

Arytmogenní potenciál pacientek s Turnerovým syndromem

(Arrhythmogenic potential in Turner syndrome patients)

Sabina Kaprálová^a, Jan Pavlíček^{b,c}, Alžběta Palátová^a, Radek Vrtěš^d,
Hana Tomášková^e, Jiřina Zapletalová^a, Eva Klásková^a

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

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

^c Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^d Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^e Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 4. 2023

Přijat: 16. 4. 2023

Dostupný online: 24. 7. 2023

Klíčová slova:

Abnormality EKG

Dlouhý interval QT

Maligní arytmie

Turnerův syndrom

SOUHRN

Úvod: Turnerův syndrom (TS) je spojen s řadou jasně definovaných kardiovaskulárních rizik v podobě vroze-
ných srdečních vad a získaných kardiovaskulárních onemocnění. Nejednotné jsou údaje o arytmogenním po-
tenciálu u nositelek TS, především ve výskytu maligních komorových arytmii na podkladě dlouhého intervalu
QT. Cílem této práce bylo zhodnocení výskytu abnormalit EKG u pacientek s tímto syndromem.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 61 dívek a žen s TS, u kterých bylo provedeno kompletní kardiologické
vyšetření včetně EKG a holterovské monitorace EKG. Na 12svodovém EKG byla hodnocena délka intervalu
PR a QT, při holterovské monitoraci EKG průměrná tepová frekvence (TF) včetně z-score, přítomnost síňové/
komorové extrasystolie a jiných arytmii. Interval QT byl korigován dle Bazetta a tyto hodnoty byly
porovnány. Analyzována byla závislost parametrů na jednotlivých karyotypech.

Výsledky: Medián intervalu PR byl 120 ms (průměr 118,4 ms), krátký interval PR byl identifikován u 13 %
(8/61), žádná z pacientek neměla delta vlnu jako obraz preexcitace komor. Absolutní hodnota QT byla v me-
diánu 340 ms (průměr 336 ms). Interval QTc 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 TF za 24 hodin v mediánu 92/min (průměr 93,3/min). TF nad +2 z-score 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 monosomie 45,X na rozdíl od ostatních skupin karyotypů. Závažné arytmie nebyly iden-
tifikovány.

Závěr: EKG změny jsou u nositelek TS srovnatelně četné jako v obecné populaci a jsou klinicky nevýznamné.
Riziko maligních arytmii nebylo v této studii prokázáno. Pro hodnocení intervalu QTc u pacientek s TS je
pravděpodobně vhodnější metoda dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Turner syndrome (TS) is associated with a range of distinct cardiovascular risks such as conge-
nital heart disease and acquired cardiovascular disease. Data on arrhythmogenic potential in TS carriers are
inconsistent, especially regarding the occurrence of malignant ventricular arrhythmias due to long QT inter-
val. The aim of this study was to evaluate the prevalence of ECG abnormalities in patients with TS.

Methods: 61 girls and women with TS syndrome were included in the study and underwent a cardiac exa-
mination including ECG and 24-hour ECG Holter monitoring. The 12-lead ECG was used to assess the length
of PR and QT interval, the mean heart rate (HR) including z-score, presence of atrial/ventricular premature
beats and other arrhythmias. QT interval was corrected according to Bazett and Hodges formulas, and both
values were statistically compared. The relationship of parameters to individual karyotypes was analyzed.

Results: Median PR interval was 120 ms (mean 118.4 ms), short PR interval was identified in 13% (8/61),
none of the patients had delta wave as a manifestation of ventricular pre-excitation. Median of absolute
QT values was 340 ms (mean 336 ms). QTc interval prolonged above 440 ms was observed in 5% (3/61) of

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc,
Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: Eva.Klaskova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.036

Keywords:

ECG abnormalities
Long QT interval
Malignant arrhythmias
Turner syndrome

patients using Bazett, and 3% (2/61) using Hodges formula. The QTc value according to Bazett significantly differed from the QTc according to Hodges (median 410 ms, mean 405 ms vs. median 390 ms, mean 390 ms; $p < 0.001$). Regarding Holter monitoring, the median 24-hour HR was 92/min (mean 93.3/min). HR 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 the highest frequency in monosomy 45,X. No clinically relevant arrhythmias were identified.

Conclusions: ECG changes in TS individuals are as frequent as in the general population and are clinically insignificant. The increased risk of malignant arrhythmias was not demonstrated in this study. The Hodges formula seems to be more appropriate than the widely used Bazett formula for the evaluation of the QTc interval in TS patients.

Úvod

Turnerův syndrom (TS) se řadí mezi nejčastější chromosomální abnormality. Jde o numerickou chromosomální aberaci a pravděpodobně jedinou monosomii s dlouhodobým přežíváním postižených jedinců. Postihuje pouze ženy, vyskytuje se až u 3 % plodů ženského pohlaví, postnatálně s četností 25–50 případů na 100 000 živě narozených dívek ročně.^{1,2} Z hlediska cytogenetiky jde nejčastěji o monosomii chromosomu X (karyotyp 45,X). Tato plná monosomie se vyskytuje přibližně u 50 % případů, u ostatních případů jde o chromosomální mozaiky, strukturální aberace typu izochromosomu, kruhového nebo idiocentrického chromosomu, delece krátkých nebo dlouhých ramének chromosomu X. Existují i varianty mozaiky s přítomností chromosomu Y. Diagnostika je možná již prenatálně dle ultrazvukových známek, provedením QF-PCR a karyotypizací. V postnatálním období je zlatým standardem provedení karyotypu, v indikovaných případech s doplněním fluorescent *in situ* hybridizace.^{3,4}

TS je v současnosti dobře prostudován, jeho fenotypové a orgánové projevy jsou známy. Patří mezi ně: lymfedémy dorza rukou a nohou u novorozenců, nízký vzrůst a skeletální abnormality, štítovitý hrudník, kožní duplikatury podél krku, gonadální dysgeneze, abnormality kardiovaskulárního systému, anomálie ledvin, autoimunitní a neurokognitivní poruchy.⁵

Kardiovaskulární onemocnění jsou u nositelek TS významnou problematikou a jsou pravděpodobnou příčinou jejich vyšší úmrtnosti ve srovnání se zdravou populací.^{6,7} Lze je rozdělit na vrozené srdeční vady (VSV) (nejčastěji bikuspidální aortální chlopeč [BAV] a koarktace aorty [COA]) a získaná kardiovaskulární onemocnění (arteriální hypertenze, dilatace a disekce ascendentní aorty). Kromě těchto dvou skupin onemocnění, která významně zvyšují mortalitu a morbiditu pacientek, existují práce dokládající možnou spojitost TS také s abnormalitami EKG, které by měly být u dívek s TS ve srovnání s obecnou populací až dvakrát častější.^{8,9} Spektrum popsanych abnormalit EKG u TS sahá od klinicky nevýznamných změn až po závažné nálezy, jako je prodloužení intervalu QTc, který ohrožuje pacientky rozvojem maligní arytmie typu torsades de pointes a náhlým srdečním úmrtím.³ Zásadní otázky, zda je TS asociován se zvýšeným rizikem život ohrožujících poruch srdečního rytmu, nejsou dosud jasně zodpovězeny.

Cílem této práce je zhodnocení výskytu benigních i závažných abnormalit EKG v souboru pacientek s TS na klidovém EKG a 24hodinovém holterovském monitorování EKG.

Materiál a metodika

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, holterovského monitorování EKG, echokardiografického vyšetření. Magnetická rezonance srdce a velkých cév (MR) byla provedena u pacientek, které byly schopné podstoupit vyšetření bez nutnosti celkové anestezie. U každé pacientky byl stanoven věk v době kardiologického vyšetření, karyotyp, přítomnost VSV na základě echokardiografického vyšetření a/nebo MR srdce. Karyotyp byl u všech pacientek přešetřen v době studie, všechny karyotypy jsou nedávné. 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 intervalu PR, za hraniční hodnoty bylo stanoveno rozmezí od 90 do 170 ms u dívek s TS a u žen nad 16 let věku rozmezí od 120 do 200 ms.⁸

Interval QT 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 ($QTc = QT + 1,75 [\text{tepová frekvence} - 60]$), 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.⁹ Vzhledem k tomu, že některé dřívější studie hodnotily QTc jako prodloužený při hodnotě nad 440 ms, byla rovněž zhodnocena prevalence intervalů QTc nad tuto hranici.⁸ Jako krátké QTc byla definována hodnota < 340 ms u dívek i žen s TS.

Holterovské monitorování EKG

Při 24hodinovém holterovském monitorování EKG (BTL CardioPoint-Holter H60) byla hodnocena průměrná TF za 24 hodin. U každé pacientky byla tato průměrná TF vyjádřena v z-score vztaženém k obecné populaci.¹⁰ 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 Shapirova-Wilkova testu. Pro srovnání výsledků metody dle Bazzeta a Hodgese byl použit ne-parametrický 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 parametrů EKG na skupinách parametrů byl použit Kruskalův-Wallisův test. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata verze 17.

Výsledky

Základní hodnocení souboru

Soubor tvořilo 61 žen a dívek s TS s věkovým mediánem 14,2 roku (rozpětí 1–29 let). V tabulce 1 jsou uvedeny identifikované karyotypy, dle pořadí výskytu: čistá monosomie 45,X ve 33 % (20/61), mozaika 45,X/46,XX ve 30 % (18/61), formy izochromosomu 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 (tabulka 1). Skupina „Ostatní“ zahrnuje delecí 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 MR srdce, u ostatních nebylo MR 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 je uvedeno v tabulce 1.

Hodnocení klidového EKG – interval PR a QT

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

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 2, obr. 1). V celém souboru

Tabulka 1 – Strukturální srdeční patologie a poruchy srdečního rytmu dle karyotypů

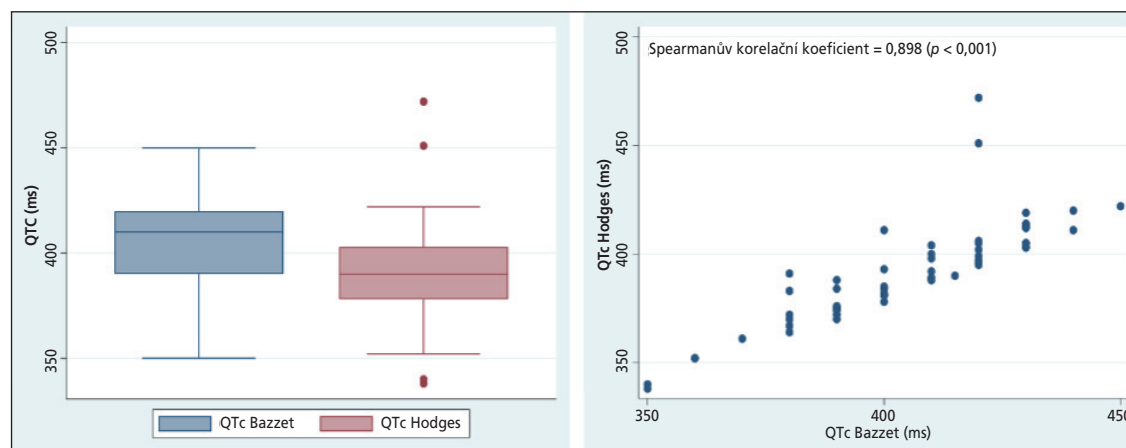
Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	Jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
45,X n = 20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
45,X/46,XX n = 18 (30 %)	10 (56)	0	0	1 (6)	6 (33)	1 (6)
46,X,i(X)(q10) nebo 45,X/46,X,i(X)(q10) n = 8 (13 %)	5 (63)	0	1 (13)	0	3 (38)	2 (25)
45,X/46,XY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

BAV – bikuspidální aortální chlopeč; COA – koarktace aorty; SVES/KES – supraventrikulární/komorová extrasystolie; VSV – vrozená srdeční vada; WAP – wandering atrial pacemaker.

Tabulka 2 – Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese

Měření QTc	QTc v ms					
	Medián	Průměr	SD	Min.	Max.	p-hodnota
QTc/Bazett, n = 61	410	405,0	22,2	350	450	< 0,001
QTc/Hodges, n = 61	390	390,9	22,7	338	472	

Wilcoxonův párový test



Obr. 1 – Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese

Tabulka 3 – Závislost strukturálních a EKG patologií na karyotypech

Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	Jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
45,X n = 20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
45,X/46,XX 45,X/46,XY 45,X/47,XXX n = 22 (36 %)	14 (64)	1 (5)	0	2 (9)	8 (36)	1 (5)
Izochromosomy, delece, ostatní n = 19 (31 %)	12 (63)	2 (11)	1 (5)	1 (5)	7 (37)	5 (26)
p-hodnota	0,664*	0,167**	0,297**	1,000**	0,049*	0,010*

BAV – bikuspidální aortální chlopeč; COA – koarktace aorty; SVES/KES – supraventrikulární/komorová extrasystolie; VSV – vrozená srdeční vada; WAP – wandering atrial pacemaker; * χ^2 test; ** Fisherův exaktní test.

Tabulka 4 – 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	
	Izochromosomy, 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	
	Izochromosomy, 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	
	Izochromosomy, 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	
	Izochromosomy, 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	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	89	91,5	12,1	73	115	
Z-score 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	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	0,67	0,76	0,96	-0,94	2,5	

Kruskalův-Wallisův test; SD – směrodatná odchylka; TF – tepová frekvence.

ru byl u jedné pacientky zjištěn QTc kratší než 340 ms. U žádné pacientky nebyl zjištěn interval QTc delší než 500 ms. Interval QTc 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 Bazetta i Hodgese), nad 16 let neměla interval QTc prodloužený nad 460 ms žádná pacientka. Žádná pacientka v době natočení EKG neužívala medikaci, která by mohla interval QT ovlivnit.

Holterovské monitorování EKG

Při hodnocení EKG holterovským monitorováním 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-score bylo identifikováno v mediánu +0,8 (průměr +0,9, medián 0,8, rozmezí od -1,04 do + 2,91). Nad +2 z-score se průměrná TF vyskytla u 7 % (4/61) pacientek. V tabulce 1 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 izolovanou monomorfní komorovou extrasystolií (KES) 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 patologií EKG dle jednotlivých karyotypů

Práce se pokusila analyzovat jednotlivá měření a strukturuální a EKG patologie dle jednotlivých typů karyotypů, ve kterých jsou zastoupeny různé frakce 45,X. Pro některé málo četné skupiny byly karyotypy sloučeny do tří větších skupin: 1) monosomie 45,X; 2) mozaiky 45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX; 3) strukturální abnormality typu izochoromomom, delecí a jedinečných karyotypů uvedených na začátku textu výsledků.

U strukturálních patologií byl nejčastější výskyt BAV, COA a jiných VSV identifikován u čistých monosomií 45,X, signifikantní rozdíl mezi skupinami se ale neprokázal. V případě arytmií popsaných holterovským monitorováním EKG se u putujícího pacemakeru nenašly významné rozdíly, SVES a KES byly nejčetnější opět u monosomie 45,X, u obou arytmií se signifikantním rozdílem mezi skupinami karyotypů (tabulka 3).

V tabulce 4 jsou analyzovány jednotlivé parametry z klidového EKG (PR, QT, QTc dle Bazetta, QTc dle Hodgese) a TF odečtená z holterovského monitorování EKG ve vztahu ke stejným skupinám karyotypů. U všech parametrů nebyl identifikován rozdíl mezi jednotlivými skupinami chromosomálního postižení.

Diskuse

Kardiovaskulární problematika u pacientek s TS je jednou z nejčastějších příčin jejich morbidit a mortality. Výskyt srdečních vad se u této skupiny chromosomálních aberací uvádí v širokém rozmezí 22–70 % s velmi variabilní manifestací.¹¹ V uvedeném souboru byl tento výskyt ještě častější, morfologickou odchylkou na srdci nebo vel-

kých cévách vykazovalo 85 % pacientek. Tato práce byla ale zaměřena na výskyt potenciálních arytmií, které jsou u pacientek s TS uváděny až dvojnásobně častější ve srovnání s běžnou populací.⁸

„Minor“ EKG změny

Mezi klinicky méně významné EKG nálezy u pacientek s TS jsou v literatuře uváděny tzv. minor EKG změny, kam je řazena deviace srdeční osy doprava (nad 110°), krátký interval PR, inkompletní blokáda pravého Tawarova raménka anebo předčasné síňové či komorové stahy. Recentní studie autorky Noordmanové a spol. z roku 2021 v souboru 101 dívek s TS zhodnotila prevalenci těchto EKG nálezů jako shodnou s výskytem u zdravé, neatletické, populace.⁹ Klinicky využitelnou EKG odchylkou by mohla být deviace srdeční osy doprava jako možný ukazatel, zobrazovacími metodami dosud neodhalené srdeční vady, parciální anomální návrat 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. V našem souboru se tento typ vady nevyskytl a práce elektrickou osu srdeční nehodnotila.

Signifikantně kratší interval PR u nositelek TS ve srovnání se zdravými kontrolami byl opakovaně prokázán.^{8,9} Možným důvodem je zvýšená aktivita sympatiku, případně snížená aktivita parasimpatiku u pacientek s TS nebo změny na úrovni akčního potenciálu dané vlivem absence dosud nepoznaných genů na chybějícím chromosomu X. V obecné populaci je krátký interval PR spojován s možnou přítomností přídatné síňokomorové spojky, u žádné pacientky s TS se však v literatuře nenachází údaj o Wolff-Parkinsonově-Whiteově syndromu či obrazu pre-excitace. Pouze dvě práce referují o supraventrikulárních arytmiích u pacientek s TS, jedna z nich je kazuistické sdělení z roku 2020 dokládající 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.^{12,13} V naší skupině pacientek s TS byla prevalence krátkého PR stanovena na 13 % ve srovnání s 5 % ve studii autorů Bondy a spol., respektive 4,3 % ve studii Noordmanové a spol.^{8,9}

Obdobně je ve výše uvedených studiích popsána i signifikantně vyšší tepová frekvence u dívek i žen s TS, jejíž příčina je shodná s možnými důvody krátkého intervalu PR. V naší kohortě se průměrná TF z 24hodinové EKG holterovské monitorace rovnala 93/min, což je hodnota obdobná studii autorů Bondy a spol. z roku 2006, kde byla průměrná TF 91 ± 15 /min a také se shoduje s údaji ze studie Noordmanové a spol., ve které se průměrná TF rovnala 94/min.^{8,9} Tyto studie ale hodnotily TF pouze z jednorázového EKG záznamu. Jako první jsme využili holterovské monitorování EKG k určení TF u žen a dívek s TS, při srovnání s obecnou populací se nad 2 z-score pohybovalo u 6,5 % pacientek s TS.

Holterovskou 24hodinovou monitoraci jsme využili také ke stanovení prevalence supraventrikulární extrasystolie, komorové extrasystolie a záchytu případných aryt-

mií 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.¹⁴ 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 Noordmanové a spol. z roku 2021 je prevalence KES uvedena pouze v 1 %. Tento rozdíl je pravděpodobně dán využitím jednorázového EKG záznamu na rozdíl od námi použité 24hodinové holterovské monitorace EKG. 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.¹⁵

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

Interval QT

Interval QT reprezentuje průběh komorové depolarizace a repolarizace, je měřen od začátku komplexu QRS po konec vlny T a je korigován na danou tepovou frekvenci. Ke korekci lze užít několik metod, každá s řadou výhod i nevýhod, korigujících interval QT na TF 60/min, který je pak označován jako QTc. Běžně se ke korekci intervalu QT využívá Bazettovy formule, jejíž nevýhodou je nadhodnocování ve vyšších tepových frekvencích, což je právě u TS nežádoucí vzhledem k prokázanému vyššímu frekvenčnímu profilu.

Prodloužení intervalu QTc je spojeno s významným rizikem vzniku maligní arytmie, která může vést k náhlé srdeční smrti, a proto je určení prevalence dlouhého intervalu QTc v populaci pacientek s TS klíčové. 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. Rozdílné výsledky vycházejí z odlišně stanovených hraničních hodnot pro dlouhé QTc a také z rozdílných metod korekce.^{8,16} Starší studie autorů Bondy a spol. 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.⁸ V roce 2017 guidelines pro péči o pacientky s TS doporučily pro korekci intervalu QT metodu dle Hodgese.¹⁷ 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.¹⁶ Studie potvrdila, že průměrná hodnota intervalu QTc nebyla ve srovnání s hodnotami u zdravých dívek prodloužená. Zároveň tato studie srovnala korekci intervalu QT dle Bazetta versus dle Hodgese a potvrdila, že metoda dle Hodgese snižuje prevalenci dlouhého intervalu QTc, 0 % versus 5 % při užití korekce dle Bazetta.¹⁶ Souhlasně s těmito výsledky v našem vzorku pacientek s TS rovněž snížila signifikantně metoda dle Hodgese průměrnou hodnotu QTc od výpočtu Bazettovou formulí.

Všechny výše provedené studie hodnotily interval QTc z jednorázového 12svodového EKG stejně jako naše práce. Existuje studie autorů Dalla Pozza a spol., která vyu-

žila možností 24hodinového holterovského monitorování EKG a ergometrie.¹⁸ Autoři srovnali nálezy holterovské monitorace u dívek s TS a prodlouženým QTc versus u dívek s TS a QTc menším než 440 ms, ani v jedné skupině nebyly zachyceny nálezy vyskytující se u pacientů se syndromem dlouhého QT typu alternujících vln T nebo komorových tachykardií. Ergometrie provedená u dívek s TS prokázala tendence ke zkracování intervalu QTc ve fázi zotavení na rozdíl od typického prodloužování QTc u syndromu dlouhého QT, kdy hodnota nad 480 ms ve 4. minutě zotavení výrazně zvyšuje pravděpodobnost diagnózy syndromu dlouhého QT.

Délka repolarizace, a tedy i intervalu QT 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 intervalu QT ve vztahu k těmto proměnným.^{8,16,19}

Rozporuplné výsledky přinesly studie zabývající se délkou intervalu QT ve vztahu ke karyotypu, některé z nich potvrdily vyšší výskyt dlouhého QT u žen s monosomií 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 monosomií 45,X, klinickou využitelnost ale zatím potvrdit neumíme. Dalším faktorem ovlivňujícím délku intervalu QT jsou pohlavní hormony, což je v případě TS, který je charakterizován předčasným ovariálním selháním, důležitý faktor. Vysoké hodnoty gonadotropinů a nízká hodnota estradiolu a progesteronu interval QT prodloužují.²⁰ Recentní studie autorů Harahill a spol. a Atici a spol. prokázaly, že QTc je u zdravých kontrol v porovnání s pacientkami s TS signifikantně kratší, což vliv hodnot pohlavních hormonů na průběh repolarizace podporuje.^{13,21} V roce 2013 proběhla studie zabývající se možným podílem mutací genů iontových kanálů na prodloužený interval QTc 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*.¹⁹ Vzhledem k nepřítomnosti zjevných fenotypových známek pro long QT jsme u našich pacientek genetické vyšetření na kanálopatie neprováděli.

Klinickou otázkou zůstává arytmogenní potenciál u nositelek TS, a tedy zda by mělo být EKG součástí pravidelné kardiologické péče o tyto pacientky. Práce z roku 2020 jako jediná sledovala v dlouhodobém horizontu ($7 \pm 5,1$ roku) 112 pacientek s TS. Při použití korekce dle Hodgese a stanovení dlouhého intervalu QTc 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 interval QT prodloužit.¹³ Podle doporučených postupů z roku 2017 o dívky a ženy s TS by mělo být EKG provedeno v době diagnózy, rutinní opakování při kardiologických kontrolách z pohledu autorů doporučených postupů nejsou nutná.¹⁷ V klinické praxi je ale EKG vyšetření většinou rutinní součástí každé návštěvy pacientky s TS. U TS pacientek s prodlouženým interva-

lem QTc, u kterých je nezbytné nasadit medikaci, která interval QT prodlužuje, je doporučeno provést kontrolní EKG po 1–2 dnech od zahájení terapie.¹⁷

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 arytmí na základě dlouhého intervalu QT nebylo u nositelek TS jednoznačně identifikováno. Pro hodnocení intervalu QTc u pacientek s TS bude pravděpodobně vhodnější metoda dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů není a nebyl ve střetu zájmů.

Prohlášení o etických aspektech publikace

Studie byla schválena Multicentrickou etickou komisí FN Olomouc.

Informovaný souhlas

Pacientky vstupovaly do klinické studie po podpisu informovaného souhlasu jimi, případně zákonným zástupcem.

Literatura

1. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adults. *Endocr Rev* 2002;23:120–140.
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. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM; Working Group of the ACMG Laboratory Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12:52–55.
4. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–3069.
5. Bondy CA. Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.
6. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735–4742.
8. Bondy CA, Cenicerio I, Phillip LV, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e1220–e1225.
9. 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.
10. 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.
11. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
12. 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;5:160.
13. Harahill NJ, Yetman AT, Dandorf DA, et al. The QT interval in patients with the Turner syndrome. *Am J Cardiol* 2021;140:118–121.
14. Conen D, Adam M, Roche F, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation* 2012;126:2302–2308.
15. Panizo JG, Barra S, Mellor G, et al. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:128–134.
16. 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.
17. 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 Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70.
18. 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.
19. 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.
20. Grouthier V, Moey MY, Gandjbakhch E, et al. Sexual dimorphisms, anti-hormonal therapy and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci* 2021;2:1464.
21. 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.