Raritná kombinácia Turnerovho syndrómu a kongenitálnej adrenálnej hyperplázie s deficitom 21-hydroxylázy: kazuistika

Ivana Ságová¹, Matej Stančík¹, Dušan Pavai², Daniela Kantárová¹, Anton Vaňuga³, Peter Vaňuga²

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

²Endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu Ľubochňa, Slovenská republika

³Alpha Medical, s.r.o., Slovenská republika

Súhrn

Kombinácia Turnerovho syndrómu (TS) a klasickej formy kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH) je celosvetovo vzácna. Výskyt CAH – autosomálne recesívneho ochorenia charakterizovaného deficitom jedného z enzýmov steroidogenézy je 1 : 10 000–16 000. V 90 % sa jedná o deficit 21-hydroxylázy (mutácia génu *CYP21A2*). Incidencia Turnerovho syndrómu je celosvetovo 1 : 2 500. Fenotypovo sa u žien s Turnerovým syndrómom vyskytuje široké spektrum klinických príznakov. Dominantným príznakom je nízky vzrast a gonadálna dysgenéza vedúca k absencii pubertálneho vývoja a neplodnosti. Virilizácia môže byť prítomná u žien s TS s chromozómom Y 45,X/46,XY. V našej kazuistike prezentujeme 57-ročnú ženu s kombináciou mozaiky TS 45,X/46,XX a deficitu 21-hydroxylázy. Po pôrode bolo pacientke na základe intersexu nesprávne určené mužské pohlavie. Dominovala intrauterinná rastová retardácia, známky virilizácie vonkajšieho genitálu Prader 5, testes neboli hmatné. Ako 6-ročnej sa laparoskopicky potvrdila prítomnosť maternice a ovárií. Následne bola realizovaná klitoroplastika s vaginoplastikou. Genetickými vyšetrovaniami bol potvrdený karyotyp 45,X/46,XX. Nástup virilizácie v období puberty nezapadal do obrazu TS. Laboratórne testy odhalili zvýšenú plazmatickú hladinu 17-hydroxyprogesterónu, dehydroepiandrosterónu s nízkou hladinou kortizolu a elevovanou hladinou ACTH. Génová analýza potvrdila mutáciu *CYP21A2* génu a to IN2G (IVS 2–13 A/C>G), veľkú deléciu/konverziu. Následne bola u pacientky začatá substitúcia glukokortikoidmi. Pre laboratórne verifikovanú eleváciu plazmatického renínu boli neskôr do liečby pridané mineralokortikoidy. Na komplexnej liečbe došlo k postupnému zlepšeniu klinického stavu pacientky.

Kľúčové slová: *CYP21A2* – deficit 21-hydroxylázy – kongenitálna adrenálna hyperplázia – Turnerov syndróm

Rare combination of Turner syndrome and congenital adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency: case report

Summary

Combination of Turner syndrome (TS) and classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) is rare. Globally, the incidence of CAH, autosomal recessive disorder caused by enzyme defect of steroidogenic pathway, is very low (1 : 10 000–16 000). 90 % of CAH cases are caused by 21-hydroxylase gene mutation (*CYP21A2*). Globally, the incidence of Turner syndrome reaches 1 : 2 500. Phenotypically, females with TS may render wide spectrum of clinical features. Dominant symptoms are lowered terminal height and gonadal dysgenesis, ultimately leading to absence of puberty and infertility. Virilisation may be evident among TS women with chromosome Y 45,X/46,XY. We present a 57 year old woman suffering from both TS 45,X/46,XX and 21-hydroxylase deficiency. Based on the intersex, she was misdiagnosed as a male after the birth. Dominant signs were intrauterine growth retardation and Prader 5 virilisation of the external genitalia. Testes were not palpable. Laparoscopy at the age of 6 showed uterus and ovaries. After this examination, clitoroplasty and vaginoplasty was performed. Karyotyping revealed a 45,X/46,XX pattern. The presence of virilising features at the time of puberty however could not be explained with the diagnosis of Turner syndrome. Laboratory tests revealed elevated level of 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone with low cortisol concentration and elevated ACTH. With the genomic analysis *CYP21A2* gene, namely IN2G (IVS 2–13 A/C>G), large deletion/conversion was detected. Glucocorticoid treatment was initiated. Due to increased plasma renin concentration, fludrocortisone therapy was also initiated. Within this therapy, patient's state improved significantly.

Key words: congenital adrenal hyperplasia – *CYP21A2* – Turner syndrome – 21-hydroxylase deficiency

Úvod

Turnerov syndróm (TS) predstavuje vrodené ochorenie postihujúce ženy, ktoré je charakterizované parciálnou, alebo úplnou absenciou X chromozómu. TS je jednou z najčastejších abnormalít pohlavných chromozómov, ktorého celosvetová incidencia je 1 : 2 500 [1]. Fenotypovo sa pri TS vyskytuje široké **spektrum klinických príznakov**. Dominantným príznakom v detstve je nízky vzrast. Ďalšími príznakmi sú gonadálna dysgenéza vedúca k neplodnosti, pozostatky fetálneho lymfedému ako kožná duplikatúra po stranách krku (pterygium colli), nízka vlasová hranica, široký hrudník s oddialenými bradavkami, postnatálny lymfedém na dorzách rúk a priehlavkoch nôh [1,2]. Iné príznaky zahŕňajú poruchy vĺzu, sluchu, skeletové malformácie, renálne a kardiovaskulárne vady, autoimunitné ochorenia [1,3,4]. Zvyčajne pri TS nie je prítomná mentálna retardácia s výnimkou pacientiek s ring chromozómom [2].

Diagnóza je založená na overení karyotypu. Prenatálne vyšetrenie karyotypu býva realizované v prípadoch, keď sú prítomné u plodu počas ultrasonografického vyšetrenia znaky TS, a to zvýšená nuchálna translucencia plodu, hygroma colli cysticum, prípadne nález závažnej srdcovej vady (koarktácia aorty) a vývojových vád obličiek. Pri prenatálnej diagnostike sa odber buniek na stanovenie karyotypu realizuje prostredníctvom amniocentézy, kordocentézy, alebo odberom choriových klkov. Postnatálne sa TS zvyčajne diagnostikuje prostredníctvom karyotypizácie lymfocytov z periférnej krvi chromozomálnou analýzou G pružkovaním [5].

Liečba vyžaduje koordinované úsilie tímu odborníkov. Terapia rastovým hormónom (growth hormone – GH) patrí k štandardným postupom liečby pacientiek s TS. Dlhodobá liečba rastovým hormónom zvyšuje rýchlosť rastu, a tým zlepšuje, prípadne normalizuje výslednú telesnú výšku v dospelosti [2]. Pacientky s TS vyžadujú hormonálnu substitučnú liečbu k navodeniu puberty v prípade, že nedôjde k spontánnemu nástupu dospievania. Liečba je indikovaná u pacientiek s TS bez vlastnej dostatočnej tvorby pohlavných hormónov pri tzv. hypergonadotropnom hypogonadizme, ktorý je možné diagnostikovať už včasne postnatálne [1]. Estrogénovo-gestagénna substitúcia umožňuje vývoj druhotných pohlavných znakov, rast maternice, pozitívne ovplyvňuje nárast kostnej hmoty, kardiovaskulárne funkcie, pečenné enzýmy, vývoj mozgu a iné estrogén-dependné procesy [1].

Kongenitálna adrenálna hyperplázia (CAH) je autosomálne recesívne ochorenie charakterizované deficitom jedného z enzýmov steroidogenézy. Incidencia ochorenia je 1 : 10 000–16 000 [6]. V 90 % sa jedná o deficit 21-hydroxylázy (mutácia génu *CYP21A2*), druhou najčastejšou formou je deficit 17- β hydroxylázy [7]. V dôsledku nedostatočnej produkcie kortizolu sa nadmerne syntetizuje adrenokortikotropný hormón (ACTH) s cieľom normalizácie kortizolémie. Dochádza k nadprodukcii a akumulácii steroidových prekursorov nad miestom enzymatického bloku, ako aj k hyperplázii nadobličkovej kôry [8].

Klinický obraz deficitu 21-hydroxylázy sa môže líšiť od klasickej formy so včasnou manifestáciou v neonatálnom období s virilizáciou prípadne solnou poruchou až po asymptomatickú, resp. neklasickú formu v dospelosti. Pri klasickej forme CAH (deficite 21-hydroxylázy) je u ženského pohlavia prítomná virilizácia vonkajšieho genitálu (klitoromegália, čiastočne spojené labia majora s rugae vaginales, spoločný urogenitálny sínus). Stupeň virilizácie sa hodnotí podľa Praderovej klasifikácie. U mužského pohlavia je pri klasickej forme CAH (deficite 21-hydroxylázy) prítomné predčasné pubarché a puberta, v dospelosti sú poruchy spermatogenézy. Deficit 21-hydroxylázy so solnou poruchou môže viesť k dehydratácii a hypotenzii v prvých niekoľkých týždňoch života v dôsledku nedostatku aldosterónu. Môže sa prejavovať neprospevaním, hyponatriémiou, hyperkaliémiou, acidózou a hypoglykémiou. Tieto poruchy môžu byť život ohrozujúce, ak sa včas neliečia. Pri neklaskej forme je u žien prítomný hirsutizmus s nadmernou tvorbou akné, menštruačné problémy, poruchy fertility u neliečených pacientiek, kým u mužov môže byť asymptomatickým ochorením s nejasným vplyvom na fertilitu [9]. **Diagnostika** CAH sa zakladá na klinickom zhodnutí, laboratórnych, zobrazovacích vyšetreniach a najmä genetickej analýze. Pri CAH s nedostatkom 21-hydroxylázy býva laboratórne prítomná zvýšená plazmatická hladina 17-hydroxyprogesterónu (17-OHP) (s potvrdením diagnózy > 15 nmol/l), hypoglykémia (pri hypokortizolizme), elevovaná hladina ACTH, hyponatrémia a hyperkaliémia (pri hypoaldosteronizme). V prípade hodnoty 17-OHP v oblasti šedej zóny (5–15 nmol/l) je nutné doplnenie stimulačného ACTH testu. V rámci celoplošného **novorodenec-kého skríningu na CAH** sa stanovujú hodnoty 17-OHP v suchej kvapke po 72. hod po narodení. Zobrazovacie vyšetrenia pri diagnostike CAH zahŕňajú USG, event. CT nadobličiek. Liečba pozostáva z celoživotnej substitučno-supresnej terapie glukokortikoidov na liečbu nadobličkovej nedostatočnosti a zníženie zvýšenej hladiny androgénov, substitúcie mineralkortikoidov, pridania NaCl pri solnej poruche. Ak je diagnostikovaná CAH po narodení, vaginoplastika sa zvyčajne vykonáva v 1. roku života [10].

Kazuistika

Uvádame prípad 57-ročnej ženy (ročník 1960) s kombináciou mozaiky Turnerovho syndrómu 45,X (27)/46,XX (73) a deficitu 21-hydroxylázy. Po pôrode bolo pacientke na základe intersexu nesprávne určené mužské pohlavie. Klinicky bola prítomná intrauterinná rastová retardácia, známky virilizácie vonkajšieho genitálu Prader 5, testes neboli hmatné.

Ako 6-ročnej sa laparoskopicky potvrdila prítomnosť maternice a ovárií. Následne bola realizovaná klitoroplastika s vaginoplastikou. Genetickými vyšetreniami bol potvrdený karyotyp 45,X (27)/46,XX (73), **obr. 1**. Na základe uvedeného bola realizovaná matričná zmena pohlavia. Echokardiografické vyšetrenie nepreukázalo významnejší patologický nález. Axilárne a pubické ochl-

penie bolo u pacientky prítomné od 10 rokov. Nástup virilizácie v období puberty nezapadal do obrazu Turnerovho syndrómu.

Vo veku 14 rokov u nej bola prítomná primárna amenorea, hirsutizmus (zvýšené ochlpenie na tvári, brade, chrbte a končatinách), pretrvával nízky vzrast s telesnou výškou 130 cm a váhou 37 kg. U pacientky chýbalo typické ženské rozloženie tukovej vrstvy, dominovala výraznejšia muskulatúra. Laboratórne testy odhalili zvýšenú plazmatickú koncentráciu 17-hydroxyprogesterónu 22,4 nmol/l (norma 1,5–7,2 nmol/l), dehydroepiandrosterónu-sulfátu 19,5 μ mol/l (norma do 7,6 μ mol/l), ACTH 116 pg/ml (norma 3,6–60,5 pg/ml), nízku hladinu kortizolu 13,79 nmol/l (ranný odber, norma 118,6–618,0 nmol/l), normálnu hladinu testosterónu, prolaktínu, estradiolu, luteinizačného a folikuloštimulačného hormónu.

Na základe uvedeného bolo u pacientky vyjadrené podozrenie na kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu. Génová

analýza potvrdila mutáciu *CYP21A2* génu, a to IN2G (IVS 2–13 A/C>G), veľkú deléciu/konverziu. Ultrasonografické vyšetrenie u nadobličiek nepreukázalo patologický nález, s vedľajším nálezom myomatózneho uteru, ovária bez patologických zmien, prsníky bez ložiskových zmien s pomerne chudobnou žľazovou štruktúrou v centrálnej časti. U pacientky bola, podľa dostupnej dokumentácie, začatá substitučná liečba hydrokortizónom v dávke 5–10–5 mg, v priebehu ktorej došlo k nástupu menarché. V adolescentnom období sa k doterajšej liečbe hydrokortizónom pridal dexametazón v dávke 0,125 mg 1-krát denne večer s redukciou dávky hydrokortizónu na 5–0–0 mg. Fludrokortizón v dávke 0,05 mg 1-krát denne bol pridaný pre sklon k hypotenzii. Laboratórne testy odhalili zvýšenú

Obr. 1. Turnerov syndróm s karyotypom 45X0

Obr. 2. Patientka s ošetrujúcim lekárom

Tab. Laboratórne parametre z hospitalizácie v NEDU v novembri roku 2016

pri liečbe: Hydrocortison 5 mg tbl: 1-0-0, Dexametason 0,125 mg tbl: 0-0-1, Florinef 0,1 mg tbl: 1/2-0-0

ZISŤOVANÉ PARAMETRE	ČAS (hod)						NORMA
	6:00	8:00	16:00	20:00	23:00	8:00	
kortizol (nmol/l)	706,3	31,59	14,2	15,79	13,79	469,0	118,6–618,0 nmol/l
adrenokortikotropný hormón (pg/ml)		36,7				38,6	5,00–46,0 pg/ml
aktívny renín v leže (μ U/ml)	28,8						2,8–39,9 μ U/ml
androstendión (nmol/l)		< 1,05	< 1,05	< 1,05	< 1,05	< 1,10	1,4–14,3 nmol/l
17-OH progesterón (nmol/l)		4,630	3,02	2,23	1,25	3,2	0,30–3,92 nmol/l
dehydroepiandrosterón-sulfát (μ mol/l)		0,150	0,780	0,210	0,190	0,2	0,7–12,49 μ mol/l
sex hormone binding globulin (nmol/l)		>180,0				>180,0	12,0–166,0 nmol/l
pregnenolón (nmol/l)		0,53	0,35	0,45	0,32	0,4	1,0–34,2 nmol/l
testosterón celkový (nmol/l)		0,55	0,54	1,08	0,75	1,1	0,21–3,54 nmol/l
sodík (mmol/l)		141,8					135,0–145,0 mmol/l
draslík (mmol/l)		4,73					3,6–5,3 mmol/l
chloridy (mmol/l)		109,5					97,0–111,0 mmol/l

koncentráciu renínu v plazme 163,53 mU/l (5–47 mU/l), mineralogram bol v norme. Pacientka dosiahla v dospelosti telesnú výšku 138 cm s telesnou hmotnosťou 41 kg (obr. 2). Vo veku 42 rokov bola u pacientky realizovaná hysterektómia pre uterus myomatosus. Vo veku 47 rokov jej bola denzitometricky verifikovaná osteoporóza, a preto jej bola pridaná k doterajšej liečbe ešte liečba antiresorpčná. Pacientka je od roku 1989 v dispenzári Národného endokrinologického a diabetologického ústavu (NEDU) v Lubochni. Poslednýkrát bola hospitalizovaná na endokrinologickom oddelení v novembri roku 2016 a pri hospitalizácii bola potvrdená adekvátnosť substitučno-supresívnej liečby. Laboratórne parametre z hospitalizácie v NEDU v novembri roku 2016 pri liečbe: Hydrocortison 5 mg tbl: 1–0–0, Dexametason 0,125 mg tbl: 0–0–1, Flornéf 0,1 mg tbl: 1/2–0–0 uvádzame v tab.

Diskusia

Koincidencia Turnerovho syndrómu a CAH je raritná. V literatúre bolo doposiaľ celosvetovo popísaných 6 prípadov uvedenej kombinácie ochorení [10]. Súbežná existencia TS a deficitu 21-hydroxylázy môže vyvolať viaceré diagnostické problémy. Diagnostika býva náročná pre prítomnosť spoločných klinických príznakov ako nízka finálna telesná výška, amenorea, neplodnosť ako aj možný výskyt virilizácie u oboch ochorení.

Pre TS je charakteristická rastová retardácia. Intrauterinná rastová retardácia pri TS je najviac zreteľná počas 3. trimestra. Pôrodná dĺžka donoseného novorodenca je priemerne o 0,5 SD (SD – standard deviation/smerodajná odchýlka) nižšia a pôrodná hmotnosť priemerne o 1 SD nižšia v porovnaní so zdravými novorodencami [11]. V predškolskom a prepubertálnom veku sa rastová retardácia prehĺbuje a najvýraznejšia je v období puberty kvôli spomalenému, event. chýbajúcemu rastovému špurtu. Priemerná telesná výška v tomto období je až o 4 SD nižšia v porovnaní so zdravými dievčatami [12]. Finálna telesná výška žien s TS je priemerne 146 cm a je ovplyvnená aj inými faktormi, ako napr. etnickou príslušnosťou, výškou rodičov, prípadne inými pridruženými ochoreniami, ako napr. neliečenou hypotyreózou [12]. Začatie farmakologickej liečby rastovým hormónom u pacientiek s TS je odporúčané v rannom veku (optimálne pred dosiahnutím 4 rokov) na dosiahnutie dostatočného efektu na finálnu telesnú výšku [11,12].

Neliečená, event. nesprávne vedená liečba CAH je taktiež spájaná s nízkou finálnou telesnou výškou. Nadbytočné adrenálne androgény pri CAH vedú k akcelerovanému lineárnemu rastu, sprevádzanému predčasným uzáverom rastových štrbín. Okrem toho môže dôjsť k vzniku centrálnej predčasnej puberty v dôsledku aktivácie osi hypotalamus-hypofýza-gonády s vysokými hladinami adrenálnych androgénov, ktoré spôsobí predčasné uzavretie rastových štrbín [13]. Nesprávne vedená liečba CAH glukokortikoidmi ako aj nonkompliancia pacienta môže ohroziť konečnú telesnú výšku [14,15].

Pre TS je charakteristická gonadálna dysgenéza. Približne 90 % pacientiek vyžaduje hormonálnu substi-

tučnú liečbu na začatie puberty a ovplyvnenie rastu maternice. Počas intrauterinného vývoja je pri TS vo vaječníkoch znížený počet prvotných folikulov, ktoré v dôsledku predčasnej apoptózy chýbajú v dospelosti [16]. Uterus môže byť malý kvôli nedostatku estrogénov, štrukturálne abnormality maternice sú zriedkavé. Prítomnosť normálnych hladín gonadotropínov v prvých 3–6 mesiacoch života naznačuje, že zostávajúca ovariálna funkcia existuje, ale nezabezpečuje normálny nástup a progresiu puberty. Gonadotropíny sú potlačené v detstve, dokonca aj u pacientiek s gonadálnou dysgenézou. Niektoré dievčatá s chromozómovou mozaikou majú dostatočnú zostatkovú funkciu vaječníkov na vývoj prsníkov, ale objaví sa u nich sekundárna amenorea. Menší počet pacientiek bude mať na určitý čas ovulačné cykly. Virilizácia môže byť prítomná u pacientov s TS s chromozómom Y 45,X/46,XY. Títo pacienti sú riziková pre vznik malígneho gonadálneho nádoru [17]. Zahájenie hormonálnej substitučnej liečby u pacientiek s TS je individuálne obvykle medzi 11.–14. rokom a musí napodobňovať zvyšujúcu sa hladinu estrogénov v priebehu fyziologického dospievania, aby nedošlo k predčasnemu uzáveru rastových štrbín. Spontánna fertilita sa u pacientok s TS vyskytuje zriedkavo a je pravdepodobná u žien s mozaikou pri zvýšenom percentuálnom podiele normálnej 46,XX bunkovej línie, pri bunkovej líni 47,XXX alebo pri veľmi distálnych deléciách Xp prípadne deléciách Xr [18]. Tieto ženy majú zvýšené riziko spontánnych potratov, pôrodu dvojčiat a aneuploidie [18].

CAH je spájaná s hirzutizmom, oligo/amenoreou a neplodnosťou. Pri neklasicknej forme CAH (NC-CAH) je subfertilita miernejšia v porovnaní s klasickou formou a zdá sa, že je spôsobená hlavne hormonálnou nerovnováhou. Poruchy menštruačného cyklu a ovulácie sú u žien s NC-CAH príčinou infertility. Nadmerne syntetizované androgény môžu byť aromatizované na estrogény, čo má za následok kontinuálnu spätnú väzbu steroidov so stratou gonadotropínovej cyklicity, ktorá vedie k anovulácii alebo dysovulácii [19]. Adrenálne androgény môžu tiež priamo inhibovať folikulogézu negatívnym účinkom na aktivitu aromatázy v granulózových bunkách [19]. Navyše možná perzistencia vyšších hladín progesterónu v plazme môže mať inhibičný účinok prostredníctvom dvoch mechanizmov: zmenou rytmu a amplitúdy impulzov gonadoliberínu pomocou spätnej väzby na úrovni hypotalamo-hypofýzy a modifikovaním vývoja endometria počas folikulárnej fázy, čím sa mení kapacita nidácie. Inhibičný účinok androgénov na os hypofýza-gonády je potvrdený normalizáciou menštruačných cyklov pri liečbe glukokortikoidmi, ktoré inhibujú nadmernú syntézu adrenálneho androgénu.

Nami prezentovanej pacientke bolo po pôrode na základe intersexu nesprávne určené mužské pohlavie. Bola prítomná intrauterinná rastová retardácia, známky virilizácie vonkajšieho genitálu Prader 5. Ako 6-ročnej sa laparoskopicky potvrdila prítomnosť maternice a ovárií.

Následne bola realizovaná klitoroplastika s vaginoplastikou. Genetickými vyšetreniami bol potvrdený karyotyp 45,X/46,XX. Nástup virilizácie v období puberty nezapadal do obrazu TS. Laboratórne testy odhalili zvýšenú plazmatickú hladinu 17-hydroxyprogesterónu, dehydroepiandrosterónu s nízkou hladinou kortizolu a elevovanou hladinou ACTH. Génová analýza potvrdila mutáciu CYP21A2 génu, a to IN2G (IVS 2–13 A/C>G), veľkú deléciu/konverziu.

Nami prezentovanou kazuistikou poukazujeme na možnosť koincidencie dvoch zriedkavých endokrinologických ochorení, a to TS a deficitu 21-hydroxylázy.

Záver

Tento prípad potvrdzuje, že koincidencia mnohých endokrinopatií je zriedkavá, ale je stále možná. Jedna diagnóza (Turnerov syndróm) nevylučuje iné zriedkavé endokrinologické ochorenie (deficit 21-hydroxylázy).

Literatúra

1. Zapletalová J, Šnajderová M, Lebl J. Turnerův syndrom v dětství a v adolescenci – současné možnosti léčby. *Remedia* 2012; 22(3): 199–205.
2. Bondy CA, Bakalov VK. Investigation of cardiac status and bone mineral density in Turner syndrome. *GrowthHorm IGF Res* 2006; 16(Suppl A): S103–S108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2006.03.008>>.
3. Zapletalová J, Lebl J. Klinická symptomatologie Turnerova syndromu. In: Turnerův syndrom. Galén: Praha 2003: 68–109. ISBN 80–7262–204–8.
4. Gungor N, Böke B, Belgin E et al. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159(10): 740–744.
5. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(1): 41–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0024>>.
6. Speiser PW, Azzis R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4133–4160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009–2631>>. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5137.
7. Al-Agha A, Ocheltree A, Al-Tamimi M. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. *Turk J Pediatr* 2012; 54(4): 323–332.
8. Kriplani A, Lunkad A, Agarwal N et al. A Success Story in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62(Suppl 1): S78–S80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13224–013–0387–1>>.
9. Koh JW, Kim GH, Yoo HW et al. Clinical Features of Congenital Adrenal Insufficiency Including Growth Patterns and Significance of ACTH Stimulation Test. *J Korean Med Sci* 2013; 28(11): 1650–1656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.11.1650>>.
10. Chovancová D. Novorodenecký skrining na Slovensku. *Pediatrica pre prax* 2007; 8(1): 13–16.
11. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 2008; 86(1): 77–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldn015>>.
12. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K et al. Marked dysproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2798–2808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.6.8598>>.
13. Lee KF, Chan OK, A, Fok J et al. Late presentation of simple virilising 21-hydroxylase deficiency in a Chinese woman with Turner's syndrome. *Hong Kong Med J* 2013; 19(3): 268–271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133717>>.
14. New MI. [International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results]. Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 2): S933–S937.
15. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002; 136(4): 320–334.
16. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerates germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(4): 219–225.
17. Sybert VP. Turner syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley-Liss, 2001: 459–484.
18. Sybert VP. Phenotypic effects of a mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet* 2002; 39(3): 217–220.
19. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23(7): 1607–1613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den118>>.

MUDr. Ivana Ságová, PhD.

✉ iva.sagova@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika
www.unm.sk

Doručeno do redakce 3. 7. 2017

Přijato po recenzi 1. 1. 2018