

# FORSLAG TIL RETNINGSLINJER FOR KARDIOLOGISK UTREDNING OG OPPFØLGNING AV PASIENTER MED TURNERS SYNDROM

Ansgar Berg<sup>1,2</sup> / Kristian Havmand Mortensen<sup>3</sup> / Gottfried Greve<sup>2,4</sup>.

<sup>1</sup>Barneklubben, Haukeland universitetssykehus, <sup>2</sup>Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen, <sup>3</sup>Medicinsk-Endokrinologisk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Danmark, <sup>4</sup>Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssykehus.

Turners syndrom skyldes at et X-kromosom mangler helt eller delvis, eller er forandret. Syndromet har en prevalens ved fødsel på ca. 1/2500 jenter (Nielsen 1990, Stochholm 2006). Men gendefektene som kan gi Turners syndrom forekommer hos så mye som 1/200 jentefostre. En mener at hjertemisdannelser og da spesielt dem som affiserer utløpet fra venstre ventrikel fører til høy forekomst av intrauterin død (Bondy 2008, Hook 1983, Surerus 2003).

Fenotypen varierer mye, men medfører som regel kortvoksthet og uteblitt pubertet. Dette er også de symptomene som oftest fører til utredning og diagnose (Ranke 2001). I en nyere dansk studie fant de at tilstanden ble diagnostisert i svært ulik alder, som kunne deles i tre perioder; spedbarnsalder (under 1 år), ungdomsårene (10-17 år) og voksen alder, avhengig av hvilke fenotypetrekke som ledet til diagnosen. Median alder ved diagnose var 15 år (Stochholm 2006). I undersøkelseperioden (1979-2000) sank alder for diagnose, antagelig på grunn av øket oppmerksomhet rundt diagnosen etter opprettelsen av *Dansk Cytogenetisk Centralregister* i 1968. Diagnosetidspunktet er imidlertid senere enn det som er rapportert fra andre land (Savendahl 2000, Massaa 2005). Det er også til bekymring at en fortsatt diagnostiserer langt færre med Turners syndrom enn det den forventete genetiske prevalens skulle tilsi.

X-kromosom-haploinsuffisiens hos jenter medfører økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Risikoen for tidlig død er minst tre ganger øket. De medfødte og ervervede kardiovaskulære lidelsene bidrar med 41 % av overdødeligheten (Swerdlow 2008). Så mye som 50-70 % av alle asymptomatiske pasienter med Turners syndrom er rapportert å ha strukturelle feil i hjertet og de store kar (Ho 2004, Mortensen 2010).

En kjenner ikke sammenheng mellom selve kromosomforandringen og hjertemisdan-

nelsene, men det er en statistisk sammenheng mellom «neck webbing» og hjertefeil (Clark 1984). Dette fikk forfatteren til foreslå at aortamisdannelsen skyldes redusert blodstrøm i aorta sekundært til jugular lymfeobstruksjon. Men andre studier har vist at føtal lymfødem og medfødte hjertemisdannelser kan oppstå uavhengig av hverandre (Bondy 2008).

**Tabell 1. Kardiale problemstillinger ved Turner syndrom**

- Forlengelse av den transversale del av aortabuene, oftest med kiniking av innsiden av buene 47-49 %
- Bikuspid aortaklaff 10-30 %
- Koarktasjon av aorta 7-18 %
- Hypoplasi af arcus aortae 2 %
- Aberrent avgang av a. subclavia dexter 8 %
- Felles avgang av a. innominata (truncus brachiocephalicus) og a. carotis communis sinister 8-29 %
- Anormal avgang av a. vertebralis sinister 3 %
- Persisterende venstresidig v. cava superior 13 %
- Partiell anormal lungevenedrenasje 13 % (Etter: Ho 2004, Mortensen 2010, Sachdev 2008)
- Dilatasjon av aorta ascendens 22-42 % (avhengig av klassifikasjonsmetode) og de store arterier i thorax (Etter: Matura 2007, Mortensen 2010, Prandstraller 2009, Elsheik 2001, Ostberg 2005)
- Aortadisleksjon (Hyppigst Stanford type A, men også type B) Turner 36/100.000 år mot normalt 6/100.000 år. (Etter: Gravholt 2006)
- Hypertension
- Hjertertymeforstyrrelser
- Venstre ventrikel-dysfunksjon. (Etter: Hjerrild 2010, Andersen 2007, Nathwani 2001)
- Brå hjertedød - inklusiv økt risiko for myokardinfarkt og apoplexia cerebri. (Etter: Schoemaker 2008, Gravholt 1998, Stochholm 2006)

## Strukturelle hjertefeil – hjerteutredning og oppfølging

De vanligste strukturelle forandringene i hjerte og de store karene hos jenter med Turners syndrom er koarktasjon av aorta og bikuspid aortaklaff. Prevalensen av disse tilstandene varierer i ulike undersøkelser, men vel 10 % har koarktasjon og opptil 30 % er rapportert å ha bikuspid aortaklaff (Bondy 2008, Gotzsche 1994, Mazzanti 1998, Volkl 2005, Hjerrild 2010). Andre misdannelser er forlengelse av den transverse delen av aortabuen, partiell anomal lungevenedrenasje og persisterende venstresidig vena cava superior (Bondy 2008, Mortensen 2010). Sjeldnere ser en hypoplasi av arcus aortae, mitral stenose og hypoplastisk venstre hjerte-syndrom (se tabell 1).

Auskultasjon av hjertet, blodtrykksmålinger i begge armer og minst ett ben og ekkokardiografi bør inngå i primærutredning av jenter med Turners syndrom (tabell 2). Det er viktig å være klar over at en normal ekkokardiografisk undersøkelse i tidlige barneår ikke utelukker utvikling av en signifikant sykkelighet senere i livet. Ved Turners syndrom kan ekkokardiografi være svært vanskelig fordi abnorm thorax-form kan gi

et dårlig akustisk vindu ved ekkokardiografi med begrenset innsyn til aortaklaffene og det meste av torakalaorta (Ostberg 2004, Sachdev 2008). Dette betyr at hvis en får mistanke om koarktasjon ved blodtrykksmålinger eller nytilkommet bilyd senere i barneårene eller i voksen alder, skal en ny ekkokardiografisk undersøkelse gjennomføres, eventuelt supplert med CT eller MR. Ellers bør en ekkoundersøkelse gjentas minst hvert femte år (tabell 2).

Det er imidlertid viktig å understreke at alle med Turners syndrom skal undersøkes med ekkokardiografi. Så mye som 39 % av voksne med Turners syndrom i USA har aldri vært til ekkokardiografisk undersøkelse (Bondy 2006). En ekkoundersøkelse bør suppleres med MR-undersøkelse av aortabuen så snart en slik undersøkelse kan gjennomføres uten narkose og alltid ved den minste mistanke om koarktasjon av aorta (Castro 2002, Ostberg 2004).

Forekomst av bikuspid aortaklaff gir som regel ikke kliniske funn eller symptomer i barneårene. Bikuspid aortaklaff øker imidlertid risikoen for utvikling av aortastenose og/eller -insuffisiens såvel som aortadilatation hos barn og voksne med Turners syndrom (Cleeman 2010, Mortensen 2010).

Pasienter med Turners syndrom har en betydelig øket risiko for dilatasjon av aorta og opp mot 200 ganger øket risiko for akutt aortadisleksjon fra tenårsalder og oppover (Bondy 2008). Disseksjon kan komme uten tidligere påvist utvidelse av aorta, men både dilatasjon og akutt disseksjon av aorta forekommer hyppigere hos dem med bikuspid aortaklaff, 45, X-karyotype og/eller koarktasjon (Lin 1998, Elsheikh 2001). Det er viktig å huske på at 21 % av alle disseksjonene opptrer uten andre kjente kardiovaskulære riskofaktorer (Carlson 2007) og uten at en har kunnet forutsi aortavekst ut fra slike faktorer (Lanzarini 2007). Derfor må Turners syndrom oppfattes som en selvstendig risikofaktor for aortadisleksjon uavhengig av tilstedeværelse av andre kardiovaskulære risikofaktorer (Lopez 2008).

Ekkokardiografi anbefales derfor gjennomført rutinemessig hvert femte år hos alle pasienter med Turners syndrom (Bondy 2008). Ved akutte, uklare magesmerter eller brystmerter skal alltid dissekerende aortaanurisme være en aktuell differensialdiagnose.

### Tabell 2. Forslag til kardiovaskulær utredning og oppfølging av jenter med Turner syndrom

#### Ved diagnosetidspunkt:

- Klinisk undersøkelse
- BT målt i begge armer og ben
- 24-timers blodtrykk
- 12-avlednings-EKG
- Ekkokardiografi
- MR-undersøkelse av hjerte og aorta
- På indikasjon hos mindre barn
- Hos alle når narkose ikke lenger trengs for å gjøre undersøkelsen

#### Senere oppfølging:

Ved normal screeningundersøkelse ved diagnosetidspunkt

- BT i alle ekstremiteter årlig
- 24-timers BT-måling minst hvert 5. år
- Ny ekkoundersøkelse ved mistanke om hjertesykdom
- Hypertensjon
- Bilyd
- Fornyet vurdering før og etter svangerskap
- 12-avlednings-EKG før og etter oppstart av østrogenoterapi
- Ekkokardiografi, og MR av hjerte og aorta hvert 5. år

#### Ved kardiovaskulær sykdom ved diagnosetidspunkt

- Følges opp av kardiolog avhengig av tilstand

## Elektrofysiologiske forstyrrelser – diagnose og oppfølging

Pasienter med Turners syndrom har økt risiko for venstre bakre fasikkelblokk, økt AV-overlednings-hastighet og T-bølge-abnormalitet sammenliknet med aldersjusterte kontrollpersoner (Bondy 2006). Slike forandringer er av usikker klinisk betydning, men viser klart at Turners syndrom påvirker hjertets elektrofysiologiske egenskaper. Mer alarmerende er studiene som rapporterer økt forekomst av forlenget korrigeret QT-tid (QTc) i hvile-EKG hos pasienter med Turners syndrom (Bondy 2006, Bondy 2006, Pozza 2006). I disse studiene har opp til 20 % av kvinnene med Turners syndrom QTc > 440 ms. Dette er også den verdien som brukes som grenseverdi i epidemiologiske studier der en undersøker betydningen av økt QTc på kardiovaskulær mortalitet, og som derfor brukes som en øvre grense for normal QTc (Robbins 2003, Montanez 2004). Det er ikke funnet noen statistisk sammenheng mellom kroppsmasse, hjertekammer-dimensjoner, andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom eller metabolske parametre og forlengelse av QTc hos pasienter med Turners syndrom. Dette tyder på at hjertets de- og repolariseringsegenskaper er relatert til det manglende kjønnskromosomet eller forandringer i ett av det to X-kromosomene. Den kliniske betydning av forlenget QTc hos denne pasientgruppen er likevel usikker. Bekymringene rundt forlenget QTc hos Turner-pasienter skyldes erfaringer med risiko for alvorlige arytmier hos pasienter med lang QT-syndrom (LQTS). Denne tilstanden forekommer hos 1:10000 i en normalpopulasjonen (Schwartz 2006). Hos pasienter med LQTS er behandling med betablokkere og hos selekterte pasienter implantasjon av intrakardial defibrillatorer (ICD) god terapi for å forebygge plutselig død (Moss 2000, Zagreb 2003).

En rekke medikamenter, også reseptfrie, kan forlenge QT-intervallet (Towbin 2001). Lister over medikamenter kan en finne ved bruk av ulike databaser på internett ([www.azcert.org](http://www.azcert.org), [www.torsade.org](http://www.torsade.org)). Disse oppdateres jevnlig. Medikamenterinteraksjoner kan også føre til forlenget QT-tid selv om de ulike medikamentene hver for seg ikke har vist å føre til forlenging av QT-tiden (Viskin 1999). En del naturmedisiner som epedra og ma huang inneholder samme forbindelser som mange av de medikamentene som kan føre til forlenget QT-tid. Slike urteekstrakter bør derfor unngås hos personer med forlenget QT-tid

([www.azcert.org](http://www.azcert.org)) på samme måte som en bør være varsom med å gi medikamenter som kan forelenge QTc hos Turners pasienter som allerede har forlenget QTc.

Et forlenget QT-intervall er en risikofaktor for ventrikulær takykardi (torsade de pointes) og plutselig død (Algra 1991) også hos antatt friske personer (Schouten 1991). EKG-analyse av pasienter med Turners syndrom er en viktig rutineundersøkelse ved etablert diagnose og ved senere oppfølging (tabell 2). Det er imidlertid ikke holdepunkter for å begrense livsførsel hos de pasientene som har forlenget QT-tid slik en gjør med pasienter med LQTS. Østrogen-tilskudd hos Turners jenter har vist å øke QT-tiden. EKG bør derfor tas før og etter pubertetsinduksjon (Pozza 2006). Veksthormon-behandling har ikke vist å forlenge QT-tiden (Pozza 2006).

## Spesielle forhold – graviditet

Med dagens mulighet for eggdonasjon har det dukket opp en ny problemstilling. Det er fortsatt usikkert hvilken risiko pasienter med Turners syndrom har for å aortadilatasjon og -ruptur under spontan såvel som induisert graviditet. Tett kardiologisk oppfølging før, under og like etter eventuelle svangerskap er anbefalt på grunn av antatt økt risiko for aortadilatasjon (Karnis 2003, Mortensen 2010) og risiko for kardiale hendelser hos pasienter med forlenget QT-tid de første 9 månedene post partum (Seth 2007).

## Konklusjon

Den kardiologiske oppfølging av pasienter med Turners syndrom skal være livslang. Ved etablert diagnose eller ved mistanke om kardial lidelse anbefaler vi at pasientene undersøkes med blodtrykksmåling i armer og ben, 12-avlednings-EKG og ekkokardiografi. Så snart MR kan gjøres uten narkose eller ved mistanke om aortapatologi skal aorta undersøkes med MR. Videre oppfølging vil avhenge av eventuelle funn, men blodtrykksmålinger, EKG og ekkokardiografi bør gjentas med minimum 5 års intervaller og før under og etter graviditet. Vi vil også anbefale at det tas en MR før og etter en eventuell graviditet. Ved forlenger QTc bør pasientene være forsiktig med å bruke medikamenter som kan forlenge QTc ytterligere. Ved induksjon av pubertet med bruk av østrogen bør EKG tas før og etter slik induksjonsbehandling.

## Litteraturhenvising

- Algra A, Tijssen J, Roelandt J, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12 lead electrocardiogram is an independent risk factor for sudden death. *Circulation*. 1991;83:1888-94
- Andersen NH, Hjerrild BE, Sørensen K, Pedersen EM, Stochholm K, Gormsen LC, Hørlyck A, Christiansen JS, Gravholt CH. Subclinical left ventricular dysfunction in normotensive women with Turner's syndrome. *Heart* 2006;92:1516-7
- Baguette J-P, Douching S, Pierre H, Rossignol A-M, Bost M, Mallion J-M. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart* 2005;91:1442-6
- Bondy CA, Ceniceros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2006;118:1220-5
- Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, Rosing DR. Prolongation of the cardiac QTc interval on Turner syndrome. *Medicine*. 2006;85:75-81
- 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
- Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:519-26
- Bondy C, Bakalov VK, Lange ED, Ceniceros. Deficient medical care for adults with the Turner syndrome. *Ann Intern Med* 2006;145:866-7
- Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44:745-9
- Castro AV, Okoshi K, Riberio SM, Barbosa MF, Mattos PF, Pagliare L, Bueno NF, Rodrigueiro DA, Haddad AL. Cardiovascular assessment of patients with Ullrich-Turner's syndrome on doppler echocardiography and magnetic resonance imaging. *Ar Qbras Cardiol*. 2002;78:51-8
- Clark EB. Neck web and congenital heart defects: A pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome. *Teratology* 1984;29:335-61
- Cleemann L, Mortensen KH, Holm K, Smedegaard H, Skouby SO, Wieslander SB, Leffers AM, Leth-Espensen P, Pedersen EM, Gravholt CH. Aortic Dimensions in Girls and Young Women with Turner Syndrome: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Pediatr Cardiol* 2010. *Epub ahead of print*.
- Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in woman with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol*. 2001;54:69-73
- Gotzsche C, Krag-Olsen B. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;71:433-6
- Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:428-9
- Hjerrild BE, Mortensen KH, Sørensen KE et al. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:12 *Epub ahead of print*
- Ho VB, Baklava VK, Cooley M et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: Prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004;110:1694-1700
- Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64:24-7
- Karnis MF, Zimon AE, Lalwanti SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498-501
- Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilatation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102:E12
- Lopez L, Arheart KL, Colan SD et al. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young. *Pediatrics* 2008;121:e1622-7.
- Massaa G, Verlinde F, De Schepper J et al in collaboration with the Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:267-268
- Matura LA, Sated V, Baklava VK, Rosing DR, Bondy CA. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J Pediatric* 2007;150:587-91
- Matura LA, Ho VB, Rosin DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-70.
- Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D et al. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1998;43:25-31
- Mortensen KH, Danielsen MD, Ulbjerg N, Gravholt CH. Repeated spontaneous pregnancies in 45,X Turner syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2010;115:446-9
- Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiology in the young*. *In press* 2010
- Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risk of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:943-8
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ et al. Effectiveness and limitation of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23
- Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:363-7
- Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26:209-23
- Ostberg JE, Brooks JAS, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. Comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5966-71
- Ostberg JE, Donald AE, Halcox JP et al. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5161-6.
- Prandstraller D, Mazzanti L, Giardini A et al. Correlations of phenotype and genotype in relation to morphologic remodeling of the aortic root in patients with Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2009;19:264-71  
[www.qtdrugs.org/](http://www.qtdrugs.org/)
- Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS. The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Am J Med* 2003;115:689-94
- Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-14

- Sachdev V, Matura LA, Sidenko S et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1904-9
- Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-9
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735-42
- Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kolk FJ, Vanderbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population. *Circulation* 1991;84:1516-23
- Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259:39-47
- Seth R, Moss AJ McNitt S et al. Long QT-ssyndrome and pregnancy *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092-8
- Pozza R, Bechtold S, Kaab S et al. QTc interval prolongation in children with Ulrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2006;165:831-7
- Stochholm K, Juul S, Jule K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-902
- Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet General* 2003;22:264-7
- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33
- Volkl TM, Degenhardt K, Kock A et al. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome: the Erlangen experience. *Clin Cardiol.* 2005;28:88-92
- [www.torsade.org/](http://www.torsade.org/)
- Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 2001;110:385-98
- Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrew M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2003;14:337-41 ■