

Souhrn doporučení pro kardiologické sledování pacientek s Turnerovým syndromem (International Turner Syndrome Consensus Group) s komentářem

(Summary of guidelines for cardiology follow-up of Turner syndrome patients (the International Turner Syndrome Consensus Group) with commentary)

Eva Klásková^a, Jana Rubáčková Popelová^b, Jiřina Zapletalová^a, Jan Pavlíček^c

^a Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Centrum pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

^c Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 10. 2018

Přijat: 13. 11. 2018

Dostupný online: 12. 2. 2019

Klíčová slova:

Aortální disekce

Bikuspidální aortální chlopeč

Koarktace aorty

Těhotenství

Turnerův syndrom

Vrozené srdeční vady

SOUHRN

Následující text je věnován kardiologické problematice Turnerova syndromu z pohledu nových doporučení Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner, která byla vypracována pracovní skupinou International Turner Syndrome Consensus Group. Vytvoření těchto doporučení bylo iniciováno European Society of Endocrinology a Pediatric Endocrine Society ve spolupráci s European Society for Pediatric Endocrinology, Endocrine Society, European Society of Human Reproduction and Embryology, American Heart Association, Society for Endocrinology a European Society of Cardiology. Doporučení byla formálně schválena European Society of Endocrinology, Pediatric Endocrine Society, European Society for Pediatric Endocrinology, European Society of Human Reproduction and Embryology a Endocrine Society.¹ Síla doporučení je odstupňována následujícím způsobem: „recommended“ – doporučeno (tj. silné doporučení) a „suggested“ – navrženo (tj. méně silné doporučení). V případě doporučení je dále odstupňována úroveň klinických důkazů do 4 stupňů *--- velmi nízká, ***- nízká, ***- středně silná, ****- velmi silná.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

The following text is dedicated to the cardiovascular aspects of Turner syndrome from the perspective of the new guidelines of the International Turner Syndrome Consensus Group – “Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner”. The development of these guidelines was initiated by the European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society in cooperation with the European Society for Pediatric Endocrinology, the Endocrine Society, the European Society of Human Reproduction and Embryology, the American Heart Association, the Society for Endocrinology and the European Society of Cardiology. The guidelines were formally approved by the European Society of Endocrinology, the Pediatric Endocrine Society, the European Society for Pediatric Endocrinology, the European Society of Human Reproduction and Embryology and the Endocrine Society.¹

The strength of the guidelines is graded as follows: recommended (i.e., strong recommendation) and suggested (i.e., a less strong recommendation). In the case of guidelines, the level of clinical evidence is graded in 4 degrees *--- very low, ***- low, ***- moderate, ****- very strong.

Keywords:

Aortic coarctation

Aortic dissection

Bicuspid aortic valve

Congenital heart defects

Pregnancy

Turner syndrome

Autoři originálního doporučení:

Claus H. Gravholt jménem International Turner Syndrome Consensus Group.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph. D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: Eva.Klaskova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.002

Úvod

Turnerův syndrom (TS) postihuje 25–50 dívek na 100 000 živě narozených novorozenců ženského pohlaví.² V České republice žije více než 2 000 dívek a žen s TS a každoročně se narodí dalších 20–25 novorozenců s TS. Genetickou příčinou TS je nejčastěji ztráta jednoho z chromosomů X, méně časté jsou strukturální abnormality chromosomu X, k nimž patří izochromosom z dlouhých ramének, ring chromosom, případně delece jednoho z ramének chromosomu X, výjimečně bývá přítomen Y chromosom (45,X/46,XY) nebo jeho část. Tyto změny v karyotypu mohou být přítomny buď ve všech somatických buňkách, nebo ve formě chromosomální mozaiky, tj. pouze v části buněčných linií.^{3,4} Výsledkem je velmi variabilní fenotyp nositelek TS, který je příčinou toho, že řada nositelek zejména mozaiky TS s diskrétními klinickými projevy zůstává po celý svůj život nediagnostikována.²

Pro TS je charakteristické nebývale vysoké postižení prakticky všech orgánových systémů, které má klíčový vliv na kvalitu života a celoživotní prognózu těchto dívek a žen. Růstové opoždění v dětství a dospívání, které vede k výsledné malé výšce v dospělosti, má 98–100 % všech nositelek TS. Dalšími projevy jsou gonadální dysgeneze vedoucí k neplodnosti u 95–98 % žen s TS. Typické jsou kostní deformity, vrozené vady ledvin, chronické záněty středouší vedoucí k nedoslýchavosti, nápadně zvýšený je výskyt autoimunitních chorob. Mezi vnější fenotypické



Obr. 1 – Typická faciální stigmatizace a pterygia colli u dívky s TS (z archivu Dětské kliniky FN Olomouc)



Obr. 2, 3 – Variabilita fenotypu u dvou desetiletých patientek se shodným karyotypem 45,X (z archivu Dětské kliniky FN Olomouc)

znaky vznikající jako důsledek fetálního lymfedému patří kožní řasy po stranách krku (pterygia colli), nízká vlasová hranice, epikanty, cubiti valgi, štítovitý hrudník (obr. 1.).

Je třeba zdůraznit, že míra stigmatizace a výskyt vrozených vývojových vad je vysoce variabilní i u nositelek stejného karyotypu (obr. 2, 3), přičemž riziko přidružených anomálií je nejvyšší u karyotypu 45,X.

Kardiovaskulární problematika Turnerova syndromu

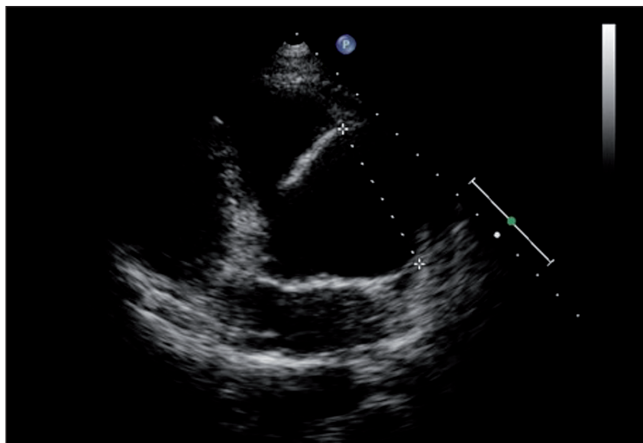
Postižení kardiovaskulárního systému je nejvýznamnější příčinou vysoké morbidity a předčasné mortality u TS. Riziko předčasného úmrtí je zvýšeno třikrát (standardizovaná mortalita [SMR] = 3,0) a předpokládaná délka života je zkrácena nejméně o 13 let ve srovnání s běžnou ženskou populací.^{2,5} Vrozené srdeční vady (VSV) postihují přibližně 50 % dívek a žen s TS, typická je vysoká incidence bikuspidální aortální chlopně (BAV), koarktace aorty (CoA) a aortopatie ve smyslu postižení stěny aorty vedoucí k dilataci ascendentní aorty a následně ke vzácné, ale často fatální disekci hrudní aorty (AoDis). Dalšími příčinami vedoucími ke zkrácení očekávané délky života u TS jsou arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes a cerebrovaskulární onemocnění.^{6,7}

Do vydání těchto nových doporučení byla k dispozici stručná zmínka o kardiovaskulární problematice TS v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) zabývajících se péčí o pacientky s kardiovaskulárním onemocněním in graviditate.⁸ Tato doporučení zařadila TS mezi dědičná onemocnění postihující hrudní aortu asociovaná se zvýšeným rizikem aneurysmatu hrudní aorty a AoDis. Aktualizovaná doporučení ESC z roku 2018 věnují kardiovaskulárnímu riziku asociovanému s graviditou u patientek s TS intenzivnější pozornost a riziko mateřské mortality a morbidity je odstupňováno podle míry dilatace aorty (AoDil).⁶

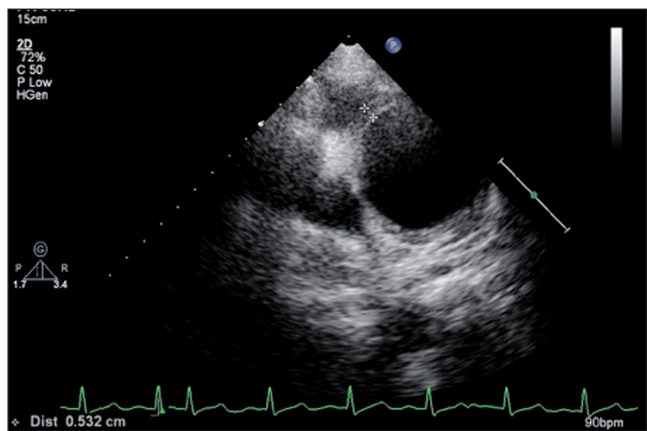
Doporučený postup při monitoraci dilatace hrudní aorty podle International Turner Syndrome Consensus Group¹

Zásadním problémem u TS je definice AoDil. I když jsou v současné době k dispozici nomogramy rozměrů hrudní aorty pro všechny tři dostupné zobrazovací metody – pro echokardiografii,⁹ CT angiografii¹⁰ a MR angiografii,¹¹ je při hodnocení rozměrů hrudní aorty nutné zohlednit fakt, že populace dívek a žen s TS je malého vzrůstu a většina z nich má sklon k nadváze. Posuzování absolutních hodnot naměřených rozměrů aorty podle norem pro dospělou populaci vede k poddiagnostikování AoDil. Rovněž nelze použít nejnovější pediatrické normy vztahované k tělesnému povrchu, protože dospělý jedinec malého vzrůstu nemá stejné antropometrické charakteristiky jako dítě, a rozměr aorty navíc může být determinován i věkem.

V současné době je AoDil u TS posuzována podle indexovaného aortálního rozměru (aortic size index, ASI), což je průměr ascendentní aorty vztažený k tělesnému povrchu.¹² Za 95. percentil byla u patientek s TS stanovena hodnota



Obr. 4 – Transthorakální echokardiografie, parasternální dlouhá osa. Pacientka s Turnerovým syndromem, byla léčena růstovým hormonem, BSA 1,69 m². V 16 letech byla předána z Dětského kardiocentra FN v Motole do Poradny pro vrozené srdeční vady v Nemocnici Na Homolce. Měla bikuspidální aortální chlopně s mírnou regurgitací a dilataci kořene aorty na 37 mm = 2,2 cm/m² (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha).⁷ BSA – tělesný povrch v m².



Obr. 5 – Transthorakální echokardiografie, modifikovaná projekce na ascendentní aortu v krátké ose z vyššího mezižebří. U pacientky byla plánována elektivní operace, avšak přichází pro bolest na hrudi a zvracení. Echokardiograficky nález rozšíření stěny aorty na 5 mm se suspekci na intramurální hematom. Při urgentní operaci byla nalezena prokrvácená stěna aorty s rupturou přední stěny aorty, která byla krytá pouze adventicií (MUDr. Štěpán Černý, CSc.). Byla provedena Bentallova operace s částečnou náhradou oblouku v hluboké hypotermii s cirkulační zástavou a antegrádní mozkovou perfuzí (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha).⁷

2,0 cm/m² a za 99. percentil 2,5 cm/m². Dva typické příklady AoDis jsou dokumentovány na obrázcích 4–6. Indexovaný aortální rozměr je dle dnešních znalostí nejcitlivějším prediktorem rizika vzniku AoDis u pacientek ve věku nad 15 let, u mladších dívek je doporučeno použít pro hodnocení rozměrů aorty z-score specifické pro populaci TS.¹³

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

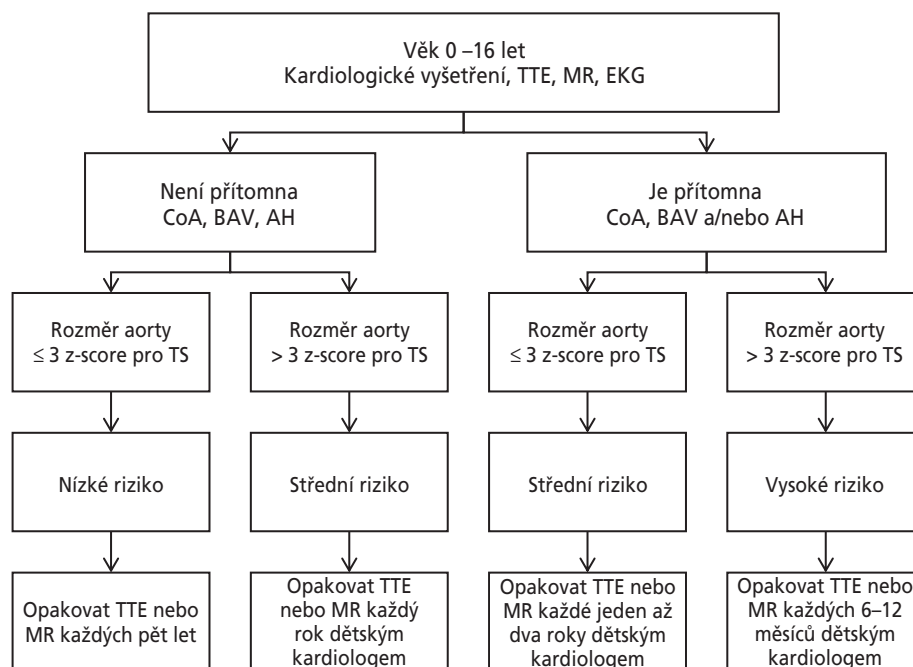
1. Provést transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE) u kojence nebo dítěte v okamžiku stanovení diagnózy TS, a to i v případě, že vyšetření srdce plodu nebo postnatální TTE bylo normální (**--).



Obr. 6 – CT angiografie s trojrozměrnou rekonstrukcí. Jiná pacientka s Turnerovým syndromem, přichází v 26 letech s BSA 1,3 m² a s těžkou dilatací ascendentní aorty na 47 mm = 3,6 cm/m². Pacientka má i dilataci truncus brachiocephalicus, oblouk aorty je hypoplastický a je patrná koarktace aorty. Pacientka měla středně významnou aortální stenózu, koarktace aorty byla mírná. Pacientka byla úspěšně operována (Bentallova operace s částečnou náhradou oblouku a náhradou dilatovaného truncus brachiocephalicus). Za tři roky umírá na hemoragický šok po operaci disekce B na cévní chirurgii perfuzí (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha). BSA – tělesný povrch v m².

2. Okamžité vyšetření dívek nebo žen s TS s dilatací aorty a/nebo BAV v případě akutních příznaků odpovídajících možné disekci aorty, jako jsou bolest či diskomfort na hrudi, krku, ramenou nebo zádech, zvláště pokud je nástup příznaků náhlý nebo velmi intenzivní (**--).
3. Optimalizaci farmakoterapie a zvážení kardiokirurgické léčby u pacientek s TS, u nichž narostl rozměr aorty o 1 z-score specifické pro TS nebo o > 0,5 cm za jeden rok (**--).
4. Elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,5 cm/m² a přidruženými rizikovými faktory pro AoDis, mezi něž patří BAV, CoA, elongace na úrovni transverzální části aortálního oblouku (ETA) a/nebo arteriální hypertenze (AH) (*--).
5. Zvážit elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,5 cm/m² a bez přidružených rizikových faktorů pro AoDis (*--).
6. Zvážit elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku < 16 let s rozměrem aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty ≥ 4 z-score specifické pro populaci TS bez ohledu na přítomnost dalších rizikových faktorů AoDis (*--).

Komentář autorů: Při podezření na disekci u náhle vzniklých příznaků je nutný neprodlený transport na kardiokirurgické pracoviště. Operaci vzestupné aorty a oblouku aorty musí provádět chirurg, který má s tímto typem operací zkušenosti. Je snaha o zachování vlastní aortální chlopně, což však nemusí být vždy možné, chlopně bývá často patologicky změněná. Operace dilatované aorty není bez rizika, avšak riziko akutně prováděné operace při disekci je významně vyšší.



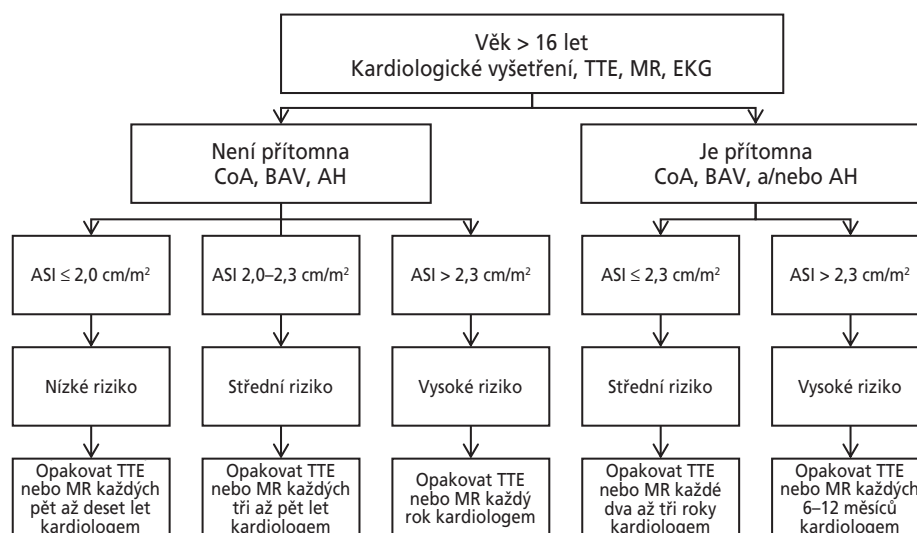
Obr. 7 – Doporučený algoritmus kardiologického sledování dívek s TS do 16 let věku.

AH – arteriální hypertenze; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CoA – koarktace aorty; EKG – elektrokardiografie; MR – magnetická rezonance; TS – Turnerův syndrom; TTE – transthorakální echokardiografické vyšetření.

Doporučený postup při indikaci zobrazovacích vyšetření podle International Turner Syndrome Consensus Group (viz algoritmus monitorování obr. 7, 8)

Implementace magnetické rezonance (MR) do rutinního vyšetřovacího algoritmu ovlivnila prevalenci zejména BAV^{14,15} a CoA,^{15,16} a přitáhla pozornost k dříve echokardiograficky obtížně detekovatelným abnormálním nálezům

na hrudní aortě (elongace transverzální části aortálního oblouku, kinking v oblasti aortálního isthmu), jejichž klinický význam není v současné době plně objasněn. Při využití MR byla zjištěna dosud asymptomatická CoA u 7 % dospělých pacientek s TS.¹⁶ Nedávná data nasvědčují tomu, že nízká senzitivita echokardiografického vyšetření pro detekci VSV ve srovnání s MR je dána nejen sklonem nositelek TS k obezitě, ale zejména primárně špatným akustickým oknem způsobeným neobvyklou architekturou hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lymfedému.¹⁷



Komentář autorů: MR hrudní aorty je nezbytné zopakovat před každou plánovanou graviditou.

Obr. 8 – Doporučený algoritmus kardiologického sledování žen s TS starších 16 let. AH – arteriální hypertenze; ASI – indexovaný aortální rozměr; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CoA – koarktace aorty; EKG – elektrokardiografie; MR – magnetická rezonance; TTE – transthorakální echokardiografické vyšetření.

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Provést kardiiovaskulární screening pomocí TTE a MR v okamžiku stanovení diagnózy TS v adolescenci a dospělosti (**--).
2. Provést MR, jakmile je pacientka schopna podstoupit vyšetření bez celkové anestezie. V případě, že není schopna tolerovat MR, je CT vyšetření přijatelnou náhradou (**--).
3. Opakovat vyšetření aorty pomocí TTE nebo MR v případě, že není prokázána BAV nebo jiná signifikantní patologie při iniciačním vyšetření, s odstupem pěti let v dětském věku, deseti let v dospělosti a kdykoliv před plánovanou graviditou (**--).
4. Provést fetální echokardiografické vyšetření u plodu v případě, že byla při prenatalním vyšetření plodu stanovena diagnóza TS nebo bylo vysloveno podezření na ni (**--).
5. Provést genetickou konzultaci zaměřenou na TS u dívek a žen s nálezem BAV nebo jiné obstrukční vady postihující levé srdce (**--).
6. Odeslat těhotnou, jejíž plod s TS má prokázanou vrozenou srdeční vadu k dětskému kardiologovi, aby mohla být prenatalně zhodnocena anatomie a fyziologie vady a stanoveno vedení porodu včetně plánu postnatální multidisciplinární péče (**--).

Komentář autorů: U dospělých pacientek je možné v případě, že pacientka netoleruje MR, zvážit místo CT vyšetření provedení jícnové echokardiografie (TEE) bez celkové anestezie s ohledem na skutečnost, že detaily aortální chlopně i šíře aorty jsou při tomto vyšetření dobře přehledné. Nevýhodou TEE je její invazivita, pro kterou není toto vyšetření zvláště v dětském věku vhodné. Rovněž chybějí data srovnávající výsledky TEE a MR hrudní aorty v populaci s TS.

Význam EKG vyšetření podle International Turner Syndrome Consensus Group

U nositelek TS byl zjištěn významně častější výskyt poruch srdečního rytmu a morfologických abnormalit na EKG ve srovnání s běžnou populací. Příčinou by mohla být autonomní dysfunkce vedoucí k výrazné sympatotonii, která se na EKG projevuje mimo jiné sklonem k sinusové tachykardii, zkrácení intervalu PQ a prodloužením intervalu QT.¹⁸

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Provést 12svodové klidové EKG u všech nositelek TS, při hodnocení korigovaného intervalu QT je preferován Hodgesův vzorec před Bazettovým vzorcem (**--).
2. Provést EKG holterovské vyšetření a zátěžové vyšetření u žen s TS a intervalem QTc > 460 ms (*--).
3. Nepodávat ženám s TS s prodlouženým intervalem QTc léky prodlužující interval QT. Pokud je podání těchto léků nezbytné, je doporučeno provedení kontrolního EKG jeden až dva týdny po zahájení této medikace (*--).

Přístup ke sportovním aktivitám u nositelek TS podle International Turner Syndrome Consensus Group

Ženy a dívky s TS jsou významně častěji postiženy obezitou a ischemickou chorobou srdeční ve srovnání s běžnou populací.¹⁹ Dodržování zásad zdravého životního stylu, jehož součástí je i pravidelná pohybová aktivita, by mělo patřit mezi klíčová preventivní opatření příznivě ovlivňující jejich kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. Na druhou stranu je vždy nutno zvážit i rizika vyplývající z AoDil či jiné VSV postihující hrudní aortu.

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Zohlednit funkci aortální chlopně a přítomnost jakékoliv další VSV při stanovení doporučení pro sport u nositelek TS s dilatací aorty (*--).

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Vyhybat se intenzivnímu tréninku s vysokou statickou zátěží pacientkám s TS ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,0 cm/m² (*--).
2. Neomezovat dívky a ženy s TS s normálním rozměrem aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS < 2,5; věk ≥ 16 let – ASI < 2,0 cm/m²) v jakýchkoliv sportovních aktivitách (*--).
3. Umožnit dívkám a ženám s mírnou nebo středně významnou dilatací aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS < 2,5–3,0; věk ≥ 16 let – ASI < 2,0–2,3 cm/m²) závodní sportovní aktivity s nízkou nebo střední statickou a dynamickou zátěží (*--).
4. Nedoporučit účast v jakýchkoliv závodních sportovních aktivitách dívkám a ženám se středně významnou až velmi významnou dilatací aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS > 3,0; věk ≥ 16 let – ASI > 2,3 cm/m²) (*--).

Arteriální hypertenze u nositelek TS z pohledu International Turner Syndrome Consensus Group

Prevalence AH je u TS neobvykle vysoká. Projevuje se jako zvýšení hodnot systolického a/nebo diastolického tlaku, ale i jako ztráta fyziologického diurnálního rytmu bez signifikantního nočního poklesu krevního tlaku.²⁰

V dětském a adolescentním věku lze AH prokázat u 21–40 % dívek, v dospělosti u 50–58 % žen s TS. Většina pacientek má primární AH, případy sekundární, tedy renovaskulární a endokrinně podmíněné AH jsou vzácné. Výskyt AH stoupá s věkem, s BMI, s přítomností abnormální morfologie aortálního oblouku, zejména CoA, a s výskytem renovaskulárních vad.²¹ V současnosti je diskutován nepříznivý vliv hormonální substituční léčby ovariální insuficience na výskyt AH u žen s TS, tento efekt však zatím nebyl jednoznačně potvrzen ani vyloučen.²²

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Změřit jedenkrát za rok u všech nositelek TS bez strukturální srdeční vady, a pokud je prokázána hy-

pertenze, má být zahájena farmakoterapie. U žen s TS ve věku ≥ 16 let a $ASI \geq 2,3$ cm/m² je doporučena medikace beta-blokátory, blokátory receptorů pro angiotenzin nebo jejich kombinace ke snížení rizika AoDis (*--).

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

Zvážit terapii beta-blokátory, blokátory receptorů pro angiotenzin nebo jejich kombinací u dívek s TS < 16 let a z-score specifickým pro TS $\geq 3,0$ ke snížení rizika AoDis (*--).

Komentář autorů: V případě plánované gravidity je nezbytné blokátory receptorů pro angiotenzin či sartany přestat podávat a nahradit jinou vhodnou medikací.

Kardiovaskulární riziko v graviditě u TS z pohledu International Turner Syndrome Consensus Group

Převážná většina nositelek TS trpí primární infertilitou v důsledku gonadální dysgeneze. Pouze 5–12 % žen s touto diagnózou je schopno spontánně otěhotnět. Většinou se jedná o nízkoprocentní mozaiky TS, nicméně byly popsány i raritní případy spontánní gravidity u žen s karyotypem 45,X.²³ V posledních dvou desetiletích se otevřela pro všechny ženy s TS reálná možnost otěhotnění metodami asistované reprodukce pomocí darovaného oocyty. Narůstající počet těhotenství a živě narozených dětí u žen s TS je vykoupěn vysokou frekvencí mateřských komplikací, jako jsou AH, eklampsie a zejména AoDis. Mateřská mortalita dosahuje dvou i více procent a je nejméně stokrát vyšší než v běžné populaci gravidních žen.²⁴

Názor na kardiovaskulární riziko u žen s TS se postupně vyvíjel. Podle doporučení Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine z roku 2012 měly být ženám s TS doporučeny jiné formy mateřství, jako je surrogátní mateřství nebo adopce. U každé ženy s TS bylo doporučeno před otěhotněním provést podrobné kardiologické vyšetření včetně MR srdce a hrudní aorty. Gravidita byla považována za kontraindikovanou u žen, které měly signifikantní VSV včetně BAV a CoA a/nebo AoDil definovanou jako $ASI > 2$ cm/m². Další kontraindikací byla AH nedostatečně reagující na terapii antihypertenziv.²⁵

Poněkud mírnější doporučení vypracovaná French College of Obstetricians and Gynaecologists nedoporučovala těhotenství, pokud měla žena CoA, anamnesticky prodělala kardiokirurický výkon na aortě, byla u ní diagnostikována AoDil definovaná jako absolutní rozměr ascendentní aorty $> 3,5$ cm nebo $ASI > 2,5$ cm/m² podle MR nebo neměla dostatečně léčenou arteriální hypertenzi. BAV představovala pouze relativní kontraindikaci gravidity, pokud nebyla zároveň přítomna AoDil. Doporučení zdůrazňovala nutnost pečlivého kardiologického sledování těhotné s TS během celé gravidity na pracovišti schopném provést akutní porod císařským řezem a disponujícím odpovídajícím kardiokirurickým zázemím pro případ akutní AoDis.²⁶

Nedávná doporučení ESC zabývající se péčí o pacientky s kardiovaskulárním onemocněním v graviditě zmiňují asociaci TS se zvýšeným výskytem VSV, AoDil, hypertenze, diabetu a aterosklerotických příhod. Při stratifikaci rizika mateřské mortality a morbidity vycházejí ze stupně dilatace hrudní aorty (tabulka 1). Za rizikové faktory pro AoDis jsou považovány AoDil, BAV a CoA. Těhotenství není doporučováno při $ASI > 2,5$ cm/m². Dále je zmíněno, že pacientky po operaci kořene aorty zůstávají v riziku AoDis typu B. Před zahájením léčby metodami asistované reprodukce (ART) je doporučeno kardiologické vyšetření bez bližší specifikace. Správná kontrola krevního tlaku a diabetu jsou nezbytné.⁶

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Rozhodnout o léčbě neplodnosti darovanými oocyty až po provedení kardiovaskulárního screeningu a konzultaci s kardiologem (***).
2. Zajistit péči o těhotnou s TS multidisciplinárním týmem, jeho členem má být i kardiolog se zkušeností v péči o ženy s TS a specialista v oboru fetomaternální medicíny (***).
3. Provést vyšetření hrudní aorty a srdce pomocí TTE a CT/MR ne déle než dva roky před plánovanou graviditou nebo před zahájením ART (*--).

Komentář autorů: Domníváme se, že echokardiografické vyšetření by mělo být provedeno bezprostředně před plánovanou graviditou/ART, ne déle než tři až šest měsíců. CT nebo MR dle individuálního nálezu, ale ne déle než dva roky dle doporučení.

Tabulka 1 – Kardiovaskulární riziko v graviditě u pacientek s TS podle modifikované klasifikace WHO^{6,27} a navrhovaný způsob porodu v závislosti na stupni dilatace hrudní aorty (ASI) podle International Turner Syndrome Consensus Group¹

Rozměr hrudní aorty	Kardiovaskulární riziko v graviditě	Doporučený způsob vedení porodu
$ASI < 2,0$ cm/m ²	Lehce zvýšené riziko mateřské mortality a středně zvýšené riziko mateřské morbidity (mWHO II)	Vaginální porod
$ASI 2,0–2,5$ cm/m ²	Signifikantně zvýšené riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity (mWHO III)	Vaginální porod s epidurální anestézií se zvážením metod ulehčení porodu (instrumentální porod)
$ASI > 2,5$ cm/m ²	Extrémně vysoké riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity (mWHO IV). Gravidita není doporučena.	Plánovaný porod per sectio cesarea nebo vaginální porod s epidurální anestézií a využitím metod ulehčení porodu (instrumentální porod)
Disekce hrudní aorty v anamnéze	Gravidita kontraindikována i po operaci	Plánovaný porod per sectio cesarea

ASI – indexovaný aortální rozměr; mWHO – modifikovaná klasifikace WHO; WHO – Světová zdravotnická organizace.

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Vyvarovat se ART nebo spontánní gravidity u žen, u nichž je ASI $> 2,5 \text{ cm/m}^2$ nebo ASI 2,0–2,5 cm/m^2 spolu s přidruženými rizikovými faktory pro AoDis, tj. BAV, ETA, CoA a AH (*---).
2. Vyvarovat se gravidity u žen s anamnézou AoDis. Pokud tyto ženy i přesto otěhotní, je nezbytné podrobné sledování ve specializovaném centru a porod by měl být veden císařským řezem (*---).
3. Provést kontrolní TTE u žen bez rizikových faktorů pro AoDis nejméně jedenkrát v průběhu těhotenství, a to přibližně ve 20. gestačním týdnu (*---).
4. Monitorovat ženy s ASI $> 2,0 \text{ cm/m}^2$ nebo s jiným rizikovým faktorem pro AoDis (AH, BAV, CoA, stav po prodělané AoDis nebo chirurgickém výkonu na aortě) včetně TTE v intervalu čtyř až osmi týdnů během těhotenství a prvních šest měsíců po porodu (*---).
5. Provést MR bez použití gadolinia u těhotné v případě podezření na postižení distální části ascendentní aorty, aortálního oblouku nebo descendentní aorty (*---).
6. Přísnou kontrolu krevního tlaku (135/85 mm Hg) u všech těhotných s TS (*---).
7. Považovat profylaktický chirurgický výkon na aortě za opodstatněný v případě rychlé progresse rozměru dilatované aorty (*---).
8. Provést v případě akutní ascendentní AoDis před dosažením hranice viability plodu chirurgický výkon na aortě i s vědomím, že viability plodu může být chirurgickým výkonem ohrožena. Pokud plod dosáhl hranice viability, je opodstatněné provedení císařského řezu následovaného kardiokirurgickým výkonem, který má být proveden téměř v normotermii, s pulsativní perfuzí s vysokým průtokem a prevencí vazokonstrikce (*---).
9. Provést zátěžové vyšetření před plánovanou graviditou k odhalení hypertenze indukované zátěží, zejména u žen s CoA (*---).
10. Informovat ženy s dilatací aorty, BAV, ETA, CoA a/nebo AH o tom, že gravidita je spojena s vysokým rizikem AoDis (*---).
11. Následující způsob vedení porodu u těhotných s TS (tabulka 1) (*---).

Komentář autorů: I při respektování výše citovaných doporučení je nutno pacientky s TS před plánovanou graviditou upozornit, že i bez přítomnosti známých rizikových faktorů může dojít k AoDis. Informace týkající se individuálního kardiiovaskulárního rizika v souvislosti s případnou budoucí graviditou by dle našeho názoru měla písemně obdržet každá pacientka v okamžiku předání z pediatrické péče.

Závěr

Pacientky s TS představují z pohledu kardiologa vysoce rizikovou populaci a vyžadují celoživotní kardiologickou péči v centru zabývajícím se touto problematikou s přímou návazností na kardiokirurgické pracoviště se zkušenostmi s aortální chirurgií. Individuální kardiiovaskulární

riziko je výrazně modifikováno přidruženými vrozenými srdečními vadami a karyotypem pacientky.

Nejvyšší riziko disekce aorty u TS je mezi 20.–40. rokem života a v období těhotenství. Těhotenství je kontrindicováno při ASI $> 2,5 \text{ cm/m}^2$. I po náhradě kořene aorty zůstává riziko disekce typu B. Pacientky s TS a dilatací aorty by měly být informovány o možných příznacích disekce a o nutnosti urgentní hospitalizace při podezření na disekci, nejlépe v nemocnici s kardiokirurgií. Disekce může mít u mladých dívek s TS atypickou symptomatologii, např. zvracení, bolest břicha, pocit pálení na hrudi, bolest zad nebo změny fonace v důsledku trakce nervus laryngeus recurrens, což může vést k prvotnímu podcenění symptomů ze strany pacientky i zdravotníků s fatálními následky.

Financování

Podpořeno grantem MZd ČR VES 2017 (Reg. No NV17-29111A) a grantem RVO Nemocnice Na Homolce, Praha, ČR (NNH, 00023884-IG160201).

Literatura

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al., on behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting, Eur J Endocrinol 2017;177:G1–G70.
2. 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.
3. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227–1238.
4. Bondy CA, Cheng C. Monosomy for the X chromosome. Chromosome Res 2009;17:649–658.
5. Schoemaker MJ, Swerdlow 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.
6. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersach J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165–3241.
7. Pleskacova J, Rucklova K, Popelova J, et al. Aortic dissection and rupture in a 16-year-old girl with Turner syndrome following previous progression of aortic dilation. Eur J Pediatr 2010;169:1283–1286.
8. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, et al. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). Eur Heart J 2011;32:3147–3197.
9. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Normal Children and Adults. Am J Cardiol 1989;64:507–512.
10. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:200–209.
11. Davies A, Holloway AC, Lewandowski AJ, et al. Diameters of the normal thoracic aorta measured by cardiovascular magnetic resonance imaging: correlation with gender, body surface area and body mass index. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15(Suppl. 1):E77.
12. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysm. Ann Thorac Surg 2006;81:169–177.

13. Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, et al. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2527–2532. Online kalkulátor <http://www.parameterz.com/refs/quezada-ajmg-2015>
14. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1904–1909.
15. Olivieri LJ, Baba RY, Arai EA, et al. Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation across age groups in Turner syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1018–1023.
16. 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.
17. Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S, et al. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: a crucial importance of detailed cardiovascular screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:319–325.
18. Bondy CA, Cenicerós I, Van PL, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e1220–e1225.
19. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
20. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2013;78:639–645.
21. 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.
22. Giordano R, Forno D, Lanfranco F, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2011;164:819–826.
23. Bernard V, Donadille B, Zenaty E, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction* 2016;31:782–788.
24. 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.
25. 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.
26. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:18–24.
27. Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol* 2015;195:149–154.