Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 2(74), p. 99–103.

X chromosomos monosomija ir struktūros pokyčiai, lemiantys Ternerio sindromą: retrospektyvusis tyrimas ir literatūros apžvalga

Gintarė Kumžaitė[1]
Justinas Jonušas[1]
Eglė Preikšaitienė[2]
Vytautas Šliužas[2]
Algirdas Utkus[2]

Santrauka

Darbo tikslas. Atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre (VULSK MGC) 1999–2015 metais rutininio kariotipavimo tyrimu nustatytų X chromosomos monosomijos ir struktūrinių X chromosomos pokyčių analizę, įvertinti tiriamųjų amžių diagnozės nustatymo metu ir apžvelgti asmenų, turinčių Ternerio sindromą, sveikatos priežiūros rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyviai analizuoti 1999–2015 metais VULSK MGC atliktų rutininio kariotipavimo tyrimų rezultatai. Statistinė duomenų analizė atlikta *Microsoft Excel* bei SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences,* IBM, USA) 22 versijos programomis. Rezultatas laikytas statistiškai patikimu, jeigu $p<0,05$. Literatūros paieška atlikta Pubmed duomenų bazėje 2016 metų balandžio mėnesį, naudojant MeSH (*Medical Subject Headings*) terminus.

Tyrimo rezultatai. Nuo 1999 metų VULSK MGC nustatyta 118 X chromosomos monosomijų ir (ar) X chromosomos struktūros pokyčių: daugiausiai – 2001 m. (n=16), mažiausiai – 2008 m. (n=2) ir 2015 m. (n=1). Visos kohortos amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu buvo 13 metų (min – 0, max – 53). Nagrinėjant pasiskirstymą pagal pokyčio tipą, dažniausiai nustatytas 45,X kariotipas, t. y. 53 pacientėms (44,9 %). Esant kariotipui 45,X diagnozė statistiškai patikimai dažniau nustatyta iki 1 metų amžiaus, palyginti su kitais X chromosomos skaičiaus ir (ar) struktūros pokyčiais bei amžiaus grupėmis (p=0,001).

Išvados. Ternerio sindromui būdinga plataus spektro tiek fenotipinė, tiek kariotipo įvairovė. Diagnozė anksčiau nustatoma 45,X kariotipą turinčioms tiriamosioms.

Reikšminiai žodžiai: Ternerio sindromas, X chromosomos monosomija, X chromosomos struktūros pokyčiai.

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: gintarekumzaite@gmail.com

[2]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*
Department of Human and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Vilnius University

ĮŽANGA

Branduolį turinčiose somatinėse ląstelėse yra dvi lytinės chromosomos – vyriškosios lyties asmenims XY, moteriškosios – XX. Viena iš X chromosomų moteriškosios lyties asmenų diploidinėse ląstelėse yra inaktyvuojama ankstyvajame embriogenezės etape. Dukterinėse ląstelėse lieka inaktyvuota ta pati X chromosoma kaip ir motininėje, o tai lemia funkcinę X chromosomos monosomiją. Kadangi X chromosomoje yra daug genų (1471, iš kurių 842 yra koduojantys genai [1]), o Y chromosomoje – santykinai mažai (180, iš kurių 71 yra koduojantys genai [2]), X chromosomos inakty-

vacijos būdu pasiekiama pusiausvyra tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenų genominės informacijos. Inaktyvacija inicijuojama X chromosomos inaktyvacijos centre (XIC), esančiame Xq13 srityje, ir plinta išilgai chromosomos link telomerų. XIC srityje esančio geno *XIST* raišką reguliuoja priešprasmis *TSIX* transkriptas, nurašomas ankstyvu embriogenezės laikotarpiu. *XIST* transkriptas apgaubia inaktyvuojamą X chromosomą, tokiu būdu daugumos jos genų raiška užslopinama.

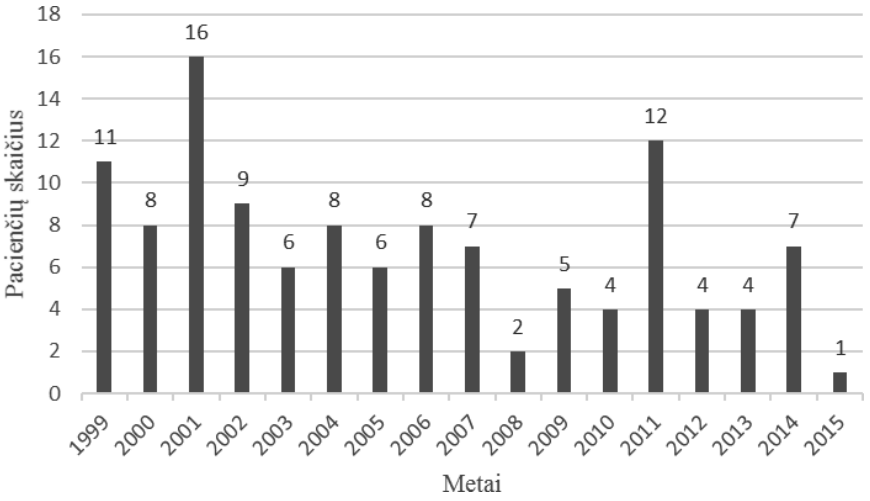
Mergaitėms ir moterims, turinčioms ne dvi, o vieną X chromosomą, vadinamą X monosomija, arba tam tikrus X chromosomos struktūros pokyčius, būdingi Ternerio sindromo klinikiniai požymiai. Sindromas nustatomas 1 iš 2000 gyvų gimusių naujagimių mergaičių [3]. Prenataliniu laikotarpiu jis pasireiškia 43 iš 100 000 moteriškosios lyties vaisių ir yra dažna savaiminių persileidimų priežastis [4]. Apibrėžti trys pagrindiniai Ternerio sindromo diagnostikos kriterijai: fenotipiškai moteriškosios lyties asmuo; kariotipo tyrimu nustatyta X chromosomos trumpojo peties terminalinė delecija, apimanti Xp22.3 sritį; pasireiškę bent vienas ar du Ternerio sindromui būdingi klinikiniai požymiai. Naujagimėms, turinčioms Ternerio sindromą, būdinga limfadenopatija, odos klostės kaklo srityje (*pterygium colli*), nagų displazija, epikantas, aukštas gomurys, įgimta širdies yda ir kiti požymiai. Vėliau pasireiškia žemas ūgis, kifozė, skoliozė, amenorėja, vėluojanti lytinė branda, galimos mokymosi problemos [5].

TYRIMO TIKSLAS

Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti Ternerio sindromą lemiančias chromosomines priežastis, tiriamųjų amžių diagnozės nustatymo metu ir palyginti gautus rezultatus su literatūros duomenimis. Pateikiamos pacienčių, turinčių Ternerio sindromą, sveikatos priežiūros rekomendacijos.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikta retrospektyvioji Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) Medicininės genetikos centre 1999–2015 metais atliktų kariotipo tyrimų rezultatų analizė. Atrinkta 118 tiriamųjų, kurioms nustatyti X chromosomos skaičiaus ar struktūros pokyčiai. Tiriamosios suskirstytos į keturias amžiaus grupes Ternerio sindromo diagnozės nustatymo metu: 0–1, 2–9, 10–17 ir >18 metų. Atlikta X chromosomos skaičiaus ir struktūros pokyčių analizė naudojant *Microsoft Excel* bei SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM, USA) 22 versijos programas. Rezultatas laikytas statistiškai patikimu, jeigu $p<0,05$.



1 pav. **Pacienčių, kurioms diagnozuotas Ternerio sindromas, pasiskirstymas pagal metus**
Fig 1. **Number of patients diagnosed with Turner syndrome each year**

Literatūros paieška atlikta Pubmed duomenų bazėje 2016 metų balandžio mėnesį, naudojant MeSH (*Medical Subject Headings*) terminus. Pasirinkti raktiniai žodžiai: *Turner syndrome*, *Turner's syndrome* ir *karyotype*. Susiję straipsniai atrinkti ir peržiūrėti autorių nuožiūra.

REZULTATAI

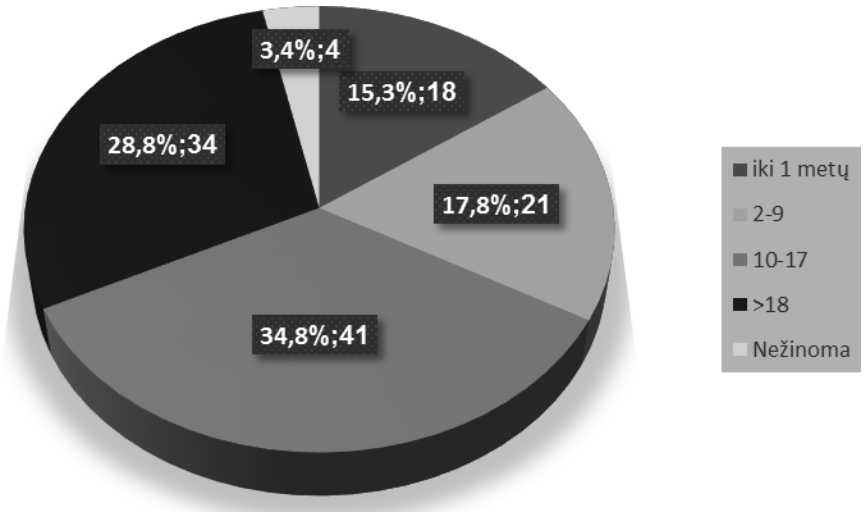
Atlikto tyrimo duomenimis, 1999–2015 metais VULSK Medicininės genetikos centre X chromosomos monosomija arba struktūros pokyčiai nustatyti 118 tiriamųjų, daugiausiai – 2001 m. (n=16), mažiausiai – 2008 m. (n=2) ir 2015 m. (n=1) (1 pav.). Dažniausiai nustatytas 45,X kariotipas (53 tiriamosioms, 44,9 %) ir X chromosomos monosomijos mozaikiniai pokyčiai: 45,X/46,XX – 23 tiriamosioms (19,5 %), 45,X/ 46,XX/47,XXX – 5 tiriamosioms (4,2 %), bei 45,X/47,XXX – 3 tiriamosioms (2,5 %). Rečiau nustatytas mozaikinis kariotipas su X izochromosoma 45,X/ 46,X, i(X) – 11 (9,3 %), žiedine X chromosoma 45,X/46,X, r(X) – 3 (2,5 %) ir X chromosomos iškrita (delecija) – 3 (2,5 %) tiriamosioms, o izoliuota X chromosomos izochromosoma – 8 (6,8 %), iškrita – 5 (4,2 %) pacientėms, iš kurių trims buvo trumpojo peties iškrita, dviem – ilgojo. Nustatyti pavieniai chromosomų struktūros pokyčiai: 45,X/46,X,del(X)(p11.4)/46,X,del(9)(q11.2); 46,X, der(X); 46,X,der(X)(q13) add(X)(q13); 46,X, add(X)(p22).

Analizuotos kohortos amžiaus mediana nustatant diagnozę buvo 13 metų (min – 0, max – 53). 2–9 metų amžiaus grupėje rasta 21 (17,8 %), 10–17 metų – 41 (34,8 %), >18 metų – 34 (28,8 %) X chromosomos skaičiaus ar struktūros pokyčių (2 pav.). Iki vienerių metų amžiaus grupėje X chromosomos monosomija ar struktūros pokyčiai buvo diagnozuoti 18-ai (15,3 %) tiriamųjų, iš kurių 15-ai kariotipas 45,X, dviem – 45,X/47,XXX ir vienai 46,X,i(X)(q10). Esant kariotipui 45,X diagnozė statistiškai patikimai dažniau nustatyta iki 1 metų amžiaus, palyginti su kitais kariotipo pokyčiais bei amžiaus grupėmis (p=0,001).

LITERATŪROS APŽVALGA IR ANALIZĖ

Pirmą kartą Ternerio sindromas aprašytas 1938 metais. Klinikiniuose tyrimuose dažniausiai nurodoma, kad vidutiniškai 50 % tiriamųjų Ternerio sindromą lemia X chromosomos monosomija (45,X), 20–35 % – mozaikinis kariotipas, o likusioms – kiti struktūriniai X chromosomos pokyčiai [6]. Mūsų tyrimo duomenys neprieštarauja šiems rezultatams: 45,X kariotipas nustatytas 44,9 % tiriamųjų, o antra dažniausia Ternerio sindromo priežastis – X chromosomos monosomijos mozaikiniai pokyčiai. 60–80 % pacienčių X chromosomos monosomiją lemia chromosomų neišsiskyrimas tėvinės mejozės metu [7, 8]. Po apvaisinimo įvykusios mitozės klaidos lemia mozaikinius kariotipus.

Stochholm ir kt. (2006) analizavo 1970–2001 m. Danijoje nustatytų Ter-



2 pav. **Pacienčių amžius, nustatant diagnozę**
Fig 2. **Age of patients at the time of diagnosis**

nerio sindromą turinčių tiriamųjų (n=781) duomenis. Kohorta suskirstyta į tiriamąsias, turinčias kariotipą su Xq izochromosoma, 45,X kariotipą ir visus kitus su Ternerio sindromu susijusius kariotipus. Analizuotas pacienčių amžius diagnozės nustatymo metu ir gyvenimo trukmė. Šio tyrimo duomenimis, iki metų amžiaus Ternerio sindromas diagnozuotas 14,9 % [3]. Panašius rezultatus gavome ir mes: Ternerio sindromo diagnozė iki vienerių metų amžiaus buvo nustatyta 15,3 % tiriamųjų.

Ternerio sindromą turinčių pacienčių klinikiniai požymiai būna įvairūs, tačiau dažniausias – žemas ūgis [5]. Negydant Ternerio sindromą turinčios suaugusios moters ūgis būna apie 20 cm mažesnis už vidutinį [6]. Augimas atsilieka nuo kūdikystės, ūgis išlieka žemas vaikystėje ir nebūna augimo šuolio paauglystėje. Nors augimo hormono koncentracija esant Ternerio sindromui paprastai būna normali, augimo hormono terapija pradedama vos tik pastebėjus augimo atsilikimą [9].

Pacientės, kurioms yra diagnozuotas Ternerio sindromas, dažniausiai nepasižymi didesniais psichomotorinės raidos ir elgesio sutrikimais [5]. Tam tikri sutrikimai pasireiškia vaizdo suvokimo ir socialinių įgūdžių srityse [10]. Dažniau intelektinė negalia būdinga tuomet, kai yra struktūrinių X chromosomos pokyčių, pavyzdžiui, žiedinė X chromosoma [11].

Beveik trečdaliui pacienčių, turinčių Ternerio sindromą, pasireiškia urogenitalinės sistemos anomalijos [12]. Dažniausios iš jų – pasagos for-

Lentelė. **Sveikatos priežiūros rekomendacijos** (pagal Davenport, 2016)
Table. **Management of individuals with Turner syndrome** (from Davenport, 2016)

	Diagnozės nustatymo metu	**1 kartą per metus**	**Kita**
Šeimos gydytojo konsultacija (ūgio, svorio, kraujo spaudimo matavimas ir kt.)	+	+	
Oftalmologo konsultacija			
• Patikra dėl žvairumo	+	Nuo 4 mėn. iki 5 metų	
• Regos vertinimas	+		12–18 mėn.
Dermatovenerologo konsultacija, patikra dėl apgamų		Nuo vaikystės	
Otorinolaringologo konsultacija			
• Klausos patikra	+		Kas 2–3 metai
• Patikra dėl vidurinės ausies uždegimo		Kūdikystėje/vaikystėje	
Psichologo konsultacija			
• Intelektinių gebėjimų, socialinių įgūdžių vertinimas	+	+	
• Mokymosi, studijų, darbo planavimo, seksualinio gyvenimo ir kt. klausimais	+		Nuo 10 m. kasmet
Ortopedo konsultacija			
• Patikra dėl klubo sąnario displazijos		Kūdikystėje	
• Patikra dėl skoliozės/kifozės		Vaikystėje/paauglystėje	
Odontologo konsultacija	+	+	
Ortodonto konsultacija			7 m.
Nefrologo konsultacija, inkstų UG	+		
Endokrinologo konsultacija	+		
• Skydliaukės funkcijos vertinimas			Nuo 4 m. kasmet
• IGF-1; IGFBP-3			Pradėjus gydymą augimo hormonu, kasmet
• FSH; LH			Prieš pradedant estrogenų terapiją (~12 m.)
Tyrimai dėl celiakijos	+		
Kardiologo konsultacija, EKG, kardioechoskopija ar MRT	+		Nuo 12 m. kas 5–10 m.
Kaulų tankio matavimas			18 m.
Kreatinino, gliukozės, kepenų fermentų koncentracijos serume, lipidograma			Nuo 15 m. kasmet

mos inkstas, dvigubas šlapimtakis, hidronefrozė ar inksto agenezė. Šie sutrikimai paprastai diagnozuojami inkstų ultragarsiniu tyrimu.

Daugiau nei pusei pacienčių būdinga limfedema dėl paviršinių limfagyslių hipoplazijos ar aplazijos [5]. Galima didesnė rizika sirgti tokiomis autoimuninėmis ligomis kaip autoimuninis hipofizitas ir tiroiditas [5], sisteminė raudonoji vilkligė ir kt. [13–16]. Buvo pastebėta, kad turinčioms Ternerio sindromą pacientėms tikimybė sirgti celiakija išauga nuo 2 iki 5 kartų [17]. Daugiau nei 3 % pacienčių serga uždegiminėmis žarnų ligomis [18].

Dažniausia Ternerio sindromo oftalmologinė komplikacija yra žvairumas [19]. Jis pasireiškia daugiau nei penktadaliui pacienčių [5]. Raudonos ir žalios spalvos matymo sutrikimų turi 5 % pacienčių. Dažnos periorbitinės srities mažosios anomalijos – epikantas ir ptozė, kurių chirurginės korekcijos prireikia retai [20].

Ternerio sindromui būdingas polinkis sirgti pirmo ir antro tipo cukriniu diabetu (CD), antro tipo CD pasireiškia iki 4 kartų dažniau [5]. Pastebėtas polinkis į nutukimą, kuris yra susijęs su sutrikusiu gliukozės metabolizmu dėl sumažėjusio pirmos fazės insulino atsako [21].

Kardiovaskulinės anomalijos nustatomos iki 40 % pacienčių, kurioms diagnozuotas Ternerio sindromas. Įgimta širdies yda dažnesnė turinčioms 45,X kariotipą ir odos klostes kaklo srityje [22, 23]. Nustatyta cistinės higromos, dviburio aortos vožtuvo ir aortos koarktacijos sąsaja 45,X kariotipo mergaitėms [23]. Pastaruoju metu vyrauja nuomonė, kad dviburis aortos vožtuvas ir aortos koarktacija yra nulemti trumpojo X chromosomos peties iškritos [24]. Aortos disekacija Ternerio sindromą turinčioms pacientėms yra 6 kartus dažnesnė nei sveikoms moterims [25]. Dažniausiai ji pasireiškia trečiame gyvenimo dešimtmetyje, o sveikoje populiacijoje – septintame. Net 70,3 % pacienčių, kurioms buvo aortos disekacija, turėjo 45,X kariotipą [23]. Įgimtos širdies anomalijos ir vyresniame amžiuje pasireiškianti aortos disekacija, arterinė hipertenzija ar išeminė širdies liga yra vienos iš pagrindinių didesnio Ternerio sindromą turinčių asmenų mirtingumo priežasčių.

Nyderlanduose buvo analizuojami 1991–2003 metais atliktų Ternerio sindromą turinčių pacienčių klausos tyrimų rezultatai. Paaiškėjo, kad tiriamųjų, turinčių visišką X chromosomos trumpojo peties monosomiją (45,X ar izochromosoma), klausa buvo statistiškai reikšmingai apie 10 dB prastesnė nei tų, kurių trumpojo peties iškrita dalinė [26].

Lyginant su sveikų moterų populiacija, Ternerio sindromą turinčioms moterims dažniau nustatomas aukštas ir siauras gomurys, mažesnis viršutinio žandikaulio, tačiau didesnis apatinio žandikaulio plotis tarp kaplių ir krūminių dantų, retrognatija. Tai lemia reikšmingas sąkandžio problemas. Lyginant įvairių kariotipų tiriamųjų grupes, 45,X/46,XX turėjo mažiau dentoalveolinio lanko ir gomurio aukščio pokyčių [27].

Pasquino ir kt. tyrimo duomenimis [28], iš 522 vyresnių nei 12 metų Ternerio sindromą turinčių tiriamųjų 16 % prasidėjo savaiminis lytinis brendimas, tačiau likusioms niekuomet nebuvo normalaus mėnesinių ciklo. Lytinis brendimas labiau tikėtinas mergaitėms, turinčioms mozaikinį 46,XX ląstelių linijos kariotipą. Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kurie leido parengti protokolus Ternerio sindromą turinčių mergaičių lytinei brandai indukuoti [29–31]. Anksti pradėtas gydymas augimo hormonu ir tinkamas estrogenų vartojimo parinkimas yra esminiai siekiant, kad Ternerio sindromą turinčios moters ūgis būtų artimas vidutiniam sveikų moterų ūgiui.

Ternerio sindromą turinčios suaugusios moterys susiduria su nevaisingumo problema. Beveik du dešimtmečius trukęs tyrimas analizavo Ternerio sindromą turinčių 106 moterų iš Švedijos, Danijos ir Suomijos po donorinės kiaušialąstės apvaisinimo įvykusių gimdymų akušerines ir neonatalines baigtis. 35 % nėščiųjų pasireiškė hipertenzinės būklės, iš jų 20,5 % – preeklampsija. Neonatalinės baigtys buvo geresnės nei ankstesnių panašaus pobūdžio tyrimų: neišnešioti gimė 8 % naujagimių, hipotrofija diagnozuota 8,8 %, įgimti raidos defektai – 3,8 % gimusiųjų [32].

APIBENDRINIMAS

Ternerio sindromą turinčios moterys sudaro nevienalytę grupę, kuriai būdingi plataus spektro tiek fenotipiniai, tiek kariotipo variantai. Anksčiau diagnozė nustatoma 45,X kariotipą turinčioms tiriamosioms, kurių klinikiniai požymiai yra sunkesni nei turinčių mozaikinį kariotipą. Lietuvoje Ternerio sindromas diagnozuojamas vis anksčiau. Šio sindromo ankstyvai diagnostikai ir pacienčių sveikatos priežiūrai svarbus įvairių gydytojų specialistų komandinis darbas. ◆

Gauta: 2017 03 13
Priimta spaudai: 2017 06 06

Summary

MONOSOMY AND STRUCTURAL CHANGES OF X CHROMOSOME DETERMINING TURNER'S SYNDROME: RETROSPECTIVE RESEARCH AND LITERATURE REVIEW

Gintarė Kumžaitė, Justinas Jonušas, Eglė Preikšaitienė, Vytautas Šliužas, Algirdas Utkus

Background. The purpose of this study was to perform analysis of X chromosome monosomy and structural changes detected during routine karyotyping in The Center for Medical Genetics of Vilnius University Hospital "Santariskiu Klinikos" (CMG VUHSK) from 1999 to 2015, and to evaluate the age of patients at the time of diagnosis. Additionally, the review of the recommendations for management of patients with Turner syndrome was performed.

Material and methods. Retrospective analysis of routine karyotyping results obtained in CMG VUHSK from 1999 to 2015 was performed. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, USA) v22.0 software packages. The results were considered statistically significant if p value was lower than 0.05. Search of literature was performed in Pubmed database using MeSH (Medical Subject Headings) terms.

Results. 118 monosomies and/or structure rearrangements of chromosome X have been detected starting from 1999. The largest number of these chromosomal aberrations were detected in 2001 (n=16), and only one case of Turner syndrome was diagnosed in 2015. Median age of all cohort during time of diagnose was 13 years (min – 0, max – 53). Totally, 45,X karyotype was detected in 53 patients (44.9%). Turner syndrome was diagnosed statistically significantly more frequently during the first year of life when karyotype of patient was 45,X (p=0.001).

Conclusions. Turner syndrome is characterized by wide spectrum of phenotypical and karyotypical variants. The diagnosis of Turner syndrome is established earlier for patients with 45,X karyotype.

Keywords: Turner syndrome, monosomy of X chromosome, structural changes of X chromosome.

LITERATŪRA

1. Chromosome X: 1-1,000 [Internet]. Ensembl. 2016 [cited 2017 Mar 7]. Available from: dec2016.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=X%3A1-1000
2. Chromosome Y: 1-1,000 [Internet]. Ensembl. 2016 [cited 2017 Mar 7]. Available from: dec2016.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=Y%3A1-1000
3. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(10): 3897–902.
4. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. BMJ 1996; 312(7022): 16.
5. Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2010; 984 p.
6. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr 2000; 137(4): 455–9.
7. Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M, et al. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. Am J Med Genet 2002; 111(2): 134–9.
8. Monroy N, Lopez M, Cervantes A, Garcia-Cruz D, Zafra G, Canun S, et al. Microsatellite analysis in Turner syndrome: parental origin of X chromosomes and possible mechanism of formation of abnormal chromosomes. Am J Med Genet 2002; 107(3): 181–9.
9. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1): 10–25.
10. Rovet J. Turner syndrome: a review of genetic and hormonal influences on neuropsychological functioning. Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc 2004; 10(4): 262–79.
11. Berkovitz G, Stamberg J, Plotnick LP, Lanes R. Turner syndrome patients with a ring X chromosome. Clin Genet 1983; 23(6): 447–53.
12. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. Pediatrics 1988; 82(6): 852–6.
13. Pollock AJ, Seibert TS, Salvatori C, Caturegli P, Allen DB. Pituitary antibodies in an adolescent with secondary adrenal insufficiency and Turner syndrome. Horm Res Paediatr 2017; 87(2): 123–9.
14. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. Ital J Pediatr 2015; 41: 39.
15. Minzala G, Ismail G. An intriguing association of Turner syndrome with severe nephrotic syndrome: searching for a diagnosis. Lupus 2016; 25(11): 1266–8.
16. Lleo A, Moroni L, Caliari L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. Autoimmun Rev 2012; 11(6–7): A538–43.
17. Marild K, Stordal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner syndrome and celiac disease: a case-control study. Pediatrics 2016; 137(2): e20152232.
18. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev 2002; 23(1): 120–40.
19. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83(6): 842–8.
20. Brunnerova R, Lebl J, Krasny J, Pruhova S. [Ocular manifestations in Turner's syndrome]. Ceska Slov Oftalmol Cas Ceske Oftalmol Spolecnosti Slov Oftalmol Spolecnosti. 2007; 63(3): 176–84.
21. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. Diabetes Care 1998; 21(7): 1062–70.
22. Eckhauser A, South ST, Meyers L, Bleyl SB, Botto LD. Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. J Pediatr 2015; 167(5): 1062–6.
23. Wong SC, Cheung M, Zacharin M. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome: what we know, what we are unclear about and what we should do in clinical practice? Int J Adolesc Med Health 2014; 26(4): 469–88.
24. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. J Med Genet 2013; 50(10): 662–5.
25. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. Cardiol Young 2006; 16(5): 430–6.
26. Verver EJJ, Freriks K, Sas TCJ, Huygen PLM, Pennings RJE, Smeets DFCM, et al. Karyotype-specific ear and hearing problems in young adults with Turner syndrome and the effect of oxandrolone treatment. Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol 2014; 35(9): 1577–84.
27. Rizell S, Barrenas M-L, Andlin-Sobocki A, Stecksen-Blicks C, Kjellberg H. Palatal height and dental arch dimensions in Turner syndrome karyotypes. Eur J Orthod 2013; 35(6): 841–7.
28. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(6): 1810–3.
29. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GBJ, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(9): E1754–64.
30. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. Br Med Bull 2008; 86(1): 77–93.
31. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: Current approaches including use of gonadotrophins. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(3): 367–83.
32. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C, Aittomaki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. Hum Reprod Oxf Engl 2013; 28(6): 1598–609.