

Vårdprogram
vid
Turners syndrom
2012

Svenska Turnerakademin

Innehåll:

Förord.....	3
Introduktion	4
Genetik	6
Barn	9
Vuxna	17
Fertilitet vid Turners syndrom	24
Psykosociala aspekter	28
Odontologi	34
Öron-näsa-hals. Tal och hörsel.....	37
Turnercentra i Sverige	41

Förord

Vårdprogrammet vid Turners syndrom har utarbetats av en grupp läkare och andra intresserade experter representerande alla de medicinska fakulteterna i Sverige. Gruppen, som kommit att kalla sig "Turnerakademin", har följande medlemmar:

Från Stockholm: Anna Andlin-Sobocki, Ingrid B Bergström, Elisabeth Blenow, Birgit Borgström, Kerstin Fugl-Meyer, Marie Hofling, Malou Hultcrantz, Maria Lindström, Sabine Naessén, Martin Ritzén, Kenny Rodriguez Wallberg, Lisskulla Sylvén, Eva Örtqvist.

Från Göteborg: Kerstin Albertsson-Wikland, Carina Ankarberg-Lindgren, Marie-Louise Barrenäs, Inger Bryman, Eva Furenes, Anna Hagman, Ken Hansen, Charles Hanson, Per Olof Janson, Heidrun Kjellberg, Kerstin Landin-Wilhelmsen (redaktör), Ted Lundgren, Anders Möller, Ann-Christine Ohlsson, Annika Reims, Sara Rizell, Mikaela Starke, Ulla-Britt Wennerholm, Otto Westphal, Ulla Wide Boman.

Från Malmö/Lund: Kerstin Berntorp, Maria Elfving, Jan Grenner, Ulf Kristoffersson, Katarina Link, Zahra Sabeti-Rad, Martin Stagmo, Johan Svensson, Peter White.

Från Uppsala: Carina Frykholm, Maria Halldin Stenlid, Carina Hirvelä, Elisabeth Hultcrantz, Anders Karlsson, Alkistis Skalkidou, Cecilia Soussi Zander.

Från Umeå: Eva Holmberg, Eva Innala, Cecilia Mattsson, Petra Sehlin, Christina Stecksén-Blicks, Maria Winroth, Berit Öhman-Kriström.

Från Linköping: Peter Bang, Mats Bågesund, Susanne Damm, Karel Duchon Munoz, Bertil Ekman, Cecilia Gunnarsson, Elizabeth Nedstrand, Jeanette Wahlberg.

Från Karlstad: André Bachtiar, Per-Olof Lübeck.

Från Trollhättan: Anne Ekeryd Andalen

De som slutligen ansvarar för utformningen av dokumentet är nämnda i inledningen av varje avsnitt

Introduktion

Turners syndrom (TS) är ett tillstånd som orsakas av en kromosomavvikelse. Incidensen anges till ca 1/2500 födda flickor vilket gör att många personer i samhället kommer i kontakt med denna patientgrupp. Vår kunskap och vår möjlighet till medicinsk hjälp har tidigare varit begränsade men utvecklingen har gått fort under senare år och det har därför blivit angeläget att presentera var vi står idag. Möjligheterna till detta gavs då Socialstyrelsen ställde medel till förfogande för inventering och strukturering av vårdbehovet 1993 som mynnade ut i ett vårdprogram år 2000. Nödvändigheten av ett multidisciplinärt arbete var uppenbar och gruppen som sammanställt detta förslag består således av genetiker, barnendokrinologer, gynekologer, vuxenendokrinologer, otologer, odontologer, logopedier och psykologer för att försöka ge det optimala, medicinska och psykologiska stödet till Turnerpatienten och hennes familj. I vårdprogrammet beaktas många av de problem som kan möta en flicka/kvinna med Turners syndrom att beaktas. Detta har gjorts för att den medicinska personalen som möter en Turnerpatient skall kunna ge en så fullständig information och behandling som möjligt. Det är också viktigt att påpeka att ingen med Turners syndrom har alla de diskuterade problemen. Såväl antal som graden av dessa varierar mycket från person till person.

Den genetiska diagnostiken har förbättrats bl a genom fluorescens in situ hybridisering (FISH)-teknik. Kliniska symtom som tidigare inte uppmärksammats (t ex uttalade uppfödningssvårigheter) har dels givit möjlighet till tidig diagnostik, dels underlättat för familjerna att förstå problemen.

Tillväxthormonbehandling ger möjlighet för Turnerflickan att få en mer acceptabel vuxenlängd och att erhålla substitution av könshormoner för att minimera avvikelser från jämnåriga kamrater såväl avseende längd som pubertetsmognad. Huvudansvarig under uppväxtåren är barnendokrinologen som är väl insatt i vanliga komplikationer, exempelvis hypothyreos och celiaki. Mångårig behandling med exogena könshormoner liksom den snabba utvecklingen av in vitro fertilisering och äggdonation erfordrar god kunskap hos den gynekolog som kommer att bli patientansvarig läkare efter uppväxtåren. Detta gäller särskilt om hjärt-kärlförändringar föreligger. Endokrina problem förekommer ofta (bl a hypothyreos) varför vuxenmedicinsk-endokrinologisk kontakt är önskvärd. För en del uppstår också kardiologiska problem. En ökad förekomst av besvärliga otiter i barnåren och risken för neurogen hörselnedsättning gör att kunskap om Turners syndrom är viktig för otologer. Hög, smal gom och bettavvikelse är vanliga och specialtandvård är därför ofta

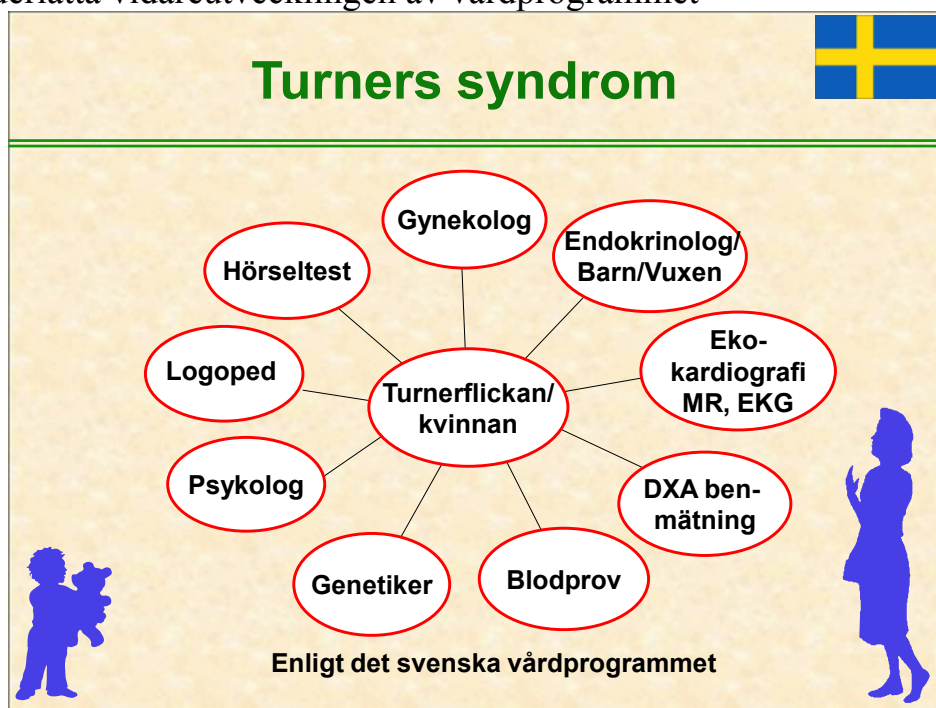
nödvändig för TS-flickor.

Beskedet om diagnosen Turners syndrom till föräldrarna och så småningom till flickorna leder till en mängd funderingar och ofta oro inför framtiden. Det psykosociala omhändertagandet av hela familjen är därför av stor betydelse. God kunskap om de psykologiska problem som kan förväntas, underlättar också skolarbetet, kamratkontakten och steget upp till vuxenvärlden.

I detta vårdprogram har dessa frågor belysts på ett sådant sätt, att de skall ge möjligheter till ett medicinskt och psykologiskt korrekt omhändertagande byggt på dagens kunskap. Vårdprogrammet skall ge ansvariga läkare dels en ökad baskunskap för att möjliggöra detta, dels uppgifter om var ytterligare sakkunskap kan inhämtas. Delar av vårdprogrammet kommer att ha aktualitet många år framåt, men hela vårdprogrammet kommer att revideras kontinuerligt, när ny kunskap och nya terapimöjligheter utvecklas för att ge personer med diagnosen Turners syndrom optimala möjligheter.

Detta vårdprogram har kunnat genomföras, då flickor och kvinnor med Turners syndrom beretts möjligheter att årligen komma till de kunskapscentra med tvärdisciplinära vårdteam som skapats vid landets universitetssjukhus. Det är viktigt för dessa barn och kvinnor att även fortsättningsvis beredas möjlighet att regelbundet få komma till ett Turnercentrum. Därigenom kan man:

- samla kunskap på ett strukturerat sätt och
- underlätta vidareutvecklingen av vårdprogrammet



Genetik

Avsnittet är utarbetat av: Elisabeth Blennow (Stockholm), Charles Hanson (Göteborg), Eva Holmberg (Umeå), Ulf Kristoffersson (Lund) och Cecilia Soussi Zander (Uppsala).

Turnersyndromet definieras som en kombination av karakteristiska symtom orsakade av en fullständig eller partiell avsaknad av ena X-kromosomen (monosomi X). Drygt hälften av patienterna har en fullständig avsaknad av en X-kromosom, medan omkring 20 procent har en normal X-kromosom tillsammans med en strukturellt förändrad X-kromosom. Den strukturella förändringen kan t ex vara en förlust av en del av X-kromosomen (deletion), vanligen av den korta armen, eller en sk iso-kromosom, dvs förlust av den korta armen och en duplikation av den långa armen av den ena X-kromosomen. Man har till viss del kunnat korrelera de kliniska fynden med förlust av olika delar av X-kromosomen enligt bilden nedan¹. Det har också visat sig att förändringar i den sk SHOX-genen i den pseudo-autosomal regionen kan ge upphov till kortvuxenhet².

Det uppskattas att ca 20 procent av patienterna har en mosaicism (en blandning av normala celler och celler med endast en X-kromosom, 46,XX/45,X, eller en strukturellt förändrad X-kromosom). Senare rön tyder på att andelen patienter med mosaicism är större än man tidigare trott³.

		Critical Region	TS Phenotype	Responsible Genes	
22.33		Xp22.33	short stature	SHOX	
22.32			neurocognitive deficits	?	
22.32					
22.2			short stature, ovarian failure?	ZFX	
22.13					
22.12					
22.11					
21.3		Xp11.2- p22.1	thyroid autoimmunity	?	
21.2			high arched palate		
21.1			ovarian failure		
11.4	Xp11.2- p11.4	ovarian failure			
11.3		ovarian failure			
		short stature			
11.23					
11.22					
11.21					
11.1					

Även strukturella förändringar av Y-kromosomen, liksom mosaicism där en cellinje med manlig kromosomuppsättning ingår, kan förekomma hos patienter med Turnersyndromet. Dessa patienter har en potentiellt ökad risk att utveckla gonadoblastom och man bör därför överväga profylaktisk gonadektomi⁴.

Vid klinisk misstanke om Turnersyndromet tas prov för kromosomanalys, vanligen ett blodprov i heparinrör för odling av lymfocyter. Bedömning (karyotypering) av minst 25 celler (metafaser) krävs för att utesluta mosaicism >10 procent⁵. Om klinisk misstanke kvarstår trots normal karyotyp enligt ovan, kan kromosomanalys av annan vävnad, lämpligen hud, utföras. Instruktioner för hudbiopsi går att erhålla från närmaste kliniskt genetiska avdelning.

Vid fynd av monosomi X samtidigt med en markörkromosom (strukturellt förändrad kromosom av okänt ursprung) och Turnerstigmata bör markörkromosomens ursprung utredas, eftersom profylaktisk gonadektomi vid fynd av Y-material kan övervägas^{4,6}. Består markörkromosomen av X-material, bör eventuell frånvaro av genen för X-inaktiveringscentrum undersökas, eftersom avsaknad av detta anlag påverkar barnets framtida utveckling⁷.

Incidensen av Turnersyndromet är omkring 1/2500 av levande födda flickor, men man vet att 1-2/100 graviditeter startar med avsaknad av en X-kromosom, vilket innebär att mer än 98 procent av alla graviditeter med monosomi X hos fostret leder till missfall. Hög ålder och kortvuxenhet hos den gravida kvinnan ökar risken för monosomi X⁸. Vissa fynd vid ultraljudsundersökning har visat sig medföra en ökad risk för Turnersyndromet, t ex foster med hydrops som ej beror på blodgruppsinkompatibilitet och foster med nackhygrom. Föräldrarna kan då erbjudas kromosomanalys av fostret, vanligen via korionvillibiopsi eller fostervattenprov. Monosomi X upptäcks också ibland då fosteranalys utförts av andra orsaker utan att det finns några prenatala stigmata. De läkare och genetiska vägledare som är ansvariga för informationen till de blivande föräldrarna måste ha mycket god och aktuell kunskap om vad Turnersyndromet innebär och vara väl förtrogna med nya framsteg vad gäller behandling.

Referenser

1. Thurman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: A hypothesis. Hum Genet 1990; 85:175-83.
2. Rao E, Weiss B, Fukami M et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short

stature and Turner syndrome. *Nature Genetics* 1997; 16:54-63.

3. Hanson L, Bryman I, Janson PO, Jakobsen AM, Hanson C. Fluorescence in situ hybridisation analysis and ovarian histology of women with Turner syndrome presenting with Y-chromosomal material: a study of oral epithelial cells, lymphocytes and ovarian tissue. *Hereditas* 2002; 137: 1-6.

4. Sultana R, Meyerson D, Distèche CM. In situ hybridization analysis of the Y chromosome in gonadoblastoma. *Genes Chromosom Cancer* 1995; 13:257-62.

5. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: Tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977; 29:94-7.

6. Hanson L, Bryman I, Albertsson-Wikland K, Barrenäs M-L, Janson PO, Hanson C. Mosaicism in Turner Syndrome: An extended genetic analysis of 53 women with Turner syndrome. *Hereditas* 2001; 134: 153-9.

7. Wolff DJ, Brown CJ, Schwartz S, Duncan AMV, Surti U, Willard HF. Small marker X chromosomes lack the X inactivation center: Implications for karyotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1994; 55:87-95.

8. Hagman A, Bryman I, Wennerholm U-B, Källen K, Barrenäs M-L, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C. Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod* 2010; 25:1553-60.

Barn

Avsnittet är utarbetat av: Birgit Borgström (Stockholm), Kerstin Albertsson-Wikland, Carina Ankarberg-Lindgren, Annika Reims, Otto Westphal (Göteborg), Maria Elfving, Johan Svensson (Malmö), Maria Halldin Stenlid (Uppsala), Maria Winroth, Berit Öman-Kriström (Umeå), Karen Duchen Munoz (Linköping), André Bachtiar, Per-Olof Lübeck (Karlstad).

De symtom, som kan utgöra indikation för att utföra bestämning av karyotypen, varierar med olika åldersstadier.

I *spädbarnsperioden* är det ett eller flera av följande symtom, ofta i förening med låg födelsevikt och/eller kort kroppslängd för graviditetslängden: hand- och fottryggsödem, halsveck och vänstersidiga hjärtfel såsom koarktatio aortae eller hypoplastiskt vänsterhjärta. Uppfödningssvårigheter förekommer ofta.

Under *småbarnsåren*: oförklarad kortvuxenhet, och recidiverande otiter. Vid undersökning förekommer ofta cubitus valgus, kort 4:e metakarpalben, högt och spetsigt gomtak. Vissa flickor har ett karakteristiskt ansiktsuttryck, emellanåt innefattande ptos och epikantusveck.

Under *adolescensen*: i tillägg till övriga symtom en utebliven eller uppstannande pubertetsutveckling, primär eller sekundär amenorré med förhöjd FSH-nivå.

Initial information

Denna information utgör en synnerligen viktig del av behandlingen, inte minst med hänsyn till dess komponenter av omsorg och omvårdnad. En god initial information förutsätter kunskap och mångårig erfarenhet av behandling av flera flickor med Turners syndrom. En kunskap och erfarenhet som finns hos regionansvarig läkare.

Uppföljande information och psykologiskt stöd

Den initiala informationen behöver sedan följas upp med regelbundna återbesök på klinik med tillgång till ett Turnerteam för att följa upp och/eller tidigt uppmärksammade medicinska tillstånd som hör till syndromet. Vid diagnos bör medicinsk utredning, anatomisk och biokemisk kartläggning genomföras inför planering av fortsatt handläggning och kontroll. Flickan och föräldrarna har därvid också möjlighet att successivt ta upp angelägna frågor. Dessa är delvis

åldersrelaterade. I Turnerteamet ingår psykolog/kurator med specifika kunskaper om de psykosociala svårigheter som kan föreligga vid Turners syndrom. På regionnivå upparbetas speciell kompetens i detta avseende, bl a via en pågående nationell kartlägningsstudie.

Primär utredning och uppföljande undersökningar

1. Laboratorieprover. Om diagnosen satts i nyföddhetsperioden behöver (under förutsättning att den kliniska bilden ej ger misstanke på specifik avvikelse) någon ytterligare provtagning ej ske förrän i 2-3-årsåldern. Då kontrolleras: Thyreoidea med initialt: TSH, fritt T4 och TPO-antikroppar. Eftersom risken att utveckla underfunktion av sköldkörteln (autoimmun thyroidit) uppgår till 10-30%, skall TSH och fritt T4 följas årligen så att substitutionsbehandling genast kan påbörjas vid behov. Detta är inte minst viktigt under uppväxtåren, eftersom adekvat produktion av sköldkörtelhormon är nödvändig för att normal tillväxt skall kunna ske. Gonader: Vid gonadinsufficiens ses en successiv stegring av FSH från ca 8-9 års ålder. Provtagning före denna ålder är vanskelig att bedöma. Metabolism: Före insättande av tillväxtstimulerande medel kontrolleras IGF-1 och eventuellt IGFBP-3, fastevärden för glukos och insulin samt HbA_{1c}, och följs därefter årligen. Övriga prover: Endomysieantikroppar, Hb, ASAT, ALAT, γ -GT, ALP, kreatinin. Dessa prover tas initialt och upprepas vid behov, eventuellt årligen. Man bör vara särskilt observant med avseende på den ökade frekvensen av hepatopati, celiaki, inflammatoriska tarmsjukdomar respektive blödningar från hämangiom i tarmen.

2. Hjärtutredning. Beroende på lokala förutsättningar sker ultraljuds-eller magnetkameraundersökning på centrallasarett eller på regionklinik. Vid påvisad avvikelse görs fortsatt utredning via barnkardiolog, helst vid Grown Up Congenital Heart disease (GUCH) mottagning. Studier baserade på ultraljudsundersökningar har påvisat en högfrekvent förekomst av bikuspida aortaklaffar (40-50%) och ofta förekommer denna anomali tillsammans med koarktatio aortae. Under senare år har ett antal fall av dissekerande aortaaneurysm rapporterats. I några av dessa fall har tecken på cystisk medianekros i aortaväggen förelegat. Riskfaktorer för dissekerande aortaaneurysm inkluderar tidigare koarktatio, bikuspida aortaklaffar, blodtrycksförhöjning och monosomi karyotyp 45,X, men dissektion kan uppstå även utan dessa faktorer. Vid hjärtklaffsanomali bör profylaktisk antibiotikabehandling övervägas vid tandextraktion eller liknande ingrepp för att förhindra uppkomst av subakut bakteriell endokardit.

3. Njurutredning. Ultraljud görs vid diagnos. Vid behov görs en kompletterande utredning, som utförs på centrallasarett. Håstskonjure och avflödes hinder förekommer i ökad frekvens.

4. Blodtryckskontroll. Blodtrycksförhöjning, fränsett den som orsakas av koarktatio aortae, förekommer i lätt ökad frekvens (6%). Njurartärstenos förekommer, men orsaken till blodtrycksförhöjningen förblir ofta okänd. Blodtrycket följs årligen. Behandlingen anpassas till eventuell påvisad bakomliggande orsak. Saluretika bör undvikas med tanke på dess negativa effekt på insulinkänsligheten.

5. Öron, hörsel: Under barnåren är ca 75% av flickorna öronbarn, dvs har återkommande purulenta eller sekretoriska öroninflammationer samt temporär hörselnedsättning (ledningsfel) pga mellanöronsekret. Det är viktigt att en kontinuerlig kontakt upprätthålls med öronläkare, samt att rörbehandling övervägs tidigt om mellanöroninfektionen inte läker ut eller hörseln påverkas. Den sensorineurala hörselfunktion är ofta normal eller lätt nedsatt hos flickor med TS, men behov av hörhjälpmiddel kan uppstå. En initial utredning görs av Turnerteamets öronspecialist som innefattar anamnes, klinisk undersökning, öronmikroskopi, ben- och luftaudiogram samt tympanometri.

6. Ögon. Ögonkonsult kontaktas vid behov med hänsyn till myopi, ptos, strabism och epikantusveck.

7. Skelett. Benmineralmätning, DXA-scan, totalkropp (totalskelett, kroppsfett, lean body mass) samt L2-L4 och collum femoris, görs före respektive vid avslutande av tillväxtbefrämjande behandling och före och efter 2 års pubertetsinducerande behandling med östrogen. Det är viktigt att samma utrustning används vid varje undersökningstillfälle. Man bör vara observant med hänsyn till skoliosutveckling och eventuella ledproblem.

8. Hud. Naevi förekommer ofta rikligt men har liten malignitetsrisk. Vitiligo och alopeci förekommer. Stor risk föreligger även för keloidbildning vid all kirurgi.

9. Plastikkirurgi. Man bör ta ställning till eventuell operativ åtgärd vid halsveck. Operationen utförs på regionklinik av plastikkirurg med speciell kompetens och kännedom om Turners syndrom. Observera benägenhet för keloidbildning.

10. Tand-käkproblem. Tanderuptionsavvikelser, avvikelser i tänder kron/rotmorfologi och bettavvikelser är vanligt förekommande hos flickor med Turners syndrom. Undersökning av tandläkare (om möjligt specialist i ortodonti- eller pedodonti) är motiverad vid 7-9 års ålder för fastställande av eventuella tand- eller bettavvikelser och för planering av eventuell bettkorrigerande behandling, liksom inför eventuell behandling med tillväxthormon.

11. Gonadkirurgi. Om kromosomundersökningen visar förekomst av Y-kromosom eller Y-fragment hos nyfött barn, skall med anledning av risken för utveckling av gonadoblastom, streakgonaderna extirperas i 2-3-årsåldern. Om förekomsten upptäcks senare i livet, skall extirpation göras snarast. Uterus skall lämnas kvar för eventuell framtida äggdonation.

12. Kortvuxenhet. Under de senaste åren har normativa tillväxtkurvor tagits fram, som visar hur tillväxten sker hos obehandlade flickor med Turners syndrom. Man har funnit att flickor med Turners syndrom normalt fortsätter att följa sin tillväxtkanal (Turnerspecifik tillväxtkurva), vilket möjliggör prognostisering av slutlängden utifrån flickans aktuella standard deviation score (SDS). Redan under fosterstadiet ses en minskad tillväxt som resulterar i en födelse längd som i medeltal är 2,8 cm under genomsnittet. Från 2-3 årsåldern inträffar sedan en minskande tillväxthastighet, som leder till att längden vid 10 års ålder är i genomsnitt 15 cm och vid 12 års ålder 21 cm kortare än normalt. På grund av utebliven pubertetsutveckling saknas pubertetsspurten. Till följd av fördröjd slutning av tillväxtzonerna fortsätter en långsam tillväxt som avslutas först efter 20-årsåldern. Slutlängden är i medeltal 146-147 cm, vilket innebär en slutlängd som är ca 20 cm kortare än normalt. Det finns ett positivt samband mellan föräldrarnas längd och flickans slutlängd på motsvarande sätt som gäller barn i allmänhet.

Orsaken till tillväxthämningen är ej fullständigt klarlagd men sannolikt är det flera faktorer som samverkar till denna. Tillväxthämningen beror dels på en inneboende störning i själva ben/broskvävnaden på basen av bristande X-kromosomalt material, och dels på störningar i bildningen av tillväxthormon (GH), androgener och östrogen. Vidare tyder kliniska och experimentella studier på en perifer resistens för GH/IGF-1.

Behandling med tillväxtbefrämjande medel syftar **både** till att normalisera tillväxten under uppväxtåren **och** till att nå en förbättrad slutlängd. Tidpunkten för behandlingsstarten individualiseras och bör bedömas av erfaren läkare i samråd med föräldrarna. Som underlag för föräldrarnas och läkarens bedömning används dels normaltillväxtkurvan dels den Turnerspecifika tillväxtkurvan, som

således visar den spontana tillväxtprognosen. Start av tillväxthormonbehandling övervägs när flickans längd tydligt börjar avvika från längden hos kamraterna i motsvarande ålder, vilket motsvarar en längd vid ungefär minus 1,5-2 SD på den normala tillväxtkurvan. Diskussioner förs med familjen om vad som talar för respektive emot aktuell start av behandling med tillväxtbefrämjande medel med beaktande av den aktuella helhetssituationen. Med hjälp av den Turnerspecifika tillväxtkurvan och uppgifterna om flickans mållängd (target height) får man en uppfattning om möjlig slutlängd med behandling. Sammanställning av slutlängdsresultat från studier i Sverige och andra länder tyder på att vinsten i slutlängd med adekvat behandling kan förväntas till i genomsnitt 8-9 cm. Huvudparten av flickorna når med behandling en slutlängd som överstiger 150 cm. Studierna har också visat att det finns ett statistiskt samband mellan vinsten i slutlängd och differensen mellan SDS för mållängden (target height SDS) och SDS för den spontana projekterade slutlängden. Ju större differensen är, ju större tenderar vinsten att bli av behandlingen med tillväxtbefrämjande medel. Detta får vägas in vid beräkningen av möjlig vinst i slutlängd av behandlingen i det enskilda fallet. För att optimera den tillväxtbefrämjande behandlingen pågår fortsatta studier för att utvärdera lämplig ålder för start av tillväxthormonbehandling och optimal tillväxthormondos (respektive tidpunkt för och sätt att inducera pubertet med östrogen, se nedan). Nyttillkomna patienter med Turners syndrom bör därför även fortsättningsvis erbjudas att delta i pågående multicenterstudier.

Tillväxthormonutredning med hjälp av t ex provokationstester behöver genomföras endast om flickans tillväxtmönster avviker från det förväntade enligt den Turnerspecifika tillväxtkurvan. Beträffande **provtagning** före och under behandling, se under punkt 1. och 7.

Tillväxthormon ges i pågående studier i doserna 0,10 respektive 0,20 IE/kg/dag subcutant. Från 9-11-årsåldern kan tillägg ges med oxandrolone i dosen 0,05 mg/kg/dag peroralt. Tillväxthormon och oxandrolone har i detta tillväxtskede en additiv effekt på längdtillväxten. Aktuella erfarenheter visar att östrogentillägg i form av etinylöstradiol ej förbättrar tillväxten ytterligare utan leder till en snabbare deceleration av tillväxthastigheten och minskad vinst i slutlängd. Låga doser av transdermalt östradiol har däremot inte visat någon negativ effekt på längdtillväxt. När pubertetsinduktion startas utsätts oxandrolone (på grund av dess s-SHBG-sänkande effekt), se nedan. Behandlingen med tillväxthormon fortgår tills flickan nått en tillfredsställande längd eller tills tillväxthastigheten minskat till 1 cm/år. Uppföljningen av patienten sker inom ramen för ett nationellt register för tillväxthormonbehandling.

13. Pubertet. Målsättningen med pubertetsinduktionen är att för det första ge flickan med Turners syndrom en pubertetsutveckling, somatisk-psykologisk, som motsvarar hennes kamraters och hennes individuella psykosociala mognad, för det andra möjliggöra uppbyggnad av normal benmassa och för det tredje samtidigt tillvarata optimal tillväxtpotential. Följande kunskaper utgör bakgrunden till nuvarande rekommendationer angående lämplig tidpunkt för pubertetsinduktion.

Beträffande den psykologiska och kognitiva utvecklingen finns hittills endast begränsad information om kritisk tidpunkt för start av östrogenbehandling. En aktuell studie tyder dock på positiva effekter på den psykologiska utvecklingen med en start av pubertetsinduktionen i 12-årsåldern. Vad gäller benmassan har aktuella studier visat att flickor med Turners syndrom, som behandlas med tillväxthormon, har normal benmassa. Denna aspekt behöver därför ej vägas in vid ett ställningstagande till tidpunkt för pubertetsinduktionen.

Tidpunkten för starten av pubertetsinduktion får därför, mot bakgrund av ovanstående överväganden, **individualiseras** och avgöras efter informativ diskussion med flickan och hennes föräldrar. En av utgångspunkterna för diskussionen är därvid vilken slutlängd, som kan tänkas vara möjlig att ernå; se ovan under Behandling av kortvuxenhet. Nuvarande tillväxtbefrämjande behandlingspraxis innebär att östrogenbehandling vanligen kan påbörjas i 13-14-årsåldern. En tidigare start av tillväxthormonbehandlingen förbättrar längden under uppväxtåren och innebär potentiellt att starten av östrogenbehandlingen kan ske vid en tidigare och därmed ännu mer fysiologisk tidpunkt. Om tillväxthormonbehandlingen startat tidigt och flickan är lång, kan det således vara möjligt att starta pubertetsinduktionen redan i 11-årsåldern; om å andra sidan behandlingen startat sent är den tidsperiod, som flickan kan växa på tillväxtbefrämjande medel kort, och hon kan därför vänta med östrogenbehandling tills längdtillväxten i stort sett avslutats.

För att efterlikna den spontana pubertetsutvecklingen och möjliggöra så tillfredsställande bröstutveckling som möjligt skall den initiala östrogendosen vara låg och sedan anpassas efter hand så att pubertetsmognaden sker successivt och adult utveckling vara nådd efter ca 3 år.

För de låga östrogendoser, som används för pubertetsinduktionen, har peroralt etinylöstradiol (EE) varit det preparat, som hittills använts mest. EE absorberas fullständigt och metaboliseras obetydligt under den första leverpassagen men binder sig nästan irreversibelt till östrogenreceptorn. Naturligt östrogen, 17- β -östradiol (E2), har i dessa låga doser funnits tillgängligt endast i vissa

länder. Till skillnad från EE är resorptionen av E2 mer variabel och under den första leverpassagen metaboliseras huvudparten till östron, som är mindre potent. Peroralt EE och E2 påverkar levercellernas produktion av olika äggviteämnen. Transdermalt tillfört E2 (TDE2) diffunderar via huden in i systemcirkulationen och den metabola första-passage-effekten i levern undviks. Transdermal behandling är därför mer fysiologisk än peroral.

Jämförbarheten mellan de olika östrogenerna beror av vilka variabler som man studerar. I detta sammanhang är sekundära könskaraktärer, skelettmognad och tillväxt de mest relevanta. Det finns inga jämförande studier beträffande effekten av olika östrogeners på dessa variabler. För osteoporosbehandling anses följande ekvivalenta doser gälla: 1 enhet EE = 100 µg konjugerade östrogen = 500 µg E2 (som jämförelse TDE2/p.o.östradiol: 50 µg/24h = 1-2 mg östradiolvalerat). Det traditionella sättet att inducera puberteten har varit att ge EE i successivt stigande doser enligt nedan.

Med syfte att inducera puberteten på det mest fysiologiska sättet pågår en jämförande studie mellan TDE2 och peroralt EE. Studievariabler är: bröstutveckling, skelettmognad, kvarvarande tillväxt och bentäthet. Följande laboratorieprover rekommenderas: ASAT, ALAT, γ-GT, lipider, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, GH-BP, östradiol, SHBG, DHEA-s, androstendion, LH och FSH.

TDE2* nattetid x 7/vecka	EE ex tempore p.o.		
1/6 plåster	9 mån	50 ng/kg/dag	9 mån
1/4 plåster	9 mån	100 -"-	9 mån
1/2 plåster	9 mån	200 -"-	9 mån
3/4-1 plåster	9 mån	400 -"-	9 mån

* Evorel depotplåster 25 µg/24 tim.

Avvikelse från tidsschemat får göras utifrån biologisk respons. Om t ex bröstutvecklingen kommer alltför snabbt (utveckling av bröstkörtelplatta 3 cm inom 3 månader) på den initiala plåsterdosen, reduceras dosen till 1/6 plåster nattetid.

Efter 18-27 månader från starten av östrogenbehandlingen adderas 5-10 mg gestagen (Gestapuran) 12 dagar per månad. Gestagentillförseln bidrar förmodligen till optimal bröstutveckling, balanserar östrogenpegeln och framkallar menstruationsblödning.

Östrogensubstitution

Efter ca 3 års initial östrogenbehandling enligt ovan övergår man till fortlöpande östrogensubstitution. Det första behandlingsalternativet är transdermalt östrogen, normaldos 50 µg/24 tim, kontinuerlig behandling. Gestagen ges 10 mg per dag, 14 dagar/mån eller sekventiellt östrogen-progesteronplåster kontinuerligt. Alternativt ges peroral kombinationsbehandling med östrogen/gestagen med kontinuerlig östrogenkomponent. Patienten remitteras till en kvinnoklinik.

Kontrollintervall: De uppföljande kontrollerna sker var 3:e månad och med de årliga kontrollerna förlagda till regionkliniken.

Aktuell forskningslinje

Kartlägningsstudier pågår på samtliga universitetssjukhus i Sverige.

Referenser

1. Nilsson KO et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 635-40, 1996.
2. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rodriguez-Rigau LJ et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome, *Endocrinologist* 1994; 4:351-8.
3. Nilsson KO. Turners syndrom, Socialstyrelsens databaserade kunskapsbank, 1995.
4. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Albertsson 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.

Vuxna

Avsnittet är utarbetat av: Ingrid B Bergström, Kenny Rodriguez Wallberg, Lisskulla Sylvén (Stockholm), Inger Bryman, Anna Hagman, P O Janson och Kerstin Landin-Wilhelmsen (Göteborg), Kerstin Berntorp, Katarina Link, Zara Sabeti-Rad (Malmö), Anders Karlsson, Alkistis Skalkidou (Uppsala), Eva Innala (Umeå), Susanne Damm, Bertil Ekman, Elizabeth Nedstrand (Linköping), Anna Ekeryd-Andalen (Trollhättan).

Turners syndrom hos en patient kan misstänkas vid:

- Kortvuxenhet,
- Utebliven pubertet,
- Amenorré, primär eller sekundär och prematur menopaus,
- I speciella fall vid oligomenorré, infertilitet och habituell abort,
- Vid något eller några av följande stigmata: cubitus valgus, kort metakarpale 4, lymfödem-tendens, halsveck, lågt hårfäste, lågt sittande öron, brett intermamillaravstånd, sköldformad thorax och högt gomtak,
- Något av ovanstående i kombination med hjärtfel, hypertoni, hypothyreos, osteoporos och tidig hörselnedsättning.

För sakkunnig information bör närmaste Turnercentra kontaktas, se sid 40-41.

I de fall karyotypen visar markörkromosom måste förekomsten av Y-linje uteslutas (detta kan utföras med FISH eller PCR), då risk för utveckling av ovarialmalignitet föreligger.

Allmänna synpunkter

Patientinformation utgör en synnerligen viktig del av behandlingen. Adekvat information är också viktig som motivation för fortsatta kontroller och kontinuerlig långvarig hormonell substitutionsbehandling (för att förhindra uppkomsten av hjärt/kärlproblem och osteoporos). En god och fullständig information förutsätter kunskaper om behandling av Turners syndrom. Vid våra Turnercentra finns tvärdisciplinär kompetens med erfarenhet av handläggningen av flickor/kvinnor med Turners syndrom (barnendokrinolog, vuxenendokrinolog, gynekolog, öronläkare, psykolog/socionom/kurator, genetiker och som resurspersoner kardiolog, plastikkirurg, ortoped, ögonläkare och tandläkare). När diagnos fastställts, bör därför närmaste Turnercentrum kontaktas och flickan/kvinnan remitteras dit för information samt initial utredning och behandling.

Uppföljning: Vid årliga kontroller och återbesök bör man eftersträva

läkarkontinuitet och gärna hos specialintresserad läkare. Patientens ansvariga läkare kan vara endokrinolog eller gynekolog beroende på kompetens. Om inget patologiskt fynd noteras vid första internmedicinska undersökningen, sker kontroll vart 5:e år vid regionalt Turnercentrum.

Om avvikande fynd görs, får uppföljningen individualiseras, vilket innefattar kontakt med lämplig specialist och uppföljning på hemorten respektive regionnivå. Den initiala informationen kan behöva upprepas och följas upp vid ett regionalt Turnercentrum.

Tidig kontakt med gynekolog (gärna med reproduktionsmedicinsk inriktning) är viktig för att motivera fortsatt östrogensubstitution och för att diskutera den framtida fertilitetsprognosen och aspekter på behandlingsmöjligheter. Initial kontakt tas med en gynekolog 2-3 år efter att pubertetsinduktionen inletts (15-16 års ålder) och därefter sker successivt överförande av behandlingsansvaret från barnklinik till gynekolog. Kontroll hos gynekolog bör ske årligen initialt. Därefter rekommenderas gynekologisk undersökning vartannat år. Om avvikelse i status eller prover remitteras patienten till vederbörande specialist.

Primär utredning och uppföljande undersökningar

Initialt görs en utredning av patienten. Denna innefattar anamnes, status och även längd, vikt (body mass index, BMI kg/m^2) samt midje/höftkvot samt följande:

1. Laboratorieprover. Fastande blodprov tas för bestämning av SR, Hb, LPK, Na, K, Ca, kreatinin, albumin, fosfat, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, γ -GT, totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, glukos, HbA_{1c}, B12, folat, S-Fe, TIBC, 25-OH-vitamin D, fritt T3, fritt T4, TSH, TPO-antikroppar, endomysieantikroppar och prolaktin. Om patienten ej är substituerad, tas prov för bestämning av FSH, LH, östradiol, DHEA-s och androstendion. Vidare kollas urinsticka för glukos, erythrocyter och albumin. Riktade prover tas vid behov, t ex AMH.

2. Hjärt/kärlutredning. Blodtrycket kontrolleras årligen av en sköterska eller läkare. EKG- och ekokardiografiundersökning görs initialt och kontrolleras sedan vart 5:e år. Koarktatio, aortans vidd relaterad till kroppsstorlek och biskuspid aortaklaff ska efterfrågas. Magnetkameraundersökning utförs om misstänkt avvikelse på hjärtultraljudet. Magnetresonanstomografi (MR) rekommenderas även generellt vid överföring till vuxenklirik om tillgänglighet finns. Vid hjärt-kärlanomali konsulteras kardiolog, helst vid Grown Up

Congenital Heart disease (GUCH) mottagning. Profylaktisk antibiotikabehandling bör övervägas vid tandextraktion och alla kirurgiska ingrepp för att förhindra uppkomst av subakut bakteriell endokardit. OBS! Uteslut aortadissektion vid oklara, akuta bröst/buksmärtor. Extra hjärtkontroll av kardiolog, helst på GUCH, och magnetkameraundersökning rekommenderas före graviditetsinduktion. Graviditet rekommenderas ej vid förekomst av, eller om tidigare op för, hjärt-kärlavvikelse.

3. Osteoporosutredning. Bentäthetsmätning (DXA-scan) görs initialt och upprepas vart 5:e till var 10:e år beroende på initiala värden och frakturanamnes. Mätning sker av helkropp, lårbenshals och ländrygg. Undersökningen bör helst ske på samma DXA-apparat. Behandling med benspecifika läkemedel följer riktlinjerna för befolkningen.

4. Ultraljudsundersökning av njurar om detta ej tidigare utförts.

5. Ultraljud eller datortomografi lever-gallvägar om levervärderna är förhöjda (mer än dubbla övre referensvärdena) och stiger.

6. Hörsel och balans. Hörseln utreds initialt av Turnercentrats öronspecialist och fortsatt uppföljning sker vart 3:e till 5:e år såvida inte hörselproblem kräver tätare kontroller, och innefattar anamnes, klinisk undersökning, öronmikroskopi, ben- och luftaudiogram samt tympanometri. Balans testas förslagsvis med Rombergs test, skärpt Romberg (tå-häl-position) samt balans på ett ben med och utan fixation (patienten blundande) under 30 sekunder. Enkelt balansträningsprogram rekommenderas liksom fysisk konditionsträning. Vid behov kan sjukgymnastexpertis vara motiverad.

7. Ögon. En ögonspecialist konsulteras vid behov med hänsyn till ptos, strabism och synnedsättning, och för behov av korrigering.

8. Plastikkirurgi. Vid bristande bröstutveckling, pterygium colli, epikantusveck och önskemål om plastikkirurgisk korrektion kontaktas regionklinikens plastikkirurgiska enhet för konsultation och bedömning av specialkompetent plastikkirurg. Vid all kirurgisk åtgärd tags hänsyn till benägenhet för keloidbildning.

9. Psykologiska och allmänmänskliga behov. Det finns möjlighet till psykolog-kuratorskontakt. På regionnivå upparbetas speciell kompetens i detta avseende, bl a via en kartlägningsstudie.

10. Tand-käkproblem. Kontakt med specialintresserad tandläkare bör etableras.

11. Gynekologi. Kontroll hos en gynekolog bör ske årligen initialt och en gynekologisk undersökning vartannat år. Om avvikelser finns i allmänstatus eller prover, skall patienten remitteras till vederbörande specialist. Receptförskrivning av östrogenersättning årligen. Cytologprov sker enligt screening för befolkningen.

Gynekologisk utredningen bör omfatta följande:

- Specifik anamnes med avseende på substitutionsbehandling, blödningsmönster, biverkningar och fertilitetsaspekter.
- Gynekologisk undersökning som omfattar bedömning av sekundära könskaraktäristika samt vaginalundersökning och palpation.
- Cytologprov: Rutiner för generell screening följs. Vid cytologprovsavvikelse skall handläggning ske enligt sedvanliga riktlinjer.
- Vaginalt ultraljud: Om möjligt skall undersökningen ske initialt med bedömning av uterus och adnexa. Därefter görs ultraljudsundersökning vid behov.
- Mammapalpation
- Mammografi: Gällande riktlinjer för populationen följs. Bröstcancer är mycket ovanligt vid Turners syndrom.

Östrogensubstitution: Avsikten är att erbjuda substitutionsbehandling som är anpassad så att compliance gynnas. Det är viktigt att understryka hälsoeffekterna och motivera patienten för kontinuerlig behandling.

Följande två behandlingsalternativ finns idag:

Plåster

- Transdermalt östradiol, normaldos 50 µg per 24 timmar, kontinuerlig behandling, med tillägg av gestagen 10 mg per dag, 12 dgr/månad (alt 5mg/dag 10 dagar/månad)
- Transdermalt kombination östrogen/gestagen.

Tabletter

- Tabletter 17-β-östradiol 2 mg dagligen med gestagentillägg enligt ovan.
- Tablettkombinationer 17-β-östradiol/gestagen.

Därefter sker årliga kontroller med

- Blodtryck (hos sköterska eller läkare)
- Längd, vikt (BMI kg/m²), midje/höftkvot
- Laboratorieundersökningar: Fastande blodprov för Hb, TSH, fritt T4, TPO-antikroppar, leverstatus inklusive γ -GT, B-glukos, HbA_{1c} vid läkarbesök (hos gynekolog), alternativt sköterskekontroll (om gynkontroll sker vartannat år). Recept. Riktade prover vid behov.

Speciell information

Turnerkvinnor som menstruerar. Patienten informeras om förväntad tidigare menopaus än hos andra kvinnor. Vidare tas diskussion upp om preventivmedelsbehov, graviditetsönskemål, samlevnadsproblematik inklusive t ex slemhinnebesvär. Frågan om graviditetsmöjligheterna diskuteras också.

Vid förekomst av Y-linje i karyotypen. Rekommendation om gonadektomi ges.

Graviditet hos Turnerkvinnor. Det är 115 kvinnor med Turners syndrom i Sverige som fött barn sedan 1973 vid registergenomgång. Missfallsfrekvensen var lägre vid äggdonation än vid graviditet med egna ägg. Missbildningar förekom i samma utsträckning vid graviditeter hos kvinnor med Turners syndrom som hos övriga kvinnor i befolkningen enligt medicinska födelseregistret. Graviditet rekommenderas ej om befintlig eller tidigare opererad för hjärt-kärlanomali. Graviditeten bör följas på specialistmödravården och på GUCH mottagning avseende hjärta och aortavidd. Magnetkameraundersökning av hjärta och aorta rekommenderas före graviditet. Ultraljudundersökning med specialbedömning avseende på missbildningar hos fostret vid spontangraviditet skall utföras. Amniocentes bör diskuteras på samma indikationer som populationen i övrigt. Äggdonation diskuteras och frysning av oocyter och ev. ovarialvävnad kan övervägas, se nästa avsnitt sid 24.

Turnercentra

Vid varje universitetssjukhus finns idag ett Turnercentrum (se sid 40-41) med barnendokrinolog som ansvarar för flickor och gynekolog eller endokrinolog, som ansvarar för vuxna kvinnor med Turners syndrom. Där finns all medicinsk, psykosocial och odontologisk expertis. Ibland finns också nätverk av specialister inom olika specialiteter inom regionen, som är primärt ansvariga för flickor/kvinnor med Turners syndrom. Kontakt med dessa kan då etableras via

närmaste Turnercentrum.

Nuvarande vårdprogram baseras på befintlig aktuell kunskap. Kontinuerlig kunskapsutveckling pågår på universitetssjukhusens Turnercentra som samarbetar i forskningsprojekt.

Aktuella forskningslinjer

Forskningen av idag är huvudsakligen inriktad på **genetisk diagnostik** såsom metoder och kopplingen mellan genotyp/fenotyp. **Betydelsen av behandling** med tillväxt-, pubertetsutveckling och hormonsubstitution under vuxenlivet för framtida hälsa med avseende på osteoporosutveckling, hjärt-kärlsjukdomar, generell morbiditet och mortalitet är ett annat viktigt forskningsområde. Studier på endotel och **kärldynamik** samt blodtrycksbehandling planeras för att minska risken för aortadissektion. Vidare studeras genotypens betydelse för prognos med avseende på egen spontan **pubertetsutveckling respektive fertilitet**. Forskning om behandlingsmöjligheter för Turnerkvinnan med frysning av ovarievävnad eller omogna ägg för framtida fertilisering pågår, se sid 24.

Referenser

1. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. Eur J Endocrinol 1995;132:47-52.
2. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome - importance of growth promoting and oestrogen therapy. Clin Endocrinol 1999; 51: 497-502.
3. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86:3061-9.
4. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic factors, are common in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4166-70.
4. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome – results from a five-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2131-5.

5. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylvén L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Aortic dissection in Turner Syndrome. *Cardiology in the young* 2006;16:430-6.
6. El-Mansoury M, Barrenäs M-L, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:744-51.
7. Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group. Clinical Practice Guidelines. Care of girls and women with Turner Syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
8. 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* 2008;68:485-90.
1. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735-42.
2. Amundson E, Wide Boman U, Barrenäs M-L, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1355-9.
3. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, Oxholm M, Landin-Wilhelmsen K. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95:2507-10.
13. Hagman A, Källén K, Barrenäs M-L, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, Wennerholm U-B. Obstetric outcome in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3475-82.

Fertilitet vid Turners syndrom

Avsnittet är utarbetat av: Birgit Borgström och Kenny Rodriguez-Wallberg (Stockholm).

Fertilitetsproblem är tillsammans med kortvuxenhet ett kardinalsymtom vid Turners syndrom. Spontana graviditeter förekommer hos 2-5% av kvinnorna. Spontan pubertetsdebut ses hos ca 30 % av flickorna, men många stannar 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. Detta 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, 45,X, kan starta redan innan flickans födelse. Före 10 års ålder kan äggstocken i stort sett helt ha atrofierat. Ytterligheten åt det andra hållet, enstaka fall med karyotyp 45,X utan mosaicism som har fått barn, har också rapporterats i litteraturen. Ett exempel är en kvinna med karyotyp 45,X som 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 vid Turners syndrom. I en pilotstudie (2002) hade 8 av 10 Turnerflickor mellan 1 och 190 folliklar/mm³ ovarievävnad. I en större studie (2009) hade 15 av 57 flickor 0,7 – 1200 folliklar/mm³. 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 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 (45,X/46,XX/47,XXX).
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 Turnerflickorna i studien från 2009 så hade 19 flickor kvalificerat för biopsi. Elva av dem hade folliklar kvar, de övriga 8 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 än så länge i gränslandet mellan klinik och forskning. Det är mycket viktigt att understryka metodens begränsningar för familjerna så att det inte väcks oralistiska 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 biopsi blir rutin. Idag (november 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 äggstocksbiten som användes för mikroskopi. Just dessa folliklar går inte att använda, de förstörs av snittning och färgning. Follikeltätheten varierar mycket i olika delar av ovariet.

Om en familj, där flickan uppfyller kriterierna, önskar remiss för biopsi ska den sändas 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 Endokrinologmottagningen på Astrid Lindgrens Barnsjukhus (B Borgström) eller på Fertilitetsenheten (K Rodriguez-Wallberg). I vissa fall försöker vi samplanera. För utomlänspatienter krävs specialistvårdremiss.

Idag används en metod för att ge goda graviditetsmöjligheter senare i livet. Metoder för att frysa obefruktade mogna äggceller har förbättrats avsevärt under senare år genom utveckling av snabb teknik för frysning, så kallad vitrifiering. Äggen som fryses ned med denna metod ger lika bra resultat idag när de används för fertilitetsbehandlingar som när färskas ägg används direkt för provrörsbefruktning.

Några flickor med Turner syndrom som har genomfört ovariebiopsi i fertilitetsbevarande syfte på Karolinska, har kommit tillbaka senare i övre tonåren för att genomgå hormonell stimulering och frysa mogna äggceller med denna teknik. Turnerpatienter med kvarstående ovariefunktion i ung vuxen ålder kan också erbjudas dessa möjligheter inom det kliniska programmet för fertilitetsbevarande åtgärder som har etablerats på Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge och som nu etableras på fler IVF-enheter vid universitetskliniker i Sverige.

Ultraljudsinstrumenten som används idag för undersökning och även för själva äggplockningen är så små och smala att unga flickor kan spara ägg med denna metod även före sexuell debut, vilket har rapporterats i litteraturen, se ref 5. Ingreppet föregås dels av hormonbehandling och dels av kontroll med ultraljud för att se att utveckling av folliklar med ägg har skett. Detta innebär att flickan måste acceptera att ligga i en gynekologstol och bli undersökt med ultraljud via slidan.

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

Hjärtstatus skall undersökas med magnetresonanstomografi (MR) innan fertilitetsbehandling kan erbjudas. Enligt internationella rekommendationer, skall en signifikant avvikelse såsom bikuspida klaffar eller koarktatio aorta betraktas som kontraindikation till behandling med äggdonation, se ref 4.

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 Turners syndrom även om flickan inte har haft koarktatio. Upprepade hjärtkontroller är obligatoriskt. Det är önskevärt att genomföra nya hjärtkontroller med MR inför eventuella nya ytterligare 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. Hreinsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, Simberg N, Mikkola M, Dunkel L, Hovatta O. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3618-23.
2. Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen 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;94:74-80.
3. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and

pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14:532-5.

4. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2012;97(2):282-4.
5. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahlin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2010;94(2):753.e15-9.

Psykosociala aspekter

Avsnittet är utarbetat av: Anders Möller, Mikaela Starke och Ulla Wide Boman (Göteborg), Kerstin Fugl-Meyer (Stockholm).

Inledning

Psykosociala faktorer vid Turners syndrom. Det är angeläget att inledningsvis fastslå att nedanstående diskussion om psykologiska aspekter på Turners syndrom självklart inte ska läsas som en katalog över problem som alla flickor och kvinnor med Turners syndrom drabbas av. Många flickor och kvinnor med Turners syndrom lever ett gott liv, gifter sig, bildar familj studerar och arbetar som övriga kvinnor i befolkningen (Amundson et al., 2010). I stället skall sammanställningen förstås som ett observandum rörande risker för problem. Som framgår av beskrivningarna nedan är problemen oftast av en art som inte så tydligt ger sig till känna och därför inte så självklart uppmärksammas av sjukvården. Det är därför viktigt att explicit undersöka förekomsten av eventuella problem hos den enskilda flickan, familjen eller kvinnan.

Turners syndrom kan medföra vissa funktionsnedsättningar och avvikelser, som den enskilde personen drabbas mer eller mindre av. Mycket av den generella kunskap som finns om psykosociala aspekter på kronisk sjukdom och funktionsnedsättning är tillämpbar, när man skall förstå den här gruppens situation och behov. Turners syndrom är ett speciellt syndrom med en kombination av kännetecken som komplicerar den psykosociala utvecklingen på skilda sätt. Det finns därför också särskilda behov som är viktiga att ta hänsyn till. När man diskuterar förekomst av problematik förknippad med Turners syndrom, måste man balansera mellan att å ena sidan påvisa de speciella problem som Turners syndrom är förknippat med, och å andra sidan beakta den risk för stigmatisering som föreligger om alltför mycket uppmärksamhet ägnas åt avvikelser.

Psykosociala insatser. Vi menar att alla insatser, även medicinska, har en psykosocial innebörd för patienten. Detta faktum bör beaktas för varje insats som planeras för patientgruppen.

Forskning om psykosociala aspekter. Turners syndrom är förknippat med en ökad risk för olika psykologiska svårigheter. Flera undersökningar har rapporterat om beteendeproblem hos barn, om social tillbakadragenhet och låg självkänsla hos ungdomar och vuxna. Turners syndrom är inte förknippat med en generellt försämrad begåvning, däremot är det vanligt att dessa personer har svårigheter med visuo-spatial förmåga, uppmärksamhet, arbetsminne och

exekutiva funktioner (Ross et al., 2006). Russel och medarbetare (2006) har i en studie av 50 flickor 7-16 år med Turner syndrom funnit en betydligt ökad förekomst av ADHD problematik. Det finns dock en stor spridning i gruppen avseende förekomsten av psykologiska problem, och många flickor och kvinnor med Turner syndrom är välfungerande. Föräldrar till barn med Turners syndrom har behov av stöd och information, och familjeklimatets betydelse för att främja flickans psykosociala utveckling betonas i flera undersökningar. Det medicinska omhändertagande som finns tillgängligt idag gör att Turners syndrom inte innebär samma svårigheter som tidigare generationer upplevt. Aktuell forskning om psykologiska aspekter på Turners syndrom rapporteras i två översiktsartiklar (Davenport et al., 2010; Burnett 2010).

I en svensk studie rapporterar Sylvén och medarbetare (1993) om 19 unga och 22 medelålders kvinnors upplevelser av att ha Turners syndrom. I analysen framkom sex teman: barnlöshet, sexualitet, kvinnlighet, självbild, brist på pubertetsutveckling och längd. Alla kvinnorna tyckte att de påverkats psykologiskt av att ha Turners syndrom. Detta påverkade kvinnornas känsla av kvinnlighet, sexualitet och självbild. Kvinnorna var rädda att inte bli accepterade, vilket ofta medförde att de isolerade sig, främst i unga år beträffande relationer till pojkar. I andra studier uppger kvinnor med TS en livskvalitet som är jämförbar med andra kvinnor i samma ålder, men något mer sociala svårigheter (Wide Boman et al., 2001). En annan svensk studie visade sig att kvinnor med TS i mindre utsträckning än andra kvinnor hade en partner (36% jämfört med 79% i samma åldersgrupp) och de angav senare sexdebut (Götlin Rolstad et al., 2007).

Psykosociala aspekter på ett liv med Turners syndrom

Utvecklingslinjer, komplikationsrisker och kompensationsmöjligheter.

Utifrån ett utvecklingspsykologiskt perspektiv kan människans utveckling betraktas som en process. Utmed denna process - utvecklingslinje - finner man vissa tidpunkter/vissa åldrar, då det finns en ökad risk för psykosociala svårigheter för personer med Turners syndrom. För varje ålder nedan anges de vanligaste problem och komplikationsrisker, som kan förkomma. Därefter anges möjliga kompensationsmöjligheter i form av psykosociala, pedagogiska och medicinska insatser.

Spädbarnsåren. Under spädbarnsåren är det vanligt att flickor med Turners syndrom har matningssvårigheter och kräkningar. Föräldrarna har behov av information och stöd.

Förskoleåldern. Flickan kan ha beteendeproblem i form av till exempel hyperaktivitet, och föräldrarna kan behöva information och stöd. Det kan också

behövas insatser direkt för flickan exempelvis i förskoleverksamheten.

Skolstart, skolåldern. Flickor med Turners syndrom har på grund av svårigheter när det gäller visuo-spatial förmåga, uppmärksamhet, arbetsminne och exekutiva funktioner ofta vissa inlärningssvårigheter, främst inom ämnet matematik. Flickornas språkliga förmåga är däremot vanligen opåverkad. Detta leder till att flickor med Turners syndrom ofta har en ojämn begåvningsprofil, något som flickan själv, hennes föräldrar och lärare behöver informeras om, så att flickans utveckling kan stimuleras av rimliga krav. Förekomst av uppmärksamhetsstörningar kan också påverka inlärningssituationen. Om inlärningssvårigheter finns, bör flickan utredas avseende kognitiv förmåga som ett underlag för utformandet av pedagogiska insatser i skolan. Flickans sociala situation och självkänsla kan också behöva utredas, som ett underlag för utformande av stödinsatser för flickan och för föräldrarna. Tillväxtbefrämjande hormonbehandling gör flickan mindre avvikande från jämnåriga avseende längd.

Tonår, tiden för normal pubertet. Flickan har en försenad fysisk utveckling och kommer inte in i puberteten samtidigt som jämnåriga. Detta kan leda till osäkerhet inför den egna kroppens fungerande, funderingar på att inte kunna bli en normal vuxen kvinna med intimitet och sexualitet, partner, barn etc. För flickan kan detta innebära svårigheter i kontakt med jämnåriga. Det finns en risk för social isolering, nedstämdhet och problem i identitetsutvecklingen. Föräldrarna kan också vara oroade av dessa frågor och av flickans nedstämdhet. Både flickan och föräldrarna kan behöva rådgivning och information. För flickan behövs vanligen pubertetsinduktion med östrogenbehandling.

Ung vuxen och vuxen. Steget in i vuxenlivet (att flytta hemifrån och bilda familj) kan försenas för kvinnor med Turner syndrom. I denna ålder kommer konkreta svårigheter och funderingar kring självständighetsutveckling, sexualitet, partner och barnönskan. Kvinnan kan bli nedstämd och ha sociala svårigheter. Även föräldrarna kan vara bekymrade. Kvinnan och även föräldrarna kan behöva stöd och rådgivning. Kvinnan behöver östrogensubstitution och eventuellt fertilitetsbehandling. Yrkesvägledning bör ges.

Äldre. För den äldre kvinnan kan det vara aktuellt med oro för och hanterande av medicinska komplikationer och funktionsnedsättningar. Även existentiella frågor kring att eventuellt åldras utan barn och barnbarn aktualiseras. Kvinnan kan bli nedstämd och risken för social isolering kan öka när kvinnan inte yrkesarbetar. Kvinnan kan vara i behov av stöd och rådgivning.

Psykosociala aspekter på medicinska interventioner

Diagnostillfället. Diagnosen ställs under spädbarnsåren eller senare i livet. Händelserna kring diagnosen innebär flera steg (att få utredningen till stånd, väntan på svar, information vid diagnostillfället), och detta är en påfrestande period för familjen, något som kan medföra krisreaktioner. Föräldrarna har behov av information, stöd och krisbearbetning, vid upprepade tillfällen. Patienten/föräldrarna bör få korrekt information om komplikationsrisker, kompensationsmöjligheter och osäkerheten i prediktionen för det enskilda fallet. Från sjukvårdens sida bör man arbeta för att inte enbart ge information, utan också aktivt bidra till att föräldrar och patient verkligen når kunskap om området.

Tillväxtbefrämjande behandling (tillväxthormon, manligt könshormon).

Behandlingsregimen med tillväxthormon innebär dagliga injektioner, vilket är något som hela familjen måste hantera. Behandlingen inleds ofta redan när flickan är i förskoleåldern. Sjukvården måste informera, motivera, ange risk för bieffekter, ge utrymme för frågor och motverka orealistiska förväntningar på behandlingsresultatet.

Pubertetsinduktion och fortsatt östrogen substitution. För längdtillväxten är det en fördel att senarelägga puberteten, medan det av psykosociala skäl är angeläget att puberteten inte kommer alltför lång tid efter flickans jämnåriga. Senare pubertet än jämnåriga kan medföra svårigheter i kamratkontakterna. Förekomst av anorexia nervosa i samband med östrogenbehandling har rapporterats och bör beaktas. Östrogensubstitution ges inte enbart för att inducera pubertet, utan bör fortsätta genom vuxenlivet, för att motverka benskörhet och möjliggöra ett normalt sexuellt fungerande.

Infertilitetsbehandling. Många kvinnor med Turners syndrom tycker att infertiliteten är deras största problem. De finns idag två sätt att medicinskt behandla kvinnors med TS infertilitet. Det ena sättet innebär att obefruktade ägg tas ut från den unga flickan och fryses för att använda senare via IVF. Det andra sättet är via äggdonation. Behovet av information och stöd rörande infertilitetsproblematiken är stort.

Former för psykosociala insatser

Det är angeläget att det finns kompetens om Turners syndrom i den grupp människor i sjukvården som möter patienten och föräldrarna. Genom en samordning och utvärdering av insatser, är det viktigt att verka för fortsatt kunskapsutveckling.

Vi anser det bör finnas en psykolog eller kurator, som är insatt i problematiken runt Turners syndrom, att hänvisa till vid varje universitetssjukhus. För de vuxna patienterna är det naturligt att tänka sig att kontakten sker vid kvinnokliniken, där det brukar finnas en psykolog eller kurator. Utifrån våra erfarenheter i arbetet med Turnerprojektet ser vi att samtal med psykolog/kurator är särskilt angeläget vid följande tillfällen:

Vid diagnostillfället. Samtal med föräldrar och eventuellt med patienten beroende på ålder vid diagnos (se avsnitt ovan).

Inför skolstart. Samtal med föräldrarna om hur skolan ska informeras om flickans Turner diagnos, särskilt inriktat på beredskap att hantera eventuella inlärningssvårigheter och förebygga svårigheter med kamratrelationer.

Under puberteten. Samtal med flickan vid ca 14-15 års ålder. Puberteten är en tid då frågor väcks kring kroppen och identiteten, självständighetsutveckling och sexualitet. Det är viktigt att flickan vid denna period får rådgivning om vilka konsekvenser Turner syndrom har för dessa områden, och även får tillfälle att ta upp egna frågor och funderingar.

Under vuxenlivet. Här finns också behov av såväl stödjande som bearbetande samtal med psykolog eller kurator.

Dessa samtal sker lämpligen vid ett av universitetssjukhusen, där det bör finnas personal som är insatt i syndromet. Kliniskt har det visat sig att det finns behov av en stödkontakt för varje familj med en flicka med TS. Denna stödkontakt ska vara en person (psykolog, kurator eller sjuksköterska) som är lätt tillgänglig för personer med TS och deras familjer.

Psykosociala aspekter på utredningsförfarandet för barn, vuxna och föräldrar

Det finns något positivt i att bli satt i centrum, att få tillfälle att ställa frågor och reflektera över sin situation. Det finns emellertid också en negativ sida av att bli föremål för omfattande screeningundersökningar, nämligen risken för stigmatisering genom betoningen av det avvikande. Screeningundersökningar kan skapa oro, förstärka en sjukdomsidentitet och därigenom motverka normalisering. Det är viktigt att hålla i minnet att även föräldrarna finns med och påverkas psykosocialt av alla utredningarna.

Coda

Avslutningsvis vill vi poängtera att föreliggande vårdprogram baseras på befintlig kunskap. I takt med att kunskaper utvecklas behöver vårdprogrammet förändras. Som framgår av skildringen ovan sker en kontinuerlig kunskapsutveckling vid de "Turnercentra" som finns vid några av universitetssjukhusen.

Referenser

- Amundson E, Wide Boman U, Barrenäs M-L, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1355-9.
- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1487-95.
- Burnett AC, Reutens DC, Wood AG. Social cognition in Turner's syndrome. *J Clin neuroscience* 2010;17:283-6.
- Göthlin Rohlstad S, Möller A, Bryman I, Wide Boman U. Sexual functioning and partner relationships in women with Turner syndrome: Some empirical data and theoretical considerations regarding sexual desire. *J Sex Marital Ther* 2007;33:231-47.
- Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognitions and the sex chromosomes: Studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;65:47-56.
- Russell HF, Wallis D, Mazzocco MMM, Moshang T, Zackai E, Zinn AR, Ross JL, Muenke M. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol* 2006;31:945-55.
- Starke M. A different parenthood? Doktorsavhandling. Göteborgs Universitet, Institutionen för socialt arbete. 2003.
- Sylvén L, Magnusson C, Hagenfeldt K, von Schoultz B. Life with Turner's syndrome – A psychosocial report from 22 middle-aged women. *Acta Endocrinol* 1993;129:188-94.
- Wide Boman, U. Turner syndrome: Psychological and social aspects of a sex-chromosome disorder. Doktorsavhandling. Göteborgs Universitet, Psykologiska institutionen. 2000
- Wide Boman U, Möller A, & Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome, a literature review. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1998;19:1-18.
- Wide Boman U, Bryman I, Halling K, Möller A. (2001). Women with Turner syndrome: Psychological well-being, self-rated health, and social life. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2001; 22:113-22.

Odontologi

Avsnittet är utarbetat av: Anna Andlin-Sobocki (Stockholm), Heidrun Kjellberg, Ted Lundgren, Sara Rizell, Ken Hansen (Göteborg), Maurits Persson, Christina Stecksén-Blicks (Umeå).

Orala förhållanden

Tanderuptionsavvikelser, avvikelser i tänderns kron/rotmorfologi och bettavvikelser är vanligt förekommande hos flickor med Turners syndrom. Undersökning av specialisttandläkare (ortodontist eller pedodontist) är motiverad vid 7-9 års ålder för fastställande av eventuella tand- eller bettavvikelser och för planering av eventuell bettkorrigerande behandling, liksom inför eventuell behandling med tillväxthormon.

Vuxna kvinnor, som fått sin diagnos, kan informeras om att avvikelser i tandform eller bett eventuellt kan förklaras av diagnosen, men att detta ej motiverar särskilt omhändertagande av tandläkare. Om hjärtklaffsanomali ingår i syndromet bör föräldrarna/kvinnan uppmanas att informera berörd tandläkare, då detta kan motivera profylaktisk antibiotikabehandling vid blodiga ingrepp i munhålan.

Diagnostik

I de fall tand- eller bettavvikelser noteras i samband med rutinmässig undersökning hos tandläkare och dessa ger anledning till misstanke om att syndromet föreligger bör patienten remitteras till specialist i ortodonti eller pedodonti för ev. vidareremittering till barnläkare.

Bett- och ansiktsmanifestationer vid Turner-syndrom

Till skillnad från skelettmognaden, som i genomsnitt är försenad över 2 år, är den dentala åldern vanligen lätt accelererad. Tanderuptionen kan vara något tidigare än för flickor i allmänhet. Tandmorfologiska avvikelser är vanligt förekommande. En vanligt förekommande avvikelse är att proportionerna krona-rot är ändrade med förhållandevis kortare rötter. Rotformen hos premolarer och molarer visar ofta avvikelser och premolarerna kan vara mer molarliknande. Tänderna kan även vara små med en minskad emalj tjocklek. Den mesio-distala tandbredden är ofta mindre än normalt. Frekvent rapporterat är ett smalt gomvalv med avvikande morfologi. Mandibulär retrognati kan vara sekundär till skallbasavvikelser i form av kort posterior skallbas och ökad skallbasvinkel. Både postnormala bett och korsbett förekommer mer frekvent än

i övriga populationen. En smal överkäkstandbåge och en bred underkäkstandbåge ses ofta. De kraniofaciala avvikelserna påträffas i tidiga år och förmodas bero på störning i kondrokraniets tillväxt. Behandling med tillväxthormon för stimulering av tillväxten av kroppslängd kan resultera i en ökad tillväxt av underkäken, fr.a. i form av vertikal tillväxt av ramus.

Odontologiskt omhändertagande

Barn och ungdomar, som erhållit diagnosen Turners syndrom och som remitteras till specialisttandläkare utreds med avseende på eventuella tandanatomiska avvikelser, rotavkortning samt förekomst av malocclusioner. I de fall behandling med tillväxthormon skall inledas bedöms dental ålder och käktillväxt. Dental utveckling och käktillväxt följs upp efter överenskommelse med behandlande läkare och en individuell behandlingsplan upprättas. De tand- och bettavvikelser som kräver behandling kan ofta omhändertas inom den ordinarie barn- och ungdomstandvården.

Referenser

1. Filipsson R, Lindsten J, Almquist S. Time of eruption of the permanent teeth, cephalometric and tooth measurements and sulphation factor activity in 45 patients with Turner's syndrome with different types of X chromosome aberrations. *Acta Endocrinol* 1965; 48: 91-113.
1. Jensen B L. Craniofacial morphology in Turner syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; 5: 327-40.
2. Midtbö M, Halse A. Skeletal maturity, dental maturity, and eruption in young patients with Turner syndrome. *Acta Odontol Scand* 1992; 50: 303-12.
3. Rongen-Westerlaken C, Born v d E, Prah-Andersen B et al: Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1993; 82: 364-68.
4. Midtbö M, Halse A. Root length, crown height, and root morphology in Turner syndrome. *Acta Odontol Scand* 1994; 52: 303-14.
5. Zilberman U, Smith P, Alvesalo L. Crown components of mandibular molar teeth in 45,X females (Turner syndrome). *Arch Oral Biol* 2000; 45: 217-25.
6. Hass A. D, Simmons K E, Davenport M L, Proffit W R. The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turner syndrome. *Angle Orthod* 2001; 71: 50-9.
7. Rizell S, Barrenäs M L, Andlin-Sobocki A, Stecksén-Blicks C, Kjellberg H. Turner syndrome isochromosome karyotype correlates with decreased dental crown width. *Eur J Orthod* 2012; 34: 2013-8.

8. Rizell S, Barrenäs M L, Andlin-Sobocki A, Stecksén-Blicks C, Kjellberg H. 45,X/46,XX karyotype mitigates the aberrant craniofacial morphology in Turner syndrome. *Eur J Orthod* 2012 Apr 24 (Epub ahead of print).

Öron-näsa-hals. Tal och hörsel

Avsnittet är utarbetat av: Malou Hulcrantz (Stockholm), Marie-Louise Barrenäs, Ann-Christine Ohlsson (Göteborg), Jan Grenner (Malmö), Peter White (Lund), Carina Frykholm (Uppsala), Petra Sehlin (Umeå).

För Öron-näsa-hals-läkare

Mörkertalet för Turners syndrom beräknas vara ca 50%. För många diagnostiserade fall utgjordes den första kontakten med sjukvården av just ett läkarbesök pga öroninflammation. Då det är viktigt att dessa flickor får adekvat hormonbehandling, måste syndromet hållas i åtanke hos flickor med recidiverande öronproblem, speciellt om dessa är kopplade till kortvuxenhet eller halsveck. Misstänkta fall bör remitteras till barnendokrinolog.

Öron-hörsel

- Flera studier har visat att Turners syndrom kan påverka såväl ytter-, mellan- som innerörat. Senare års forskning har inriktats på att klargöra relationen mellan typ/grad av kromosomavvikelse och typ/grad av öronåkomma. Resultaten visar att såväl förekomst av ytterörededeformitet, otitproblem, ledningshinder som sensorineural hörselnedsättning är vanligast vid monosomi (45,X), medan mosaik innebär ungefär samma problem som hos kvinnor utan Turners syndrom (Barrenäs et al, 1999). Graden av sensorineural hörselnedsättning korrelerar negativt till ökande mosaik-grad, kroppslängd och till Insulin-like Growth Factor 1, dvs ju kortare eller ju lägre IGF-1, desto mer uttalad hörselnedsättning (Barrenäs et al., (2001).
- Lätt formförändrade eller lågt sittande ytteröron samt smala eller nedåtsluttande hörselgång ses ofta (ca 30-50% av fallen).
- Under barnåren drabbas de flesta flickorna av recidiverande purulenta otiter och sekretorisk otitis media (ca 50-80%). Problemen försvinner oftast under tonåren, men kan vara mer uttalade och förekomma högre upp i åldrarna. Rent ledningshinder är ovanligt vid Turners syndrom, men kan ses som ett resttillstånd efter kroniska otiter eller sanerande mellanörekirurgi. Detta ses framförallt hos äldre kvinnor med Turners syndrom, där konsekvent hormonell substitutionsbehandling och modern öronsjukvård ej givits.
- Majoriteten av flickor och kvinnor med Turners syndrom (ca 50-90%) har en sensorineural hörselnedsättning. Denna kan endera utgöras av en dip

eller hängmatta (med peak i frekvensområdet 1,5 -2 kHz), en diskantnedsättning eller bådadera. Dessa sensorineurala hörselnedsättningar är som regel måttliga, men kan förvärras med åren och kan kräva olika hjälpmedel. Ett tidigt "åldrande" av innerörat med en presbyacusicbild ses ofta. En obehandlad 40-årig kvinna med syndromet förväntas ha samma hörsel som en 60-årig kvinna i normalpopulationen (Hultcrantz et al, 1994).

Tal- röst och sväljningsproblem

Patienter med Turners syndrom kan ha en avvikande oral-motorisk funktion med nedsatt tonus i kinder och läppar samt dysfunktionella tungrörelser vilket kan ge uppfödningssvårigheter. Man ser också avvikande anatomi med bl a högt gomtak, micrognati och annorlunda tandanatomi vilket kan medföra bettproblem. Röstproblem med dysfoni eller ett högt tonläge kan förekomma. Behandling med GH i rekommenderade doser normaliserar röstläget och risken att få en maskulin stämma är låg (Andersson-Wallgren et al., 2008).

Organisation

Alla flickor/kvinnor med ett diagnostiserat Turners syndrom skall undersökas av öronläkare / audiolog och logoped på respektive Turnercentrum. Uppföljningen och fortsatta kontroller kan sedan ske på hemorten av ÖNH-specialist som har regelbunden kontakt med Turnerteamet. Det är lämpligt att de som har recidiverande öronproblem regelbundet har kontakt med specialist och inte överförs till kontroller i primärvården.

Uppgifter för Turnerteamläkare

- Upprätta ett register för alla patienter med Turners syndrom som undersökts med avseende på hörsel och tal. Registrera ålder vid första besöket.
- Tag reda på kromosomanalysen och korrelera till den typ av ÖNH-problem som föreligger.
- Utförlig anamnes som inkluderar: Hereditet, utbildning, yrke, otitanamnes, övriga öronsjukdomar, öronoperationer, yrsel, hörselproblem (fr a att uppfatta samtal mellan flera personer eller i störmiljö), ototoxiska läkemedel, bullerexposition, sväljningsproblem tal/röstproblem, mediciner (framförallt hormonell substitution), rökning, hörapparat. Noggrant ÖHN-status som inkluderar beskrivning av eventuell missbildning av ytteröra och/eller hörselgång. Trumhinnestatus enligt mall. Svalgstatus. Röst/talstatus.
- Audiogram med både luft- och benledning (absoluta trösklar, ej screening), diskrimination samt tympanometri. Rutinmässig

hörselmätning av flickor från 4 års ålder, men tidigare vid misstanke om hörselnedsättning eller sekretorisk eller purulent otitproblematik. Beräkna tonmedelvärde för 0,5, 1 och 2 kHz samt 3, 4 och 6 kHz för luftledning och 0,5, 1, 2, 3 och 4 kHz för benledning. Beroende på anamnes och klinik ytterligare undersökningar, t ex datortomografi mm.

- Balansundersökning vid behov.
- Turnerkvinnorna betraktar generellt öronproblemen som mycket framträdande, varför otolog/audiolog bör ha en generös inställning till kontrollfrekvensen.
- Information om hörsel och hörhjälpmedel. Yrkesvägledning.

Barn med akut och serös otitis media: Generös inställning till rörbehandling.

Kroniska otiter: Frekventa kontroller, operation utan lång expektans vid problem.

Dip: Om endast dip föreligger (utan mellanöreproblem eller subjektiv hörselnedsättning) kontroll vart 3:e till 5:e år.

Hörselnedsättning med hörselproblem: Kontrollfrekvens beroende på stabilitet. Hörhjälpmedel. Ökad observans på tidig "presbycusis", som debuterar vid 35-45 års ålder vid Turners syndrom.

Tal-röstproblem: Logopedbehandling.

Ingen dip eller annan hörselnedsättning: Expektans och kontroller vart femte år eller vid besvär.

Referenser

1. Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K, Barrenäs ML. Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1125-30.
2. Barrenäs M-L, Nylén O, Hansson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media, and hearing in Turner syndrome. *Hear Res* 1999;138: 163-70.
3. Barrenäs M-L, Landin-Wilhelmsen K, Hansson C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear Res* 2000;144:21-8.
4. Hultcrantz M, Sylvén L, Borg E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. *Hear Res* 1994;76:127-32.
5. Mathisen B, Reilly S, Skuse D. Oral-motor dysfunction and feeding

- disorders of infants with Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34:141-9.
6. Rosenfeld R, Tesch L, Rodriguez-Rigau LJ et al. Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner's syndrome. *Endocrinologist* 1994;4:351-8.
 7. Sculerati N, Oddoux C, Clayton M, Lim J, Oster H. Hearing loss in Turner syndrome *Laryngoscope* 1996;106:992-7.
 8. Szpunar J, Rybak M. Middle ear disease in Turner's syndrome. *Arch Otolaryngol* 1968;87:52-8.

Turnercentra i Sverige

Stockholm

Barn Prof Martin Ritzén, Barnendokrinologiska Lab/Q208, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, KS, 171 76 Stockholm, tel 08-517 72 465 fax: 08- 517 75 128, e-post martin.ritzen@kbh.ki.se

Överläk Eva Örtqvist, Barnendokrinologiska mottagningen, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, KS, 171 76 Stockholm, tel 08-517 77 569, fax: 08-517 77 676, e-post eva.ortqvist@kbh.ki.se

Överläk Birgit Borgström, Astrid Lindgrens Barnsjukhus,

Huddinge,

Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 14186 Stockholm, tel 08-585 800 00, e-post birgit.borgstrom@ki.se

Vuxna Överläk Marie Hofling, Turnercentrum, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, 17176 Stockholm, tel 08-517 740 67, 08-517 70 000 (vx), e-post mari.hofling@karolinska.se

Överläk Sabine Naessen, Turnercentrum, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, 17176 Stockholm, tel 08-517 70 000, e-post sabine.naessen@karolinska.se

Överläk Ingrid B Bergström, Osteoporoscentrum C2:84, Kliniken för Endokrinologi, Metabolism & Diabetologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 14186 Stockholm, tel 0721 777857, e-post ingrid.b.bergstrom@karolinska.se

Vuxna och barn Överläk Kenny Rodriguez-Wallberg, Fertilitetsenheten, Novumhuset Plan 4, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 14186 Stockholm, tel 08-585 800 00, fax 08-585 872 50, e-post kenny.rodriquez-wallberg@karolinska.se

Göteborg

Barn Prof Kerstin Albertsson-Wikland, fax nr 031-84 89 52, e-post: kerstin.albertsson-wikland@pediat.gu.se

Överläk Annika Reims, Centrum för Pediatrik Tillväxtforskning, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU/Östra, 416 85 Göteborg, tel 031-343 40 00 (vx), fax nr 031-25 79 60, e-post annika.reims@vgregion.se

Vuxna Överläk Inger Bryman, Reproduktionsmedicin, Divisionen för kvinnosjukvård, onkologi, urologi och klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg, tel 031-342 10 00 (vx), fax 031-82 92 48, e-post inger.bryman@vgregion.se

Malmö/Lund

- Barn** Överläk Johan Svensson, Med Dr Öl, Barn och Ungdomscentrum UMAS, e-post johan.svensson@skane.se
Överläk Maria Elfving, Barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus Lund, 20502 Malmö, e-post maria.elfving@skane.se
- Vuxna** Överläk Katarina Link, Endokrinologiska kliniken och RMC, UMAS, 20502 Malmö, e-post: katarina.link@skane.se
Spec läk Zahra Sabeti Rad, RMC, UMAS, 20502 Malmö, zahra.sabetirad@skane.se

Uppsala

- Barn** Överläk Maria Halldin Stenlid, Barnkliniken, Uppsala Akademiska sjukhus, 171 85 Uppsala, tel 018-60 10 000, e-post maria.halldin@kbh.uu.se
- Vuxna** Överläk Alkistis Skalkidou, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, tel 018-61 10 000 (vx), e-post alkistis.skalkidou@kbh.uu.se

Umeå

- Barn** Överläk, Berit Kriström, Barncentrum, Norrlands Universitetssjukhus, 90185 Umeå, tel 090-785 00 00, fax 090-12 37 28, e-post berit.kristrom@pediatri.umu.se
- Vuxna** Överläk, Eva Innala, Kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå, tel 090-785 00 00, e-post eva.innala@vll.se
Överläk, Cecilia Mattsson, Medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå, tel 090-785 00 00, e-post cecilia.mattsson@vll.se
Överläk Eva Holmberg, Avdelningen för klinisk genetik, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå, tel 090-785 00 00, e-post eva.holmberg@vll.se

Linköping

- Barn** Överläk Karel Duchén Muñoz, Barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, tel 013-10 30 00 (vx), fax 013-14 82 65, e-post karel.duchen@lio.se
- Vuxna** Överläk Jeanette Wahlberg, Endokrinologkliniken, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, tel 013-10 30 00, fax 013-22 35 06, e-post jeanette.wahlberg@lio.se