová A., Gruszka T., Procházka M. Echogenní fokusy fetálního srdce z pohledu dětského kardiologa. *Ceska Gynekol*, 2019; 84: 190-194.

Pavliček J., Piegzová A., Klásková E., **Kaprálová S.**, Palátova A., Wiedermannová H., Burčková H., Gruszka T., Doležálková E., Špaček R., Matura D. Včasnost prenatální diagnózy vrozené srdeční vady. *Gyn Por*, 2020; 4: 1-6.

**Kaprálová S.**, Klásková E., Mihál V., Kamínek P. Pneumokokový zánět kyčle u očkovaného kojence. *Pediatr. praxi*, 2016; 17: 56-58.

Mihál V., Klásková E., Kopřiva F., **Kaprálová S.**, Michálková K. Opakované respirační infekce jako prezentující příznak zdvojeného aortálního oblouku. *Pediatr. praxi*, 2016; 17: 117-120.

Klásková E., Smolka V., Tkachyk O., Zatloukalová L., Michálková K., Hronek P., **Kaprálová S.**, Krahulík D. Meningokoková meningitida u novorozence komplikovaná subdurálními efuzemi. *Pediatr. praxi*, 2017; 18: 127-130.

Palátová A., Klásková E., **Kaprálová S.**, Pavlíček J. Kvalita života u dětí s vrozenými srdečními vadami. *Pediatr. praxi*, 2019; 20: 98-102.

**Kaprálová S.**, Michálková K., Vrána J., Klásková E., Mihál V. Ne každý otok a zarudnutí skrota patří na operační sál. *Pediatr. praxi*, 2019; 20: 309-311.

Palátová A., Ludíková B., Pospíšilová D., **Kaprálová S.** Iron deficiency anemia caused by malnutrition – case report | Sideropenická anémie malnutriční etiologie. *Čes-slov Pediat*, 2021; 76: 262-266.

**Kaprálová S.**, Ludíková B., Klásková E., Palátová A. Iron deficiency in pediatric patients with congenital heart defects | Sideropenická anémie u dětských pacientů s vrozenými srdečními vadami. *Čes-slov Pediat*, 2021; 76: 329-333.

Palátová A., Klásková E., **Kaprálová S.** A case report of Noonan's syndrome with pulmonary valvar stenosis | Pulmonální valvární stenóza u dítěte se syndromem Noonanové. *Pediatr. praxi*, 2022; 23: 124-126.

### **Kapitoly v monografiích:**

**Kaprálová S.** Dětská kardiologie do kapsy, podkapitola: Sideropenická anémie, rozsah: 2 strany. ISBN 978-80-7345-694-8.

### **Přednášková činnost:**

**Kaprálová S.**, Pospíšilová D., Klásková E. Těžký průběh EBV infekce: kortikosteroidy ano či ne. **Klinický seminář DK FNOL, Olomouc, 18.2.2015** (přednáška)



- Kaprálová S.,** Novák Z., Pospíšilová D., Mihál V., Múdry P., Klásková E.  
Chronické srdeční selhání – následek terapie antracykliny u pacientky s vysoce rizikovou ALL po alogenní transplantaci kostní dřeně a léčbě maligního schwannomu jako sekundární malignity. **XXXIV. Dny mladých internistů, Olomouc, 4. – 5.6.2015 (přednáška) Sborník abstrakt - Vnitřní lékařství. 2015, roč. 61, Suppl. 2, s. 35. ISSN: 0042-773X.**
- Kaprálová S.,** Klásková E., Mihál V., Kamínek P. Pneumokokový zánět kyčle u očkovaného kojence. **Klinický seminář DK FNOL, Olomouc, 17.2.2016 (přednáška)**
- Kaprálová S.,** Neklanová M., Klásková E., Michálková K., Krahulík D.  
Familiární mnohočetné kavernomy mozku (Abstrakt). **12. Festival kazuistik, pediatrická konference, Luhačovice, 22.-24.4.2016 (přednáška) Sborník abstrakt – 12. Festival kazuistik. 2016, s. 68. ISBN: 978-80-87735-24-4.**
- Kaprálová S.,** Novák Z., Pospíšilová D., Mihál V., Múdry P., Klásková E.  
Chronické srdeční selhání – následek antracyklinové terapie. **Moravský den dětské kardiologie, Brno, 7.4.2017 (přednáška)**
- Kaprálová S.,** Klásková E., Wiedermann J., Palátová A., Kubuš P. Proč je ta holčička tak hodná, že skoro nepláče? (Abstrakt). **15. Festival kazuistik, pediatrická konference, Luhačovice, 26.-28.4.2019 (přednáška) Sborník abstrakt – 15. Festival kazuistik. 2019, s. 68. ISBN: 978-80-907517-1-2.**
- Kaprálová S.,** Klásková E., Palátová A. Když srdce běží jako o závod. **Seminář dětského oddělení Nemocnice Agel Šternberk, 19.10.2022 (přednáška).**