

Zaburzenia stomatologiczno-ortodontyczne u pacjentek z zespołem Turnera

Dental abnormalities and orthodontic disorders in Turner's syndrome patients

¹Marzena Borkowska, ^{2,3}Aneta Gawlik, ³Magdalena Hankus, ^{2,3}Ewa Małecka-Tendera

¹Przychodnia Stomatologiczna Dental City w Bielsku-Białej

²Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II w Katowicach, Szpital Kliniczny Nr 6

Streszczenie

Wśród licznych zaburzeń składających się na obraz zespołu Turnera występują również nieprawidłowości stomatologiczne. Szczególną uwagę należy zwrócić na nieprawidłową budowę zębów i zaburzenia ortodontyczne. Wśród nich występują wady zgryzu, takie jak tyłozgryz czy zgryz krzyżowy, a także zwężenie górnego łuku zębowego i wysokie wysklepienie podniebienia. Istotnym elementem są również zaburzenia kostne w obrębie twarzoczaszki, stwierdzane u niemal wszystkich pacjentek. Okazuje się, że terapia rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH) mogłaby mieć wpływ na zapobieganie występowaniu ortodontycznych wad szkieletowych. Konieczne są jednak dalsze badania w tym zakresie. Występujące wady mają bezpośredni wpływ na wygląd twarzy pacjentek i ich samoocenę. Niewątpliwie profesjonalna opieka stomatologiczna powinna być włączona w całość wielodyscyplinarnej terapii, którą objęte są pacjentki z ZT.

Słowa kluczowe

zespół Turnera, wady ortodontyczne, zaburzenia stomatologiczne

Abstract

Among many disorders that are connected with Turner's syndrome (TS) are also dental abnormalities. Particular attention should be paid to abnormalities of teeth and orthodontic disorders. Among them occur malocclusion, such as distal molar occlusion or crossbite, as well as narrower upper dental arch and high palatal vault. Moreover craniofacial bone abnormalities are observed in almost all patients. It appears that treatment with recombinant growth hormone (rGH) could have an impact on the prevention of orthodontic skeletal defects. However, further research in this area is necessary. Occurring defects have a direct impact on facial appearance of the patients and their self-esteem. Undoubtedly, professional dental care should be included in multidisciplinary therapy, which is proposed for patients with TS.

Key words

Turner's syndrome, orthodontic disorders, dental abnormalities

Wstęp

Zespół Turnera (ZT) jest zaburzeniem uwarunkowanym genetycznie, wynikającym z obecności tylko jednego prawidłowego chromosomu X w co najmniej jednej linii komórkowej. Częstość jego występowania szacuje się na 1:2500 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej. Uwzględniając aktualne wskaźniki urodzeń, przyjmuje się, że co roku w Polsce rodzi się około 80–100 dziewcząt z ZT. Jak wynika z definicji, ZT rozpoznaje się jedynie w przypadku typowego kariotypu (ta-

bela I) współistniejącego ze znamionnymi cechami fenotypowymi u płci żeńskiej [1, 2]. Jednoznaczna zależność między rodzajem kariotypu a stopniem nasilenia cech turnerowskich nie została określona, choć ogólnie przyjmuje się, że kariotyp mozaikowy z obecną prawidłową linią komórkową 46,XX wiąże się ze znacznie łagodniejszą prezentacją fenotypową. Szerokie spektrum współistniejących zaburzeń i problemów zdrowotnych powoduje, że większość pacjentek wymaga wielospecjalistycznej opieki zdrowotnej, w tym również, o czym często się zapomina, stomatologicznej i ortodontycznej. Celem pracy był

Tabela I. Częstość występowania poszczególnych rodzajów kariotypu w zespole Turnera (Gawlik 2006)**Table I.** The incidence of particular kinds of karyotype in Turner syndrome

Rodzaj kariotypu	Częstość
45,X	50–60%
45,X/46,XX	~10%
45,X/46,Xi(X)(q10)	~10%
45,X/46,X+mar	~4–5%
45,X/46,X r(X)	~2–3%
46,Xi(X,q)	~10%
inne	~3%

przegląd literatury bezpośrednio odnoszącej się do powyższego zagadnienia.

Zmiany zębowe i periodontologiczne

W ZT występują liczne zmiany w morfologii zębów. Najczęściej obserwowanym zaburzeniem jest zmniejszenie rozmiaru koron zębów, szczególnie w wymiarze mezjalno-dystalnym. Dotyczy ono zarówno zębów mlecznych, jak i stałych. Największe zmiany w rozmiarze koron zębów stwierdzono u pacjentek z izochromosomem X [3]. Kolejnym aspektem jest występowanie cieńszej warstwy szkliwa i zębiny oraz zwężenie komory miazgi. U pacjentek z kariotypem 45,X najbardziej zmieniony wydaje się pierwszy stały ząb trzonowy, który w każdym wymiarze jest mniejszy od drugiego, podczas gdy w grupie kontrolnej, obejmującej osoby zdrowe zarówno spokrewnione i niespokrewnione z pacjentkami, zawsze dominował pierwszy trzonowiec [4]. Największe odchylenia od normy dotyczą grubości szkliwa, co potwierdza, że geny zlokalizowane na chromosomie X determinują przede wszystkim proces amelogenezy. Sugeruje się również, że haploinsuficjencja genu/genów (obecność tylko jednego prawidłowego allelu genu/genów) promujących rozwój zębów jest przyczyną niedorozwoju ich korzeni, które w większości przypadków są znacząco skrócone. Z kolei geny zlokalizowane na chromosomie Y odpowiadają za wzrost szkliwa i zębiny, a u pacjentów z dodatkowym chromosomem Y stwierdzano zwiększoną długość korzeni zębów [5]. Ciekawym spostrzeżeniem jest występowanie dwukorzeniowych zębów przedtrzonowych żuchwy u ponad 1/3 badanych pacjentek, podczas gdy w populacji osób zdrowych nie stwierdzono żadnego takiego przypadku [6].

Kusiak i wsp. donoszą o częstym występowaniu zmian rozwojowych tkanek twardych zębów. Hipoplazję szkliwa w postaci bruzd i dołków na policzkowych lub językowych powierzchniach zębów stwierdzano u 38% badanych z ZT, podczas gdy tylko u 2% z grupy zdrowych kobiet. Niedorozwój szkliwa występuje także w postaci białych lub kremowych nieprzeziernych plam. Problem ten dotyczył aż 71 %

pacjentek z kariotypem 45,X i 67% osób z aberracjami strukturalnymi chromosomu X. Mniej odchyień od normy w tym zakresie stwierdzono w grupie z kariotypem mozaikowym 45,X/46,XX (43% przypadków). U co piątej pacjentki nieprzezierność szkliwa obserwowano na wszystkich wyróżnionych zębach (w grupie kontrolnej zdiagnozowano tylko jeden taki przypadek) [6]. López i wsp. stwierdzili istotnie obniżoną zawartość wapnia i fosforu we krwi pacjentek z ZT. Wynik ten może mieć związek zarówno ze diagnozowaną w niektórych przypadkach osteoporozą, jak i z hipoplastycznym wyglądem szkliwa [8]. Obowiązujące zalecenia dla ZT w celu profilaktyki osteoporozy rekomendują suplementację witaminy D, stosowanie preparatów wapnia oraz specjalny zestaw ćwiczeń obciążających [1].

Inne zaburzenie w obrębie jamy ustnej to nieprawidłowy przyczep wędzielka wargi górnej i dolnej, stwierdzany pięciokrotnie częściej w ZT niż w populacji z prawidłowym kariotypem. Defekt ten może być przyczyną często występujących recesji dziąseł, szczególnie w przypadku 4 typu przyczepu (penetrującego brodawkę dziąsłową). Analiza tkanek miękkich w tym zakresie nie wykazała różnic pomiędzy grupami z różnymi rodzajami kariotypów [7].

W ZT, ze względu na współistniejące liczne wady zgryzu, mogą występować trudności w utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej, co determinuje istotnie wyższe wyniki pomiarów wskaźnika *plaque index* i *gingival index*. Nie stwierdzono natomiast odchyień od normy w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego. W opiece stomatologicznej dzieci z ZT trzeba pamiętać, że pomimo opóźnionego wieku kostnego występuje bardziej zaawansowany wiek zębowy. Na podstawie analizy zdjęć rentgenowskich dłoni i nadgarstka stwierdza się, że wiek kostny pacjentek z ZT był opóźniony około dwa lata w porównaniu do zdrowej populacji [9, 10]. Jednocześnie wiek zębowy oceniany na podstawie analizy stadiów rozwoju zębów stałych na rentgenowskich zdjęciach panoramicznych był przyspieszony średnio o rok [9]. Różnica widoczna jest także w aspekcie wczesnego wyrzynania się zębów stałych. Pełne uzębienie stałe (do drugich zębów trzonowych) obserwowano już u 8–9-letnich dziewczynek [11].

Analiza wad zgryzu i wymiarów łuków zębowych

U pacjentek z ZT istotnym problemem są zaburzenia ortodontyczne. Przeprowadzono nieliczne badania, w których grupa badana poddana analizie zgryzu była podzielona na podgrupy w zależności od występującego kariotypu. Z dostępnych opracowań wyraźnie wynika, że w grupie 45,X częstość występowania wad zgryzu była największa i dotyczyła niemalże wszystkich osób. U pacjentek 45,X/46,XX stwierdzano najmniej statystycznych różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród osób z kariotypem mozaikowym dominowały wady pojedyncze, u pozostałych diagnozowano wady mnogie [12–14].

Według Midtbø i Halse najczęściej występującą wadą jest tyłozgryz i dotyczy on ponad 60% pacjentek z kariotypem 45,X. W około jednej trzeciej przypadków połączony był ze znacznie zwiększonym nagryzem poziomym (ang. *overjet*). Diagnozowano również zmniejszony nagryz pionowy (ang. *overbite*). Zgryz otwarty przedni stwierdzano dwukrotnie częściej niż zgryz otwarty boczny (odpowiednio 17,3% vs 8,7 %). Z kolei zgryz krzyżowy jednostronny lub dwustronny występował u prawie 40% badanych. W innych grupach kariotypowych stwierdzano podobne wady, ale z większym zróżnicowaniem. Na przykład w grupie z aberracjami chromosomu X częściej diagnozowano zgryz otwarty przedni lub boczny, natomiast nie obserwowano znacznego zwiększenia nagryzu poziomego. Grupa z kariotypem mozaikowym z prawidłową linią komórkową prezentowała liczne przypadki tyłozgryzu, podczas gdy zgryz otwarty praktycznie nie występował [13].

W analizie łuków zębowych pacjentek z ZT można zaobserwować zwężenie górnego i poszerzenie dolnego łuku zębowego zarówno w pomiarach między przedtrzonowcami, jak i pomiędzy trzonowcami. Długość górnego łuku zębowego najczęściej jest zwiększona, a w żuchwie obserwowane jest zmniejszenie jego obwodu. Osoby z kariotypem 45,X/46,XX prezentują najmniej odchyłań od normy również w aspekcie wymiarów łuków zębowych [14].

Wśród najczęściej wymienianych cech ZT podaje się występowanie gotyckiego podniebienia, stwierdzane u znacznego odsetka pacjentek. Jednakże w szwedzkim badaniu, które objęło 76 kobiet z ZT, zasugerowano używanie terminu „wąskie sklepienie podniebienia” w zamian za „wysokie sklepienie podniebienia”. Istotne zwiększenie długości i zmniejszenie szerokości górnego łuku zębowego może według autorów sprawiać wrażenie wysokiego wysklepienia podniebienia, dodatkowo podkreślanego przez poszerzenie dolnego łuku zębowego. Wysokość, mierzona na poziomie pierwszych zębów trzonowych, nie różniła się w porównaniu z grupą kontrolną [14]. Wrażenie gotyckiego podniebienia może być potęgowane przez występowanie wydatnych bocznych wałów podniebiennych stwierdzanych u 1/3 pacjentek z ZT. Wały te są wypukleniem tkanki włóknistej pomiędzy szwem podniebiennym a wyrostkiem zębodołowym szczęki. W prawidłowym rozwoju występują one w czasie życia płodowego i później stopniowo zanikają w wyniku kształtującego nacisku języka. Jednakże w ZT stwierdzone jest zwiększenie odległości języka od podniebienia,

określone jako niska pozycja języka. Może to być przyczyną przetrwania bocznych wałów podniebiennych w życiu pozapłodowym. Dodatkowo u tych pacjentek występuje zwiększony nacisk policzków na górny łuk zębowych, co skutkuje jego zwężeniem, oraz silniejsze rozpieranie językiem dolnego łuku zębowego i w konsekwencji jego poszerzenie [15].

Analiza zmian szkieletowych

Prawie 40 lat temu nieprawidłowości budowy czaszki u chorych z zaburzeniami w obrębie chromosomów płciowych opisali Rzymiski i Kosowicz [16]. W analizie cefalometrycznej rentgenowskich zdjęć bocznych czaszki można zaobserwować charakterystyczne cechy pacjentek z ZT. Występuje wyraźne spłaszczenie podstawy czaszki i skrócenie jej tylnej długości (*sella-basion*), podczas gdy przednia długość podstawy czaszki jest powiększona lub pozostaje bez zmian (*nasion-sella*). Kąt podstawy czaszki również jest zwiększony (*nasion-sella-basion*). U wielu pacjentek stwierdzono dotylny położeń zarówno szczęki, jak i żuchwy, z przewagą retrognatyzmu żuchwowego (<SNA, *sella-nasion-subspinale* i <SNB, *sella-nasion-supramentale*) oraz ich dotylną inklinację. Również skrócenie długości żuchwy jest wyraźniej zaznaczone niż skrócenie szczęki. Różnica dotyczy przede wszystkim trzonu żuchwy, długość gałęzi może być zwiększona. Dodatkowo skrócona jest tylna wysokość twarzy [17, 18]. Rizell i wsp. w swoich badaniach potwierdzają, że w podgrupie badawczej z kariotypem 45,X/46,XX występowało najmniej różnic w morfologii twarzoczaszki w odniesieniu do grupy kontrolnej. Rodzaj kariotypu miał znaczenie głównie w aspekcie retrognatyzmu żuchwowego (<SNB); najczęściej diagnozowano go u pacjentek z monosomią 45,X. Okazuje się, że występowanie prawidłowej linii komórek z kariotypem 46,XX łagodzi cofnięcie żuchwy, jednak nie normalizuje w pełni jej położenia. Kolejnym czynnikiem różnicującym grupę badawczą jest wiek. U starszych pacjentek z ZT stwierdzono większą dysproporcję międzyszczękową w płaszczyźnie strzałkowej niż u młodszych (również odbiegających od normy). Jest to związane z wyraźniej zaznaczonym dotylnym ustawieniem żuchwy oraz skróceniem jej długości. Z kolei zaobserwowano zmniejszającą się wraz z wiekiem dysproporcję w zakresie przedniej długości podstawy czaszki [19].

Zmiany szkieletowe w obrębie kompleksu twarzoczaszki ujawniają się już w czasie życia prenatalnego. W II trymestrze ciąży stwierdzono zwiększony kąt podstawy czaszki u dzieci ze zdiagnozowanym prenatalnie ZT. Zarówno przednia, jak i tylna długość podstawy czaszki była zmniejszona. Zaobserwowano również mniejsze wysunięcie szczęki w porównaniu z grupą kontrolną, zmniejszoną długość podniebienia twardego i kości nosowej. W tym okresie nie jest jeszcze możliwy jednoznaczny pomiar pozycji żuchwy [20].

Eklund i wsp. do analizy cefalometrycznej bocznych zdjęć rentgenowskich czaszki włączyli parametry określające gardłową przestrzeń powietrzną. U pacjentek z ZT wszystkie badane parametry były zmniejszone, a grubość tkanek podniebienia miękkiego wyraźnie zwiększona w porównaniu z grupą kontro-

lną. Istotne zwężenie gardłowej przestrzeni powietrznej może przyczynić się do wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego (OSAS). Objawem tego syndromu są wielokrotnie powtarzające się w czasie snu epizody bezdechu lub znacznej hipowentylacji. Autorzy badań sugerują, że opisywane w literaturze u niemalże jednej trzeciej pacjentek z ZT nadciśnienie tętnicze, może być wtórnym objawem często niezdiagnozowanego OSAS [21].

Przeprowadzono badania nad wpływem retrognatyzmu i prognatyzmu żuchwowego na wymiary przestrzeni gardłowej [22–25]. Przednio-tylnie położenie szczęki i żuchwy było klasyfikowane na podstawie pomiarów kąta ANB (*subspinale-nasion-supramentale*). W nomenklaturze ortodontycznej norma określana jest jako I klasa szkieletowa, w klasie II (> ANB) żuchwa w stosunku do szczęki jest cofnięta, a wysunięta w klasie III (<ANB). Alves i wsp. analizując trójwymiarowo górną przestrzeń powietrzną gardła na podstawie badań tomografii komputerowej u zdrowych pacjentów z II i III klasą szkieletową, nie stwierdzili istotnego wpływu występującej wady na wyniki pomiarów [24]. Z kolei Grauer i wsp. na podstawie analizy skanów stożkowej tomografii komputerowej donoszą, że wymiar dolnego komponentu przestrzeni powietrznej gardła jest związany z przednio-tylną pozycją żuchwy i istotnie zmniejszony w II klasie szkieletowej. Jednocześnie potwierdzają brak różnic w wymiarach górnej części przestrzeni gardłowej. Analiza w płaszczyźnie strzałkowej wykazała bardziej doprzednią orientację gardła w II klasie szkieletowej oraz pionową w klasie III [25].

Hormon wzrostu a wady szkieletowe

Interesującym zagadnieniem jest również wpływ terapii hormonalnej na rozwój układu kostnego twarzoczaszki. Niedobór wzrostu u pacjentek z ZT rozpoczyna się zazwyczaj w okresie prenatalnym i odchylenia od normy obserwowane są już w pierwszym roku życia. Etiologia tego zaburzenia jest złożona. Na poziomie molekularnym niedobór wzrostu w ZT, podobnie jak i obecność deformacji kostnych, próbuje się tłumaczyć haploinsuficjencją genu SHOX (*ang. short stature homeobox gene*). Gen ten zlokalizowany jest na dystalnej części krótkiego ramienia chromosomu X i koduje czynniki transkrypcyjne odgrywające istotną rolę we wzroście kości [26]. Standardem w przypadku stwierdzenia niedoboru wzrostu w ZT (praktycznie u wszystkich chorych) jest leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH), który stymuluje wzrost kości. Skuteczność stosowania rhGH została udokumentowana w perspektywnym randomizowanym badaniu kanadyjskim, którego wyniki należą do najczęściej cytowanych w literaturze [27].

Okazuje się, że rozpoczęcie terapii rhGH po siódmym roku życia dziecka nie koryguje niedoboru rozwoju twarzoczaszki, który odpowiada za charakterystyczny fenotyp twarzy w ZT. GH powoduje wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF 1), stymulującego wzrost kości na długość. Rozwój kości w kończynach osiąga szczyt w okresie dojrzewania płciowego. Mechanizm ten ma jednak niewiel-

ki wpływ na rozwój podstawy czaszki. Jej wzrost zasadniczo jest zakończony w wieku 7 lat, gdy dochodzi do kostnienia chrząstek tej okolicy (chrząstkozrost klinowo-potyliczny, klinowo-czołowy, klinowo-sitowy). Podobny problem dotyczy kości szczękowych. Pomimo osiągnięcia prawidłowych rozmiarów (lub do nich bardzo zbliżonych) szczeka pozostaje cofnięta. Chrząstki odpowiedzialne za wysuwanie do przodu kompleksu nosowo-szczękowego wykazują wzrost do około 6 roku życia. Późniejsze nieznaczne przesunięcia szczęki mogą wynikać z poprzedniego wzrostu tkanek miękkich, w których jest ona osadzona. Staw skroniowo-żuchwowy może być nieprawidłowo wysoko usytuowany, co pogłębia dotylną rotację żuchwy. Podczas stosowania rhGH zaobserwowano jednakże istotny wzrost żuchwy. W akromegalii, przy nadmiernym wydzielaniu GH u osób dorosłych, uaktywnienie się wzrostu żuchwy jest jednym z charakterystycznych objawów. Nie występuje on jednakowo u wszystkich pacjentów, jednakże podobna reakcja na rhGH może mieć miejsce także w czasie jego suplementacji i bardziej niż od dawki leku zależy od wyindukowanych stężeń IGF1. Nie stwierdzono wpływu zastosowania rhGH na rozwój i czas wyrzynania się zębów [28].

Jedynie bardzo wczesne wdrożenie terapii rhGH mogłoby w większym stopniu wpłynąć na cały układ twarzoczaszki. Liczne badania dowodzą, że wczesne leczenie poprawia nie tylko tempo wzrastania, ale zapewnia prawidłowy wzrost końcowy [29]. Linglart i wsp. leczenie rhGH w ZT rozpoczęli przed 4 rokiem życia; 80% pacjentek osiągała prawidłowy wzrost średnio przed ukończeniem 6,6 lat. Wielkość dawki korelowała z osiągniętym przyrostem wzrostu [30]. Potwierdza to wyniki wcześniejszych badań, w których rhGH podawano grupie pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 4 lat. Stwierdzono, że im wcześniej dziecko rozpocznie terapię, tym mniejszy będzie deficyt wzrostu i szybciej osiągnie prawidłowe wartości wzrostu standaryzowanego według siatek centylowych dla zdrowej populacji [31]. Trudno przewidzieć, czy wczesna terapia mogłaby całkowicie zapobiec występowaniu charakterystycznej w ZT II klasy szkieletowej twarzoczaszki. Brak jest także jednoznacznych doniesień, czy długoterminowa terapia nie prowadzi do przerostu i prognatyzmu żuchwy [32].

Podsumowanie

W wielu opracowaniach badano różnorodne nieprawidłowości/stygmaty obserwowane u osób z ZT z podziałem grupy badawczej na podgrupy w zależności od stwierdzonego kariotypu. Opisywano, że pacjentki z kariotypem 45,X/46,XX, dzięki występowaniu prawidłowej linii komórkowej 46,XX, prezentują mniej odchyień od normy niż grupa z klasyczną monosomią 45,X czy osoby z aberracjami chromosomu X. Dotyczy to między innymi płodności, funkcji motorycznych, słuchu, ciśnienia tętniczego krwi, stężenia cholesterolu i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [33, 34]. Także większość wad zębowych, zgryzowych i szkieletowych w obrębie twarzoczaszki jest łagodniejsza w grupie z kariotypem mozaikowym, co potwierdzają wcześniej cytowane doniesienia.

Liczne zaburzenia ortognatyczne i stomatologiczne u pacjentek z ZT istotnie wpływają na charakterystyczny wygląd ich twarzy. Brak akceptacji tego faktu może być jednym z czynników przyczyniających się do występującego obniżonego poczucia własnej wartości, mniejszej pewności siebie czy trudności w nawiązywaniu relacji społecznych. Stwierdzono także zwiększone ryzyko zaburzeń lękowych i depresji [35, 36]. Niewątpliwie wielokierunkowa terapia może zminimalizować

niekorzystne objawy i pomóc pacjentkom osiągnąć oczekiwane rezultaty. Z punktu widzenia pediatri endokrynologa warto podkreślić konieczność dalszych badań nad wpływem wczesnej terapii rekombinowanym hormonem wzrostu na poprawę sytuacji ortodontycznej pacjentek z zespołem Turnera. Ciekawa może być również ocena wpływu hipogonadyzmu i zastosowania hormonalnej terapii zastępczej na problemy stomatologiczne w omawianej grupie.

Piśmiennictwo

1. Bondy CA. *Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.
2. Gawlik A, Gawlik T, Matecka-Tendera E et al. *Wpływ nasilenia fenotypu na czas rozpoznania zespołu Turnera*. Pediatr Endocrinol. 2006;2(15):23-30.
3. Rizell S, Barrenäs M-L, Andlin-Sobocki A et al. *Turner syndrome isochromosome karyotype correlates with decreased dental crown width*. Eur J Orthod. 2012;34:213-218.
4. Zilberman U, Smith P, Alvesalo L. *Crown components of mandibular molar teeth in 45,X females (Turner syndrome)*. Arch Oral Biol. 2000;45:217-225.
5. Lähdesmäki R, Alvesalo L. *Root growth in the permanent teeth of 45,X/46,XX females*. Eur J Orthod. 2006;28:339-344.
6. Kusiak A, Sadlak-Nowicka J, Limon J et al. *Root morphology of mandibular premolars in 40 patients with Turner syndrome*. Int Endod J. 2005;38:822-826.
7. Kusiak A, Sadlak-Nowicka J, Limon J et al. *The frequency of occurrence of abnormal frenal attachment of lips and enamel defects in Turner syndrome*. Oral Dis. 2008;14:158-162.
8. López ME, Bazan C, Lorca IA et al. *Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turner syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;94:196-204.
9. Midtbø M, Halse A. *Skeletal maturity, dental maturity, and eruption in young patients with Turner syndrome*. Acta Odontol Scand. 1992;50:303-312.
10. Gawlik A, Gawlik T, Koehler B et al. *Influence of hormonal therapy on growth rate and bone age progression in patients with Turner syndrome*. Endokrynol Pol. 2005;56:136-144.
11. Szilágyi A, Keszthelyi G, Nagy G et al. *Oral manifestations of patients with Turner syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;89:577-584.
12. Kusiak A, Kochańska B, Sadlak-Nowicka J et al. *Częstość występowania wad zgryzu u osób z zespołem Turnera*. Czas Stom. 2009;62:939-944.
13. Midtbø M, Halse A. *Occlusal morphology in Turner syndrome*. Eur J Orthod. 1996;18:103-109.
14. Rizell S, Barrenäs M-L, Andlin-Sobocki A et al. *Palatal height and dental arch dimensions in Turner syndrome karyotypes*. Eur J Orthod. 2013;35:841-847.
15. Perkiömäki MR, Alvesalo L. *Palatine ridges and tongue position in Turner syndrome subjects*. Eur J Orthod. 2008;30:163-168.
16. Rzymiski K, Kosowicz J. *Abnormal basal angle of the skull in sex chromosome aberrations*. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1976;17(5B):669-675.
17. Dumancic J, Kaic Z, Lapter Varga M et al. *Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome*. Arch Oral Biol. 2010;55:81-88.
18. Perkiömäki MR, Kyrkanides S, Niinimaa A et al. *The relationship of distinct craniofacial features between Turner syndrome females and their parents*. Eur J Orthod. 2015;27:48-52.
19. Rizell S, Barrenäs M-L, Andlin-Sobocki A et al. *45,X/46,XX karyotype mitigates the aberrant craniofacial morphology in Turner syndrome*. Eur J Orthod. 2012;35:467-474.
20. Andersen E, Sonnesen L, Kjaer MS et al. *The prenatal cranial base complex and hand in Turner syndrome*. Eur J Orthod. 2000;22:185-194.
21. Eklund M, Kotilainen J, Evälahti M et al. *Cephalometric analysis of pharyngeal airway space dimensions in Turner syndrome*. Eur J Orthod. 2012;34:219-225.
22. Castro-Silva L, Monnazzi MS, Spin-Neto R et al. *Cone-beam evaluation of pharyngeal airway space in class I, II, and III patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;120:679-683.
23. Mani P, Muthukumar K, Krishnan P et al. *Upper and lower pharyngeal airway space in West-Tamil Nadu population*. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7:S539-42.
24. Alves PV, Zhao L, O`Gara M et al. *Three-dimensional cephalometric study of upper airway space in skeletal class II and III healthy patients*. J Craniofac Surg. 2008;19:1497-1507.
25. Grauer D, Cevidanes LSH, Styner MA et al. *Pharyngeal airway volume and shape from cone-beam computed tomography: Relationship to facial morphology*. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;136:805-814.
26. Rao E, Weiss B, Fukami M et al. *Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome*. Nat Genet. 1997;16:54-63.
27. Stephure DK1, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3360-6.
28. Hass AD, Simmons KE, Davenport ML et al. *The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turner syndrome*. Angle Orthod. 2011;71:50-59.

29. Gawlik A, Malecka-Tendera E. *Treatment of Turner`s syndrome during transition*. Eur J Endocrinol. 2014;170:57-74.
30. Linglart A, Cabrol S, Berlier P et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2011;164:891-897.
31. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3406-3416.
32. Simmons Kirt. Growth Hormone and Craniofacial Changes: Preliminary Data from Studies in Turner's Syndrome. Pediatrics. 1999;104:1021-1024.
33. Bryman I, Sylven L, Berntorp K et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. Fertil Steril. 2011;95:2507-2010.
34. El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66:744-751.
35. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. J Dev Behav Pediatr. 2011;32:512-520.
36. Kiliç BG, Ergür AT, Ocal G. Depression, levels of anxiety and self-concept in girls with Turner's syndrome. J Pediatr Endocrinol and Metab. 2005;18:1111-1117.