



## Introduktion

Det här vårdprogrammet avseende Turners syndrom är en uppdaterad och omarbetad web-version som ersätter det tidigare vårdprogrammet från år 2000.

Kunskapsutvecklingen har varit snabb, framför allt inom kardiologin och möjligheterna till graviditet. Detta ställer helt nya krav på utredning och uppföljning redan i tidig ålder.

Vår avsikt med vårdprogrammet är i första hand att bistå den kliniskt verksamma kollegan vid omhändertagandet av flickor med denna diagnos. Rekommendationerna bygger i första hand på litteraturgenomgång och den samlade kunskapen i publicerade artiklar samt personliga kliniska erfarenheter. Referenser finns efter varje avsnitt. Vi har valt lite olika sätt att infoga dessa, antingen med siffror som i en klassisk artikel eller med namnet på försteförfattaren i texten. Detta speglar att vi är flera personer som genomfört detta arbete. En andra avsikt med vårdprogrammet är att erbjuda våra kollegor en möjlighet att öka sitt generella kunnande kring Turners syndrom. I detta syfte har vi lagt in en hel del bakgrundsinformation och bilder och vi hoppas att många tar sig tid att titta även på detta material.

En del av våra förslag baseras på vår gemensamma kliniska erfarenhet och innehåller därmed en del åsikter och synpunkter som inte har vetenskaplig förankring. Du som läser vårdprogrammet och har en annan åsikt än den vi presenterar är välkommen att framföra detta till oss. Sanningar har ju ofta flera sidor och ändras dessutom med tiden. Denna web-baserade upplaga går relativt lätt att uppdatera, vilket vi hoppas att många av Er kollegor kommer att bidra till.

## **Medarbetare**

### **Med huvudsaklig inriktning på Barnendokrinologi**

Birgit Borgström, Stockholm

Maria Elfving, Lund

Maria Halldin Stenlid, Uppsala

Berit Kriström, Umeå

### **Med huvudsaklig inriktning på Barnkardiologi**

Maria Lindström-Bagge, Stockholm

Per-Olof Lübeck, Karlstad

### **Med fokus på östrogensubstitution**

Carina Ankarberg Lindgren, Göteborg

Ensio Norjavaara, Göteborg

### **Fertilitetsaspekter**

Kenny Rodriguez-Wallberg Fertilitetskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm och Birgit Borgström. Avsnittet finns redan på Internmedicins nätsidor om Turner.

## Symptom

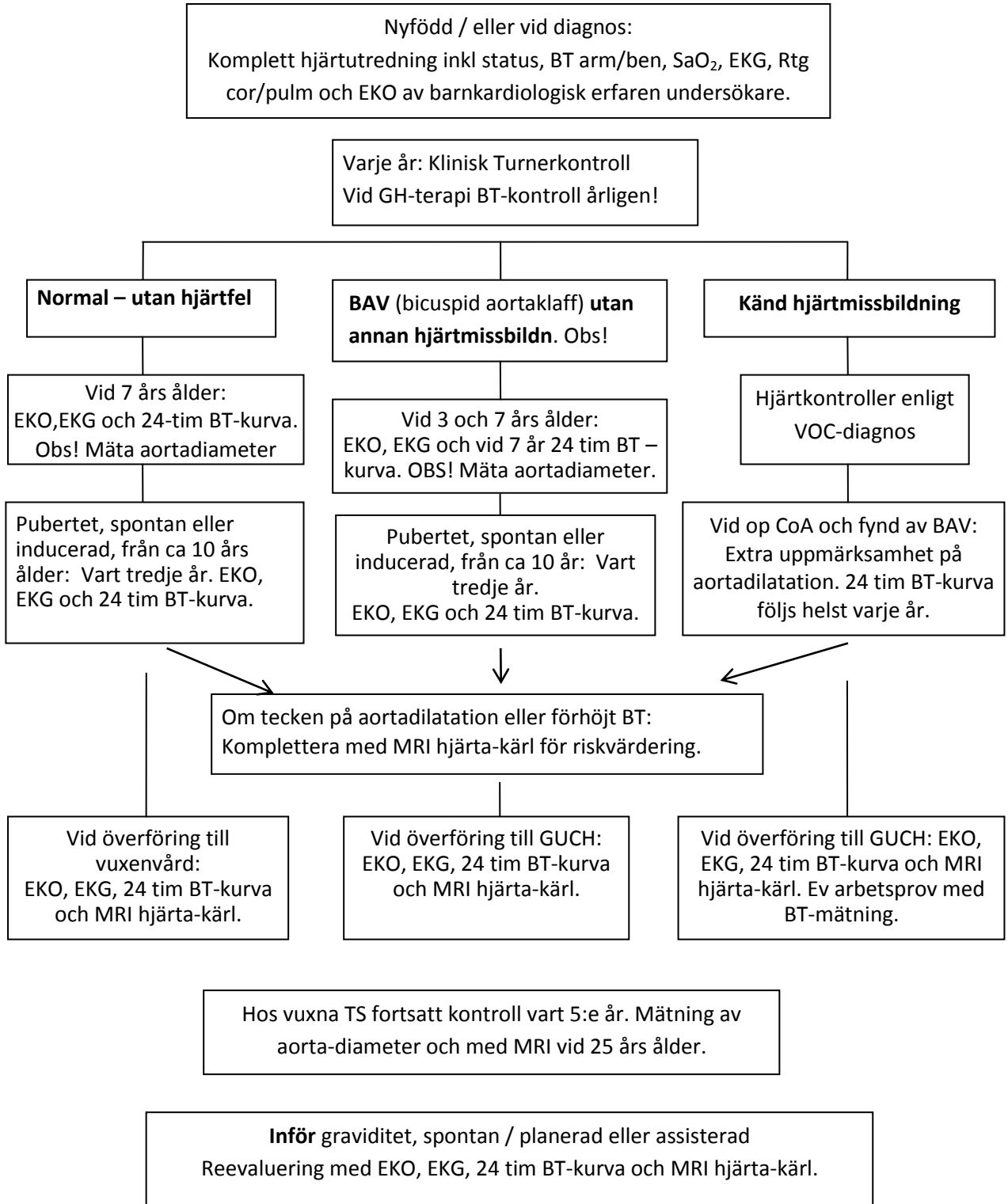
Denna tabell återfinns i en reviewartikel av Claus Gravholt, Danmark (Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner Syndrome. Eur J Endocrinol 2004;151:657-687)

Symptom/tillstånd	frekvens %
1. Tillväxtretardation	95-100
2. Gonadskada	
a) Ingen spontan pubertetsutveckling	85
b) Infertilitet	98
c) Kronisk östrogenbrist	95-98
d) Androgenbrist	okänd
3. Endokrina avvikelser	
a) Glukosintolerans	15-50
b) Typ 2 diabetes	10
c) Typ 1 diabetes	okänd
d) Tyreodit	15
e) Förhöjda leverenzymmer	50-80
f) Hypertoni	50
g) Androgyn kroppsbyggnad	okänd
4. Ögonförändringar	
a) Epicanthusveck	20
b) Närsynthet	20
c) Skelning	15
d) Ptos, hängande ögonlock	10
5. Öronförändringar	
a) Öroninflammationer	60
b) Hörselnedsättning	30
c) Deformerat ytteröra	15
6. Mun	
a) Mikrognati, liten underkäke	60
b) Högt gomtak	35
c) Avvikande tandutveckling	okänd
7. Nacke-hals	
a) Låg bakre hårlinje	40
b) Bred, kort hals	40
c) Halsvingar, pterygium colli (webbed neck)	25
d) Stort nackskinn som nyfödd	25
8. Bröstkorg	
a) Bred, välvd bröstkorg med bröstvårtor brett isär	30
b) Inåtvända bröstvårtor	5
9. Hud, naglar och hår	
a) Increased skin ridge count	30
b) Lymfödem på händer och fötter	25
c) Ökat antal naevi	25

d) Hypoplasi av naglar	10
e) Vitiligo	5
f) Alopeci	5
10. Skelettförändringar	
a) Försenad skelettålder	85
b) Nedsatt bentäthet	50-80
c) Cubitus valgus	50
d) Kort 4:e metacarpalben	35
e) Genu vagum, (kobent)	35
f) Medfödd höftledsluxation	20
g) Scolios	10
h) Madelungs deformitet	5
11. Hjärtförändringar	
a) Bicuspid aortaklaff	14-34
b) Coarctatio aortae	7-14
c) Dilatation av aortaroten/dissektion	3-42
12. Njuravvikelser	
a) Hästskonjure	10
b) Duplikation el felläge av njurbäcken, uretär el kärl	15
c) Njuraplasi	3
13. Psykosociala problem, osäkra frekvenssiffror	
a) Emotionell omogenhet	40?
b) Specifika inlärningsproblem	40?
c) Psykiska problem	25?
d) Neurokognitiva avvikelser	okänd
14. Övrigt	
a) Uppfödningssproblem som spädbarn	50

## Hjärta

### Uppföljningsschema – undersökningsintervall



Turner syndrom innebär en komplex klinisk bild med stora individuella variationer i omfattning och svårighetsgrad. Eftersom hjärta och kärlsystemet drabbas i hög frekvens och ger de allvarligaste följderna är det viktigt det görs lämpliga kontroller och ges rätt vård för att minimera riskerna. Kvinnor med TS löper tre ggr högre risk att drabbas av för tidig död än i den allmänna kvinnliga befolkningen. Det är främst risken att utveckla aortadissection som man på senare år förstått att man behöver upptäcka. Denna högre risk finns även hos TS utan andra predisponerande faktorer\*. Man har också uppmärksammat att kriterier som gäller för Marfan-patienter och deras aortadiameter inte kan appliceras vid TS; för rätt riskbedömning behöver hänsyn tas till deras kortvuxenhet.

\*Bicuspid aortaklaff och coarctation

### **Prenatal diagnostik:**

Om screening u-ljud visar hygrom, ökad nackvävnad eller hydrops kan det betyda att fostret har TS. Om kromosomanalys bekräftar diagnosen bör riktat Fetalt EKO, senast i gestationsvecka 18, göras för diagnostisering av medfödda hjärtmissbildningar. Ett andra FEKO bör göras i gestationsvecka 32. Prenatalt diagnostiserad TS bör efter födelsen så snart som möjligt undersökas av erfaren undersökare med ett komplett EKO för verifiering av intrauterint känd VOC och uteslutande av coarctation.

### **Vid senare fastställd diagnos:**

Komplett klinisk hjärtundersökning inklusive EKO av barnkardiologisk erfaren undersökare. Förutom screening för VOC bör man få en bra översikt av aortaklaff, aortabåge, isthmus-region och lungvener. Om detta inte är möjligt komplettera med MRI eller CT-angio, speciellt om misstanke på coarctation. Om VOC-diagnos ställts sker handläggning enligt sedvanliga rekommendationer i dialog med barnkardiolog.

### **Uppföljning:**

Se uppföljningsschema. Upprepade hjärtundersökningar rekommenderas även hos TS utan fynd av hjärtfel. Varje år – hjärtauskultation, blodtryck både i arm och ben. BT-mätning görs i höger arm med patienten sittande, eftersom man kan få falskt för lågt värde i vänster arm vid en ev CoA. Som BT-referens hänvisas till Nefrosektionens Hypertoni-PM på BLF's hemsida: [http://www.blf.net/nefrolog/dok/hypertoni\\_uttr\\_beh.doc](http://www.blf.net/nefrolog/dok/hypertoni_uttr_beh.doc). Hypertoni föreligger om både systoliskt och diastoliskt tryck är över 95:e percentilen.

24-tim BT mätning åtminstone vid 7 års ålder därefter vart 3:e år fr o m 10 års ålder (ref Wühl et al, 2002) och helst vart annat år efter pubertetsinduktion speciellt om man ser en begynnande aortadilatation. Enstaka BT är ett osäkert mått att påvisa hypertoni, därför rekommenderas 24-tim kurva. Om hypertoni fastställs rekommenderas ny mätning av aortadiameter (om detta inte är gjort de senaste 6 mån) och för att utesluta coarctation och njurartärstenos, innan BT-behandling startas. Behandling sker med betablockare i första hand, speciellt om det finns tecken till aortadilatation. Tillägg av ACE-hämmare kan övervägas.

### **EKO**

Vid normala fynd rekommenderas ändå reevaluering vid 7 års ålder med EKO för mätning av aortadiameter och för att utesluta BAV och CoA samt för mätning av vänsterkammarmått vid GH-behandling. Därefter planeras livslång kontroll enligt uppföljningsschemat.

Vid fynd av BAV utan annan patologi och inga tecken till dilatation under de första levnadsåren görs uppföljande kontroll vid 3 och 7 års ålder. Under och efter inducering av pubertet görs kontroll

varannat år. Mätning av 24-tim BT görs vart 3:e år innan pubertet, därefter varannat år. BAV i sig ökar risken för aortadilatation särskilt om också hypertoni utvecklas.

Vid BAV och efter operation av coarctation behövs en ökad uppmärksamhet på aortadiameter då risken markant ökar för aortadilatation och risk för senare dissektion. Här rekommenderas årlig kontroll i enlighet med uppföljning av CoA.

## EKG

Vid TS ses ökad förekomst av EKG-förändringar; hö-ställd elaxel  $>90^\circ$ , hö-sidigt grenblock och avvikande T-morfologi. Hö-ställd elaxel kan vara tecken på PAPVD och/eller ASD. QT-tiden kan vara förlängd med ökad risk för arytm. Om så är fallet bör QT-förlängande läkemedel undvikas.

## MRI

EKO kan vara otillräckligt för att kartlägga hela thorakala delen av aorta. Enligt internationell praxis bör kompletterande undersökning med MRI göras senast innan överföring till vuxen. I vårt program finns det inlagt vid initiering av pubertet. Om man vid EKO får en bra projektion av aorta ascendens, arcus och proximala aorta descendens med tillförlitliga mått kan MRI avvaktas med till överföring till GUCH. Man bör vara medveten om att EKO kan vara otillräckligt och ju äldre TS flickan blir desto sämre transthorakala projektioner. Dessutom kan andra kärllmissbildningar finnas som lätt missas med EKO, t ex partiellt anomalt mynnande lungvener och abberant avgående a subclavia. Om det finns problem med att genomföra MRI, t ex p g a klaustrofobi kan multidetektor datortomografi också användas för att kartlägga thoracala aorta.

### Bedömning av aortadiameter vid TS (samtliga mätpunkter och gäller både EKO och MRI):

Aortadiametern relateras till kroppsyta (BSA) genom beräkning av ASI (aortic size index).  $ASI = \text{aortadiameter i mm dividerat med BSA (m}^2\text{)}$ .  $BSA = ([\text{Height(cm)} \times \text{Weight(kg)}] / 3600)^{1/2}$   
Mosteller formel; <http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm>. Om  $ASI \geq 20 \text{ mm/m}^2$  bör tätare kardiologisk kontroll göras och om samtidig hypertoni bör någon form av behandling startas i samråd med barnkardiolog. I första hand rekommenderas betablockad. Om  $ASI \geq 25 \text{ mm/m}^2$  ökar risken för aortadissektion betydligt och kirurgisk intervention kan behövas. Ett särskilt observandum är att om ökningstakten är  $>0,2\text{-}0,4 \text{ cm/år}$  vid en markant aortadilatation följa detta tätt (minst varje år med MRI). Kontakt bör då etableras med Thoraxkirurg för diskussion.

## Överföring till vuxenvård, ca 18 år.

Om GUCH-mottagning finns rekommenderas överföring dit. Speciellt om påvisat eller åtgärdat hjärtfel. Dock bör hjärtkontroller fortsätta efter 18 år ålder oavsett om de varit normalt innan. Det är speciellt viktigt att följa aortadiameter och blodtryck och behandla profylaktiskt med betablockad vid aortadilatation över  $20 \text{ mm/m}^2 \text{ BSA}$  och/eller hypertoni.

## Inför ställningstagande till eventuell assisterad befruktning och under graviditet

Komplett hjärtundersökning med EKO, MRI och 24-tim BT-mätning. Risken ökar dock om riskfaktorer finns och man bör då överväga att avråda från graviditet. Under graviditet behövs upprepade kontroller av aortadiameter då en snabb progress kan ske. Det finns risk för fatal aortadissektion vid graviditet och TS utan känd riskfaktor innan.



## Förkortningar

ASD – förmaksseptumdefekt

ASI – aorta size index

BAV – bicuspid aortaklaff

BSA – body surface area (kroppsyta)

BT - blodtryck

CoA – koarktation aorta

GUCH - Grown Up with Congenital Heart disease (mottagning för vuxna med VOC)

EKO - ekokardiografi

FEKO – fetalt ekokardiografi

HT - hypertoni

MRI – magnetresonans image

PAPVD – partialt anomalt mynnande lungvenor

TS – turner syndrom

VOC – vitium of cardiac, medfött hjärtfel

VSD - kammarseptumdefekt.

## Ekocardiografiska projektioner och mått vid TS

EKO mått i 4 standardprojektioner:

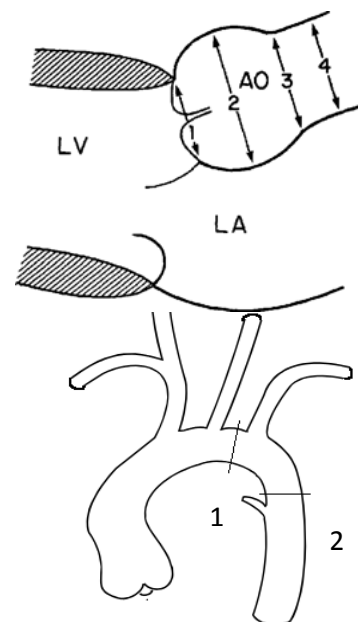
1. Parasternal längsaxel
2. Parasternal kortaxel
3. Suprasternal längsaxel
4. Subcostal kortaxel

Aortadiameter: Parasternal längsaxel.

1. Annulus
2. Aortarot
3. Sinotubular junction
4. Aorta ascendens

Aortabågen: Hög suprasternal längsaxel

1. Distala arkus mellan vä a carotis och vä a subklavia
2. Isthmus
3. Bukaorta diameter, subcostal projektion.  
Vä-kammarmått: Bör följas vid GH-beh.



## Bakgrundsfakta till uppföljningsrekommendationer

### Incidens

Medfödda hjärt-kärlmissbildningar förekommer i ca 38% hos klassisk Turner 45X och 11% hos 45X/46XX. Dessutom förekommer i hög frekvens (stor variation i litteraturen), dilatation av aorta (ca 50%) och utveckling till dissektion/ruptur (1,4%).

### Typer

Vanligast är vä-sidiga strukturella hjärtmissbildningar såsom bicuspid aortaklaff (BAV), oftast icke stenotisk (30-43% mot det vanligen 1-2% förekommande allmänt i befolkningen), arkus aorta förlängning (50%), coarctation (CoA) (4-14%) och abberant avgående hö-sidig aorta (a lesoria, 8%). Näst vanligast efter vä-sidiga hjärt-kärlfel hos flickor med TS är partiellt anomalt mynnande lungvener (PAPVD) och persisterande vä-sidig vena cava superior, båda finns i ca 13% och är svårare att diagnostisera med ultraljud. PAPVD kan bli kliniskt signifikant i 50% av fallen, oftast senare i livet. Mindre vanligt är VSD, ASD, mitralisprolaps och hö-sidiga hjärtfel. Idag följs patienterna med TS och någon form VOC enligt samma princip som icke Turnerfall, vilket måste anses undervärdera risken för komplikationer.

### Kärlsjukdomar:

Dilatation av aorta ascendens är vanligt och utvecklas hos nästan 50% av kvinnor med TS. Dilatationen utvecklas med tiden och kan upptäckas så tidigt som i 7-9 års ålder men vanligen i ung vuxen ålder. Predisponerande faktorer är BAV, CoA och hypertoni men ses även utan någon känd riskfaktor, vilket talar för någon form av bindvävssjukdom. Kärlförändringens karaktär är inte klarlagd men har relaterats till förändringar liknande den som ses hos Marfans syndrom. Men någon liknande bindvävsmutation har inte kunnat påvisas. Man har även funnit ökad diameter av a carotis och a brachiocephalica. Definition av dilatation måste också relateras till kroppstorleken eftersom TS individerna är klart mindre. Varför vissa individer drabbas och inte andra är oklart och ett icke dilaterat kärl garanterar dock inte riskfrihet och man vet inte heller hur snabbt eller hos vilka risk finns för en progress i dilatationsgraden. Men graviditet är en klart ökad morbiditet- och mortalitetsrisk och fynd av icke aortadilatation före graviditet har ändå kunnat ge en fatal utgång.

En ökad aortarotsdiameter ger ökad risk för senare utveckling av aortadilatation och risk för dissektion. Rekommendationerna är att följa blodtryck och vid hypertoni reducera blodtrycket samt följa aortadiameter. Då Turner kvinnor blir betydligt kortare kan man inte använda rekommenderad gräns 45 mm för aortadiameter (som vid Marfan) för intervention. Utan aortadiametern behöver relateras till kroppsyta (BSA) = aortic size index (ASI). Idag rekommenderas normalreferens  $\leq 2,0 \text{ cm/m}^2$ . Om aortadiameter är 2,0- 2,4  $\text{cm/m}^2$ , korrelerad till  $\text{BSA (m}^2) = ([\text{Height(cm)} \times \text{Weight(kg)}] / 3600)^{1/2}$  (Mosteller formel) bör någon form av behandling påbörjas i samråd med barnkardiolog/kardiolog. I första hand rekommenderas betablockad. Om  $\text{ASI} \geq 2,5 \text{ cm/m}^2$  kroppsyta bör kontakt med Thoraxkirurg ske och kirurgisk intervention övervägas.

### Aortadissektion/ruptur

Turner syndrom är en oberoende riskfaktor för förtidig död, vanligaste orsak är aortadissektion/ruptur i ung vuxen ålder med peak vid 35 års ålder. En för tidig död förekommer i 2-8% hos kvinnor med TS, 3 gånger riskökning jmf med friska kvinnor. Minst ett dödsfall pga aortadissektion har inträffat även i Sverige. Riskfaktorer är aortadilatation, BAV, coarctation och hypertension. Men det har rapporterats hos TS även utan riskfaktorer. Aortadissektion inträffar i ca 1,4% hos individer med Turners syndrom. Över 100 aortadissektioner i världen har rapporterats till ett speciellt register (<http://turnersyndrome.org/> inloggning krävs) men är sannolikt underskattat. Minst 7 har inträffat under graviditet med fatal utgång hos 6 av dessa.

### Elektrofysiologiska förändringar

Hjärtfrekvensen i vila är ökad och kan noteras redan in utero. Detta tillsammans med ökad frekvens av högt blodtryck talar för ökad sympatikuspåslag. I en TS-studie med åldersmatchade kontroller sågs förutom högre BT och ökad hjärtfrekvens även ökade norepinefrinnivåer.

### EKG-fynd

TS flickor och kvinnor har ökad prevalens av EKG förändringar såsom hö-ställd elaxel (>110°), hö-sidigt grenblock, avvikande T-morfologi, förlängd PQ-tid och QTc förlängning. Trots förekomst av vä-sidigt hjärtfel med viss vä-kammarhypertrofi speglas detta inte i en vä-ställd elaxel (25). Lång QT-tid kan predisponera för malign arytm och plötslig död, risk ökar om samtidig BAV och CoA. Många vanliga läkemedel förlänger QT-tid och kan då hos TS öka risken för arytm och bör därför undvikas.

### MRI

Transtorakal ekocardiografi är inte helt tillförlitligt att identifiera och följa aortadilatation. Även om aortadissektion är vanligast i aorta ascendens finns rapporterat dissektion hos TS även i aorta descendens. 3D Hjärt MRI, EKG-triggad ger en mer fullständig bild av hela thorax-aorta. Därför rekommenderas att börja följa aorta med MRI minst från ung vuxen ålder. Men pga ultraljudets begränsade möjlighet att se hela thorakala aorta bör MRI göras minst vid induktion av pubertet om misstanke på aortadilatation finns.

## Referenser

1. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Vab PL, Hood MN, Burklow TR et al. *Circulation* 2004;110:1694-700
2. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. Bondy CA. *Congenit Heart Dis*. 2008 Jan;3(1):2-15. Review.
3. Heart disease in Turner syndrome. Bondy CA. *Minerva Endocrinol*. 2007 Dec;32(4):245-61. Review.
4. Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome. van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Hop WC, van Osch-Gevers L, Pattynama PM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Helbing WA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2553-8. Epub 2008 Apr 22.
5. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. Matura LA, Sachdev V, Bakalov VK, Rosing DR, Bondy CA. *J Pediatr*. 2007 Jun;150(6):587-91.
6. Aortic dimensions in Turner's syndrome: two-dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, Calcaterra V, Meloni G, Sammarchi L, Klersy C. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Jun;8(6):428-37.
7. Evaluation by magnetic resonance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients. Ilyas M, Chu C, Ettles D, Mathew V, Atkin S. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):154-7.
8. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5966-71.
9. Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsatris V, Mignon A, Jouannet P. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):929.e5-7. Epub 2008 Nov 6.
10. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S185-6.
11. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Jul-Aug;101(7-8):485-90. Epub 2008 Aug 20. Review.
12. Aortic dissection in Turner syndrome. Bondy CA. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Nov;23(6):519-26. Review.
13. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group, Collaborators (53). *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4735-42. Epub 2008 Sep 23.
14. Aortic valve disease in Turner syndrome. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 13;51(19):1904-9.

15. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1663-70. Epub 2007 Sep 17.
16. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. Carlson M, Silberbach M. *J Med Genet*. 2007 Dec;44(12):745-9. Epub 2007 Sep 14. Review.
17. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):744-51. Epub 2007 Mar 23.
18. Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: a 2-dimensional echocardiographic study. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, Calcaterra V, Klersy C. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Mar;20(3):307-13.
19. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):e1220-5.
20. Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, Rosing DR. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Mar;85(2):75-81.
21. Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M, Ebbehøj E, Christiansen JS. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):353-60.
22. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Ho VB. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1785-8. Epub 2006 Feb 28.
23. Turner syndrome in adulthood. Gravholt CH. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 2:86-93.
24. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. Chalard F, Ferey S, Teinturier C, Kalifa G. *Pediatr Radiol*. 2005 Mar;35(3):323-6. Epub 2004 Dec 29.
25. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. Gravholt CH. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(6):401-13. Review.
26. Failure of Marfan anatomic criteria to predict risk of aortic dissection in Turner syndrome: necessity of specific adjusted risk thresholds. Maureira JP, Vanhuyse F, Lekehal M et al. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012 Jan; 1-5
27. Dilatation of the ascending aorta in Turner syndrome - a prospective cardiovascular magnetic resonance study. Mortensen KH, Hjerrild BE, Stochholm K, Andersen NH, Sørensen KE, Lundorf E, Hørlyck A, Pedersen EM, Christiansen JS, Gravholt CH. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Apr 28;13:24.
28. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, Braat DD, Smeets DF, Kunst DH, Hermus AR, Timmers HJ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):E1517-26. Epub 2011 Jul 13.
29. Evaluation of cardiovascular anomalies in patients with asymptomatic Turner syndrome using multidetector computed tomography. Lee SH, Jung JM, Song MS, Choi SJ, Chung WY. *J Korean Med Sci* 2013;28:1169-1173.
30. Prediction of aortic dilatation in Turner syndrome – enhancing the use of cardiovascular magnetic resonance. Mortensen KH, Erlandsen M, Andersen NH, Gravholt CH. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:47 e-pub

## Tillväxtbehandling med Tillväxthormon och Oxandrolon

Kortvuxenhet är det vanligaste symptomet hos flickor med TS. Svårighetsgraden varierar med kromosomvariant och förväntad längd i familjen. Man har observerat att en obehandlad flicka med TS 45X har blivit ca 20 cm kortare än systrar med 46XX.

### Tillväxthormon

#### Utredning inför GH start

Flickor med TS har i regel inte tillväxthormonbrist. I nyare studier avråds därför från att utsätta barnen för provokationstester. Typiskt tillväxtmönster återspeglas i den specifika tillväxtkurvan för TS. På många kliniker anser man att detta tillsammans med ett normalt IGF-I är tillräckligt underlag för att avstå utredning på misstanke GH-brist, och starta GH-behandling i tillväxtbefrämjande syfte. Vissa kliniker genomför en GH nattprofil före behandlingsstart. Diskutera på hemkliniken.

#### Behandlingsstart

Det finns ingen vetenskapligt fastlagd ålder för optimal tidpunkt för start av GH behandling.

I några studier poängteras att tiden för GH-behandling innan pubertetsinduktion är viktig för slutlängd (Reiter 2001, m fl nyare ref). Numera rekommenderar man en pubertetsinduktion i paritet med jämnåriga flickor då man enligt flera studier funnit att livskvaliteten påverkas negativt av en senarelagd pubertet (ref Carel JC, Ross J m fl) och uppvägdes inte av en något högre slutlängd. Det är inte heller säkert att man vinner i slutlängd vid sen pubertetsstart (Soriano-Guillen L 2005). I de flesta studierna har p.o. etinylestradiol använts, vilket gör det svårt att jämföra resultaten med dagens situation i vårt land. I en amerikansk studie startade GH-behandlingen före 4 år och barnen hann aldrig tappa i längd jämfört med jämgamla (Davenport M, JCEM 2007). Enligt en studie med en obehandlad kontrollgrupp fram till slutlängd var vinsten i medel tal 7,2 cm (The Canadian GH advisory committee JCEM 2005)

Avgörande för handläggningen är **flickans ålder vid diagnos**, samt om hon får spontan pubertet eller inte. Det är viktigt att ge familjen realistisk information om det förväntade behandlingsresultatet. Behandlingsstart och långsiktig behandlingstillsyn/planering bör ske av barnendokrinolog med erfarenhet av flickor med TS.

#### Flickor under ca 7 år

Beroende på grad av kortvuxenhet, starta behandlingen så snart det är praktiskt genomförbart från 2-3 års ålder. Starta med standarddos = 0,033 mg/kg/dygn. Titra sedan ut lämplig dos, upptill 0,05 mg/kg/dygn, med ledning av tillväxtsvar och IGF-I-nivåer. IGF-I bör i allmänhet hållas inom + 2 SD för ålder och pubertetsstadium.

## **Flickor 7-9 år gamla**

Beakta att pubertetsspurt vid TS oftast är ringa, innehållande få cm i extra tillväxt. Flickan behöver således ha uppnått god tillväxt och längd prepubertalt. I denna ålder stiger i regel FSH/LH om gonadinsufficiens föreligger, vilket ger oss möjlighet till viss tillväxtplanering. Låga FSH/LH-nivåer signalerar kommande spontanpubertet och kanske mer begränsad tid för prepubertalt växande.

Inled således GH behandling snarast möjligt. Vid uttalad kortvuxenhet kan tillägg av oralt Oxandrolon övervägas från 8-9 års ålder, se nedan.

## **Flickor 10-15 år gamla**

Sen diagnos kan bero på att flickan inte är speciellt kortvuxen; det är utebliven pubertet som föranlett utredningen. I vissa fall kan överväganden för och emot GH leda till att valet blir att avstå från behandling, pubertetsutveckling bedöms viktigare. Om alternativet GH väljs så bör behandlingen starta snarast möjligt. Observera att rekommendationen att ge GH under 4 år innan pubertetsinduktion inte gäller för dessa äldre flickor. Alla nyare studier rekommenderar pubertetsinduktion i "normal tid", d v s att starta vid 10-12 års ålder.

## **GH dosering**

Från KIGS har man publicerat en prediktionsmodell vid diagnos TS (matematisk ekvation) som kan användas för att beräkna hur en individ kommer att svara på ev. GH behandling. Den kan vara till god hjälp i dessa överväganden (ref KIGS, Ranke et al. JCEM 2000).

Konventionell dosering i vårt land innebär f.n. start med standarddos = 0,033 mg/kg/dygn. Följ tillväxtsvar och IGF-I (och insulin) nivå. Om icke tillfredsställande tillväxtsvar, och om IGF-I-insulin-nivån medger (under +2-3 SDS för ålder och pubertetsstadium), kan dosen höjas till 0,05 mg/kg/dygn.

Flickor som tidigare/neonatalt haft fotryggs- (och handryggs) ödem kan få tillbaka dem i anslutning till GH-start. Problemet är oftast övergående och kan möjligen minskas genom successiv dosstegring under den första behandlingsmånaden.

## **Oxandrolon**

Oxandrolon användes i Sverige på 90-talet då vi hade en multicenterstudie i Sverige där oxandrolon ingick, och används fortfarande i anabolt syfte (Nilsson KO et al, JCEM 1996, Rosenfeld 1992, Stahnke 2002, Zeger MP 2011). De androgena effekterna blev bland påtagliga, vilket minskat användandet.

Oxandrolon (licenspreparat) är ett anabolt hormon som ej aromatiseras, det kan ges oralt och har relativt svag androgen effekt jämfört med testosteron. Det ökar oftast tillväxthastigheten och skall teoretiskt inte öka skelettmognaden så att tiden för längdtillväxt minskar. Detta verkar dock vara en dosfråga (Menke et al) och den individuella effekten varierar. I Menkes studie jämfördes dosen 0,03 respektive 0,06 mg/kg/dag med placebo. Den högre dosen gav accelererande skelettmognad och totaleffekten på slutlängden blev sämre. Den lägre dosen gav 3-4 cm bättre slutlängd efter 4 års behandling. Liknande resultat på slutlängden har setts i andra studier. Androgena effekter är ett problem, virilisering med klitorishypertrofi, sänkt röstläge, acne och leverpåverkan redovisas. Observera att de flesta effekterna är reversibla utom det sänkta röstläget. I gruppen med lägsta dosen (0,03) sågs färre androgena effekter och ingen fick sänkt röstläge.

I dessa studier, publicerade på senare år, har behandlingstiden varit 3-4 år och längdvinsten vid slutlängd ca 4 cm. De kortaste flickorna i studierna växte mest. Avseende kortare behandlingstid finns det inte i några publikationer. Detta behandlingsresultat skall vägas mot risken för oönskade androgena effekter.

Oxandrolon i låg dos 0,03 mg/kg/dag (maxdos 2,5 mg) kan övervägas vid uttalad kortvuxenhet i åldern 8-12 år. Behandling före 8 års ålder rekommenderas ej. Oxandrolonbehandling sänker SHBG, vilket interagerar med könshormonsubstitution, varför man bör överväga att avsluta oxandrolonbehandlingen innan östrogensubstitution startas.

## Avslut

GH-behandlingen avslutas vid avplanande längdtillväxt (hastighet 1-2 cm/år) i enlighet med GH-behandling på annan indikation. GH-utredning efter avslut är indicerat endast om GH-brist-misstanke har förelegat. Vuxna kvinnor med TS behöver sällan fortsatt GH-behandling.

## Referenser

Bannink EM, van der Palen RLF, Mulden PGH. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: Metabolic consequences. *Horm Res* 2009;71:343-349.

Barrink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006 Jan;148(1):95-101.

Bondy CA for the 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.

Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Aug;91(8):2972-9.



Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M Leger J et al. Quality of life determinants in young women with Turner syndrome after growth hormone treatment result in the Sta Tur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Apr;90(4):1992-7.

Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thraillkill K, Huseman C, Zagar AJ Quigley CA. 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.

Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC et al Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2011;343:online 1-9.

Menke LA, Sas TCJ, de Muinch Keizer-Schrama SMPF, Zandwijken GRJ, de Ridder MAJ, Odink RJ, Jansen M et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151-1160.

Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L, et al Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:635-640.

The Canadian Growth Hormone Study Group. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner Syndrome: Results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-3366.

Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012;41:200-219

Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K and Price DA on behalf of the KIGS International board. Prediction of Long-Term Response to Recombinant Human Growth Hormone in Turner Syndrome: Development and Validation of Mathematical Models. *JCEM* 2000

Ranke MB, Schweizer R, Martin DD, Eehalt S, Schwarze CP, Serra F, Binder G. Analyses from a centre of short-and long-term growth in Turner's syndrome on standard growth hormone doses confirm prediction algorithms and show normal IGF-I levels. *Horm Res Paediatr* 2012;77:214-221.

Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1936-1941.

Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992;121:49-55.

Ross JL, Mazzocco MMM, Kushner H, Kowal K, Cutler GB, Roeltgen D. Effects of treatment with oxandrolone for 4 years on the frequency of severe arithmetic learning disability in girls with Turner syndrome. *J Pediatr* 2009.

Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;76:392-399.

Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillean P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230-42.

Schonhoff P, Körner A, Kratzsch J, Pfäffle R, Kiess W. Long term clinical management of girls with Turner syndrome at a center of pediatric endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:327-333.

Soriano-Guillen J, Coste J, Ecosso E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-5204.

Stahnke N, Keller E, Landy H and the Serono study group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:129-138.

Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJG, Vulsma T, et al Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119-1125.

Zeger MPD, Shah K, Kowal K, Cutler GB, Kushner H, Ross JL. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:38-46.

## Ovariesvikt och pubertet

Att ovarierna tillbakabildas till så kallade "streak ovaries" är ett utmärkande symptom vid Turners syndrom. I större studier anges att ca 20% av flickorna ändå får spontana pubertetstecken, oftare vid mosaicism 45X/46XX. Flickorna med 45X får mer sällan spontana pubertetstecken, ovarierna atrofierar tidigt i livet. Processen kan ha kommit långt redan innan flickan föds. Flickorna med isokromosom, deletion eller ringkromosom utgör en mellangrupp. Betydligt färre flickor får en fullständig spontan pubertetsutveckling, ca 2-4 % uppnår menarche. De flesta av dessa unga kvinnor får en mycket tidig menopaus och behöver då i likhet med övriga kvinnor med Turner substitutionsbehandling

### Diagnostik av ovarieinsufficiens

Tidig diagnostik är av stort värde för information till flickan och hennes familj samt för planeringen av tillväxtstimulerande behandling och östrogensubstitution.

**Monitorering av FSH/LH** ger god hjälp: Neonatalt anges att flickor med TS har förhöjda FSH-nivåer. Under kolt- och förskoleåldern är oftast FSH (och LH) låga och kan inte skiljas från normalt nedreglerad hypofys-gonad-axel. Från ca 8 (-10) års-ålder ses vid gonadinsufficiens en successivt stigande FSH-nivå, indikerande gonadinsufficiens.

Vid kvarvarande ovariell restfunktion, blir FSH-stegringen mindre uttalad. Sambandet är inte enkelt linjärt; kvarvarande folliklar återfanns hos 4 flickor trots högt FSH (122, 93.4, 52.8 och 36.3 IU/L) i studien med ovariebiopsi på 57 flickor (Borgström et al). På grupp-nivå var normalt FSH (utan östrogensubstitution) den näst starkaste positiva faktorn för att hitta folliklar, tätt följt av Anti-Müllerska Hormonet (AMH). Spontan pubertetsdebut var den starkaste faktorn. AMH analys finns numera som rutinmetod på allt fler kemlab. AMH produceras i det växande ovariets granulosa-celler. S-konc speglar follikelreserven. Även prepubertala flickor har mätbara nivåer, som i normalfallet stiger sakta upp till 20 års ålder. Enligt ett par nya studier är AMH väl så användbart som FSH som mått på ovariefunktion.

Flickor med Turner har i allmänhet tillräckligt med androgener från sina binjuror för att få pubesbehåring (Martin DD et al). Vid någon kontroll av blodprover kan binjurebarksandrogenerna mätas (androstendion, 17-OH progesteron, DHEAS och testosteron). Substitution är möjlig, DHEAS finns som ex tempore preparat (Prasteron), lokalbehandling med testosteronsalva för ökad pubesbehåring har prövats, ffa på 1980-talet när riklig pubesbehåring var viktigt för flickorna. Studier och klinisk erfarenhet är begränsad.

### Överväganden inför substitution vid ovariesvikt

Uppföljning av vuxna kvinnor med TS stöder entydigt att pubertetsinduktion i "rätt ålder" skall prioriteras av psykosociala skäl. Målet är att ha uppnått en sådan längd vid 10-11 års ålder att pubertetsinduktion kan initieras och genomföras i normal ålder och med normalt tempo.

Vid sen diagnos i tonåren (ofta på grund av utebliven pubertet) kan man ställas inför valet att omedelbart påbörja pubertetsinduktion eller att dröja med det något år för att prioritera viss längdtillväxt. Besluten i dessa situationer är mycket svåra även för den mest erfarna doktor. Diskussion med flickan och hennes familj är viktig med beaktande av information från vuxna kvinnor med TS som tillägnat sig ett annat psykosocialt livsperspektiv än tonåringens. Det är viktigt att ägna tid åt att få familjen att förstå att östrogen i små doser ökar tillväxthastigheten samtidigt som det är östrogen i högre dos som sluter epifyserna och därmed sätter stopp för fortsatt tillväxt. Flickan vill ju BÅDE bli längre och få sin pubertet någorlunda som sina jämgamla kamrater. Hon behöver stöd både från doktor och sköterska på sjukhuset och sina föräldrar när dessa prioriteringar måste göras.

### Administration av Östrogen

Substitutionsbehandlingen strävar efter att härma den normala pubertetsförlopp. Ett bra sätt, enligt teori, studier och erfarenhet, är att ge naturligt  $17\beta$ -östradiol transdermalt. På så sätt undviks en första leverpassage och därtill kan serumkoncentration mätas. Analysmetoderna varierar över landet och många ger osäkra värden från i det lägre mätområdet. Barn har höga nivåer av bindar-proteiner (SHBG) i sitt serum vilka interfererar i sedvanliga analysmetoder. För korrekt östradiol-bestämning i det låga intervallet krävs att serum renas i ett extraktionssteg innan analys. (Ankarberg-Lindgren & Norjavaara 2008).

Tillväxtlab vid Växthuset i Göteborg är f.n. det enda laboratoriet i Sverige som är ackrediterat för pediatrika östradiol-analyser.

Evorel® (Janssen-Cilag) är ett matrixplåster, dvs dosen är jämnt fördelad över hela ytan, vilket möjliggör att plåstret kan klippas i små delar och dosen hållas mycket låg. Det finns (2013) flera parallellimporterade varianter, bl a Evopad® och de som heter Evorel® men kommer från annat företag. Dessa plåster är också matrixplåster men t ex Evopad® har rund form i stället för rektangulär. Säkrast är att kryssa rutan "får ej bytas" på receptet. Prisskillnaden är f n liten, enstaka kronor. Studierna som ligger bakom att vi klipper plåstren är inte gjorda i företagets egen regi. Detta gör att företagets representanter ställer sig skeptiska till detta sätt att använda plåstren, säkert av legala ansvarighetsskäl. Vi kan heller inte lita på att plåstret ens från originalföretaget alltid kommer att ha samma form som idag. Utvecklingen får följas.

I flera landsting rekommenderas plåstret Estradot®. Det är inte ett matrixplåster, kan inte klippas i bitar och skall **ej** användas i detta sammanhang

Instruktionerna till familjen om hur plåstret lämpligen klipps varierar i landet, anvisningar kan erhållas från tillväxtlab, C Ankarberg-Lindgren.

Öppnat plåster riskerar att torka, även om resterande del förvaras i slutna ursprungsförpackning/'kuvert' och i kylskåp. Rekommendationen är f n att använda delar från ett plåster endast i 3 dygn. Före s-konc kontroll med morgonblodprov (med plåsterbiten kvar på plats) skall ett nytt plåster ha använts.

Plåsterbiten appliceras oftast glutealt på övre laterala kvadranten. Doseringsförslag är framtagna med denna applikationsplats. Vid behandlingsstart appliceras plåstret endast på natten, det sätts på ca kl 20 och tas bort kl 6-7. Flickor som ofta glömmer att ta bort plåstret på morgonen väljer ibland att sätta plåstret på buken där det syns bättre. Vald plåsterdos och plats behöver alltid följas upp med s-konc-bestämning, för dosjustering vb Blodprov kan/bör tas tidigt efter genomförd dosändring. Fäst den lilla plåsterbiten på remissen så kan den uppgivna dosen kontrolleras. Observera att bröst-anlaget hos flickor med TS inte alltid är så väl utvecklat, varför klinisk bedömning av bröststatus kan vara missledande. Vid klen bröstutveckling är regelbunden mätning av östradiolnivåer av särskilt värde. Rtg skelettålder och av epifysfogar i knän kan också vara vägledande.

### **Behandlingsmål och val av östradiol-variant**

Det omedelbara behandlingsmålet är att inducera sekundära könskaraktistika. Emellertid behöver vi ägna uppmärksamhet också på effekterna på hjärnan (kognition och abstrakt tänkande), koagulationsfaktorer och leverfunktion, uterus tillväxt, bäckenets tillväxt, effekter på hjärta och kärl samt skelettets kvalitet och kroppssammansättningen i vidare bemärkelse. Bröstcancerrisk vid mångårig östrogensubstitution är en vanlig föräldrafråga som inte är vetenskapligt adresserad ännu, men med substitution med 17 $\beta$ -östradiol så nära den fysiologiska nivån och transdermalt borde risken för flickan/kvinnan med TS inte behöva vara större än för genomsnittskvinnan. Detta är en av orsakerna till att substitution med oralt högpotent syntetiskt ethinyestradiol ej längre rekommenderas.

De flesta p-piller innehåller ethinylestradiol eftersom det krävs en hög östrogeneffekt med lång duration för att hämma ägglossning. Nya p-piller med naturligt östrogen har registrerats (t ex Zoely ®) och kan tänkas bli aktuella behandlingsalternativ i framtiden. Ännu saknas erfarenhet för att rekommendera dessa preparat som substitution. I samråd med gynekolog kan dessa nya p-piller övervägas hos de enstaka flickor med TS som har behov av antikonception.

Med de nya möjligheterna till fertilitetsbehandling är tillväxten av uterus av allt större intresse. Tidigare studier visar en subnormal tillväxt med äldre östrogenregimer (Bannink EM et al Clin Endocrinol 2009 m fl). och normalisering med mer fysiologisk substitution (Piippo et al)

### **Samtidig behandling med tillväxthormon**

I regel pågår tillväxthormon- (GH) behandling samtidigt med pubertetsinduktionen. Det är inte klarlagt i vad mån durationen av GH-behandlingen påverkar "peak bone mass", men DEXA genomfört bland unga vuxna kvinnor som fått mer modern substitution har påvisat god benmassemängd, se även kapitlet om benhälsa.

Detta vårdprogram innehåller 2 scheman för transdermal östrogenbehandling

**1. Östradiolsubstitution med Evorel®-plåster; snabbare progress t ex vid pubertal arrest,** börjar med en dos som leder till bröstutveckling inom 1-3 månader. Detta har

använts av många svenska barnläkare med goda resultat både vid Turners syndrom och ovariell svikt av annan genes. Vid sen TS diagnos och acceptabel längd, kan tempot i pubertetsinduktionen ökas, så att hela processen tar 1½-2 år. Tempot skall dock inte vara så högt att inte bäcken och uterus hinner tillväxa normalt. Alltför snabb induktion kan också ge mindre estetiskt tilltalande form på bröstet. Pubertetsinduktion kräver erfarenhet. För optimal bentäthet visar nyare rön att full vuxen dos bör ha uppnåtts före 18 års ålder (Kodama et al).

Behandlingen bör anpassas till de personliga behoven/önskemålen.

## **2. Östrogensubstitution med Evorel®-plåster; flickor utan tidigare bröstutveckling**

Detta schema för pubertetsinduktion är inte vetenskapligt dokumenterat, det finns alltså ingen referens i dagsläget, utan det bygger på praktisk, klinisk erfarenhet från åtminstone ett 60-tal unga flickor med varierande diagnoser varav ungefär hälften med TS. I en liten studie (Taboada et al 2011), med 10 flickor med Turner har po och transdermalt östrogen jämförts, försiktigt positiva slutsatser till förmån för transdermal metod. Avsikten är att introducera östrogen på ett mer fysiologiskt sätt och att tillväxtspurtens skall kunna bidra med fler centimeter och leda till en bästa möjliga slutlängd. Om flickan kom till diagnos tidigt, åtminstone före 7 å, kan det rimligen inte finnas några risker eller nackdelar med denna induktionsmodell. Våra praktiska kliniska erfarenheter är mycket goda.

Pubertetsinduktion enligt detta schema tar 3-4 år. Det är förstås viktigt att diskutera med familjen och motivera dem att klippa små plåsterflisor varje kväll trots att resultatet i form av brösttillväxt dröjer länge.

### **Behandling nära och efter "menarche"**

I båda scheman påpekas att gestagent hormon kommer att behövas. Det är av stor vikt att familjen instrueras att höra av sig snarast vid genombrottsblödning ("spotting"). Detta är en signal för behov av gestagenttillägg vilket kommer att ge regelbundna bortfallsblödningar. Det finns risk för långvariga blödningar och anemi om denna information inte uppfattats av flickan och hennes familj. Gestagen kan dock introduceras tidigare. Optimal tidpunkt för introduktion av gestagenttillägg är inte klarlagd. Vid stadium B4-5 (ofta efter 2,5 – 3 år) ges kontinuerlig behandling med Evorel® 25-50µg/24 timmar med byte 2 gånger/vecka (serumkonc-kontroll för 'vuxen' östradiol-nivå) och Tabl Provera® 5 -10mg 10-14 dagar/period. Denna regim är utprovad på äldre kvinnor som inte har Turner. Gestagenttillägg kan, enligt kvinnans val, ges glesare, dock ej mer sällan än varje 3mån-period.

Substitution efter menarche har hittills skett på mycket varierande sätt och med olika doser. Många flickor vill i denna period ha "p-piller" såsom jämnåriga. Eftersom kvinnor med TS i regel inte har behov av antikonception, rekommenderas en fysiologisk substitution antingen som tabletter eller transdermalt i form av Evorel® 50-75-100 µg/24h. I Sverige saluförs också kombinationsplåster Estalis®: estradiol 50µg/noretisteron 250ug 24h avsett för postmenopaus.

Många flickor föredrar behandling helt i tablettform, oftast för att det är enklare än att komma ihåg att starta med Provera efter halva månaden. Sorter som rekommenderas för närvarande (2013) är T Femasekvens® (östradiol 2mg +noretisteron 1mg), T Divina Plus eller Novofem.

Vi hoppas att framtida studier leder till speciella substitutionspreparat som är anpassade till unga kvinnor. Det kan vara en fördel att ha regelbundna diskussioner med endokrinologiskt profilerad gynekolog.

## Behandlingskontroll

Det finns stora regionala skillnader om, hur ofta och när serumkoncentration av serum östradiol bör mätas. I det som presenteras här har vi försökt att finna den svenska medelvägen.

Man behöver ha klargjort för sig själv vilken s-konc som eftersträvas för aktuell pat.

Vid mätning av morgonöstradiol skall plåstret sitta på vid provtagningen och plåstret som användes kvällen före komma från nyöppnad förpackning. Det finns både en mellan-individvariation liksom en inom-individ-variation men variation är mindre från gång till annan hos den enskilda patienten. Detta kan motivera upprepat prov från patient kvar på samma dos.

Det är viktigt att hamna rätt ifrån början! Vi vill undvika både att patienten får så låga nivåer att de behandlas med mer eller mindre verkningslösa doser och så höga nivåer så att bröstutvecklingen går för snabbt. Provtagning bör ske inom 1-14 dagar efter start.

När man uppnått önskad koncentration/dos, så blir den kliniska kontrollen den viktiga. Exempelvis om vi vet att dosen är på rätt nivå men bröstutveckling uteblir under 3-6 månader och målet är att bröstutvecklingen ska starta så behöver dosen ökas- efter att compliance efterhärts. Vi uppfattar att det finns individuell känslighet i bröstvävnaden. Det är lika viktigt att de låga doserna i det långsamma schemat inte leder till bröstutveckling. Om så ändå sker måste felsökning göras, följer flickan ordinerad plåsterdos? klippteknik? glömmer ofta att ta bort plåstret på morgonen? Dosen för hög trots allt? Mätning av serumkoncentration av östradiol kan då vara en god hjälp. Provtagning skall ske på morgonen med plåstret kvar. Fäst den lilla plåsterbiten på remissen så kan den uppgivna dosen kontrolleras. Se diagram nedan vilka intervall av östradiol vi siktar på vid de olika pubertetsstadierna.

## Laboratorieadress

Tillväxtlaboratoriet, Rondvägen 15, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, 41685 Göteborg.

**Remisser hittas på nätet:** [www.sahlgrenska.se/barnsjukhuset/vardgivare/laboratorier](http://www.sahlgrenska.se/barnsjukhuset/vardgivare/laboratorier)

**Klippinstruktioner hittas på nätet:**

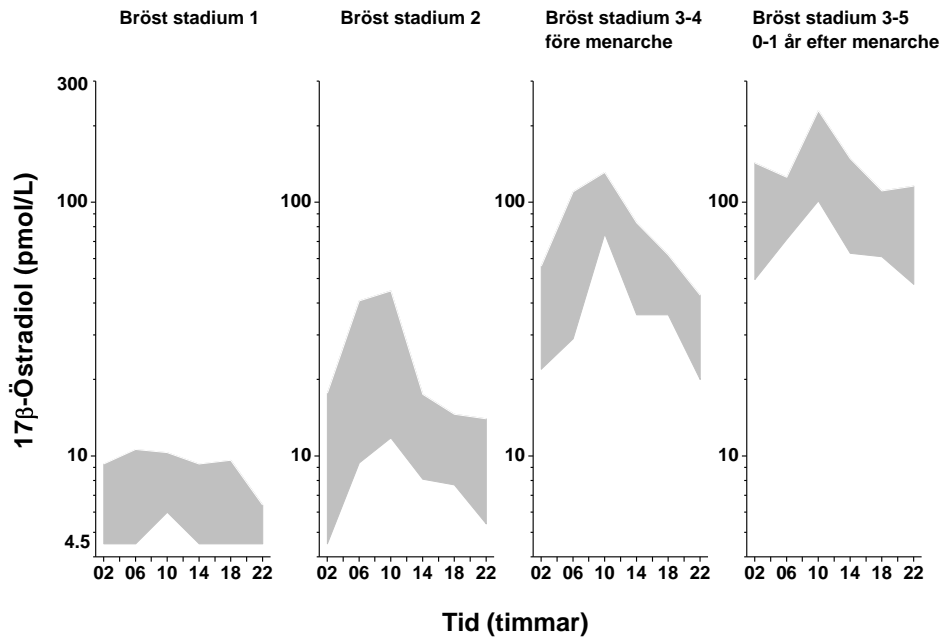
[www.gpgrc.gu.se/forskning/forskningsgrupper/konshormon-och-pubertet/](http://www.gpgrc.gu.se/forskning/forskningsgrupper/konshormon-och-pubertet/)

**Förfrågningar:**

Carina Ankarberg Lindgren; Mail: [carina.ankarberg-lindgren@gu.se](mailto:carina.ankarberg-lindgren@gu.se)

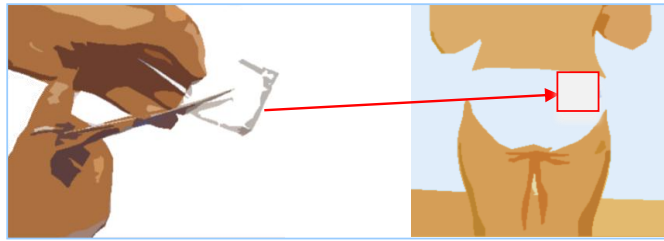
tel 031-343 4793 till Tillväxtlaboratoriet,

fax 031-848952 till Växthuset.

**S-Östradiol under pubertetens olika stadier**



## Östradiolsubstitution med Evorel®-plåster; snabbare progress, tex vid pubertal arrest



### Start av pubertetsutveckling

Evorel-plåster motsvarande 0,08-0,12 µg Evorel/ kg kroppsvikt (tabell 1) fästes på torr hudyta på bålen nedanför midjan /ytan under trosan vid sänggående och tas av på morgonen. Eftersträvd behandlingstid är ca 10-12 tim. Behandling med denna dos bör bibehållas i 9±6 månader. Kontrollera/monitorera alltid i samband med start av substitutions-behandlingen (inom 7-14 d) att s-östradiol **ej överstiger 50 pmol/L på morgonen strax innan plåstret tas av**, d.v.s. övre referensnivå för högsta morgonvärde för flickor med begynnande pubertet. Denna dos förväntas ge bröstutveckling till Tanner B2; för de flesta inom 3-6 månader.

### Mittpubertet, bröstutveckling till B3/B4, Menarche

9±6 månader efter start ökas östrogendosen stegvis var tredje månad tills nattdosen är ½ plåster. Nattdosen klippes i två lika delar och båda fästes på bålen nedanför midjan vid sänggående. På morgonen tas den ena delen bort. Påföljande kväll tas den andra delen bort och ersätts med ett nytt delat plåster (tabell 2). Kontrollera/ monitorera att s-östradiol- nivåerna strax innan plåstret tas av på morgonen är 75-130 pmol/L; motsvarande det man finner hos flickor med bröststadium Tanner B3-4 före menarche. Denna dos förväntas ge bröstutveckling Tanner B3. Behandling med denna dos bör bibehållas i 12±3 månader. Gestagener 5mg, 10-14 dagar/mån introduceras nu om det inte gjorts tidigare pga genombrottsblödning med tidigare doser av Evorel.

### Substitution efter Menarche

Kontinuerlig behandling med helt plåster motsvarande ~1 µg/kg kroppsvikt. Starta med 25 µg/24h, byte 2 ggr/vecka och öka till 50µg-100 µg plåster beroende på vikt. Kontrollera klinisk effekt och s-östradiol (för standardisering: innan bytet av plåster samt dagen efter byte till nytt plåster).

Tabell 1

Vikt (kg)	Evorel® (25µg/24h) Dos
<40	3 µg = 1/8 plåster
35-50	4 µg = 1/7-1/6 plåster
50-75	6 µg = 1/4 plåster
>75	8 µg = 1/3 plåster

Tabell 2

Nattdos	Dagdos
12.5 µg = 1/2 plåster	Halva nattdosen
19 µg = 3/4 plåster	Halva nattdosen
25 µg = 1 plåster	Halva nattdosen

C Ankarberg-Lindgren, & E Norjavaara,  
Centrum för pediatrik tillväxtforskning  
Drottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus  
416 85 Göteborg

[ensio.norjavaara@vgregion.se](mailto:ensio.norjavaara@vgregion.se)  
[carina.ankarberg-lindgren@gu.se](mailto:carina.ankarberg-lindgren@gu.se)

2012-10



## Östradiolsubstitution med Evorel®-plåster; flickor utan tidigare bröstutveckling

### Start av substitutionsbehandling

En plåsterbit motsvarande 0.05-0.07 µg Evorel/ kg kroppsvikt (tabell 1) fästes på torr hudyta på bålen nedanför midjan (ytan under trosan) vid sänggående och tas av på morgonen. Behandling med denna dos bör bibehållas i 12±3 månader. Kontrollera/ monitorera alltid i samband med start av substitutions-behandlingen (inom 7-14 d) att s-östradiol ligger i den nedre delen av intervallet för flickor i begynnande pubertet, **helst under 25 pmol/L på morgonen strax innan plåstret tas av**. Denna dos förväntas *inte* ge bröstutveckling men kan ge det. Målsättningen är att efterlikna nivåerna av s-östradiol som man ser året innan bröst-utvecklingen startar.

### Start av pubertetsutveckling

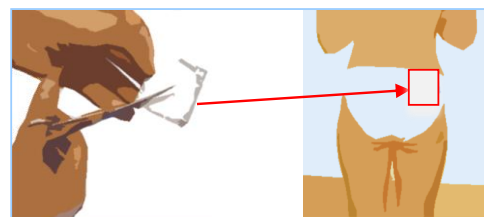
Öka dosen Evorel-plåster till motsvarande 0,08 -0,1 2µg Evorel/ kg kroppsvikt (tabell 2). Plåstret fästes på torr hudyta på bålen nedanför midjan vid sänggående och tas av på morgonen, eftersträvad behandlingstid ca 10-12 tim. Behandling med denna dos bör bibehållas i 12±3 månader. Kontrollera i samband med dosökning att serumnivåerna av östradiol **ej överstiger 50pmol/L på morgonen strax innan plåstret tas av**, d.v.s. övre referensnivå för högsta morgonvärde för flickor med begynnande pubertet. Denna dos förväntas ge bröst-utveckling till Tanner B2; för de flesta inom 3-6 månader.

### Mittpubertet, bröstutveckling till B3/B4, Menarche

24 månader efter start ökas östrogendosen stegvis var tredje månad tills nattdosen är ½ plåster. Nattdosen klippes i två lika delar och båda fästes på bålen nedanför midjan vid sänggående. På morgonen tas den ena delen bort. Påföljande kväll tas den andra delen bort och ersätts med ett nytt delat plåster (tabell 3). Kontrollera/ monitorera att s-östradiol- nivåerna strax innan plåstret tas av på morgonen är 75-130 pmol/L; motsvarande det man finner hos flickor med bröststadium Tanner B3-4 före menarche. Denna dos förväntas ge bröstutveckling Tanner B3. . Behandling med denna dos bör bibehållas i 12±3 månader. Gestagener 5mg, 10-14 dagar/mån introduceras nu om det inte gjorts tidigare pga genombrottsblödning med tidigare doser av Evorel.

### Substitution efter Menarche

Kontinuerlig behandling med helt plåster motsvarande ~1 µg/kg kroppsvikt. Starta med 25 µg/24h, byte 2 ggr/vecka och öka till 50µg-100 µg plåster beroende på vikt. Kontrollera klinisk effekt och s-östradiol (för standardisering: innan bytet av plåster samt dagen efter byte till nytt plåster).



Tabell 1

Vikt (kg)	Evorel® (25µg/24h) Dos
≤40	2 µg = 1/14-1/12 plåster
41 - 60	3 µg = 1/8 plåster
> 60	4 µg = 1/7-1/6 plåster

Tabell 2

Vikt (kg)	Evorel® (25µg/24h) Dos
<40	3 µg = 1/8 plåster
35-50	4 µg = 1/7-1/6 plåster
>50	6 µg = 1/4 plåster

Tabell 3

Nattdos	Dagdos
12.5 µg = 1/2 plåster	Halva nattdosen
19 µg = 3/4 plåster	Halva nattdosen
25 µg = 1 plåster	Halva nattdosen

E Norjavaara, C Ankarberg-Lindgren, B Kriström  
Centrum för pediatrik tillväxtforskning  
Drottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus  
416 85 Göteborg

[ensio.norjavaara@vregion.se](mailto:ensio.norjavaara@vregion.se)  
[carina.ankarberg-lindgren@gu.se](mailto:carina.ankarberg-lindgren@gu.se)

2012-10



växthuset

## Referenser

### Allmänt om pubertet vid Turner

Gonzalez L, Feldman Witchel S. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertility and sterility* 2012;98:780-786.

Martin DD et al. 2004 The Early Dehydroepiandrosterone Sulfate Rise of Adrenarche and the Delay of Pubarche Indicate Primary Ovarian Failure in Turner Syndrome *JCEM* 89: 1164–1168

Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH Clinical care of adult Turner syndrome—new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012, Suppl 2:739-749.

Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortenssen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012;41:200-219

Pinsker JE. Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E994-E1003.

### Sätt att inducera pubertet

Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Albersson-Wikland K, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039-3044.

Ankarberg-Lindgren C, Albertsson-Wikland K, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy during mid-puberty in girls. *Horm Res.* 2009;72(suppl3):122.

Bannink EMN, van Sassen C, van Buurent S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PGH et al. Puberty induction in Turner syndrome: result of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clin Endocrinol* 2009;70:265-273.

Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM & Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94 2009-2014.

Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Oerter Klein K and Mauras N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17β estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3502-3510.

Piippo S, Lenko H, Kainulainen P and Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241-3247.

### Angående tidpunkt för pubertetsinduktion

Barrbrink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006 Jan;148(1):95-101.

Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M Leger J et al. Quality of life determinants in young women with Turner syndrome after growth hormone treatment result in the Sta Tur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Apr;90(4):1992-

Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Aug;91(8):2972-9.

Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;;86:1936-1941.

Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillean P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230-42.

## **AMH, FSH**

Borgström B, Hreinsson J, Rassmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, Fridström M, Hovatta O. Fertility preservation in girls with Turner syndrome – prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009

Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Andersen RA and Wallace HB. Anti-mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre-and postpubertal girls treated for cancer. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:0000-0000 juni 2012.(ej på papper ännu).

Hagen CP, Aksglaede L, Sörensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L et al Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5003-5010, 2010.

Hagen CP, Aksgkaede L, Sörensen K, Mouriten A, Andersson AM, Holm Petersen J et al Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod* 2012;37 (3):861-6.

## **Övriga aspekter**

Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. A purification step prior to commercial sensitive immunoassay is necessary to achieve clinical usefulness when quantifying serum 17 $\beta$ -oestradiol in prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:117-124.

Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J* 2012;59:153-159.

Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE & Wallace WH. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009 53 805-811.

Scarabin PY, Oger E & Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 362 428-432.

## Autoimmuna sjukdomar

Autoimmuna sjukdomar som hypotyreos, celiaki och diabetes är vanligare vid Turners syndrom (TS). Även inflammatorisk tarmsjukdom och alopecia areata förekommer i något ökad frekvens. Förändringar i både det humoral och cellulära immunförsvaret har rapporterats, men den exakta patofysiologiska mekanismen är inte känd.

### Tyreoida-sjukdom

Tyreoida-sjukdom är vanligt vid TS och har tidigast observerats från 2-4 års ålder. Hypotyreos förekommer hos 20-30% av flickor med TS (3). Under vuxenlivet ses en fortsatt ökning med en ökande årlig incidens på ca 3%. I medelåldern ses hypotyreos hos cirka hälften av kvinnorna med TS (1,2). Hypotyreos vid TS beror hos de flesta på en autoimmun tyreoidit och många, men inte alla, har en positiv titer för TPO-antikroppar (TPO-ak). TPO-ak kan identifiera barn som riskerar utveckla hypotyreos, men som screening-prov rekommenderas i första hand kontroll av TSH och fT4. Vid avvikande tyreoidvärden kontrolleras TPO-ak.

Inled behandling med tyroxin vid hypotyreos (högt TSH och lågt fT4) och behandla även kompenserad hypotyreos (högt TSH, normalt fT4) särskilt vid förekomst av TPO-ak.

Hypertyreos är också något vanligare vid TS, 2-3% finns rapporterat (1,2), vilket innebär ungefär en dubbelt ökad risk jämfört med övriga befolkningen.

Vi rekommenderar:

*Kontroll av TSH och fT4 vid diagnos och sedan årligen, komplettera med TPO-ak vid misstänkt hypotyreos (förhöjt TSH).*

*Vid symtom på tyreotoxikos kontroll av TSH, fT4, fT3, TPO-ak och tyreoidareceptor-ak (TRAk), behandla TRAk-positiv tyreotoxikos med tyreostatika + tyroxin enligt vårdprogram på BLF's hemsida, sektionen för endokrinologi och diabetes.*

## Referenser

1. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2131-5.
2. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid.* 2005 Sep;15(9):1061-6.
3. Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Trzciakowska A, Patel H, Malecka-Tendera E. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long term follow-up study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):314-20.

## Celiaki

Celiaki förekommer i ökad frekvens vid TS, 4-6% har rapporterats (1-3), jämfört med 0,5% i övriga befolkningen. Symtom kan saknas helt, varför screening rekommenderas. Typiska symtom som diarré, viktnedgång, trötthet och dålig tillväxt kan ses, liksom atypiska symtom som anemi och anorexi, men är inte vanliga. Vid dåligt svar på tillväxthormonbehandling – tänk på att celiaki kan vara en orsak. Celiaki är starkt associerad med HLA-antigenerna DQ2 och DQ8 (*DQB1\*02* och *DQB1\*0302*). Hos en person som är *HLA-DQB1\*02 / DQB1\*0302* -negativ är celiaki-diagnosen osannolik, det negativa prediktiva värdet är mer än 95 % - läs vidare i vårdprogrammet för celiaki, Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, nutrition och hepatologi inom Svenska Barnläkarföreningen.

Vi rekommenderar:

*Kontroll av transglutaminas-ak vid diagnos och HLA-typning. De som bär på HLA-DQB1\*02 eller DQB1\*0302 har ärftlig risk för celiaki och ska fortsatt screenas för IgA-transglutaminas-ak (IgA-tTG) vartannat år eller tidigare vid symtom eller klinik talande för celiaki. Barn med övriga HLA typer screenas ej, men prover tas vid misstänkta symtom.*

*Alternativt, om HLA-typning ej genomförts, kontroll av transglutaminas-ak vid diagnos och sedan med 2-5 års intervall.*

*De som har förhöjda IgA-transglutaminas-ak remitteras till gastroenterolog.*

*Hos barn < 2 år kompletteras IgA-transglutaminas-ak med gliadin-ak.*

## Referenser

1. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G; Italian Society Of Pediatric Gastroenterology Hepatology (SIGEP); Italian Study Group for Turner Syndrom (ISGTS). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Dec;87(12):5495-8.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan; 92(1):10-25.
3. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. Clin Exp Immunol. 2009 May;156(2):205-10.

## Diabetes mellitus

Vid TS föreligger det en ökad risk att utveckla diabetes mellitus (DM), men de flesta insjuknar först efter 30 års ålder. DM klassas oftast som typ 2 diabetes med en successivt minskande insulinsekretion, vilket medför en mild diabetes-fenotyp. Hos vuxna kvinnor med TS som testades med glukosbelastning verifierades typ 2 diabetes hos 25% och nedsatt glukostolerans hos 23%. Endast 12% hade positiva GAD-ak (1). Klassisk typ 1 diabetes är däremot troligen inte mycket vanligare än i övriga befolkningen. Vid samtidig övervikt, särskilt central fetma, ökar risken för typ 2 diabetes då detta bidrar till ökad insulinresistens, men det är även rapporterat att normalviktiga unga kvinnor med TS i ökad utsträckning har en nedsatt glukostolerans (8). Behandling med tillväxthormon medför i sig en något ökad insulinresistens (2), men tillväxthormonbehandling bidrar samtidigt till en ändrad kroppssammansättning med lägre andel kroppsfett och visceralt fett, vilket medför en förbättrad metabol situation med förbättrad glukostolerans (3). Vissa studier med högre doser tillväxthormon visar viss ökning av insulinnivåerna, men efter avslutad tillväxthormonbehandling minskar denna till samma nivåer som före behandling (4). Det finns också rapporter om kvarstående något förhöjda insulin-nivåer efter avslutad tillväxthormonbehandling (5), detta kan också bero på en successivt ökad insulinresistens orsakat av Turners syndrom i sig (6). Kombinerad behandling med oxandrolon och tillväxthormon har rapporterats ge mer uttalad insulinresistens än behandling enbart med tillväxthormon (7).

Vi rekommenderar:

*Vid start tillväxthormon-behandling kontroll av fS-insulin + fP-glukos + HbA1c, därefter årlig kontroll av dessa prover.*

*Efter avslutad tillväxthormon-behandling fS-insulin + fP-glukos + HbA1c med 1-2 års intervall.*

*Viktkontroll och motion bör diskuteras med flickan och familjen.*

*Överväg oral glukosbelastning före överföring till vuxenklirik, särskilt om samtidig fetma/obesitas.*

## Referenser

1. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3289-96.
2. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004 Dec;151(6):657-87.
3. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2109-14.
4. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop SL. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH

treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):769-75.

5. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5442-8.

6. Bannink E, van der Palen R, Mulder P, de Muinck Keizer-Schrama S. Long-Term Follow-Up of GH-Treated Girls with Turner Syndrome: Metabolic consequences. *Horm Res* 2009;71:343-349.

7. Haeusler G, Schmitt K, Blümel P, Plöchl E, Waldhör T, Frisch H. Insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1, and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Feb;81(2):536-41.

8. Hjerrild B E, Holst J J, Christiansen J S, Schmitz O, Gravholt C H. Delayed  $\beta$ -cell reponse and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/11/6>

## Leverfunktion vid TS

Avvikande leverfunktionsprover (ALP, GT, ALAT, ASAT) ses i ökad frekvens (20-80%) vid Turners syndrom, framför allt i vuxen ålder (1-3). Hos de flesta utvecklas inte klinisk leversjukdom, men i en rapport (4), utfördes leverbiopsi på 27 vuxna kvinnor med Turners syndrom och avvikande leverprover. Hos 10 noterades klart avvikande leverstruktur med nodulära förändringar eller cirros, kärlförändringar diskuterades som möjlig orsak. Leversteatos, fibros och inflammation förekom också i klart ökad frekvens, medan däremot är virusinfektion, alkohol och autoimmunitet som orsak till leversjukdom inte vanligare vid TS än i övriga befolkningen.

Övervikt och därmed försämrade blodfetter ses oftare vid förhöjda levervärden och medför ökad risk för leversteatos, vilket är en vanlig orsak till förhöjda levervärden vid TS (2,3).

Teoretiskt skulle transdermal östrogenbehandling vara mer fördelaktig för leverfunktionen än peroral behandling, eftersom första passagen genom levern innebär metabolisering av mer än 90% av den orala dosen. Studier har ännu inte säkert visat detta. Peroral behandling tycks inte försämra leverfunktionen, tvärtom har flera studier visat att även peroral östrogenbehandling ger förbättrade levervärden (1-3,5-7). Efter avslutad pubertetsinduktion kan östrogenbehandling ges per os, men leverstatus bör följas.

Vi rekommenderar:

*Leverprover (ALP, GT, ALAT och ASAT) kontrolleras vid diagnos och sedan med 2-5 års intervall före puberteten).*

*Före pubertets-induktion kontrolleras leverprover och sedan årligen.*

*Vid övervikt var extra observant på leverfunktionsvärden, diskutera kost och motion med flickan och familjen.*



## Referenser

1. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004 Dec;151(6):657-87.
2. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, Landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar;68(3):485-90.
3. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):306-10.
4. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, Benferhat S, Bresson-Hadni S, Valla D. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):239-47.
5. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Aug;55(2):227-31.
6. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, Reisner S, Hochberg Z. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Feb;54(2):159-64.
7. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):10-25.

## Blodlipider

Avvikande blodlipider är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, vilket förekommer i ökad frekvens vid TS. Flera undersökningar har inte kunnat påvisa någon större skillnad i blodlipider hos flickor med TS jämfört med kontroller (1,2), medan en större studie av flickor med TS har funnit förhöjda kolesterolnivåer, men ingen skillnad i triglyceridnivåer jämfört med kontroller (3).

Förhöjda triglycerid-nivåerna kan även orsakas av övervikt, vilket är vanligare vid TS i vuxen ålder, där många har tecken till central fettansamling med ökat midjemått. Detta bidrar till ökad insulinresistens men är också en riskfaktor för leversteatos. Central övervikt tycks inte helt förklara den sämre lipidprofilen hos vuxna kvinnor med TS, en undersökning av kvinnor med TS utan övervikt visade signifikant ökade nivåer av kolesterol, LDL, HDL och triglycerider – avsaknaden av en köns-kromosom i sig verkar ha betydelse (4).

Tillväxthormonbehandling har i några studier visat positiva effekter på blodlipider, med kvarstående effekt flera år efter avslutad behandling (1,5). Östrogen-behandling tycks inte påverka blodfetterna hos flickor med TS (6).

Vi rekommenderar:

*Under barndomen rekommenderas för närvarande inte regelbunden uppföljning av lipidstatus. Vid patologiska leverprover bör dock lipidprofil kontrolleras, samt vid familjeanamnes på blodlipidsjukdom.*

## Referenser

1. Gravholt CH, Hjerrild BE, Naeraa RW, Engbaek F, Mosekilde L, Christiansen JS. Effect of growth hormone and 17beta-oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 May;62(5):616-22.
2. Lanes R, Gunczler P, Palacios A, Villaroel O. Serum lipids, lipoprotein lp(a), and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Turner's syndrome before and during growth hormone and estrogen therapy. *Fertil Steril*. 1997 Sep;68(3):473-7.
3. Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB Jr. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1995 Feb;126(2):242-5.
4. Cooley M, Bakalov V, Bondy CA. Lipid profiles in women with 45,X vs 46,XX primary ovarian failure. *JAMA*. 2003 Oct 22;290(16):2127-8.
5. Bannink E, van der Palen R, Mulder P, de Muinck Keizer-Schrama S. Long-Term Follow-Up of GH-Treated Girls with Turner Syndrome: Metabolic consequences. *Horm Res* 2009;71:343-349.
6. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2009-14.

## Turners syndrom och ben

Till Turners syndrom (TS) är kopplat ett antal avvikelser i skelettutvecklingen. Skeletthälsan är därför en viktig angelägenhet vid Turners syndrom (TS) i alla åldrar.

Personer med TS är korta jämfört med åldersmatchade flickor/kvinnor. Flickor med TS har en lätt intrauterin tillväxthämning, långsam tillväxt under spädbarnsåret, försenad start av "childhood"-fasens tillväxt, hämmad tillväxt under barndomen och utebliven pubertetsspurt. Kortvuxenheten beror inte på tillväxthormonbrist utan anses bero på haploinsufficiens av SHOX-genen och utebliven pubertet. Trots att individer med TS är påtagligt kortare än normalbefolkningen, bibehåller flickorna de horisontella proportionerna, vilket leder till det korta, satta utseendet, som ofta följer med syndromet liksom stora händer och fötter. Flickor med TS har även en dysproportionalitet med en ökad sitthöjdsprocent (korta ben), i praktiken en skelettdysplasi. Med TS följer också en nedsatt bentäthet. De underliggande mekanismerna tror man idag beror på två faktorer: 1) SHOX-gen haploinsufficiens och 2) brist på östrogen.

Med syndromet följer förutom tillväxtrubbning även ett antal andra skelettala avvikelser. Kort nacke och annorlunda kraniofacial morfologi ses ofta liksom liten haka. Vidare kan anatomin för tubae eustachi vara avvikande, vilket kan medföra en ökad risk för öroninflammationer och hörselnedsättning. Högt gomtak förekommer också. Vidare ses cubitus valgus, kort fjärde metakarpalben, Madelungs deformitet av handlederna, skolios, kyfos, genu valgum och en avvikande höftanatomi. Spädbarn med TS har ökad risk för höftledsluxation.

Med TS följer en ökad benskörhet med nedsatt benmineralisering (BMD). Detta tillskrivs både endogena faktorer beroende på SHOX-gen brist och bristande östrogennivåer, men även andra mekanismer som androgenbrist, inadekvata D-vitamnivåer, ökade nivåer av PTH och låg fysisk aktivitet anses kunna bidra. Haploinsufficiens av SHOX genen kan leda till brist på nyckelproteiner för skelettär tillväxt och utveckling.

Undersökningar av BMD med olika metoder (radiogammametry, dual-photon absorptiometry och DEXA) har i flera studier visat på en upp till 20-25% minskning av BMD på varierande skelettdelar. Tonårsflickor och kvinnor med TS, som kommit in i en spontan pubertet, har däremot ofta visat sig ha normal BMD. Klart är att östrogenbehandling förbättrar bentätheten, men den förbättrade bentätheten omfattar huvudsakligen det *trabekulära* benet. Trabekulärt ben återfinns bl a i ryggkotorna och distala radius. BMD i det *kortikala* benet, som återfinns bl a i radiusskافتet, femurskافتet och femurhalsen, verkar däremot inte förbättras med adekvat östrogenbehandling. Individer med TS har normala GH-nivåer. Huruvida GH-behandling spelar roll för förbättrad benmineralisering är idag inte klarlagt, men det finns data som talar för att GH-behandling under barndomen och tonåren förbättrar prognosen för en adekvat peak bone mass. Andra hävdar att GH-behandling inte ger en ytterligare förbättring av bentätheten.

Individer med TS löper en ökad risk för hypotyreos. Tyreoideahormoner ökar benomsättningen med större effekt på resorption än på nybildning. Överbehandling med sköldkörtelhormon kan därför minska bentätheten.

Man har inte kunnat påvisa något samband mellan genotyp och osteoporos, men individer med TS och mosaicism, med en högre andel av celler med normal karyotyp (46,XX) har en tendens till näst intill normal BMD i ryggkotorna.

Kvinnor med TS verkar således, trots östrogensubstitution, inte uppnå normal peak BMD. BMD är emellertid svårbedömt och det finns fallgropar i bedömningen av bentätheten. Kortvuxenhet kan leda till falsk låga värden, vilket är ett problem vid studier av bentäthet på individer med TS. I takt med att unga flickor med TS behandlas med både tillväxthormon och östrogensubstitution och uppnår en slutlängd inom normalvariationen för den friska befolkningen kommer detta problem att minska. Det finns även andra metoder för bentäthetsmätning, t ex QCT (Quantitative computed tomography), som mäter volumetrisk bentäthet och är oberoende av kroppslängd. QCT värderar dessutom kortikalt och trabekulärt ben separat.

Man är idag inte helt på det klara med när under utvecklingen som försämringen av bentätheten uppstår. Några studier beskriver att prepubertala flickor med TS har normal mineralisering av de kortikala benen, vilket skulle tala för att bristen på östrogeninsöndring under puberteten spelar en betydande roll. Hos friska flickor vet man att det endosteala

benet liksom periostal benformation ökar under inflytande av östrogener och leder till tilltagande tjocklek av kortikalt ben. Flickor med TS har fram till nyligen startats relativt sent med östrogen substitution, vilket skulle kunna vara av betydelse för den försämrade kortikala bentätheten. Å andra sidan har man inte sett någon tydlig korrelation mellan BMD i kortikalt ben och östrogensubstitution och det verkar som att det trots ERT (estrogen replacement therapy) är svårt att korrigera en etablerad minskad benmineralisering av kortikalt ben. Därför spekuleras det i om det i kortikalt ben finns en nedsatt känslighet för östrogener. Det skulle i så fall kunna bero på SHOX-haploinsufficiens, vilket möjligen leder till en skelettär dysmorfogenes. Till skillnad mot det kortikala benet förefaller det trabekulära benet vara östrogenkänsligt och med tillräckliga östrogendoser så förbättrar och normaliserar man bentätheten.

Har då barn och ungdomar med TS en ökad frakturrisik? Det finns delade meningar, men flera studier talar för en lätt ökad risk för frakturer fr a av skelettdelar bestående av kortikalt ben som t ex underarmar (se ovan). Frakturrisiken synes vara oberoende av östrogensubstitution och normalt BMD, vilket talar för att det finns endogena faktorer bakom benskörheten som är hormonoberoende. Det verkar också som att risken för frakturer är som störst vid två perioder under livet, under barnåren och hos kvinnor > 45 år. Unga flickor med TS anses möjligen ha lättare att bryta sig vid mindre trauman än friska jämnåriga, men majoriteten av frakturerna verkar uppstå på basen av medelsvåra till svåra trauman. Möjligen skulle problem med spatial orientering, nedsatt hörsel, balans och koordination också spela roll.

Man vet idag att höftbensgeometrin på friska individer är en riskfaktor för frakturer oberoende av BMD. I en studie av Nissen et al beskriver man en 4.9-faldigt ökad risk för frakturer av lårbenshalsen på vuxna kvinnor med TS. Frakturrisiken i höftregionen är även ökad trots ERT och normal BMD-nivå. Man har spekulerat i om detta kan bero på den avvikande anatomin i höftregionen som individer med TS har, men inte kunnat påvisa något samband.

Flickor med TS har en ökad risk för skolios och kyfos. Studier har visat på en 11-23% ökning av idiopatisk skolios hos flickor med TS oavsett GH-behandling eller inte. I en amerikansk studie från 2002 visas en hög frekvens av både skolios (20 %), men också kyfos (40%). Flickorna var i genomsnitt 12 år och 80 % hade fått GH-behandling. Vid uppföljning av flickor med TS är det viktigt att följa ryggstatus!

Vi rekommenderar följande:

Uppföljning av benhälsan hos flickor med TS är mycket viktigt och skall ingå i den kliniska bedömningen i alla åldrar.

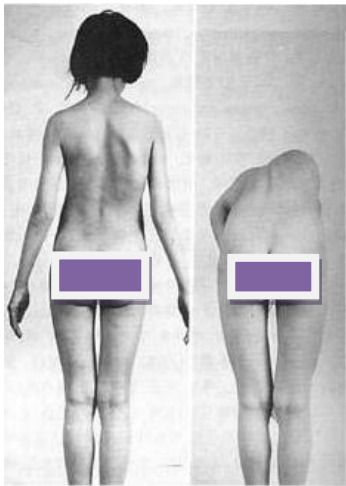
1. Tillväxthormonbehandling bör sättas in så tidig som möjligt och absolut vid tillväxtavplaning. Följ förslagsvis våra rekommendationer på avsnittet GH-behandling.
2. Pubertetsinduktion bör startas i paritet med kamraternas utveckling. V g se våra rekommendationer i avsnittet om pubertetsinduktion. Flickorna och föräldrarna skall informeras om betydelsen av östrogenbehandling för benhälsan.

3. Flickorna och föräldrarna bör också informeras om den fortsatta risken för fr a underarmsfrakturer trots östrogensubstitution.
4. Fysisk aktivitet bör uppmuntras, gärna dans eller gymnastik för att förbättra koordinationen, samt andra aktiviteter som stärker höft och långa ben.
5. D-vitaminsnivåer, Calciumbalans och PTH bör regelbundet följas och vid avvikande värden behandlas.
6. Se till att inte överbehandla en hypotyreoos.
7. Hörseln bör kontrolleras regelbundet liksom synen.
8. Ryggstatus bör genomföras vid varje besök för identifiering av skolios- och/eller kyfosutveckling.
9. DEXA-undersökning bör göras inför överföring till vuxensjukvården från 15-18 års ålder. Observera att man kan förvänta sig nedsatt BMD i kortikalt ben, t ex underarmen trots adekvat östrogensubstitution. Trabekulärt ben skall däremot ha uppnått normal BMD.

## Referenser

1. Bondy CA. Turner Syndrome 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
2. Bakalov VK, Foodim J, Bondy CA. Kapitel: Bone density and fractures in Turner syndrome sid 160- 167 I boken *Wellness for Girls and Women with Turner syndrome*, ed CH Gravholt och CA Bondy, Novo Nordisk, International Congress Series 1298, pp 160-167
3. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sävendahl L & Sybert VP (2002) Growth failure in early life: An important manifestation in Turner syndrome. *Hormon Research* 57, 157-164
4. Bakalov VK & Bondy CA (2008) Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 9:145–151 DOI 10.1007/s11154-008-9076-2
5. Nissen N, Gravholt CH, Abrahamnsen B, Hauge EM, Bech-Jensen JE, Moskilde L & Brixen K (2007) Disproportional geometry of the proximal femur in patients with Turnesr syndrome: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 67, 879-903
6. Lanes R, Gunczler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O & Weisinger JR (1999) Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turners´s syndrome and previously normal bone density. *Fertility and sterility*, 72, 896-899
7. Rubin K (1998) Turner syndrome and osteoporosis: mechanism and prognosis. *Pediatrics* 102 (2 Pt 3) 481-485
8. Shaw NJ Bone (2009) Status in Turner syndrome. Evaluation. Effect of GH and oestrogens. Abstract CL1-04 Hormone research, LWPES/ESPES 8<sup>th</sup> joint meeting, New York sept 2009
9. Hjerrild BE, Havmand Mortensen K & Gravholt CH (2008) Turners syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin* 86, 77-93

10. Carrascosa A, Gussinyé M, Terradas P, Yeste D, Audi L & Vicens-Calvet E (2000) Spontaneous, but not induced bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 15(10), 2005-2010
11. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V & Bondy CA (2003) The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 12(10) 971-977
12. Han TS, Cadge B & Conway GS (2006) Hearing impairment and low mineral bone density increase risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrin*, 65 (5), 643-647
13. Day G, Batch J & McPhee I (2005) Association of idiopathic scoliosis, Turner XO syndrome and SHOX gene *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*, Vol 87-B, Issue SUPP\_III, 321.
14. Elder DA, Roper MG, Henderson RC & Davenport ML (2002) Kyphosis in a Turner Syndrome Population. *Pediatrics* Vol. 109 No. 6 June, pp. e93
15. Hansen S, Brixen K & Gravholt (2012) Compromised trabecular microarchitecture and lower finite element estimates of radius and tibia bone strength in adults with Turner syndrome. A cross-sectional study using HR-pQCT. Apr 10. Doi: 10.1002/jbmr.1624
16. Nadeem M, Roche EF (2012) Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 25(9-10):823-33. doi: 10.1515/jpem-2012-0088.



Skolios

<http://images.google.se/imgres>



Kyfos

<http://images.google.se/imgres>



Cubitus valgus

<http://www.cram.com/cards/clinmed-orthopedics-1420317s>



Korta metakarpaler

[http://www.kinder-radiologie.de/vortrag/ws3-5\\_5.jpg](http://www.kinder-radiologie.de/vortrag/ws3-5_5.jpg)



Madelungs deformitet

[http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/orthopedic\\_surgery/1230552-1260002-329.jpg](http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/orthopedic_surgery/1230552-1260002-329.jpg)



## Turners syndrom och hud

Vid TS förekommer en variation av olika hud, hår och nagelmanifestationer. Typiskt vid TS är lågt sittande hårlinje, fr a i nacken. Det anses uppstå pga en jugulär lymfatisk obstruktion, som uppstår embryonalt och som leder till en cystisk hygromförändring. Detta hygrom resorberas före födelsen, men resulterar i pterygia colli (överskottshud) och det låga hårfästet. Pterygia colli eller webbed neck beskrivs på annan plats, liksom de typiska odontologiska problemen vid TS.

Hårväxten kan även avvika på andra sätt. Fläckar av varierande kort och långt hår ses ibland. Asynkront växande huvudhår förekommer, men mer sällan, liksom riklig arm och benbehåring. Hypertrichos av armar och ben kan vara det symptom som för flickan med TS till läkaren. Ibland ses ökad hårväxt i ansiktet medan axillär och pubesbehåring kan vara mer tunt. Axillarbehåringen sträcker ut sig mer längs innersidan av överarmen än högt i axillen och liknar så mer manlig behåring. Acne är snarast ovanligt hos flickor med TS, men de har en normal adrenarche.

Den annorlunda dermatoglyfin (handflate- och fotsulelinjer) som många individer med TS uppvisar anses bero på lymfödem under fosterlivet.

Flickor med TS har en ökad frekvens av benigna pigmenterade nevi. Precis som för bakgrundsbefolkningen ökar incidensen av nevi med ljus hy och ålder. Hos flickor med TS förekommer dessa nevi framförallt i ansiktet, ryggen och extremiteterna. Melanocytiska nevi förekommer i ökad utsträckning och dyker vanligen upp mot slutet av barndomen. Däremot är det ovanligt med stora och dysplastiska nevi och maligna melanom vid TS. Man har snarast sett en minskad frekvens, vilket lett till spekulationer om förekomsten av en protektiv faktor för utveckling av maligna melanom vid TS. Vidare är halonevi, central melanocypigmentering omgiven av en depigmenterad zon, betydligt vanligare hos flickor/kvinnor med TS än hos normalbefolkningen. Individer med TS och ringkromosom är mer benägna att utveckla halonevi. Man diskuterar idag om GH-behandling möjligen påverkar storleken av nevi, men det är fortfarande oklart. Det finns data talandes både för och emot. Samma gäller för östrogenbehandling.

Övriga hudmanifestationer vid TS inkluderar neonatal cutis verticis gyrata (increased skin count ridge), som är djupa ömmande hudfårar i hårbotten och prematurt åldrande av ansiktshuden. Med TS följer en ökad risk för autoimmuna manifestationer som på huden kan visa sig i form av alopecia areata och vitiligo. Huruvida frekvensen av alopeci och vitiligo är ökad jämfört med bakgrundsbefolkningen är dock inte helt säkerställt.

Länge har man ansett att flickor/kvinnor med TS har en ökad risk för keloidbildning, men idag har man ifrågasatt detta. Nu tror man snarare att den "ökade" förekomsten av keloidärr speglar de vanligaste operationslokaliseringarna vid TS, dvs huvud, nacke och övre delen av bålen. Man bör emellertid påpeka förekomsten av keloid-ärr med patienten och hennes föräldrar före en planerad operation.

Naglarna, som kan vara både hyperkonkava och hyperkonvexa och ofta hypoplastiska, ligger djupt och är ofta böjda uppåt vid yttre nagelranden. Tårna är mer drabbade än fingrarna. Nagelanatomin medför ökade problem med ont i fötterna när man har skor på

sig samt en ökad risk för paronykier. Emellertid förbättras ofta nagelproblemen med åldern.

#### Hudmanifestationer vid TS\*

	Uppskattad förekomst
<b>Vanliga symptom</b>	
Kongenitalt ödem	80%
Brett mellan bröstvårtor	80%
Låg bakre hårlinje	80%
Inner canthal fold	70%
Mjuka små uppvända naglar	70%
"Webbed neck"	50%
Pigmenterade naevi	50%
Avvikande palmar/plantarlinjer	40%
Cutis verticis gyrata	30%
<b>Hudstigmata med okänd ökad frekvens</b>	
Alopecia areata	
Café-au-lait fläckar	
Keloidbildning	
Persisterande lymfödem	
Prematurt åldrande av huden	
Psoriasis	
Vitiligo	

\* efter Lowenstein EJ et al

#### Referenser

1. Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, Martinoli S, Calcaterra V, De Silvestri A, Pandolfi R, Borroni G (2004) Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. J Am Acad Dermatol. 2004 Sep;51(3):354-8.
2. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA Turner's syndrome in dermatology . J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):767-76
3. Gibbs P, Brady BM, Gonzalez R, Robinson WA. Nevi and melanoma: lessons from Turner's syndrome. Dermatology. 2001;202(1):1-3
4. Gunther DF & Sybert VP. Kapitel: Lymphatic, tooth and skin manifestations in Turner syndrome. I boken Wellness for Girls and Women with Turner syndrome, ed CH Gravholt och CA Bondy, Novo Nordisk, International Congress Series 1298, pp 68-62



Uppåtvända naglar

<http://emedicine.medscape.com/article/949681-overview>



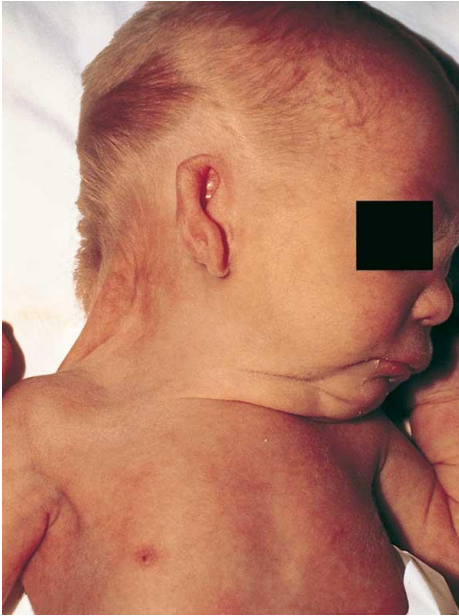
Cutis verticis gyrata

<http://www.indianpediatrics.net/sep2011/sep-747.htm>



Halo nevus

<http://www2.luriechildrens.org/ce/online/article.aspx?articleID=206>



Webbed neck hos en nyfödd flicka

<http://diseasespictures.com/wp-content/uploads/2012/10/Turner-Syndrome-3.jpg>

## Turners syndrom och ”failure-to-thrive”

Det är oftast först i sena barnåren, när tillväxtavplaningen blivit tydlig, som flickor med Turners syndrom (TS) får sin diagnos. Många flickor har dock redan hunnit få andra symptom (v g se övriga avsnitt) som sammanhänger med syndromet, vilket föranlett föräldrarna att söka sjukvården upprepade gånger, men någon förklaring till besvären har inte kunnat ges. Tiden fram till diagnos upplevs av många föräldrar och flickor som svår och stressfylld.

Hos spädbarn och småbarn kan symptomen vara allt från diskreta till omfattande. Uppfödningssproblem är inte helt ovanligt bland flickor med TS. Födelsevikten är ofta något i underkant och en del flickor uppvisar en dålig viktsuppgång, ibland redan från nyföddhetsperioden. Orsaken bakom kan vara ett smalt, till synes högt, gontak, okoordinerade tungrörelser och dåligt utvecklade tuggrörelser. Flickorna uppvisar också en bristande längdtillväxt, som avviker från familjemönstret. Sömnsvårigheter är inte heller ovanligt, liksom frekventa skrikperioder. En del flickor uppvisar en sen grov och/eller finmotorisk utveckling. Sen språkutveckling förekommer också. Studier har visat att föräldrar till flickor med TS många gånger upplever att de inte blir lyssnade på av sjukvården. Deras förmåga att ta hand om sitt barn har även ifrågasatts. Allt detta sammantaget skapar stress och oro hos föräldrarna, något som inte sällan drabbar hela familjen.

Det utdragna förloppet innan diagnos gör processen extra tung. Familjen känner sig utlämnade. När sedan diagnosen väl är ställd upplever många föräldrar och flickor en stor lättnad. Det innebär inte att problemen inte finns kvar. Många flickor fortsätter att ha uppfödningssproblem och sömnsvårigheter. Det är viktigt att rätt resurser som special-BVC, dietist, logoped och vid behov habiliteringens tjänster används för att stödja föräldrarna och förbättra mat- och sovsituationen. Det kan vara en fördel med täta, men små måltider. Ibland kan en sond/gastrostomi behövas, men det är mer ovanligt. Uppfödningssproblematiken liksom skrik- och sovproblematiken tenderar att bli bättre när flickan blir äldre, men inte minst sömnstörningar kan kvarstå högt upp i åldrarna.

Således bör alla flickor med långdragna ”failure-to-thrive” problem utredas avseende TS.

## Referenser

1. KW Kastrup. Kapitlet: ”Turner syndrome in childhood”, i boken Turner – know your body. An information book on Turner syndrome. Ed CH Gravholt 2009, Novo Nordisk
2. Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW & Dunger BD (2006) Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. Arch Dis Child; 91, 513-520
3. Starke M, Albertson Wikland K & Möller A (2003) Parent’s description of development and problems associated with infants with Turner syndrome: A retrospective study. J Paediatr Child Health; 39(4), 293-298

## Fertilitet vid Turners syndrom

Birgit Borgström och Kenny Rodriguez-Wallberg

Detta avsnitt finns även i vuxendelen av vårdprogrammet

Fertilitetsproblem är tillsammans med kortvuxenheten ett kardinalsymptom vid Turners syndrom. Spontana graviditeter förekommer hos 2-5% av kvinnorna. Spontan pubertetsdebut ses hos ca 30 % av flickorna, men hos många stannar utvecklingen upp och de behöver substitueras för att uppnå en komplett utveckling.

Anledningen till infertiliteten är att äggstockarna atrofierar genom att de omogna ägg som finns återbildas, vilket i sin tur hänger ihop med avsaknaden av varierande stor del av den ena X-kromosomen. Den exakta mekanismen för denna process känner vi inte till. Variationen från den ena individen till den andra är stor även inom gruppen med respektive kromosomvariant. Atrofin av äggstockarna hos flickor med monosomi, 45X, kan starta redan innan flickans födelse. Före 10 års ålder kan äggstocken i stort sett helt ha återbildats. Ytterligheten åt det andra hållet, enstaka fall av patienter med karyotyp 45X utan mosaicism som har fått barn, har också rapporterats i litteraturen. Ett exempel är ett fall där en ung patient med karyotyp 45X födde två barn vid 18 respektive 22 års ålder.

### Kan fertiliteten bevaras ?

Det finns 2 svenska publikationer, där Birgit Borgström, verksam på Barnendokrinologen, Karolinska Sjukhuset, Huddinge varit en av initiativtagarna, som visar att äggstocksvävnad med folliklar ibland finns långt upp i tonåren. I en pilotstudie (2002) hade 8 av 10 flickor mellan 1 och 190 folliklar/ mm<sup>3</sup> ovarievävnad. I en större studie (2009) hade 15 av 57 flickor 0,7 – 1200 folliklar/ mm<sup>3</sup>. I studierna togs en biopsi från den ena äggstocken via laparaskopi. Inga flickor uteslöts ur studierna eftersom tanken var att försöka ta reda på förekomsten av folliklar på ett förutsättningslöst sätt. I sammanställningen gjordes statistiska beräkningar utifrån resultatet och man kunde då urskilja vissa kriterier som hade samband med förekomst av folliklar:

Ålder: 13-17 år och endera av följande:

1. Flickor med helkromosoms-mosaik (45X/46XX/47XXX)
2. Flickor med spontan pubertetsstart oberoende av kromosomvariant
3. Flickor med normalt FSH och/eller AMH med eller utan spontan pubertetsdebut oberoende av kromosomvariant

Om dessa kriterier hade använts på de 57 flickorna i studien från 2009 så hade 19 av dessa flickor kvalificerat sig för biopsi. Elva av dem hade folliklar kvar, de 8 övriga hade inga synliga folliklar. De 15 yngsta flickorna hade fått vänta tills efter 13 års ålder och hade med stor sannolikhet haft folliklar kvar även då. Två flickor med folliklar hade missats. För ytterligare detaljer hänvisas till publikationen.

## Skall alla flickor som uppfyller kriterierna remitteras för biopsi ?

Denna verksamhet befinner sig ännu så länge i gränlandet mellan klinik och forskning. Det är mycket viktigt att understryka metodens begränsningar för familjerna så att det inte väcks orealistiska förväntningar för framtiden.

Det faktum att folliklar hittas innebär långt ifrån någon garanti för framtida barn. Det är en lång väg kvar innan provrörsbefruktning med folliklar från en kryopreserverad ovarialbiopsi blir rutin. Idag (september 2012) har det fötts 18 barn i hela världen efter retransplantation av ovarievävnad som varit frusen och ingen av de kvinnor som fött barn hade Turners syndrom. Det är också viktigt att klargöra för familjerna att det antal folliklar som hittades i vår studie fanns i den lilla biten som användes för mikroskopi. Just dessa folliklar går inte att använda, de förstörs av snittning och färgning. Follikeltätheten varierar mycket i olika delar ovariet.

Om en familj, där flickan uppfyller kriterierna, önskar att remiss för biopsi skall skickas sänds remissen till Fertilitetsenheten, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm. Laparoskopisk operation för biopsi planeras, med 1-3 månaders väntetid. Om patienten kommer från ett annat landsting kan informationen till familjen ges på Endokrinmottagningen på Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Huddinge (B Borgström) eller på Fertilitetsenheten (K Rodriguez-Wallberg). I vissa fall så försöker vi samplanera. För utomlänspatienter krävs specialistvårdremiss.

Några flickor med Turner syndrom som fått en spontan debut av menstruationer och som har genomfört ovarie biopsi i fertilitetsbevarande syfte på Karolinska i ung ålder, har kommit tillbaka senare i övre tonåren för att genomgå hormonell stimulering för att frysa mogna äggceller med denna teknik. Turner patienter med kvarstående ovariefunktion i ung vuxen ålder kan också erbjudas dessa möjligheter inom det kliniska programmet för fertilitetsbevarande åtgärder som har etablerats på Karolinska Huddinge och som nu etableras på fler IVF- enheter vid Universitetskliniker i Sverige. Ultraljudsinstrumenten som används för undersökning och även för själva äggplockning idag är så små och smala att unga flickor kan spara ägg med denna metod även före sexuell debut, vilket har rapporterats i litteraturen. Ingreppet föregås av dels hormonbehandling dels kontroll med ultraljud att utveckling av folliklar med ägg skett. Detta innebär att flickan måste acceptera att ligga i en gynstol och bli undersökt med ultraljud via slidan.

Sedan 2003 är äggdonation tillåten i Sverige och även kvinnor med Turners syndrom har framgångsrikt genomgått graviditeter med donerade ägg sedan dess och har också fått barn. Graviditetsutfallet är lika bra som för andra patientgrupper som genomgår äggdonation, ref 3

Hjärtstatus skall undersökas med magnetresonanstomografi (MR) innan fertilitetsbehandlingen kan erbjudas. Enligt internationella rekommendationer, skall en signifikant avvikelse såsom bicuspida klaffar eller coarctatio aortae betraktas som kontraindikation till behandling med äggdonation, se referens 4, nedan. Graviditeterna följs mycket noggrant eftersom det är en stor påfrestning på hjärta och kärl att genomgå både graviditet och förlossning. Risken för aortaaneurysm är ökad vid Turner även om flickan

inte har haft coarctatio. Upprepade hjärtkontroller är obligatoriskt. Det är önskevärt att genomföra nya hjärtkontroller med MR inför eventuella nya ytterliggare försök till graviditet.

Möjligheten att adoptera barn känner de flesta familjer till. En diskussion kring detta sätt att få barn kan ibland vara på sin plats och kanske hjälpa familjen att se fler möjligheter.

## Referenser

1. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. Hreinsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, Simberg N, Mikkola M, Dunkel L, Hovatta O. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3618-3623.
2. Fertility preservation in girls with Turner syndrome – prognostic signs of the presence of ovarian follicles. Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, Fridström M, Hovatta O. *J Clin Endocrinol Metab* 2009:
3. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. Foudila T, Söderström- Anttila V, Hovatta O. *Hum Reprod*1999;14: 532-5
4. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):282-4.
5. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):753.e15-9.



## Psykosociala aspekter

Se vårdprogram för vuxna

### Överföring till vuxenklirik

Byte av klinik från barn till vuxen för fortsatta hälsostödjande åtgärder bör aktualiseras och finnas med i diskussionen lång tid innan det blir aktuellt. Flickan själv behöver få klart för sig syftet med kontrollerna och stödjäs i att själv ta ansvar för sin hälsa. Internationellt har man vid uppföljningsstudier funnit att många unga vuxna 'tappas bort/försvinner' från hälsokontroller i anslutning till överföringsperioden. Ju kunnigare den unga kvinnan är kring (sina) hälsoaspekter vid TS, desto bättre torde kontrollerna vid vuxenklirik bli.

På de flesta orter i Sverige har en speciellt kunnig gynekolog huvudansvaret för kvinnor med TS. Innan remiss till vuxenklirik skickas rekommenderas diskussion med flickan själv och hennes föräldrar samt äldre barnendokrinkollegor och vuxenkollegor.

Engagemang, intresse och goda kunskaper är sannolikt avgörande för hur våra unga kvinnor med TS klarar sig i livet. Unga kvinnor med symptom från flera organsystem kan behöva remitteras till flera vuxenläkare t ex hjärtläkare, gynekolog och endokrinolog.

För vidare information v g se vårdprogrammet för vuxna kvinnor med Turners syndrom.

## Utredning vid diagnos

Diagnosen ställs med kromosomanalys. Förhöjt FSH inger misstanke om Turners syndrom, men räcker inte för att ställa diagnos. Observera att ett normalt FSH inte utesluter Turners syndrom.

### Alla åldrar

Undersökningar inom 1-12 månader beroende på symptom

Hjärtbedömning av erfaren barnkardiolog.

Blodtryck

Ultraljud njurar

Tillväxtbedömning, alla mätdata samlas in.

Hörselundersökning

Överväg även

Bedömning av tänder och bett

Scoliosbedömning hos ortoped.

Ögonläkarbedömning

Behov av psykolog och/eller kuratorskontakt.

Stödåtgärder i skolan.

#### Blodprover

TSH, fT4 samt vid förhöjt TSH även TPO-ak.

FSH, LH, östradiol (till spec.lab), ev AMH

IGF-I

Transglutaminas-ak (och HLA-typning för att bedöma celiaki-risk. Celiaki är starkt associerad med HLA-antigenerna DQ2 och DQ8 (*DQB1\*02 / DQB1\*0302*).)

Leverprover, om patologiska kontrollera blodlipider.

#### Inför GH behandling även

F-glukos, F-insulin, HbA1c.

Blodstatus

#### **Dessutom vid specifika åldrar**

##### Spädbarn

Prenatalt ställd diagnos skall bekräftas med ny kromosomdiagnostik efter födelsen.

##### Efter 1 års ålder

SHBG, FSH, LH, östradiol med känslig metod.

Calcium, fosfat, PTH, 25-OH vitamin D.

## **Årlig kontroll**

Hjärtkontroll sker enligt separat program

### **Åren före GH behandling**

Kontroll av längdtillväxt och viktutveckling samt rygg.

Blodtrycksmätning

Information och planering av ev. GH behandling.

Blodprover

TSH, fT4 samt vid förhöjt TSH även TPO-ak.

IGF-I

Transglutaminas-ak med 2-5 års intervall samt före start av GH-behandling om risk-HLA eller okänd HLA-typ.

Leverprover med 2-5 års intervall och blodlipider vid patologiska leverprover.

Calcium, fosfat, PTH, 25-OH vitamin D, före start av GH-behandling.

### **Under GH behandling**

Kontroll av längdtillväxt och viktutveckling samt rygg två gånger per år.

Blodtrycksmätning

Blodprover

TSH, fT4 samt vid förhöjt TSH även TPO-ak.

IGF-I

F-Glukos och F-insulin samt HbA1c årligen.

FSH, LH, SHBG, östradiol från ca 8åå (ev AMH)

Transglutaminas-ak med 2-5 års intervall om risk-HLA eller okänd HLA-typ.

Leverprover med 2-5 års intervall och blodlipider vid patologiska leverprover.

Calcium, fosfat, PTH, 25-OH vitamin D, före start av östrogensubstitution

### **Under GH behandling och pubertet**

Kontroll av längdtillväxt, vikt- och pubertetsutveckling samt rygg två gånger per år.

Blodtrycksmätning

Blodprover

LH, FSH, östradiol med känslig metod, SHBG.

TSH, fT4 samt vid förhöjt TSH även TPO-ak.

IGF-I

AMH inför pubertetsinduktion eller i tidig spontan pubertet. Snarast vid sen diagnos.

Transglutaminas-ak med 2-5 års intervall om risk-HLA eller okänd HLA-typ.

Leverprover före start östrogenbehandling och sedan årligen - blodlipider vid patologiska leverprover.

F-Glukos och F-insulin samt HbA1c.

Calcium, fosfat, PTH, 25-OH vitamin D, före start av östrogen behandling.

### **Efter avslutad GH behandling, vid fullbordad pubertet och inför överföring till vuxenklirik**

Viktmätning

Blodtrycksmätning

DEXA-mätning vid ett tillfälle

Blodprover

LH, FSH, östradiol med känslig metod, SHBG.

TSH, fT4 samt vid förhöjt TSH även TPO-ak.

IGF-I (efter avslutad GH-behandling).

Transglutaminas-ak med 2-5 års intervall om risk-HLA eller okänd HLA-typ.

Leverprover

Blodlipider, tidigare om patologiska leverprover.

F-Glukos och F-insulin samt HbA1c (vartannat år).

Vid samtidig fetma/övervikt överväg peroral glukosbelastning.

Calcium, fosfat, PTH, 25-OH vitamin D vart annat år.