

Otologic and Audiologic Characteristics in Children with Turner Syndrome

Hee Tack Park¹, Jong Min Lee¹, Jin Yoon¹, Moon Jun Kim¹, Yoen Sup Yoon¹, Hyun Doo Lee¹, Sang Soo So¹, Dae Yeol Lee², Min Sun Kim², Sam Hyun Kwon¹, Yong Joo Yoon¹ and Eun Jung Lee¹

¹Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Pediatrics, Chonbuk National University College of Medicine, Jeonju, Korea

터너 증후군 환아에서 이과적, 청각학적 특징의 임상적 고찰

박희택¹ · 이종민¹ · 윤진¹ · 김문준¹ · 윤연섭¹ · 이현두¹ · 소상수¹ · 이대열² · 김민선² · 권삼현¹ · 윤용주¹ · 이은정¹
전북대학교 의학전문대학원 이비인후-두경부외과학교실,¹ 소아과학교실²

Received June 28, 2012
Revised August 16, 2012
Accepted August 16, 2012
Address for correspondence
Eun Jung Lee, MD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Chonbuk National University
College of Medicine,
20 Geonji-ro, Deokjin-gu,
Jeonju 561-712, Korea
Tel +82-63-250-1980
Fax +82-63-250-1986
E-mail imaima97@naver.com

Background and Objectives Turner syndrome (TS) is known to be caused by a total or partial deletion of one X-chromosome. Besides short stature and failure to enter puberty due to ovarian dysgenesis, auricular malformations, middle ear diseases and hearing impairment are also other clinical features of Turner syndrome. The goal of this study is to report otologic and audiologic characteristics in a group of children with Turner syndrome and correlate with these findings to karyotype.

Subjects and Method We retrospectively reviewed the outpatient charts of those who visited at our department for otologic and audiologic screening test between 2008 and 2011. All 23 TS children (46 ears) were enrolled under regular control of their pediatric endocrinologist for treatment with growth hormone and Estrogen. The mean age was 12.6 years (6–24 years). All children were evaluated by otologic history taking, otoscopy, pure tone audiometry and karyotyping. Furthermore, 16 children undertook auditory brain stem response (ABR) test and 10 children temporal bone computed tomography (CT).

Results Abnormal otoscopic findings were found in 48% (22 ears), abnormal otologic history in 70% (16 children), and abnormal audiologic findings in 70% (32 ears). According to karyotyping, the total p-arm deletion group (74%) showed unfavorable audiologic results. ABR test and temporal bone CT did not show any unique findings, except five poor pneumatization of mastoid.

Conclusion Hearing impairment can be present at early age in Turner syndrome. Careful follow up during childhood is necessary to detect early ear and hearing problems for active intervention. Karyotype may be used as a predictor for future hearing impairment.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:552-8

Key Words Audiology · Ear disease · Hearing loss · Karyotype · Turner syndrome.

서론

터너 증후군은 X-성염색체 전체의 소실 또는 부분적 소실로 초래되는 질환으로 신생아 2000명 중 1명 빈도로 비교적 흔하게 발생한다.^{1,2)} 이 질환은 1938년 Turner³⁾가 특징적인 외모와 임상양상을 보이는 7명의 여아를 보고하여 처음 기술되고 명명되었다. 터너 증후군은 저신장과 난소 기능의 부전으로 인

한 2차 성징의 지연이 특징적 임상양상으로 발현되며 이에 대한 치료로서 성장호르몬과 에스트로젠 요법을 시행한다.⁴⁾ 또한 이과적으로 낮게 위치한 귀(low set ear)를 비롯한 이개 기형 등의 형태학적 이상이 나타날 수 있으며 반복적 중이염과 전음성 난청 및 중간 주파수 영역의 감각신경성 난청(mid-frequency dip)이 동반되는 경향이 보고되어 있다.^{1,4,6-10)} 그럼에도 불구하고 국내에서 터너 증후군 환아의 이과적 증상 및 특징

이 이비인후과 의사에 의해 분석된 보고는 없었다. 이에 저자는 본원 소아과로부터 정기적 청력 검진을 의뢰받은 터너 신드롬 환아들의 검사결과를 통해 이과 및 청각적 특징을 알아보고 핵형분석과 연관하여 분석하여 터너 증후군 환아들에게 이비인후과적 정기 검진의 필요성을 강조해 보고자 하였다.

대상 및 방법

2008년 8월부터 2011년 9월까지 본원 소아과에서 터너 신드롬으로 진단받고 치료를 받고 있는 23명의 여아 46귀를 대상으로 하였다. 모든 환아들은 개개인의 연령에 맞추어 성장호르몬 및 에스트로겐 요법을 시행 받는 중이었으며 이과검진과 청각선별검사를 위해 의뢰된 환아만을 대상으로 분석하였다. 단, 순음청력검사가 어려운 5세 미만 환아는 제외하였다. 환아 연령분포는 6세에서 24세였고 평균연령은 12.6세였다.

대상 환아들에게 1) 고막소견, 2) 이과적 병력청취, 3) 순음청력검사 및 청성뇌간유발 반응 검사, 4) 염색체 핵형분석, 그리고 5) 측두골 전산화단층촬영[temporal bone computed tomography(CT)]을 시행하였다. 순음청력검사에 따른 분류는 2011년 Verver 등⁵⁾이 제시한 기준에 따라서 1) 정상, 2) 경도 전음성 난청, 3) 전음성 난청, 4) 혼합성 난청, 5) 감각신경성 난청 5가지 그룹으로 분류하였다(Table 1). 염색체의 핵형에 따라 X-염색체 p-arm의 전체가 소실된 군과 부분적으로 소실된 군으

로 분류하였다. 협조가 가능하였던 16명의 환아에게 청성뇌간 반응검사(auditory brain stem response, ABR)가 시행되었으며 10명의 환아에서 측두골 CT가 시행되었다.

결 과

고막 소견에 따른 분석결과

고막 소견에 따른 분석결과 48%(22귀)에서 비정상적인 소견을 보였으며 52%(24귀)에서는 정상 소견이 관찰되었다. 비정상군 중에서 고막경화증(myringosclerosis)을 보인 환아가 20%(9귀)로 가장 많았다. 그 다음으로 많은 소견은 고막이 안쪽으로 함몰(retraction)되는 소견이었으며[13%(6귀)], 중이강내 삼출액(middle ear effusion) 소견이 9%(4귀), 환기관 삽입 상태가 4%(2귀), 고막의 만성 천공소견이 2%(1귀)에서 관찰되었다(Fig. 1).

이과적 병력 청취에 따른 분석결과

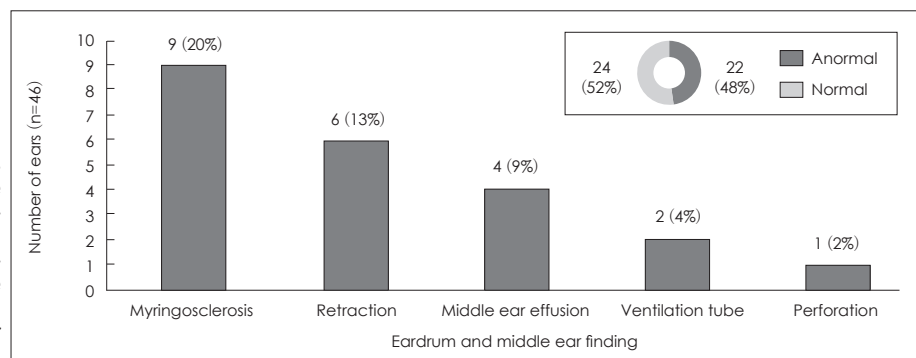
이과적 병력 청취 70%(16명)에서 이과적인 병력이 있었으며 없었던 경우가 30%(7명)였다. 이과적 병력군 중에서 반복적인 중이염을 경험한 환아가 52%(12명)로 가장 많았다. 환기관 삽입술을 시행받은 기왕력이 35%(8명)로 그 다음으로 많았으며 횡수는 1회에서 4회까지 다양하게 관찰되었다. 편도절제술 및 아데노이드 절제술을 받은 환아는 8%(2명), 구개열로 수술 받은 경우가 4%(1명)였다. 만성 고막천공으로 고실성형술을 권유

Table 1. Classification of audiometric hearing loss category by Verver

Category	Criteria
Normal	Equal to or better than 20 dB HL across the frequency range of 0.25–8 kHz
Mild conductive hearing loss	The AC thresholds were never worse than 20 dB HL, though there was an ABG of at least 10 dB at more than one frequency
Conductive hearing loss	AC thresholds were worse than 20 dB HL at one or more frequencies in the range of 0.25–8 kHz. There was an ABG of at least 10 dB at one or more frequencies at which the AC threshold was worse than 20 dB HL. BC thresholds were better than 20 dB HL at any frequency
Mixed hearing loss	The BC thresholds were worse than 20 dB HL at one or more frequencies in the range of 0.25–8 kHz and there was an ABG of at least 10 dB at one or more frequencies
Pure sensorineural hearing loss	The AC thresholds were worse than 20 dB HL at one or more frequencies in the range of 0.25–8 kHz and there was no ABG

HL: hearing level, AC: air conduction, BC: bone conduction, ABG: air-bone gap

Fig. 1. Abnormal ear drum findings were reported in 22 ears (48%). The most common abnormal ear drum finding was myringosclerosis, which was reported in 9 ears (20%). Retracted ear drum in 6 ears (13%), middle ear effusion in 4 ears (9%), ventilation tube in 2 ears (4%) and perforated ear drum in 1 ear (2%).



받은 경우도 4%(1명) 있었다(Fig. 2).

순음청력검사와 청성뇌간반응검사의 분석결과

순음청력검사에 따른 분류에서 비정상군이 70%(32귀)이고 정상군이 30%(14귀)였다. 비정상군 중 전음성 난청이 28%(13귀)로 가장 많았으며 감각신경성 난청 15%(7귀), 정도의 전음성 난청 및 혼합성 난청이 각각 13%(6귀)로 분석되었다(Fig. 3). 정도의 전음성 난청군에서 청력도의 양상은 전 주파수에서 고르게 약간의 air bone gap(AB gap)을 보였으며 전음성 난청군에서는 2 kHz와 4 kHz에 비해 3 kHz에서 약간 더 증가된 AB gap이 관찰되었다. 혼합성 난청군의 청력도에서는 1 kHz에서 두드러진 AB gap이 관찰되었고 특히 8 kHz에서 공기전도가 감소되는 양상이었다. 감각신경성난청군의 청력도는 7명의 환자군에서 모두 8 kHz의 공기전도가 감소되는 특징이 있었다(Fig. 4). 청성뇌간반응검사는 협조가 가능하였던 32귀(16명)에게 시행하였다. I-V Interlatency[I파-V파, 단위: (ms)] 값이 3.71에서 4.29까지 평균값 3.92로 분석되어 정상 범주내에서 관찰되었다. 또한 I, III, V파 각각의 latency에서도 정상값을 보였다(Table 2).

염색체 핵형에 따른 분석결과

X-염색체의 핵형에 따른 분석결과에서 X-염색체의 p-arm 전체가 소실된 경우가 74%(17명), 부분적인 p-arm 소실군이

26%(6명)였다. p-arm의 전체가 소실된 그룹에는 monosomy 45,X와 isochromosome 46,X,i(Xq)이 속하였고 p-arm의 부분적 소실 그룹에는 X-염색체의 구조이상 및 모자이시즘(mosaicism)이 포함되었다. p-arm의 전체가 소실된 그룹이 부분적으로 p-arm이 소실된 그룹보다 공기전도와 골전도 모두에서 감소된 양상을 보였으며 골전도에서 연령증가와 더불어 청력감퇴 경향을 보였다(Fig. 5).

측두골 전산화단층촬영 분석결과

측두골 CT는 23명 환자 중 10명(43%)에서 시행하였다. 모든 CT에서 외이도 및 내이의 구조적 이상은 발견되지 않았으며 5명에서는 정상 소견을 보였다. 1명에서 양측 유양동의 발육부전 소견이 관찰되었고 나머지 4명의 환자에서는 일측에서 유양동 발육부전이 나타났다. 이 4명의 환자에서 이전에 같은 쪽에 환기관 삽입술의 기왕력이 있었다. 이 중 1귀에서는 삼출성 중이염으로 중이강내 저음영 소견이 관찰되었다. 수평 반고리관 중심골부(lateral semicircular canal bony island) 길이 측정 결과 3.18 mm에서 5.01 mm까지 분포하였으며 평균 4.13 mm로 수평 반고리관 발육부전을 시사하는 소견은 없었다(Table 3).

고 찰

터너 신드롬은 특징적 임상양상으로 저신장과 림프부종, 난

Fig. 2. Nonspecific otologic history was reported in 7 patients (30%), but abnormal otologic history was reported in 16 patients (70%). The most common abnormal otologic history was recurrent OME in 12 patients (52%). Ventilation tube insertion history in 8 patients (35%), tonsillectomy and adenoidectomy in 2 patients (8%), cleft palate operation in 1 patient (4%). One patient was recommended to take tympanoplasty due to perforated drum. OME: otitis media with effusion.

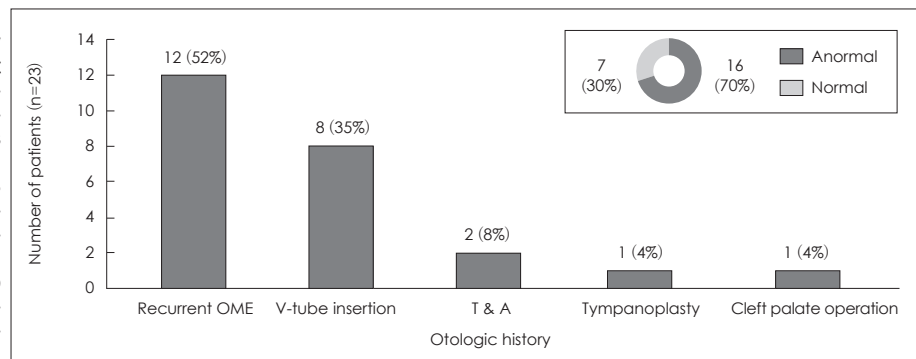
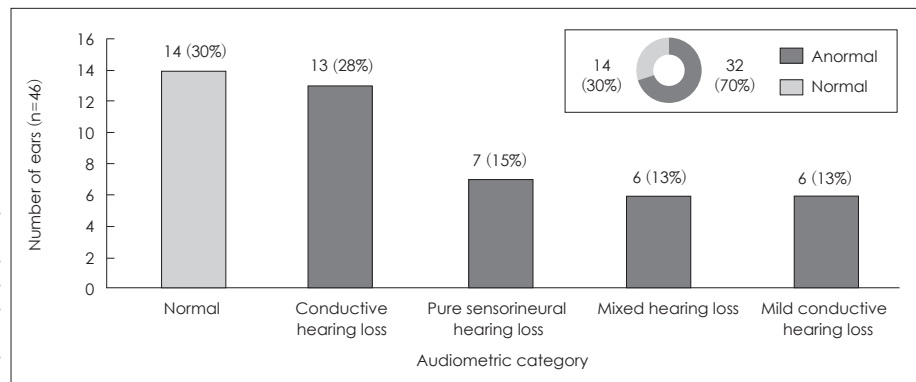


Fig. 3. Abnormal audiometric findings were reported in 32 ears (70%). The most common abnormal audiometric finding was conductive hearing loss in 13 ears (28%). Pure sensorineural hearing loss in 7 ears (15%), mild conductive hearing loss and mixed hearing loss in 6 ears (13%).



소부전으로 인한 2차 성징 지연과 더불어 이개기형, 중이질환, 난청 등이 동반되는 이과적 증상이 나타날 수 있다.^{1,4,6-10)}

비정상적인 고막소견은 44%에서 관찰되었으며 터너 증후군 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 49~71%까지 다양하게

보고되었다.^{5,9,10)} 반복적인 중이염에 의한 고막의 이차변성으로 관찰되는 고막 경화가 가장 흔하게 나타났으며 중이의 환기부 전으로 인한 음압형성으로 인해 고막의 함몰과 삼출성 중이염 이 다음으로 흔한 소견을 나타내었다.

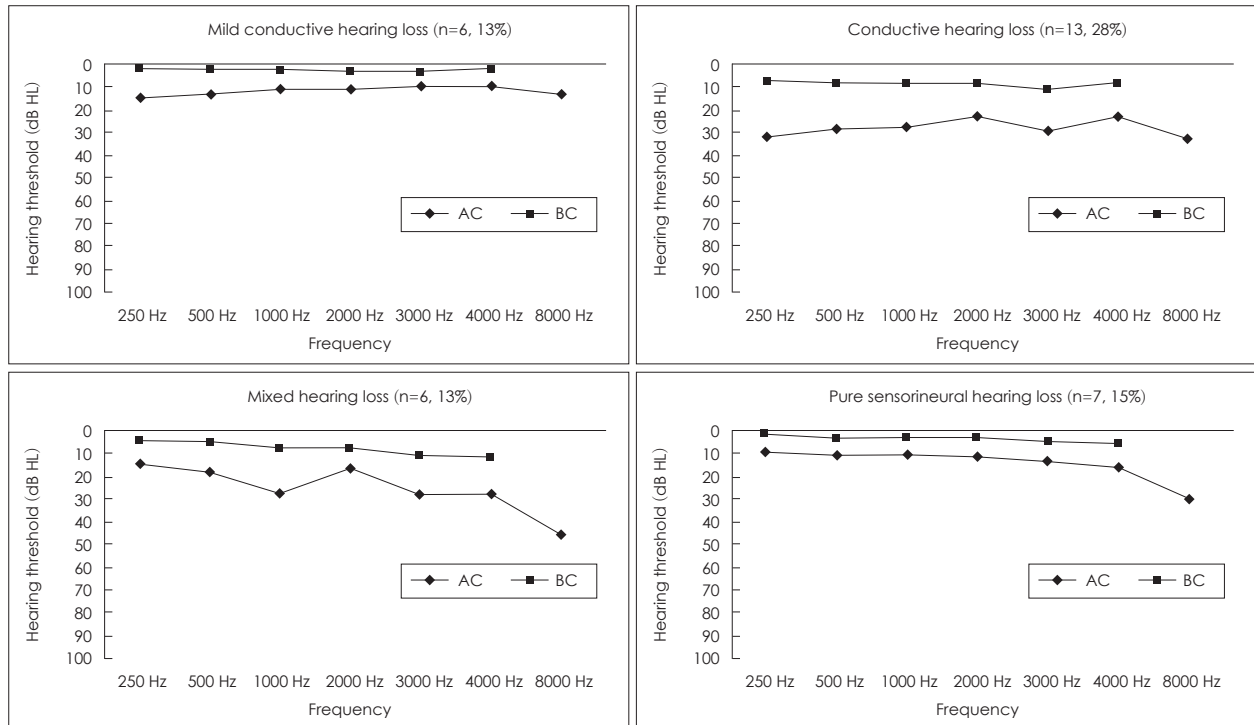


Fig. 4. Mild widened air bone gap throughout all the frequencies was reported in mild conductive hearing loss group. Widened air bone gap on 3000 Hz compared to adjacent frequencies was reported in conductive hearing loss group. Widened air bone gap on 1000 Hz compared to adjacent frequencies and decrease in air conduction on 8000 Hz were reported in mixed hearing loss group. Decrease in air conduction on 8000 Hz was also reported in pure sensorineural hearing loss group. AC: air conduction, BC: bone conduction.

Table 2. ABR results [Peak Wave Time in Wave I, III and V and I-V interlatency; (ms)]

Case No.	Right ear				Left ear			
	I	III	V	I-V latency	I	III	V	I-V latency
1	1.67	3.75	5.66	4.00	1.75	3.79	5.66	3.91
2	1.67	3.83	5.75	4.08	1.58	3.96	5.70	4.12
3	1.50	3.50	5.37	3.87	1.54	3.58	5.45	3.91
4	1.42	3.62	5.37	3.96	1.46	3.62	5.37	3.91
5	1.62	3.79	5.75	4.12	1.46	3.87	5.58	2.42
6	1.28	3.82	5.57	4.29	1.28	3.91	5.65	2.62
7	1.62	3.66	5.62	4.00	1.54	3.62	5.75	4.16
8	1.25	3.58	5.54	4.29	1.33	3.44	5.45	4.12
9	1.42	3.50	5.54	4.12	1.42	3.71	5.54	4.12
10	1.62	3.96	5.75	4.12	1.58	3.91	5.70	4.12
11	1.62	3.71	5.33	3.71	1.52	3.71	5.54	4.12
12	1.67	3.62	5.62	3.96	1.5	3.54	5.41	3.91
13	1.71	3.66	5.45	3.75	1.67	3.62	5.58	3.91
14	1.58	3.58	5.50	3.91	1.71	3.66	5.58	3.87
15	1.71	3.79	5.75	4.04	1.79	3.83	5.79	4.00
16	1.42	3.50	5.21	4.12	1.17	3.37	5.29	4.12
Average value	1.55	3.68	5.55	4.02	1.52	3.70	5.57	3.82

ABR: auditory brain stem response

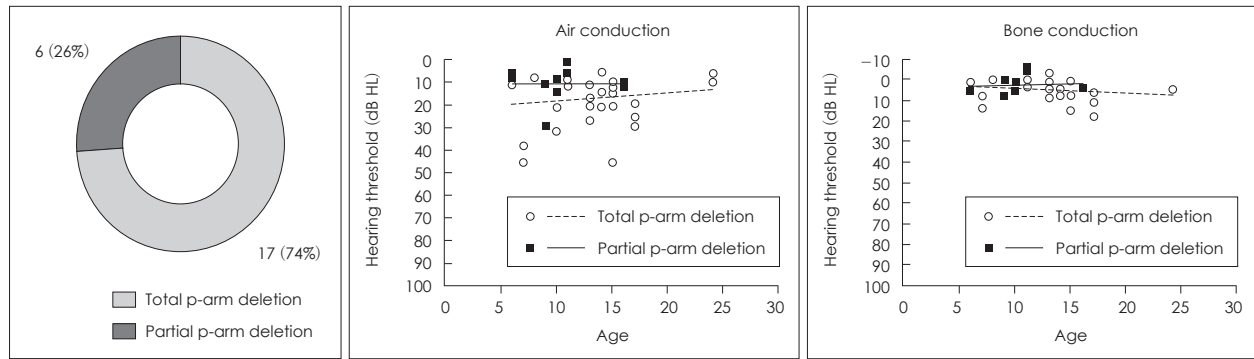


Fig. 5. Total p-arm deletion was reported in 17 patients (74%) and partial p-arm deletion was reported in 6 patients (26%). About 10 dB HL worsened air conduction was reported in total p-arm deletion group in all the ages, compared to that of partial p-arm deletion group.

Table 3. Temporal bone CT findings

Case No.	CT findings	Rt/Lt LSCC bony island (mm)
1	Rt sclerotic mastoid Rt OM	4.06/4.69
2	Rt mastoid underdeveloped	4.15/3.91
3	N/S	4.38/3.71
4	N/S	4.42/4.60
5	N/S	4.74/4.06
6	Both mastoid underdeveloped	4.08/4.06
7	N/S	3.18/3.71
8	N/S	4.01/3.86
9	Rt mastoid underdeveloped	3.45/3.47
10	Lt mastoid underdeveloped	4.99/5.01
Average value		4.15/4.11

OM: otitis media, N/S: non-specific, Rt: right, Lt: left, LSCC: lateral semicircular canal, CT: computed tomography

이과적 병력에서도 52%의 환자에서 반복적인 중이염의 병력을 보였으며 이전 연구에서도 48~88%로 상당히 높은 유병률을 나타내었다.^{5,8,9,11} 본 연구에서 환기관 삽입률은 35%로 관찰되었으며 1994년 Stangerup 등¹²이 보고한 정상 어린이군에서 환기관 삽입률인 13%보다 약 3배 가량 높은 수치를 보였다. 이는 2011년 Verver 등의 연구 및 Dhooge, Hultcrantz, Parkin, Sculerati, Stenberg 등의 타 연구에서 보고된 32~65%와 유사한 수준이었다.^{5,9-11,13,14}

터너 증후군에서 난청의 양상은 전음성 난청과 감각 신경성 난청이 모두 발현될 수 있는데 전음성 난청이 발생할 수 있는 기전은 두 가지가 제시되고 있다. 첫째로는, 구개열이나 높은 구개궁과 같은 두경부와 안면 기형이 동반되어 이로 인해 이관이 정상보다 수평으로 위치하며 구개 및 이관기능부전이 함께 나타날 수 있어서 중이염이 호발할 수 있는 조건을 만든다는 것이다.¹⁵⁻¹⁹ 두 번째는, 특징적인 림프채널의 발육부전으로 발생하는 림프부종으로 인해 중이 점막내 지속적인 림프부종을

Table 4. Audiometric findings

Category	Our study (%)	Previous studies (%)
Normal	14 (30)	17-63.7
CHL	13 (28)	0-44
Mild CHL	6 (13)	
MHL	6 (13)	3-23
SNHL	7 (15)	9-66.7
Sensorineural mid frequency dip	0	8-88

CHL: conductive hearing loss, MHL: mixed hearing loss, SNHL: sensorineural hearing loss

초래하여 중이의 환기와 배출기능에 장애가 발생하여 중이 병변과 고막의 유착을 초래할 수 있다는 기전이다.¹³ 터너 증후군에서 감각 신경성 난청의 발생기전으로는 전반적인 성장지연으로 인해 와우 전장에 걸쳐 유모세포(hairy cell) 수의 부족 및 와우 신경절의 성장을 자극하는 insulin like growth factor-1 부족이 발생기전으로 제시되고 있다.^{8,20,21} 또한 내이에 존재하는 estrogen receptor도 감각신경성 난청의 발현에 역할을 할 것으로 추측되어지나 아직 그 역할에 대한 연구는 미비한 실정이다.¹¹

본 연구에서 순음청력검사에 따른 청력양상 분석 결과 각각 청력도에 따른 분포는 이전의 연구와 유사한 분포를 보이며 70%의 비정상 청력군 중 전음성 난청이 28%로 가장 많은 비율을 보였다(Table 4).^{5,8,9,11,12,14} 그러나 2 kHz 부근에서의 중간주파수 영역대의 급격한 저하를 보이는 감각신경성 난청(sensorineural mid frequency dip)은 이전의 보고와 달리 본 연구에서는 한 증례에서도 관찰되지 않았다. Sensorineural mid frequency dip은 터너 증후군 환자에서 상당히 어린 나이에서부터 발현되는 특징적인 청력도의 양상으로 알려져 왔다. 그 원인으로는 정상적인 코티씨 기관에서 유모세포의 밀도가 가장 높은 곳이 중간회전부(middle turn)로 터너 증후군에서 나타나는 세포주기의 지연으로 전반적인 유모세포의 수가 적어지는 결과를 초래하게 되어 그 중 유모세포의 밀도가 높은 중간 주파수대가 가장 많이 영향을 받을 것이라는 설명이 있다.^{20,22} 다른 연구에

서는 sensorineural mid frequency dip이 터너 증후군의 핵형과 연관성이 있다고 보고하고 있으며 연령증가와 함께 난청이 심해지는 것이 관찰되었다.¹¹⁾ Sensorineural mid frequency dip은 이전 연구에서 8%에서 88%까지 보고되었다.⁵⁾ 동양인을 대상으로 한 최근 연구결과에서도 46예 중 2예에서 특징적인 'Turner type'의 양측성의 mid frequency dip이 20대 환자에서 관찰되었다.²³⁾ 본 연구에서는 환자군의 연령이 평균 12세로 대상 연령에 차이가 있으며 연구의 대상이 3차 병원에서 정기적인 호르몬 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 하여 타 연구와 비교해 환자군의 특성이 다를 것으로 추측하였다. 2008년 Gawron 등²⁴⁾은 52%의 터너 증후군 환자의 청성뇌간반응검사에서 latency가 비정상적으로 늘어지는 양상을 보고하였으나 본 연구에서는 감각신경성 난청의 정도가 심하지 않고 전음성 난청과 정상 청력군이 혼합된 환자를 대상으로 하여 정상적인 ABR latency가 관찰된 것으로 파악된다.

터너 증후군에서 난청의 정도가 핵형에 따라 차이를 보인다는 많은 연구가 있으며 본 연구에서도 X-염색체의 p-arm의 전 소실군에서 p-arm 부분 소실군보다 공기전도 역치가 5~10 dB HL 높은 것으로 확인되었다. Barrenäs 등²²⁾의 주장에 의하면 p-arm에 위치하는 short stature homeobox-containing 유전자와 같은 성장조절유전자의 결핍으로 인해 이개, 측두골 및 이관의 발생과 발육에 영향을 주어 monosomy나 isochromosome 같은 p-arm의 전소실군에서 mosaicism이나 염색체 구조이상과 같은 p-arm의 부분 소실군에 비해 심한 난청을 보일 수 있다고 주장하였다. 또한 p-arm 전소실군에서 연령 증가에 따라 난청이 심해지는 경향을 보고하였다. 이를 통해 X-염색체에서 p-arm 전소실을 보이는 핵형에서 좀 더 심각한 난청이 초래될 가능성이 있다고 주장하였고 이 핵형을 연령 증가에 따른 난청의 악화를 예측할 수 있는 위험인자로 지적하고 있으며 본 연구 결과도 이를 뒷받침 해주고 있다.

측두골 CT에서 측두골 발육부전을 보인 5귀에서 환기관 삽입술의 기왕력이 4귀에서 관찰되었고 나머지 1귀에서는 삼출성 중이염이 확인된 것으로 보아 반복된 중이염이 측두골의 발육부전을 초래하여 유양동 함기화에 장애가 초래된 것으로 생각되었다. 이전 연구에서 관찰된 터너 증후군 환자의 측두골 CT 소견으로 와우기형이 보고된 적은 없으며 내이도의 발육부전이 19명 환자의 39%에서 보고되었고,²⁵⁾ 다른 연구에서는 감각신경성 난청이 동반된 3귀에서 수평 반고리관 중심골부(lateral semicircular canal bony island) 길이가 정상범위(2.6~4.8 mm)²⁶⁾에 미치지 못해 수평 반고리관 발육부전으로 진단되었다.²⁷⁾ 본 연구에서는 내이의 기형은 없었고 수평 반고리관의 중심골부 길이가 모두 정상으로 측정되었다.

본 터너 증후군 환자 연구에서는 48% 환자에서 비정상 고막

소견과 함께 70% 환자의 비정상적인 순음청력검사 결과를 확인할 수 있었다. 또한 핵형에 따라 청력감소 정도의 차이가 있을 수 있다는 가능성을 확인하였다. 이에 저자는 터너 증후군 환자에게 이과적 및 청각학적 선별검사를 조기에 시행하고 정기적으로 시행해야 할 필요성을 확인할 수 있었으며 이를 통한 이과적 질환의 조기진단과 치료로 추후 청력악화를 예방할 수 있을 것으로 생각하였다.

REFERENCES

- 1) Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358(9278):309-14.
- 2) Gicquel C, Cabrol S, Schneid H, Girard F, Le Bouc Y. Molecular diagnosis of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1992;29(8):547-51.
- 3) Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23(5):566-74.
- 4) Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;151(6):657-87.
- 5) Verver EJ, Freriks K, Thomeer HG, Huygen PL, Pennings RJ, Alfenvan der Velden AA, et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hear Res* 2011;275(1-2):81-8.
- 6) Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990;37(6):1421-40.
- 7) Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(12):1227-38.
- 8) Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res* 1999;138(1-2):163-70.
- 9) Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otolitic disease in turner syndrome. *Otol Neurotol* 2005;26(2):145-50.
- 10) Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hultcrantz M. Otolological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res* 1998;124(1-2):85-90.
- 11) Hultcrantz M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):253-7.
- 12) Stangerup SE, Tos M, Arnesen R, Larsen P. A cohort study of point prevalence of eardrum pathology in children and teenagers from age 5 to age 16. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(7):399-403.
- 13) Parkin M, Walker P. Hearing loss in Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(2):243-7.
- 14) Sculerati N, Ledesma-Medina J, Finegold DN, Stool SE. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(6):704-7.
- 15) Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
- 16) Frías JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003;111(3):692-702.
- 17) Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Bobadilla-Morales L, Garcia-Cobía TA, Corona-Rivera A. Cleft lip and/or palate in two cases of 46,X,i(Xq) Turner syndrome. *Genet Couns* 2002;13(1):19-22.
- 18) Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. 4th ed. New York, USA: Oxford University Press;2001. p.77-81.
- 19) López ME, Bazán C, Lorca IA, Chervonagura A. Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turner syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(2):196-204.
- 20) 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.
- 21) Bondy CA. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *J Neurosci* 1991;11(11):

- 3442-55.
- 22) Barrenäs M, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear Res* 2000; 144(1-2):21-8.
- 23) Chan KC, Wang PC, Wu CM, Ho WL, Lo FS. Otologic and audiologic features of ethnic Chinese patients with Turner syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012;111(2):94-100.
- 24) Gawron W, Wikiera B, Rostkowska-Nadolska B, Orendorz-Fraczkowska K, Noczyńska A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(5): 575-9.
- 25) Benazzo M, Lanza L, Cerniglia M, Larizza D, Spica Russotto V, Figar T, et al. Otological and audiological aspects in Turner syndrome. *J Audiol Med* 1997;6(3):147-59.
- 26) Purcell DD, Fischbein NJ, Patel A, Johnson J, Lalwani AK. Two temporal bone computed tomography measurements increase recognition of malformations and predict sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006;116(8):1439-46.
- 27) Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(11):1564-7.