

터너증후군에서 핵형에 따른 임상질환의 발병양상

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 전북대학교 의학전문대학원 소아과학교실*
광주기독병원 소아청소년과[†], 원광대학교 의학전문대학원 소아과학교실[‡]

여채영 · 김찬중 · 우영종 · 이대열* · 김민선* · 김은영[†] · 김종덕[‡]

= Abstract =

Clinical disease characteristics according to karyotype in Turner syndrome

Chae Young Yeo, M.D., Chan Jong Kim, M.D., Young Jong Woo, M.D., Dae Yeol Lee, M.D.*
Min Sun Kim, M.D.[†], Eun Young Kim, M.D.[†] and Jong Duck Kim, M.D.[‡]

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Department of Pediatric*, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Department of Pediatrics[†], Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea,

Department of Pediatrics[‡], Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Purpose: Turner syndrome (TS) is a disorder in which various anomalies can be accompanied, especially cardiovascular, renal, thyroid and auditory problems. The aim of this study is to identify the incidence of these disorders in patients with TS according to karyotype.

Methods: We reviewed medical records of 90 patients with TS diagnosed by chromosomal analysis in 4 hospitals from Jan 1998 to Dec 2007. We evaluated these cases by prepared protocol of 4 medical problems.

Results: The distribution of karyotype was 45,X (47.8%), mosaic pattern (34.4%) and structural aberration group (17.8%). Renal anomalies, cardiovascular anomalies, thyroid disorders and auditory problems are accompanied in 4.4%, 10.0%, 11.1% and 5.6%, respectively. 45,X group had renal anomalies (7.0%), cardiovascular anomalies (18.6%), thyroid disorders (9.3%) and auditory problems (11.6%). Mosaic group had renal anomalies (3.2%), thyroid disorders (12.9%), no cardiovascular anomalies and auditory problems. Structural aberration group had cardiovascular anomalies (6.3%), thyroid disorders (12.5%) and no other 2 problems. Patients with 45,X group had a significant higher incidence of cardiovascular anomalies ($P=0.025$).

Conclusion: Our results indicate that there are differences clinically according to karyotype of TS, especially in incidence of cardiovascular anomalies. (Korean J Pediatr 2010;53:158-162)

Key Words: Turner syndrome, Karyotype, Phenotype

서 론

터너증후군은 가장 흔한 염색체이상 질환 중의 하나로 발생빈도는 여아 2,500-10,000명 출생당 1명 정도로 알려져 있다¹⁾. 이 질환은 1938년 Henry H Turner가 특징적인 외모와 임상양상을 지닌 7명의 여아를 보고하여 처음 기술되고 명명되었다²⁾. 터너증후군의 약 50%에서는 핵형분석상 한 개의 X 염색체의 완

전한 소실을 나타내며(karyotype 45,X) 나머지는 다양한 정도의 이상, 즉 부분적 소실 또는 모자이시즘(mosaicism)을 보인다³⁾. 이 질환의 특징적인 증상으로는 최종 성인키의 저하 및 표현형 이상(방패가슴, 익상경, 외반주, 손발의 부종 등)과 성적 유지증이 있다⁴⁾. 또한 많은 연구에서 일반인구보다 높은 빈도의 신장, 심혈관 기형과 갑상샘 및 청력 이상이 동반된다고 보고하고 있다. 따라서 이들에게서 발생빈도가 비교적 높은 동반 질환을 조기에 진단하여 관리 및 치료하는 것이 삶의 질 향상에 있어서 중요하다고 여겨진다. 지금까지 한국에서는 단일 질환의 핵형에 따른 빈도차이에 대해서는 몇몇 연구^{5, 6)}가 있으나 다양한 동반질환의 종합적인 발생 빈도나 양상에 대한 연구는 드문 실정이다. 따라서 본 연구에서 저자들은 좀더 대규모의 환자를 대상으로 다양한 동반질환 중 앞에서 언급한 비교적 흔한 4가지 계통의 질환의 발생빈도를 조사하였다.

Received : 4 September 2009, Revised : 25 September 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence : Chan Jong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam University Hospital, 671 Jebongno, Dong-gu, Gwangju 501-757

Tel : +82.62-220-6646, Fax : +82.62-222-6103

E-mail : cjkim@chonnam.ac.kr

대상 및 방법

1998년 1월부터 2007년 12월까지 호남지역 4개 병원(전남대병원, 전북대병원, 광주기독병원, 원광대병원)에서 염색체 검사상 터너증후군으로 확진된 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 진단 시 기본검사로 신장초음파, 심장초음파, 갑상샘 기능검사 및 청력검사(순음 청력검사)가 시행되었다. 순음 청력검사상 이상이 확인되었던 일부 환자에서는 BAEP (brain stem auditory evoked potential)가 시행되었고, 갑상샘 기능저하가 있었던 환자에서는 자가항체 검사가 이루어졌다. 대상환자를 염색체 검사 결과에 따라 전형적인 45,X, 모자이시즘, 구조적 이상(structural aberration)의 세 군으로 분류하였고, 이 세 그룹들의 4가지 계통(신장, 심혈관, 갑상샘 및 청력)의 질환 분포를 조사하였다.

자료분석을 위한 통계처리는 SPSS, version 10 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 핵형에 따른 각 질환의 발생률은 chi-square test로 분석하였다. 모든 분석에서 $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Table 1. Karyotype in Patients with Turner Syndrome

Karyotype	No.
Monosomy (45,X)	47.8%
Mosaicism	34.4%
45,X/46,X,i(X)(q10)	12
45,X/46,X,+mar	5
45,X/46,X,r(x)	4
45,X/47,XXX	2
45,X/46,X,psu idic(Xq)	1
45,X/46,XY	2
45,X/46,XX inv(X)(q13q28)	1
45,X/46,X,dup(X)(q21q25)	1
45,X/46,X,del(X)(q26)	1
45,X/46,X,del(X)(p21)	1
45,X/46,X,der(Y)	1
Structural aberration	17.8%
46,X,i(X)(q10)	12
46,X,del(X)(p)	2
46,X del(X)(p22.1)	1
46,X, dup(X)(q22q25)	1
Total	90

Table 2. Medical Problems in Patients with Turner Syndrome

Medical problems	45,X (n=43)	Mosaicism (n=31)	Structural Aberration (n=16)	Total (n=90)
Renal anomalies	3 (7.0%)	1 (3.2%)	0	4 (4.4%)
Cardiovascular anomalies	8 (18.6%)	0	1 (6.3%)	9 (10%)
Thyroid disorders	4 (9.3%)	4 (12.9%)	2 (12.5%)	10 (11.1%)
Auditory problems	5 (11.6%)	0	0	5 (5.6%)

결 과

대상환자는 총 90명이었으며 이중 43명(47.8%)은 45,X, 31명(34.4%)은 모자이시즘, 16명(17.8%)은 구조적 이상을 보였고(Table 1), 4.4%에서 신장 기형, 10.0%에서 심혈관 기형, 11.1%에서 갑상샘 질환, 5.6%에서 청력이상을 가지고 있었다(Table 2). 신장 기형을 지닌 환자 4명 모두 마세신(horse-shoe kidney)이었다. 심혈관 기형으로는 2명이 대동맥축착이 있었고, 나머지 일곱 명에서 각각 승모판 역류가 있는 탈출증, 심방중격 결손, 동맥관개존증, 승모판협착, 동맥관협착, 이엽성동맥관, 대동맥관 역류, 활로씨 4징과 우측 대동맥궁을 보였다. 심혈관 기형을 가진 9명의 환자 중 우측 대동맥궁이 있었던 한 환자를 제외한 나머지 8명 모두 45,X 핵형을 지니고 있었다. 갑상샘 질환이 있었던 환자 10명은 모두 갑상샘기능저하증으로 진단되었는데, 이들 중 4명은 45,X 핵형, 4명은 모자이시즘, 나머지 2명은 구조적 이상군으로 분류되었다. 그리고 이들 10명중 2명만이 8세 이하(3세 2개월, 4세 6개월)의 연령에서 발견되었고 나머지 8명 모두 8세 이상에서 터너증후군의 진단시 검사 또는 추적검사에서 갑상샘 기능저하의 결과를 보였다. 청력이상을 보였던 환자 모두 45,X의 핵형을 가지고 있었다(Table 3). 또한, 본 연구에서는 세가지 핵형군에 따른 동반질환의 분포를 조사하였는데, 45,X 군에서는 신기형이 7.0%, 심혈관 기형이 18.6%, 갑상샘 질환 9.3%, 청력이상이 11.6%에서 나타났다. 모자이시즘군은 신기형이 3.2%, 갑상샘질환이 12.9%의 분포를 보였고 심혈관 기형과 청력이상을 지닌 환자는 없었다. 구조적 이상군에서는 심기형이 6.3%, 갑상샘 질환이 12.5%에서 나타났고 나머지 두 질환을 지닌 환자는 없었다(Table 2). 이렇게 4가지 계통의 질환은 각 핵형 그룹별로 분포의 차이를 보였으며 심혈관 기형은 45,X 군에서 통계적으로 유의하게 발생빈도가 높았다.

고 찰

터너증후군의 전형적인 핵형은 45,X이나 매우 다양한 핵형들이 터너증후군의 표현형과 임상형을 보인다¹⁾. 터너증후군의 핵형을 조사한 연구 중 가장 대규모의 연구인 DCCR (Dannish Cytogenetic Central Register)에 따르면 총 781명의 환자 중 349명(47%)에서 45,X 핵형을 보이고 86명(11.0%)에서 등원염색체(isochromosome) Xq, 나머지 346명에는 기타 다양한 핵형

Table 3. Various Associated Disease and Karyotype in Patients with Turner Syndrome

Disease	Karyotype	No.
Renal anomaly		4
Horse-shoe kidney	45,X	3
	45,X/46,XX,inv(X)(q13q28)	1
Cardiovascular anomaly		9
CoA	45,X	2
CoA with VSD	45,X	1
MVP with MR, ASD	45,X	1
PDA, MS	45,X	1
AS	45,X	1
Right aortic arch	46,X,del(X)(p)	1
Bicuspid AV, AR	45,X	1
TOF, PDA	45,X	1
Thyroid disorder		10
Hypothyroidism	45,X	2
	45,X/46,X,i(X)(q10)	2
	45,X/46,r(X)	1
	46,X,i(X)(q10)	1
Hashimoto thyroiditis	45,X	2
	45,X/46,X,i(X)(q10)	1
	46,X,i(X)(q10)	1
Auditory disorder		5
Conductive hearing loss	45,X	4
Sensorineuronal hearing loss	45,X	1
Total		28

Abbreviations : CoA, coarcta of aorta; MVP with MR, mitral valve prolapse with regurgitation; ASD, atrial septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; MS, mitral stenosis; AS, aortic valve stenosis; BAV, bicuspid aortic valve; AR, aortic regurgitation; TOF, tetralogy of Fallot

을 지녔다고 보고하였다⁷⁾. 한국에서는 Jang 등⁵⁾이 53명의 환자를 조사하였으며 이 중 45,X군, 모자이시즘, 구조적 이상군이 차례로 41.5%, 34.0%, 24.5%로 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서는 90명 중 43명(47.8%)이 45,X, 31명(34.4%)이 모자이시즘, 16명(17.8%) 구조적 이상을 보여 앞의 연구와 비슷한 결과를 나타내었다. 터너증후군의 가장 흔한 표현형 이상은 저신장이다⁴⁾. 본 연구에서도 1세 이전에 매우 특징적인 외모(손발 부종, 익상경, 방폐가슴)로 진단된 2명의 환자를 제외하고는 모두가 저신장을 주소로 내원했다. 특징적인 외모 외에 이들은 다양한 동반질환을 보이는데, 특히 신장, 심혈관 기형 및 갑상샘 이상, 청력이상, 당 불내성 및 2형 당뇨의 발생빈도가 높다⁸⁾. 따라서 이러한 질환을 조기에 발견하여 적절히 관리 해주는 것이 필요하리라 생각된다. 또한 터너증후군 환자에서 핵형에 따른 동반질환의 분포에 관한 몇 개가 연구가 있었으나 대부분 단일질환에 대해서 다루어왔다⁹⁻¹²⁾. 이에 우리는 가장 흔한 4가지 계통(신장, 심혈관, 갑상샘, 청력)의 질환분포를 조사하였다.

마세신은 터너증후군과 관련된 가장 흔한 신장기형 중 하나이며 빈도는 5-16%에 이른다고 알려져 있다¹³⁾. 그밖에 신요로계의 다양한 부위에서의 회전 및 구조적 기형도 동반될 수 있다⁹⁾.

터너증후군에서의 신기형의 동반이 신장의 기능에는 별다른 영향을 미치지 않는다고 알려져 있으나 일부 환자에서 고혈압 및 요로감염, 수신증과 관련이 있음이 보고되어 있다¹⁴⁾. Flyn 등¹³⁾은 터너증후군 환자의 24%에서 신기형이 있었으며 이들 중 53.3%에서 45,X 핵형을 보여 모자이시즘(7.1%) 보다 현저하게 빈도가 높았다고 하였다. 그러나 Litvak 등¹⁵⁾은 터너증후군에서 신기형과 핵형이 별다른 관련성이 없다고 하였다. 국내에서는 Kim 등¹⁶⁾이 신기형의 동반율을 9.2%로 보고했고, 발생빈도와 핵형 사이에는 아무 연관이 없다고 했다. 그러나 Chung 등⁹⁾이 51명의 터너증후군 환자를 대상으로 분석하여 발표한 바에 따르면 신기형의 동반율이 37.3%로 더 높았고, 통계적으로 유의하지는 않았으나 전형적인 45,X의 경우 모자이시즘이나 구조적 이상군에 비해 더 높은 발생빈도를 보였다(46.2% vs 28%). 본 연구에서는 총 대상환자가 90명으로 좀 더 많은 수에서 신기형 동반율을 분석한 결과 4명에서 마세신을 보여 전체적인 발생율은 4.4%였고 45,X 군에서 7%, 모자이시즘군에서 3.2%, 구조적 이상군에서는 한 명도 발생하지 않아, 45,X군에서 더 높은 발생경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

터너증후군에서 심혈관 기형의 위험도가 높다는 것은 잘 알려져 있으며 17-26%정도의 유병율로 보고되고 있으나, 아직 이 질환에서 선천성 심혈관 기형을 일으키는 원인은 잘 알려져 있지 않다¹⁷⁾. 대개 좌혈관을 침범하며 일반인구에 비해 특징적인 양상을 보인다¹⁷⁾. 심혈관 기형을 학자들에 따라 두 가지 관점으로 보는데, 첫 번째로 이 기형을 X-비활성화 기전이 없어짐으로써 나타나는 X염색체와 연관된 기형으로 보는 견해와, 두 번째로 정상 배아 발달이 이루어지지 못해서 나타난다는 견해가 있다⁴⁾. 가장 흔한 기형은 대동맥축착, 이엽성동맥관, 승포판탈출증, 대동맥류 등이며 이외에도 다양한 심기형의 동반이 보고되고 있다¹⁰⁾. 최근 Sybert¹⁰⁾에 의한 대규모의 연구에 따르면 터너증후군에서 동반된 심기형이 45,X 핵형에서 39%로 다른 군보다 더 발생빈도가 높다고 하였다. 국내에서는 터너증후군과 심기형 발생의 연관성에 관한 보고가 드문 실정으로, Jang 등⁵⁾이 53명의 환자 중 1명에서 이엽성동맥관을 보고하였고 Lee 등¹⁸⁾이 77명을 조사한 결과 15명에서 심기형이 있었고, 이 중 6명이 이엽성동맥관(7.8%) 5명이 대동맥축착(6.5%)를 보였다고 하였다. 이는 이전의 국외 보고들과 비슷한 수치인데^{19, 20)}, 본 연구에서는 90명 중 9명(10.0%)에서 심기형을 가지고 있었고 대부분 두 가지 이상의 기형을 같이 가지고 있었다. 이 중 3명이 대동맥축착을 동반했고, 각각 1례씩 이엽성동맥관, 승포판탈출증, 심방중격결손, 심실중격결손, 활로씨 4징, 동맥관협착 등 다양한 종류의 심기형을 동반했다. 앞으로 좀 더 대규모의 환자를 대상으로 발생율을 조사하면 대동맥축착, 이엽성동맥관 등의 빈도가 높은 질환은 물론 기타 다른 심기형이 발생율도 비교적 더 정확하게 알 수 있으리라 생각된다.

갑상샘 질환, 특히 자가항체를 동반하거나 동반하지 않는 갑상샘 기능저하증과 터너증후군의 관련성은 여러 문헌에서 보고되고

있으며, 연구자에 따라서 갑상샘 기능저하증의 빈도를 0-40%까지 다양하게 보고하고 있다²¹⁾. 갑상샘 질환의 유병율은 환자의 나이가 많아짐에 따라 증가하여 8-10세 이상에서 해마다 갑상샘기능검사를 정기적으로 시행할 것을 권고하고 있다²²⁾. 일부 연구자는 등완염색체Xq를 지닌 환자에서 항체 양성율이 다른 핵형을 지닌 군에 비해 많다고 하였다^{22, 23)}. 본 연구에서는 전체 터너증후군 환자에서 갑상샘 기능저하증의 발생율이 11.0%로 나타났으며 세가지 핵형군 간에 유의있는 차이는 없었다. 자가면역 항체 검사는 모든 환자에서 시행되지는 못하고 갑상샘 기능 검사에서 이상이 있는 환자들에서만 시행되었는데, 갑상샘기능저하증 환자 중 40%에서 자가항체를 보유하고 있었다. 등완염색체 Xq를 가지고 있는 군과 그렇지 않은 핵형군을 비교했을 때 전자의 경우 12.5%, 후자는 3.0%로 역시 등완 염색체Xq군에서 항체 양성율이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의는 없었다. 그러나 본 연구에서는 진단 시 정상 갑상샘기능을 보인 환자에서 외래 추적 관찰기간 동안 주기적으로 기능검사를 체크하지 못했고, 자가항체는 한번도 체크하지 않은 한계점이 있어 이전 연구들과의 단순비교는 어려울 것으로 생각된다.

앞에서 언급한 세가지 질환군과 더불어 청력소실 또한 터너증후군 환자에서 빈도가 높은 것으로 알려져 있다⁷⁾. 청력소실의 빈도가 높은 이유로는 좁고 높은 구개궁, 소하악, 낮게 위치한 귀 등의 두개 안면 기형, 비정상적으로 수평한 중이관 등이 반복적인 중이염을 일으켜 전도성 난청의 위험인자가 된다고 한다²⁴⁾. 본 조사에서는 반복되는 양측성 중이염의 병력이 18명(20.0%)에서 나타나 국외 보고들보다는 비교적 빈도가 낮았다. 그리고 전 환자에서 순음청력검사 또는 BAEP를 시행한 결과 총 5명에서 난청이 있었는데 이 중 4명은 전도성, 1명은 감각신경성 난청을 보였다. 터너증후군 환자에서 감각신경의 빈도가 높은 이유로 여러가지 가설이 제시되고 있으나 아직 명확한 기전은 밝혀지지 않았다¹²⁾. Wright 등²⁵⁾은 이들에게서 출생 시 이미 hairy cell수가 적기 때문이라고 하였고, Bondy 등²⁶⁾은 와우신경절의 성장을 자극하는 역할을 하는 IGF-1이 부족하기 때문에 더 조기에 감각신경성 난청이 발생된다고 주장했다. 핵형에 따른 청력소실의 발생빈도에 대해서도 보고가 있는데, X염색체 단완의 전체적인 소실을 나타내는 45,X 또는 46, X, i(Xq)의 경우 다른 핵형에 비해 전음성 난청의 빈도가 3배 정도 높고, 감각 신경성 청력소실 또한 높다고 한다²⁷⁾. 본 연구에서는 청력소실을 보인 5명 모두 45,X의 핵형을 가지고 있어 비슷한 경향을 보임을 알 수 있었다.

이와 같이 터너 증후군에서 핵형과 동반되는 대표적인 질환을 분석한 결과 45,X가 약 50%를 차지하고 나머지는 여러가지 다양한 변이가 존재함을 확인하였다. 그리고 기존 국내외의 문헌보고와 마찬가지로 터너증후군 환자에서 심장, 심혈관 기형, 갑상샘 질환, 청력장애의 빈도가 높음을 알 수 있었는데, 특히 심혈관 질환은 45,X군에서 통계적으로 더 유의있게 높은 발생율을 보였다. 앞에서 말한 네가지 계통의 질환은 TS환자에서 비교적 발생빈도가 높으므로 진단 시 선별검사가 꼭 행해져야 하며 이중 심장 판

막질환이나 갑상샘 기능저하, 청력이상은 연령증가에 따라 유병율이 높아지므로 성인기 이후에도 정기적인 추적관찰을 통해 이들의 삶의 질 향상을 꾀해야 할 것이다.

요 약

목적: 터너증후군은 45,X의 전형적인 핵형 이외에도 다양한 정도의 X 염색체의 이상을 가진 질환으로 심장, 심혈관 기형, 갑상샘질환 및 청력이상을 동반하는 빈도가 많다. 본 연구에서는 핵형에 따른 동반질환의 발생빈도와 양상을 조사하였다.

방법: 1998년 1월부터 2007년 12월까지 호남지역 4개 병원에서 염색체검사상 터너증후군으로 확진된 90명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들의 핵형을 45,X 군, 모자이시즘군, 구조적 이상군으로 분류하고 심장 및 심장초음파, 갑상샘기능검사, 청력검사 등을 통하여 동반질환의 발생빈도를 조사하였다.

결과: 45,X 군은 47.8%, 모자이시즘군은 34.4%, 구조적 이상군은 17.8%의 분포를 보였다. 심장, 심혈관 기형, 갑상샘질환, 청력이상은 각각 순서대로 4.4%, 10.0%, 11.1%, 5.6%의 빈도를 보였다. 45,X 군은 심장 기형이 7.0%, 심혈관 기형이 18.6% 갑상샘 질환이 9.3%, 청력이상이 11.6%에서 나타났다. 모자이시즘군은 심장기형이 3.2%, 갑상샘 질환이 12.9%의 발생율을 보였고 심혈관 기형과 청력이상이 있는 환자는 없었다. 구조적 이상군은 심혈관 기형이 6.3%, 갑상샘질환이 12.5%에서 나타났다. 45,X 군에서는 심혈관 질환의 발생율이 다른 두군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.025$).

결론: 터너증후군에서 핵형별로 동반질환의 분포가 다른 양상을 보였으며 적절한 선별검사를 통해 질환을 조기 진단하여 적절한 관리가 필요하리라 생각된다.

References

- Gicquel C, Cabrol S, Schneid H, Girard F, Le Bouc Y. Molecular diagnosis of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1992;29:547-51.
- Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566-74.
- Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-14.
- Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;151:657-87.
- Jang GC, Shin HJ, Kim DH. Clinical manifestations according to karyotype in Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2000;5:163-70.
- Choi YM, Jee BC, Choe J, Oh SK, Hwang DY, Suh CS, et al. Clinical and cytogenetic Features in Turner Syndrome. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:295-301.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
- Rapaport R. Hypofunction of ovaries. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of*

- pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 2386–8.
- 9) Chung YH, Choi EK, Park YM, Park YH, Chung WY. Incidence of renal anomalies according to the karyotype in children with Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:176–80.
 - 10) Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101:E11.
 - 11) Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:223–6.
 - 12) Kim JS, Kim SR, Chung WY. Otolologic evaluation in children with Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005; 10:71–5.
 - 13) Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:498–500.
 - 14) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–9.
 - 15) Litvak AS, Rousseau TG, Wrede LD, Mabry CC, McRoberts JW. The association of significant renal anomalies with Turner's syndrome. *J Urol* 1978;120:671–2.
 - 16) Kim PK, Kim JH, Chung SJ, Kim DH, Rho KS. The prevalence of renal malformation in Turner syndrome in Korea. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:151–4.
 - 17) Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133:688–92.
 - 18) Lee MK, Jhang WK, Ko JM, Kim YH, Ko JK, Yoo HW, et al. Congenital cardiovascular malformations in patients with Turner syndrome. *J Korean Pediatr Cardiol Soc* 2006;10: 292–8.
 - 19) Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Santucci S, Picchio FM, et al. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:25–31.
 - 20) Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, et al. Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-up of 136 nonpreselected patients. *Pediatr Cardiol* 1999;20:108–12.
 - 21) Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: A long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;15:1061–6.
 - 22) Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marinó M, Mammoli C, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J of Endocrinol* 1996;13:568–75.
 - 23) Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63–5.
 - 24) Güngör N, Böke B, Belgin E, Tunçbilek E. High frequency hearing loss in Ullrich–Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:740–4.
 - 25) Wright A, Davis A, Bredberg G, Ulehlova L, Spencer H. Hair cell distributions in the normal human cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987;444:1–48.
 - 26) Bondy CA. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *J Neurosci* 1991;11:3442–55.
 - 27) Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res* 1999;138:163–70.