



Turner

– kend din krop

EN INFORMATIONSBOG OM TURNER SYNDROM

REDAKTØR

Claus H. Gravholt

Turner – kend din krop

EN INFORMATIONSBOG OM TURNER SYNDROM



© Novo Nordisk 2009
www.novonordisk.dk

Printed by Fototext
Gothenburg 2009

ISBN: 978-91-633-5230-0

This book is
environmentally produced.



Forord

Kære læser

Turner syndrom er en kompleks tilstand, som kan og bør ansues fra mange vinkler, således at alle aspekter af syndromet iagttages og anerkendes. Piger og kvinder med Turner syndrom kan og bør leve liv, der er meget tæt på et "normalt" liv. Undervejs kan der være behov for hjælp af forskellig art. Således kan eksperthjælp være nødvendig fra forskellige medicinske specialer som genetik, pædiatri, gynækologi-obstetrik, endokrinologi, kardiologi, thoraxkirurgi, øre-næse-hals og andre specialer. Der kan også være behov for psykologisk og social indsats. Man bør derfor ansue Turner syndrom fra en holistisk synsvinkel og fokusere på tilstandens udtryk gennem hele livet. Vi har gennem de senere år lært

meget nyt om Turner syndrom. og i dag er der megen ny viden om "Turner syndrom fra vugge til grav".

Den bog, du nu sidder med i hånden, er et resultat af manges dedikerede interesse for piger og kvinder med Turner syndrom og mange menneskers hjælp og store indsats. Som det fremgår af indholdsfortegnelsen, har mange forfattere fra Europa og USA bidraget til bogen.

Bogen kan læses fra ende til anden eller som en samling enkeltkapitler, der kan læses uafhængigt af resten af bogen.

Bogen er tænkt som inspiration, oplysning og hjælp til alle med interesse for Turner syndrom.

Bogen henvender sig til piger og kvinder med Turner syndrom, til deres familie, til den praktiserende læge, der har en person med Turner syndrom som patient, til børnelægen, der møder patienter med Turner syndrom, og til alle andre læger, sygeplejersker og behandlere, der møder personer med Turner syndrom. Det har været et mål at formidle den nyeste videnskabelige viden til alle lægfolk med interesse for Turner syndrom

Bogen er ikke tænkt som det første man læser om Turner syndrom, men som den informationskilde, man vender sig til, når man ikke finder relevant information i brochurer eller på internettet. Med andre ord har ønsket været at skabe en faglig og detaljeret bog med kapitler, der hver især beskæftiger sig indgående med et bestemt aspekt af Turner syndrom. Ambitionen er at den nyeste forskningsbaserede viden skal findes her. Derfor er nogle af kapitlerne skrevet i temmelig svært sprog. Alle forfattere har fået frie hænder til at skrive deres kapitel indenfor rammerne af konsensuskonferencen om Turner syndrom i Washington DC, USA i 2006 og det konsensuspapir der her blev udarbejdet. Informationerne i de enkelte kapitler afspejler således den tilgængelige viden på området.

Jeg håber således, at denne bog vil være i stand til at tilfredsstille de allerfleste læseseres behov for information. Ønsket har været at skabe den ultimative informationsbog om Turner syndrom med hensyn til hvad vi ved *nu*.

Fælles for alle bogens forfattere er en ægte interesse for Turner syndrom. De fleste skribenter er fagpersoner – læger og psykologer, men også personer med Turner syndrom og pårørende har fået ordet og bidrager med personlige oplevelser af det at have og leve med Turner syndrom. Alle involverede fagpersoner i bogens tilblivelse beskæftiger sig videnskabeligt med Turner syndrom.

Jeg vil takke Novo Nordisk, som har ydet en uvurderlig støtte til bogen. Da jeg bad om støtte til bogen, var Novo Nordisk straks positiv og har støttet bogen med et betingelsesløst legat, uden hvilket det ikke havde været muligt at udgive bogen.

CLAUS H. GRAVHOLT
redaktør

Indholdsfortegnelse

Del 1 Barndom med Turner syndrom og genetik

1. Turner syndrom i barndommen _____ 12

Knud W. Kastrup, Pædiatrisk afdeling, Glostrup Sygehus, Danmark

2. Spontan vækst hos piger med Turner syndrom _____ 18

Rune W. Næraa, Kurt Kristensen, Pædiatrisk afdeling, Randers Sygehus, Danmark

3. Væksthormonbehandling _____ 22

Katharina Main, Klinik for vækst og reproduktion, Rigshospitalet, Danmark

4. Transition – fra Turner pige til Turner kvinde _____ 30

Line Cleemann, Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, Danmark

5. Puberteten – overgangen mellem barn og voksen _____ 36

Kirsten Holm, Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, Danmark

6. Kronisk sygdom og pubertetsalder _____ 44

Grete Teilman, Kirsten Holm, Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, Danmark

7. Typiske symptomer i Turner syndrom _____ 56

Marsha Davenport, Anita Azam, Division of Pediatric Endocrinology,
University of North Carolina, USA

8. Turner syndrom og genetik _____ 66

Jun Xu, Christine M. Disteche, Tufts University, Boston, USA,
University of Washington, USA

Del 2 Voksenliv med Turner syndrom

9. Turner syndrom – epidemiologi	94
Kirstine Stochholm, Medicinsk afdeling M, Århus Sygehus, Danmark	
10. Medfødt hjertesygdom ved Turner syndrom	100
Melissa L. Loscalzo, Department of Pediatrics, Division of Genetics, University of South Florida, USA	
11. Aorta sygdom ved Turner syndrom	108
Carolyn Bondy, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, USA	
12. Blodtryksforhøjelse	118
Kristian Havmand Mortensen, Medicinsk afdeling M, Århus Sygehus, Danmark	
13. Sygdom i thyroidea ved Turner syndrome	126
Kerstin Landin-Wilhelmsen, Endokrin sektion, Afdelingen for intern medicin, Sahlgrenska Universitetshospital, Sverige	
14. Osteoporose og Turner syndrom	140
Gerard S. Conway, Department of Endocrinology, University College London Hospitals, England	
15. Diabetes	148
Britta Hjerrild, Medicinsk afdeling M, Århus Sygehus, Danmark	
16. Tarmsygdomme ved Turner syndrom	154
Laura Mazzanti, Rare Disease, Syndromology and Auxology Unit, Department of Paediatrics S.Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy'	
17. Leverskader i Turner syndrom	166
Dominique Roulot, Unité d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Frankrig	
18. Hørelsen og sygdomme i mellemøret ved Turner syndrom	176
Malou Hultcrantz, Øre-, næse- og halsklinik, Karolinska Universitetshospital, Sverige	

Del 3 Fertilitet og psykologi

19. Kønshormonbehandling _____ 186

Claus H. Gravholt, Medicinsk afdeling M, Århus Sygehus, Danmark

20. Unge voksnes livskvalitet og sexliv _____ 194

Jean-Claude Carel Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, INSERM U690 and Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Robert Debré Hospital and University Paris 7 Denis Diderot, Frankrig

21. Psykologiske og psykiatriske aspekter ved Turner syndrom _____ 204

David H. Skuse, Behavioural and Brain Sciences Unit, Institute of Child Health, England

22. Fertilitet, spontan graviditet og ægdonation _____ 222

Outi Hovatta, Karolinska Institutet, Afdelingerne for klinisk videnskab, intervention og teknologi, Karolinska Universitetshospital Huddinge, Sverige

Del 4 Personlige historier

Voksen – Dortes historie _____ 232

Dorte Brodersen

Unge – Mathildes historie _____ 235

Mathilde Andrup

Barn – Sarahs historie _____ 239

Ilse, John, Charlotte, Simon og Sarah Clayre

del



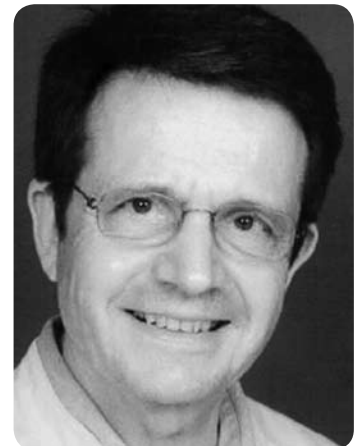
Barndom med Turner syndrom og genetik

KAPITEL

1

Turner syndrom i barndommen

KNUD W. KASTRUP
Pædiater, Tidligere overlæge
Børneafdelingen
Glostrup Amtssygehus
København, Danmark



Mange forældre til en pige med Turner syndrom har oplevet tiden indtil en endelig diagnose er stillet, som en belastning. Erfaringen viser, at diagnosen ofte stilles sent i barndommen, i ungdommen eller først i voksenalderen (se kapitel 9 om epidemiologi), og ofte først når vækstafvigelsen bliver iøjnefaldende eller andre symptomer leder mistanken hen på diagnosen.

Småbarnealderen

Hos spæde og småbørn kan de karakteristiske kendetegn være meget beskedne, men ofte vil der være trivselsproblemer helt fra fødselen. Fødselsvægten er lavere og efterfølges ofte af manglende vægtøgning og spisevan-skeligheder. Forældre, som har gennemlevet denne periode, beretter om manglende støtte og forståelse, undertiden endog om en bebrejdende holdning fra de personer fra sundhedsvæsenet, som de kommer i kontakt med, over at de ikke magter pasningen af barnet. Når diagnosen stilles og ledsages af en forklaring på vanskelighederne, vil dette medføre en betydelig lettelse hos forældrene, som beretter om en meget belastende periode i deres og i barnets liv.

I de tilfælde, hvor diagnosen er stillet tidligt, er det vigtigt at understrege overfor forældrene, at piger med Turner syndrom følger deres eget vækstmønster, og at der ikke er opnået noget ved at presse barnet til at spise. Hyppige små måltider vil ofte være tilstrækkeligt, når spiseproblemerne er meget udtalte, kun sjældent vil mere alvorlige foranstaltninger som sondemadning være nødvendige.

Det må understreges, at alle piger i den tidlige barndom, som udviser langvarige trivselsproblemer, må undersøges for Turner syndrom.

Lymfødem og nakkefold

De klassiske symptomer på Turner syndrom hos en nyfødt pige er hævelse af hånd- og fodrygge og væskeansamling (ødem) i nakkere-regionen (Figur 1). Hævelsen kan veksle meget fra barn til barn og kan komme og gå under opvæksten. Hvis disse hævelser er til stede ved fødselen, giver det stærk mistanke om Turner syndrom. Årsagen til hævelsen er en ansamling af lymfe, som ikke ledes bort gennem lymfekanalene som normalt, da lymfekarrene er mangelfuldt udviklede. Neglene er ofte små og skrøbelige, og på grund af hævelsen omkring dem kan det være vanskeligt at undgå irritation og infektion.

Hævelsen i nakken har i fosterlivet været mere udtalt og udspændt huden så meget, at der ved fødselen efterlades en udspændt hudfold fra nakken til skulderen. Folden sammenlignes med en vingedannelse eller et gammeldags åg. Er folden meget stram, kan det medføre, at bevægelsen i nakken kan hæmmes. Kosmetisk kan folden også blive et problem, men ofte vil man se tiden an, inden man beslutter sig for et indgreb.

Kredsløbet

Den mangelfulde udvikling af lymfekar kan være ledsaget af en fejludvikling legemspulsåren (aorta). Misdannelser i aorta er omtalt nærmere andetsteds (se kapitel 11 om aorta).

Figur 1

Medfødt hævelse af hånd- og fodrygge på grund af mangelfuld udvikling af lymfekar systemet.



Her skal blot nævnes den forsnævring (coarctatio), som findes ved afgang af aorta fra hjertet, og som kan give symptomer i barnealderen. Forsnævringen kan medføre nedsat blodforsyning til benene og forhøjet blodtryk i armene. Misdannelsen kan findes hos alle nyfødte, og derfor undersøges alle nyfødte for, om pulsen kan mærkes i lysken. Er dette ikke tilfældet, bør der foretages ultralydsundersøgelse af hjertet (ekkokardiografi) og muligvis andre undersøgelser. I meget svære tilfælde kan operation blive nødvendigt.

Mellemørebetændelse

En anden årsag til at diagnosen bør stilles tidligt, er en øget risiko for gentagne tilfælde af mellemørebetændelse, som på længere sigt øger risikoen for hørenedsættelse. Dette skyldes, at passagen fra mundhulen til mellemøret, det eustakiske rør, er mangelfuldt udviklet. Den manglende udluftning af mellemøret fører

til væskeansamling, som kan være smertefuld og forårsage infektion. En behandling med dræn kan blive nødvendig. Under alle omstændigheder må jævnlig kontrol hos en ørelæge tilrådes, og hørelsen kontrolleres i forbindelse hermed (se kapitel 18 om hørelse). Nedsat hørelse medfører dårlig sprogopfattelse og hæmmet taleudvikling.

Syn

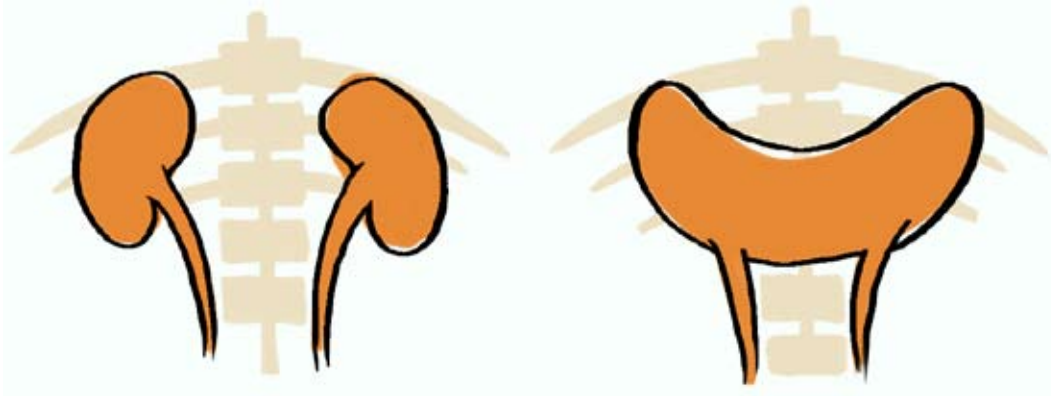
Synet kræver også opmærksomhed, idet skelen forekommer hos en del piger med Turner syndrom. Da der samtidig med skelen er en øget tendens til langsynethed, tilrådes det, at der jævnligt foretages undersøgelse hos øjenlæge for at undgå varig synsnedsettelse.

Nyrer og vandladning

Alle piger, som i barndommen får hyppig blærebetændelse eller nyrebækkenbetændelse, bør undersøges for urinvejsmisdannelse. Dette vil i de fleste tilfælde kunne afklares med en ultralydsundersøgelse. Urinvejsmisdannelser findes hyppigt hos piger med Turner syndrom, oftest som forandringer i nyrebækkenet og forsnævring af urinlederne. En delvis sammenvoksning af den nedre del af nyrerne kan være årsagen (Figur 2). Operation er sjældent nødvendig, men det afhænger af hyppigheden af urinvejsinfektioner og misdannelsernes sværhedsgrad. Piger med gentagne tilfælde af urinvejsinfektioner og misdannelser i urinveje skal uanset tilstedeværelsen af Turner syndrom altid kontrolleres.

Figur 2

På figuren ses dels den normale nyreanatomi, samt en "hestesko"-nyre, som det kan ses ved Turner syndrom.



Vækst

Et meget karakteristisk kendetegn for Turner syndrom er den langsomme vækst, som findes ved en afvigelse fra den normale vækstkurve for børn. Ofte vil denne afvigelse allerede være til stede fra fødselen, men fra 6 årsalderen vil langt de fleste piger med Turner syndrom ligge under den normale vækstkurve. Der er udarbejdet specielle kurver for piger med Turner syndrom, da det har vist sig, at væksten ved Turner syndrom følger et ensartet og specielt mønster. Det afvigende vækstmønster er så karakteristisk, at det bør give mistanke om Turner syndrom, hvis denne diagnose ikke allerede er stillet.

En nærmere omtale af vækstmønsteret findes i kapitel 2. Her skal blot nævnes, at tidlig diagnose også i dette tilfælde er vigtig, da en

behandling med væksthormon med fordel kan indledes tidligt i barndommen. Behandlingen kan øge sluthøjden betydeligt.

Årsagen til væksthæmningen er ikke mangel på væksthormon, som ved behandling blot medfører øget vækst, men må søges i en genetisk betinget ændring i knogleudviklingen. Dette kan foruden væksthæmningen medføre en unormal krumning af rygsøjlen (kyfosciose) med en bred brystkasse, fejlstilling i albuer og knæ samt håndled. Forandringerne er sjældent iøjnefaldende, men kan i udtalte tilfælde kræve undersøgelse og behandling hos ortopædkirurg.

Stofskifte

Stofskiftehormon (thyreoideahormon), som dannes i skjoldbruskkirtlen på forsiden af halsen, er nødvendigt for normal knogleudvikling og vækst. Hos piger med Turner syndrom kan der forekomme mangel på thyreoideahormon. Det medfører, foruden en forværring af væksthæmningen, udtalt træthed og vægtøgning. Årsagen til manglen på thyreoideahormon er, at der i visse tilfælde på grund af afvigelse i immunforsvaret dannes antistoffer, som rammer kroppens egne væv (autoimmunitet). Diagnosen er enkel at stille ved en blodprøve, og behandlingen med tabletter er enkel. Autoimmune sygdomme forekommer noget hyppigere ved Turner syndrom og er omtalt andetsteds (se kapitel 13 og 16), men manglen på thyreoideahormon nævnes her, da en tidlig diagnose og tidlig behandling er vigtig for velbefindende og vækst.

Skole og indlæring

Piger med Turner syndrom er normalt begavede, men hos nogle piger kan der forekomme indlæringsproblemer. Specielt indenfor faget matematik, mens de sproglige færdigheder er normale. Koncentrationsproblemer kan forekomme, og der kan forekomme forstyrrelse i den rumlige opfattelse, som indirekte kan give sig udtryk i problemer med bevægemønstre. Nogle piger fortæller, at de i perioder har oplevet sig isolerede i forhold til kammerater og at dette medfører vanskeligheder i den sociale kontakt i skolen. De støtte – og kontaktgrupper, som findes internationalt, er af meget stor betydning for informationen til forældre og piger med Turner syndrom og

er af uvurderlig betydning for accepten og forståelse af de eventuelle vanskeligheder, der måtte forekomme, og som medvirker til at disse vanskeligheder kan overvindes og dermed bidrage til, at langt de fleste piger med Turner syndrom får en fuldstændig normal tilværelse. En forudsætning er, at de kontaktpersoner, som deltager i behandlingen, er opmærksomme på eventuelle problemer, som er nævnt ovenfor, og som bedst løses ved at få kontaktpersoner samler og koordinerer den indsats, som er nødvendig fra andre specialister.

KAPITEL 2

Spontan vækst hos piger med Turner syndrom



RUNE W. NÆRAA
Ledende overlæge

KURT KRISTENSEN
Overlæge, PhD

Børneafdelingen, Regionshospitalet
Randers, Danmark



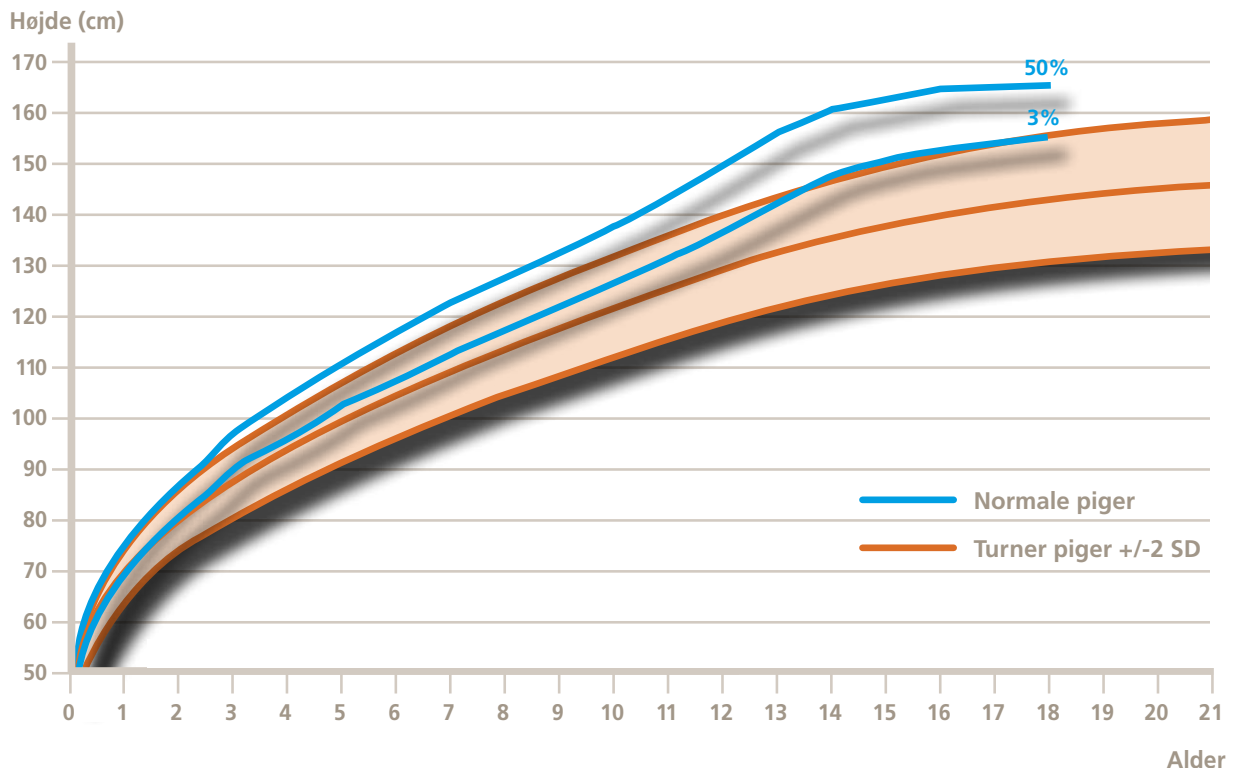
Langsommere vækst og lav højde er det mest gennemgående træk ved piger med Turner syndrom, idet så godt som alle (mere end 90%) af pigerne er præget heraf. Årsagen til den lave vækst er ikke mangel på væksthormon eller andre hormoner, men skyldes en ændring i de vækstzoner, som får knogler til at vokse. Ændringen giver sig blandt andet udslag i en nedsat følsomhed for væksthormon, idet der skal meget mere væksthormon til end hos andre piger for at få knoglerne til at vokse. Dette er dog ikke hele forklaringen, for selv behandling med høje doser væksthormon kan kun delvist normali-

sere væksten. Den bagvedliggende genetiske årsag er hovedsageligt, at man kun har én udgave af et gen benævnt SHOX (Short-stature HOmeoboX-containing gene). SHOX-genet befinder sig på det yderste af X-kromosomets korte arm, og genet producerer et proteinstof der har en speciel betydning for vækst og modning af knogler i arme og ben.

Vækstzonernes nedsatte følsomhed og manglen på et SHOX-gen gør, at piger med Turner syndrom i hele deres vækstperiode vokser "med håndbremsen trukket", hvortil kommer, at de fleste ikke får en vækstspurt i

Figur 1

Turner højdekurve med normalkurverne til sammenligning.



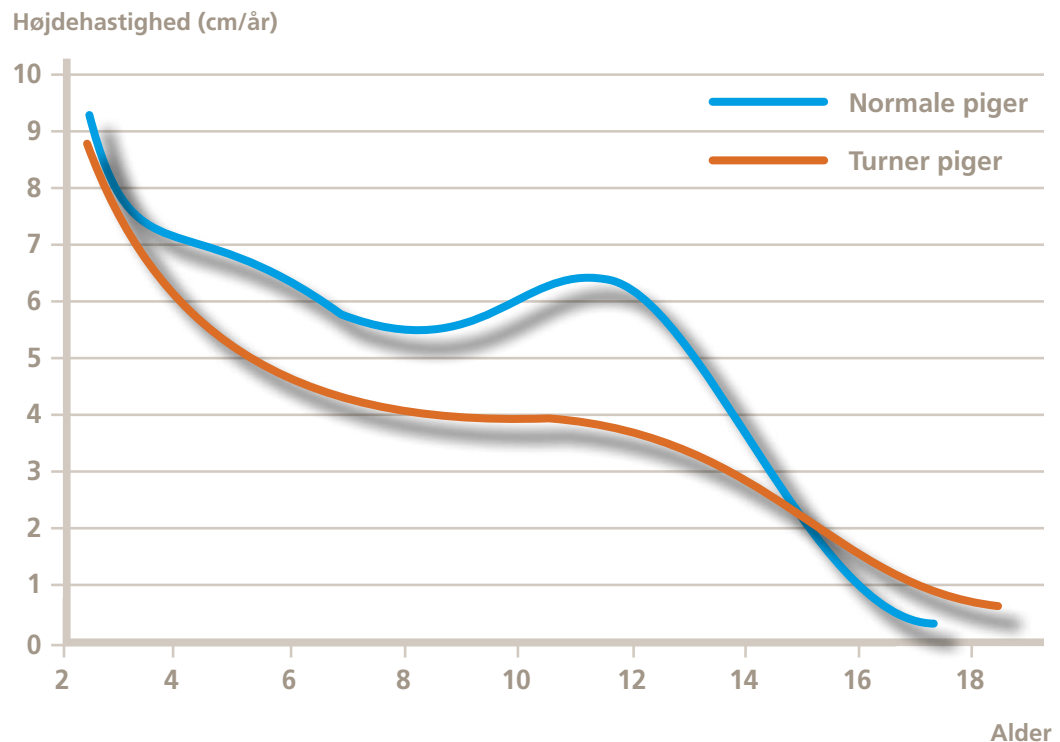
puberteten på grund af mangel på kvindeligt kønshormon (østrogen). Det sidste har dog ikke betydning for sluthøjden.

Nyfødte piger med Turner syndrom er således oftest mindre end andre nyfødte piger. I gennemsnit vejer Turner piger født til tiden ca. 2 800 gram mod normalt 3 300 g og måler ca. 48 cm i længden mod normalt 51 cm. Den reducerede vækst ses allerede tidligt i fostertilværelsen, da for tidligt fødte piger med Turner syndrom ned til uge 32 har en let reduceret længde og vægt (2). Den reducerede vækst gør sig dog især gældende i den sidste tred-

jedel af graviditeten og påvirker længde og vægt lige meget (2). Efter fødslen er væksthastigheden de første år kun en smule under andre pigers, men derefter tydeligt lavere (Figur 2). Ved 12 årsalderen er piger med Turner syndrom højde lavest i forhold til andre piger, men derefter henter de lidt ind på andre piger. Forklaringen på dette er, at piger normalt har en hurtig vækst i starten af puberteten, men de fleste piger med Turner syndrom går slet ikke i pubertet og har derfor som nævnt heller ikke en pubertets-vækstspurt. Til gengæld bliver de ved med at vokse adskillige år efter, at andre piger er ophørt med væksten.

Figur 2

Gennemsnitlig højdehastighed hos 161 ubehandlede skandinaviske piger med Turner syndrom.



Udvoksede kvinder med Turner syndrom er ca. 20 cm kortere end andre kvinder. Den enkelte kvindes højde er dog lige så påvirket af hendes forældres højde, som andre pigers er. Har en kvinde med Turner syndrom høje forældre, vil hun således oftest være højere end andre Turner kvinder, men altså stadig ca. 20 cm lavere end sine søstre. Af dette følger også, at piger med Turner syndrom fra etniske grupper med forskellige normalhøjder ikke er lige høje. For eksempel er kvinder med Turner syndrom i Nordeuropa i gennemsnit 147 cm, i USA 143 cm og i Japan 139 cm.

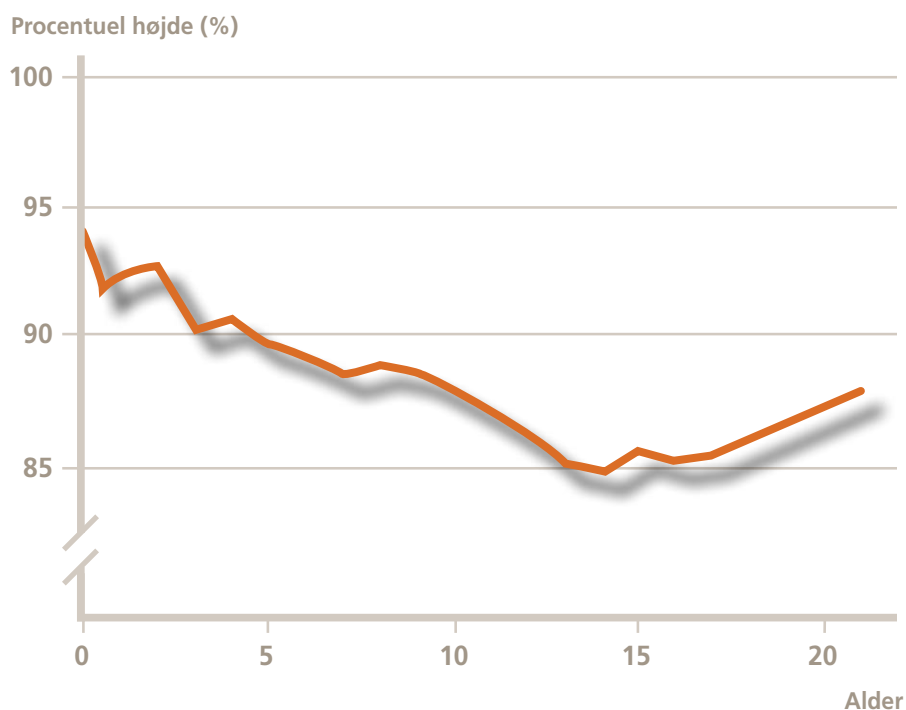
Vækstforstyrrelsen påvirker ikke kun højden, men også krops-proportionerne. Den typiske kvinde med Turner syndrom er således præget af korte ben, en bred krop og en kort og bred hals, mens hoved, hænder og fødder er ret store i forhold til højden. Samtidig kan væksten af visse enkeltknogler være påvirket, hvad der dog som regel er uden betydning. For eksempel er de to yderste knogler i mellemhånd og mellemfod meget ofte forkortede. Når en pige med Turner syndrom strækker armen helt ud, vil hun typisk have en større vinkel mellem overarm og underarm end andre piger. Ganen er meget ofte høj, hvad der umiddelbart ikke betyder andet end en mere

nasal stemme. Forstyrrelse af ansigtsknoglernes vækst er sandsynligvis årsagen til Turner pigers udtalte tendens til at få mellemørebetændelse. En mindre vækst af underkæben giver ofte underbid og kan give tandproblemer. Den øgede hyppighed af krumning i rygsøjlen er ligeledes en tilstand, som kan kræve behandling.

I de udviklede lande har væksthormonbehandling imidlertid ændret den typiske Turner kvindes fremtoning i en vis grad, specielt med hensyn til højden. Mere herom kan læses i denne bogs afsnit om væksthormonbehandling (kapitel 3).

Figur 3

Forløbet af en typisk Turner piges højde i procent af normale pigers højde.



KAPITEL 3

Væksthormon- behandling

KATHARINA MAIN

Overlæge, PhD, Forskningslektor
Afd. for Vækst og Reproduktion
Rigshospitalet
København

&
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet, Danmark



Hvorfor tilbydes væksthormon til piger med Turner syndrom?

De fleste piger med Turner syndrom når ikke spontant op til den sluthøjde, som familiens potentiale lægger op til. En lav højde i sig selv er selvsagt ikke en sygdom, men nogle kan være generet af den, såvel psykisk som praktisk med henblik på dagligdagens gøremål. Det er meget omdiskuteret, hvor meget en lav højde betyder for, hvordan man klarer sig i det moderne samfund med uddannelse, erhverv og social status. Det synes imidlertid at være gavnligt for livskvaliteten hos Turnerpiger at opnå en normal højde og udvikling (1). I 1980'erne og 1990'erne blev der foretaget mange undersøgelser verden over for at se, om piger med Turner syndrom kunne opnå en større sluthøjde ved at få væksthormontilskud, og resultaterne var positive.

Mangler Turnerpiger væksthormon?

De fleste piger med Turner syndrom mangler ikke væksthormon, men synes at være mindre følsomme overfor væksthormonets virkning i kroppen. Hvis den spontane vækstkurve er dårligere end forventet for Turnerpiger, f.eks. hvis højdevæksten er gået helt i stå, vil den behandlende læge oftest teste, om pigen samtidig har andre sygdomme, herunder væksthormonmangel. Dette er vigtig for at sætte den relevante behandling i gang først.

Hvad er væksthormon?

Væksthormon er et protein, som alle mennesker danner i hypofysen. Væksthormon dannes i korte pulse flere gange i døgnet, specielt om natten, når vi sover. Som navnet antyder, er det et vigtigt hormon for væksten hos børn og unge. Men væksthormonet dannes faktisk hele livet. Hormonet har nemlig en stor betydning for kroppens stofskifte. Det styrker knogler, muskler, hjerte og kredsløbet og har effekter på forbrænding af fedtstoffer og kulhydrater. Væksthormonet får leveren til at danne en såkaldt vækstfaktor, IGF-I (insulin-like growth factor I), som er en af de vigtigste faktorer for knoglernes vækst (Figur 1).

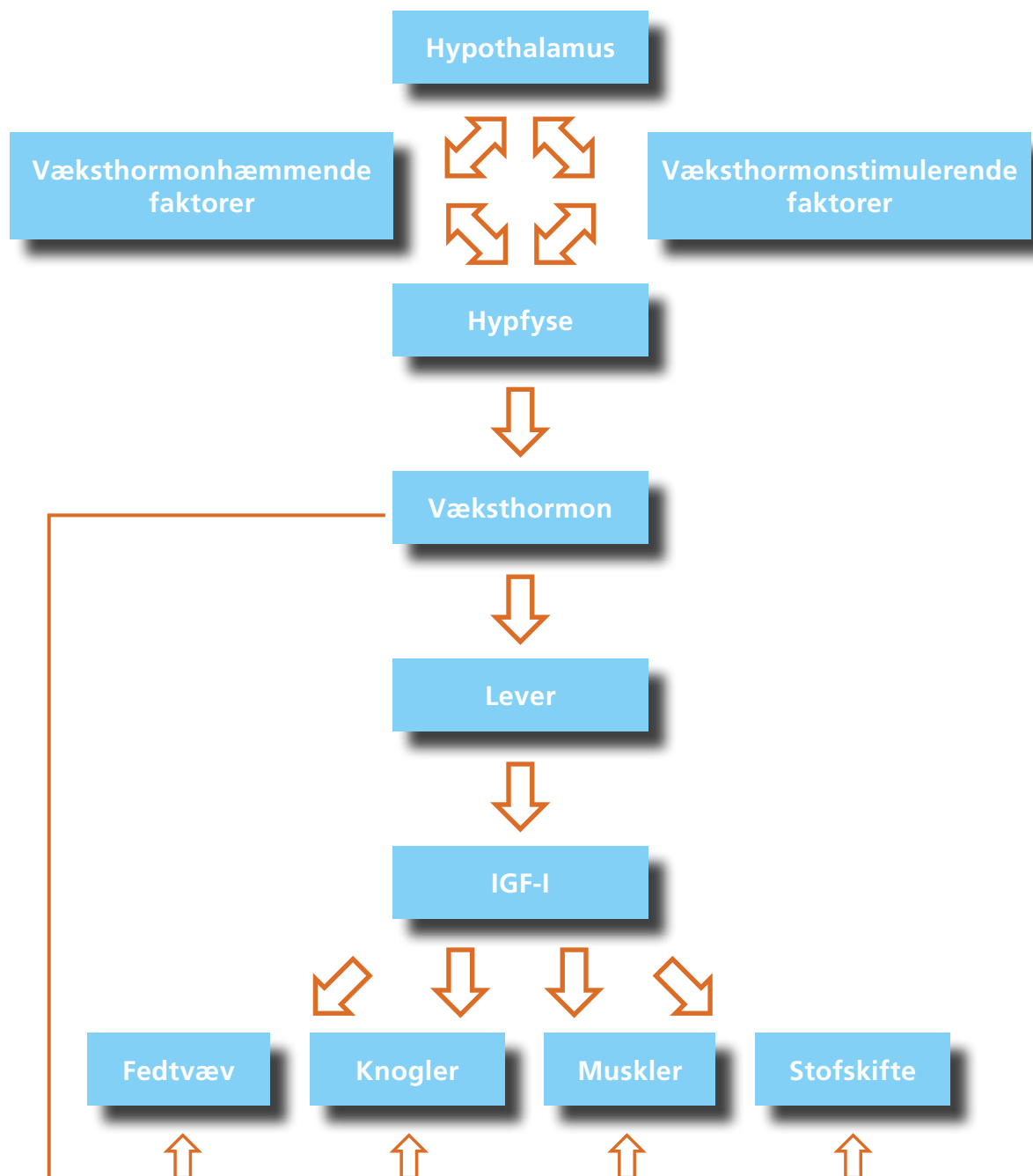
I gamle dage måtte væksthormon til behandling af patienter udvindes af hypofyser fra afdøde mennesker. I dag kan man fremstille væksthormon i ubegrænsede mængder ved hjælp af bioteknologi. Dette væksthormon er en nøje kemisk kopi af kroppens naturlige væksthormon. Der findes flere medicinalfirmaer, som producerer væksthormon, og deres produkter er helt sammenlignelige med hensyn til virkning og effekt.

Hvad er effekten af væksthormonbehandling på sluthøjden?

Væksthormonbehandling af piger med Turner syndrom øger væksthastigheden og forventet sluthøjde. Der er store forskelle i den rapporterede gevinst i sluthøjden, og der foreligger ikke mange studier med gode kontrolgrupper. Gevinsten synes at ligge mellem 6 og 8 cm efter 5–7 års behandling. Gevinsten er afhængig

Figur 1

Væksthormon dannes i hypofysen under indflydelse af stimulerende eller hæmmende faktorer. Væksthormon får leveren til at danne en vækstfaktor, IGF-I, som virker på knogler, muskler og fedtvæv i kroppen.



af alder og højde ved start, væksthormondosis, behandlingslængde og forældrenes højde som udtryk for familiens potentiale. Nogle Turnerpiger har en bedre, andre en mindre effekt af denne behandling uden at man med sikkerhed kan forudsige dette (2).

Typisk behandles Turnerpiger med større mængder væksthormon end den mængde, man giver til børn med væksthormonmangel, som gennemsnitligt får 27 µg/kg/d. Internationale anbefalinger foreslår startdoser på 54 µg/kg/d. Disse doser justeres efterfølgende efter effekten på tilvækst og måling af vækstfaktorer i blodprøver. Der synes at være en klar dosis-effekt sammenhæng: jo mere væksthormon der gives, desto større bliver gevinsten på sluthøjden. Ved doser, som er tre gange større end dem, man giver til børn med væksthormonmangel (90 µg/kg/d), er der rapporteret en 16,9 cm højere sluthøjde end forventet (3). Nogle behandlingscentre er dog fortsat tilbageholdende med at give store mængder væksthormon, fordi dette medfører stigning i vækstfaktorer udover det normale. Der er ikke observeret bivirkninger efter denne behandling, men de deltagende kvinder med Turner syndrom bliver fortsat fulgt med henblik på dette.

Hvordan gives behandlingen?

Behandlingen gives som indsprøjtning under huden én gang om dagen. Det anbefales at give væksthormon før sengetid for at efterligne kroppens naturlige rytme i væksthormondannelsen bedst muligt. Til alle væksthormonpræparater findes der smarte "penne",

som gør det nemt at tage væksthormon. Nålene, der bruges til indsprøjtning, er så små, at man stort set ikke mærker prikket. Hos mindre børn er det typisk forældrene, der giver indsprøjtningen, mens større børn og teenagere kan klare det hele selv efter instruktion fra sundhedspersonalet. Erfaringen viser, at selv patienter, som er meget bange for nåle og blodprøver, kan gennemføre behandlingen derhjemme.

Hvornår starter og slutter man, og skal man komme til kontroller?

I de fleste tilfælde startes behandling omkring 5–6 årsalderen og fortsætter, til pigen er udvokset omkring 15–16 årsalderen. Man kan selvfølgelig ophøre tidligere, hvis man er tilfreds med den allerede opnåede højde. Man kan også starte tidligere, hvis væksten allerede fra den tidlige barndom synes at være ringe (4).

Nogle Turnerpiger bliver først opdaget sent i barndommen eller omkring puberteten, og her er det en individuel vurdering, om man vil forsøge at øge væksten med væksthormon eller ej. Jo længere tid væksthormon kan gives, desto bedre er den samlede gevinst på sluthøjden.

Under behandlingen ses barnet til måling og vejning ca. hver 3. til 4. måned, og der tages blodprøver. Indimellem tages også en røntgen af venstre hånd til bestemmelse af den såkaldte knoglealder: en måling af modenhedsgrad i knoglers vækstzoner. Knoglernes alder, ikke barnets alder, bestemmer, hvor længe man

kan blive ved med at vokse. Det er vigtigt, at denne modning under væksthormonbehandling ikke foregår for hurtigt.

Er der bivirkninger?

Selv om væksthormon virker på mange processer i kroppen, har det vist sig, at bivirkninger under behandlingen er ekstremt sjældne og ofte forbigående. Da syntetisk fremstillet væksthormon først blev tilgængelig i 1980'erne, kender vi endnu ikke langtidsbivirkninger i voksenalderen. Specielt ved start af væksthormonbehandling kan der opstå ødemer: væskeansamlinger i kroppen, som ses tydeligst ved hænder, fødder og øjenlåg. Børn med nyresygdomme og hjertesygdomme synes at opleve dette oftere. Dette er et forbigående, harmløst fænomen, som ofte kan undgås helt ved, at behandlingenn startes med ½ dosis de første 2–4 uger.

På et hvilket som helst tidspunkt i behandlingsforløbet kan der opstå "Pseudotumor cerebri": en pludselig kraftig hovedpine, evt. med opkastning og påvirket syn. Symptomerne ligner dem man ser ved meningitis, hjerneblødning eller hjernetumor. Derfor skal barnet ses akut i en skadestue for at udelukke disse. Findes der ingen oplagt årsag, kan symptomerne skyldes væksthormon, og en pause i behandlingen gør, at alle symptomer forsvinder indenfor kort tid. Man mener, at "Pseudotumor cerebri" udløses af en akut væskeubalance i hjernen. Efter pausen kan man almindeligvis genoptage væksthormonbehandlingen uden problemer. "Pseudotumor cerebri" er en meget sjælden bivirkning.

Calve-Perthes er en sygdom i hofteknoglens vækstzone, som ved kraftig vækst kan blive ustabil, forflytte sig lidt og derved udløse smerter. Sygdommen kan ramme alle børn, specielt i puberteten, og har en overhyppighed hos drenge. Risiko for denne sygdom er let øget under væksthormonbehandling. Behandlingen består af aflastning indtil opheling, og i nogle tilfælde operation.

Risiko for kræftsygdomme: efter vores nuværende viden væksthormon synes ikke at øge risiko for kræftsygdomme eller tilbagefald af tidligere kræftsygdom.

Alle børn kan opleve vokseværk spontant i barndommen og puberteten. Årsagen til dette fænomen er ikke helt afklaret. Vokseværk ytrer sig typisk som smerter eller uro i benene ved sengetid, som kan afhjælpes af blød massage, varme og evt. mild smertestillende behandling. Nogle børn oplever dette under væksthormonbehandling, specielt hvis den har god effekt. Oftest er det forbigående.

Led og muskelsmerter: mange Turnerpiger oplever diffuse smerter og stivhed fra muskler og led, ofte uden at man kan finde typiske tegn på sygdom. Væksthormonbehandling kan hos nogle børn og unge medføre lignende symptomer. Der er i så fald vigtig at udelukke, at barnet lider af en regelret gigtsygdom.

Væksthormon nedsætter kroppens følsomhed for insulin og kan derved øge blodsukerniveauet. Derfor holdes der øje med sukkerstofskiftet under behandling. Hos voksne har man set en øget forekomst af sukkersyge

Figur 2

Eksempler på tre vækstforløb hos piger med Turner syndrom (45X). E: estimeret højde, M: moderens højde, F: faderens højde, T: familiens forventede potentiale (targethøjde), SD: standardafvigelse (O SD = gennemsnit).

De fyldte firkanter viser højden for en Turner syndrom pige gennem årene. De åbne cirkler viser den samtidige knoglealder som er reduceret i forhold til den kronologiske alder. Pil er markeret start på væksthormon behandling (GH). Der er 2 vækstkurver i figuren. Den nederste illustrerer vækstkurver for ubehandlede piger med Turner syndrom, den øverste illustrerer væksten for raske danske piger.

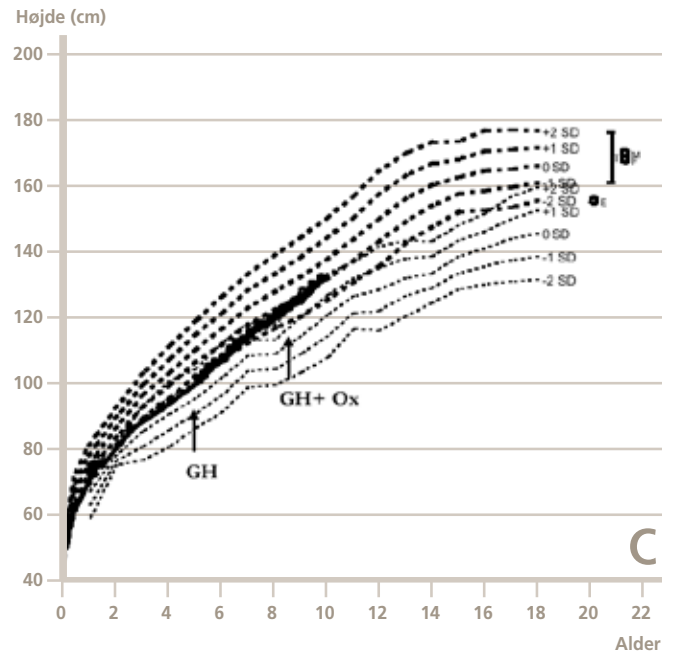
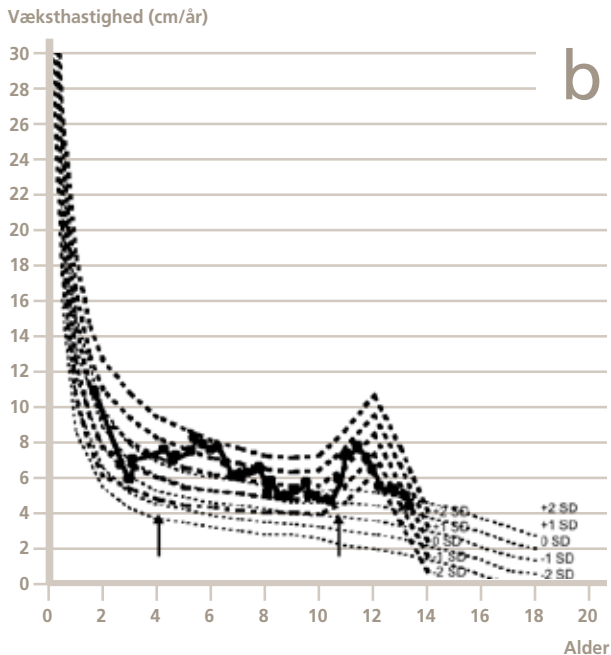
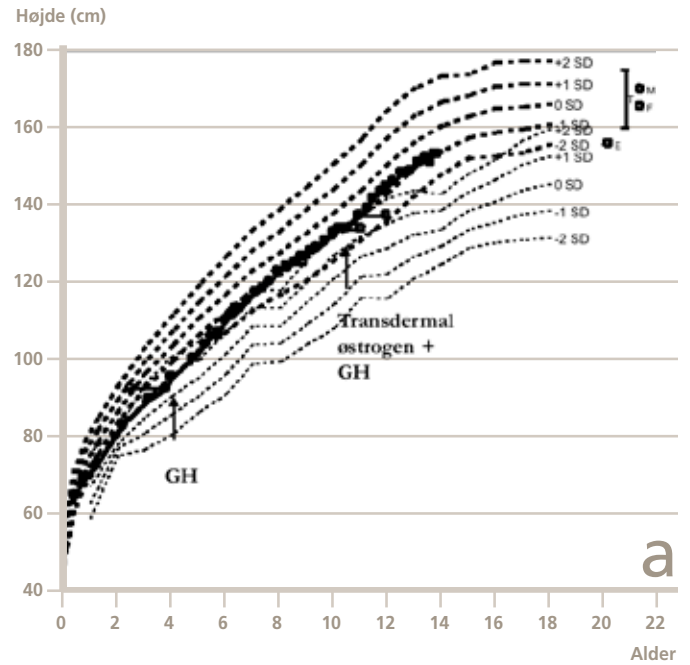
a) Start af væksthormonbehandling som 4-årig, behandling bliver justeret ud fra IGF-I målinger. Knoglealder vises som vandrette streger (peger til venstre hvis knoglealder er yngre end kronologisk alder og til højre hvis ældre). Kurven viser øverst raske danske pigers højde og nederst en reference for danske Turnerpiger som ikke har fået behandling. I 11 årsalderen begyndes tilskud med østrogen som plaster.

b) Væksthastighed for samme pige som a) under behandling med væksthormon (GH) og østrogen i puberteten.

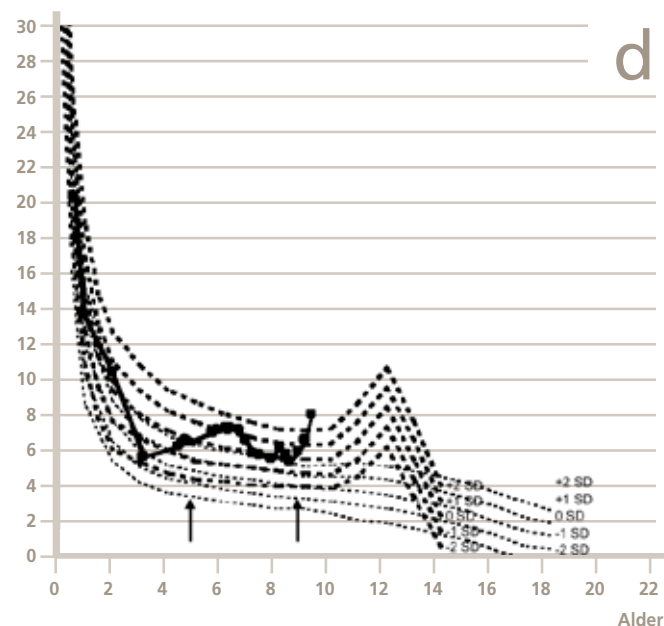
c) Vækstforløb med start af væksthormonbehandling i 5 årsalderen og Oxandrolon i 9 årsalderen.

d) Væksthastighed for samme pige som c) under væksthormonbehandling (GH) og Oxandrolon (Ox)

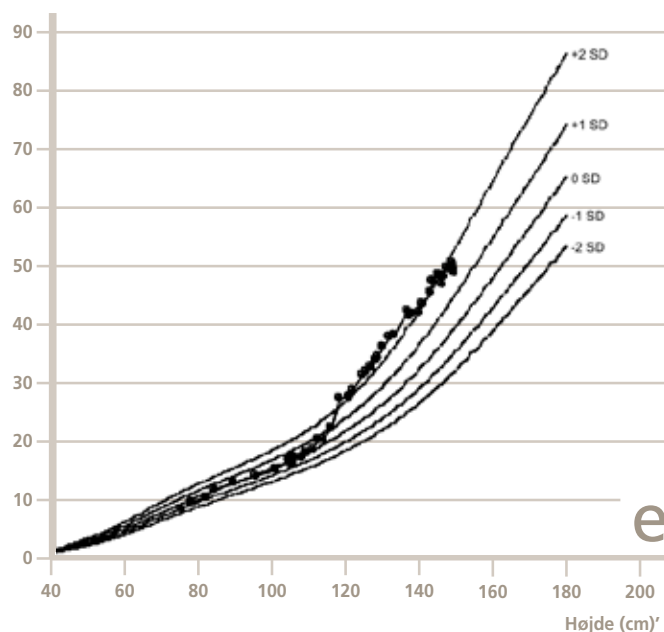
e) Stigning i vægt for højde fra barndom til voksenalder. Denne patient blev også behandlet med væksthormon og østrogen i forløbet.



Væksthastighed (cm/år)



Vægt (kg)



(type 2 eller gammelmands sukkersyge) ved væksthormonbehandling, mens det er ekstremt sjældent for børn.

Væksthormonbehandlingen synes ikke at påvirke hjertet, blodtryk eller blodfedtstoffer i negativ retning. Der er undersøgelser i gang i øjeblikket for at undersøge om væksthormon på lang sigt kunne være gavnligt for kredsløbssygdomme hos kvinder med Turner syndrom.

Som familie til et barn med Turner syndrom bør man have gjort sig grundige overvejelser, om behandling med væksthormon sætter for meget fokus på højden. Behandlingen kan modarbejde ens bestræbelse på, at barnet vokser op med en selvforståelse at en lille højde er i orden. Forventningerne må ikke blive urealistiske, fordi væksthormon netop ikke er en "mirakelkur", der giver mulighed for at "modellere" sin sluthøjde.

Må alle piger med Turner syndrom få væksthormon?

I den vestlige del af Europa og i mange andre lande verden over er væksthormonbehandling af Turner syndrom piger godkendt af sundhedsmyndigheder. Det betyder, at myndighederne har gennemgået alle resultater fra tidligere studier og fundet, at behandlingen er nyttig og sikker. Det betyder i de fleste lande også, at det offentlige sygesikringssystem dækker omkostningerne ved behandlingen, som er meget dyr. Nogle private sygesikringer, men ikke alle, dækker ligeledes omkostninger til behandling. I Danmark foregår alt vækst-

hormonbehandling af Turnerpiger via børneambulatorier på sygehuse, og familierne får udleveret remedierne gratis.

Skal alle piger med Turner syndrom behandles?

Væksthormonbehandling er et tilbud til alle piger med Turner syndrom, men der kan være situationer, hvor man med rette kan overveje, om man vil modtage denne behandling eller ej. Turnerpiger med høje forældre kan i nogle tilfælde spontant opnå en sluthøjde, som ligger indenfor det lavt normale område for raske piger. Nogle familier vil i så fald synes, at det ikke er nødvendigt med en behandling. I andre tilfælde vurderer forældre, at selve behandlingen med indsprøjtninger og kontroller er for stor en psykisk belastning for pigen, og at den derfor ikke står mål med gevinsten.

Referencer

1. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006; 148(1):95-101.
2. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887.
3. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1119-1125.
4. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multi-center trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3406-3416.

KAPITEL

4

Transition – fra Turner pige til Turner kvinde

LINE CLEEMANN

Læge
Børneafdelingen
Hillerød Sygehus
Hillerød, Danmark



Hvad betyder transition?

Transition betyder "overgang". Transition i forbindelse med Turner syndrom betyder, at man overgår fra kontrol i en børneafdeling til kontrol hos en voksen-læge. Der er ikke tale om en brat og pludselig overgang, men et forløb over flere år, hvor den unge med Turner syndrom og hendes forældre sammen med børnelægen forbereder afslutningen fra børneafdelingen og planlægger den videre lægelige kontrol i voksenafdelingen.

Hvorfor skal man vide noget om transition?

Transition er vigtig. Turner syndrom har man for hele livet og med dette også en øget risiko for en række følgesygdomme. Nogle følgesygdomme fødes man med, andre opstår i barnealderen og nogle først i voksenalderen. Der kan være forskel fra pige til pige på, om man får følgesygdomme, og i givet fald hvilke følgesygdomme man får og hvor syg eller påvirket, man bliver af dem. Ved afslutning fra børneafdelingen kan der således være sygdomme, som den unge fortsat har brug for at få kontrolleret og behandlet, ligesom der vil være sygdomme, som det vil være nødvendigt at undersøge for løbende i ungdommen og voksenalderen. Transition bliver derfor et vigtigt bindeled mellem børneafdelingen og voksenlægen, som skal overtage kontrollen, og transitionsperioden skal tilpasses den enkelte pige og hendes ønsker og behov.

Hvordan foregår transition ved Turner syndrom?

I øjeblikket findes der ikke en fælles plan for transition, som gælder for alle med Turner syndrom, uanset i hvilket land man bor. I Danmark findes lokale retningslinjer på de enkelte børneafdelinger, men de kan godt være meget forskellige. Det betyder, at kontrollen i voksenalderen i dag foregår hos mange forskellige slags voksenlæger f.eks. gynækologer, fertilitetslæger, voksen endokrinologer eller alment praktiserende læger.

Udenlandske læger har forsket i og skrevet artikler om transition ved Turner syndrom (1–5). I 2006 mødtes en række af de førende læger fra hele verden indenfor forskning i Turner syndrom og diskuterede de bedste behandlinger, og det resulterede i internationale retningslinjer, heriblandt også om hvornår og hvordan transition bør foregå, og hvad transitionsperioden bør omhandle (6).

Hvornår bør transitionen foregå?

Transition ved Turner syndrom bør planlægges i detaljer både i forhold til hvor lang tid, den skal vare, og hvad den skal indeholde. Den bør startes tidligt i puberteten, dvs. omkring 12–13-årsalderen, i forbindelse med at behandling med kvindelige kønshormoner begynder, og behandling med væksthormon er ved at være slut (5). Den endelige afslutning fra børneafdelingen vil for de fleste være i 16–18-årsalderen, hvor man ikke længere vokser i højden, og man er færdig med puberteten.

Hvordan bør transitionen foregå?

Højdevæksten og behandling med væksthormon i barnealderen er én af de vigtigste ting ved kontrolbesøgene i børneafdelingen for de fleste piger med Turner syndrom. I begyndelsen af transitionsperioden, i 12–13-årsalderen, bliver højdevæksten erstattet af puberteten som det vigtigste dvs. udvikling af bryster, kønsbehåring og den første menstruation (5). I løbet af transitionsperioden er det naturligt, at forældrene træder mere i baggrunden, og at den unge i sit eget tempo lærer selv at tage ansvar for sit helbred og de sygdomme, som hun måtte have som følge af syndromet (6). Efter mange år med besøg

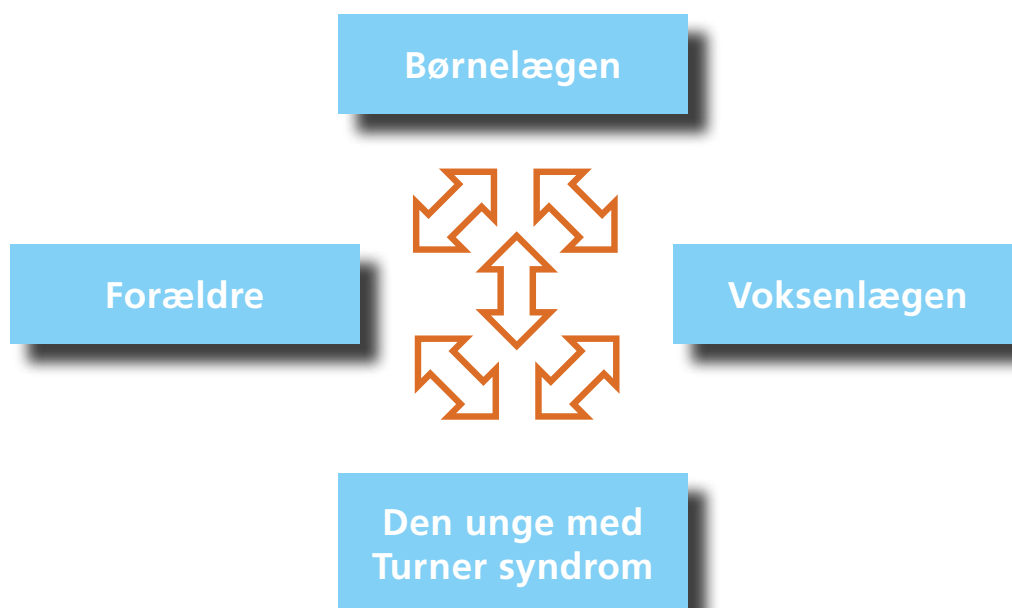
i børneafdelingen og ofte daglige indsprøjtninger med væksthormon glæder de fleste unge med Turner syndrom sig til at blive frie og uafhængige. Det er imidlertid vigtigt, at den unge forstår, hvorfor hun fortsat skal gå til lægen og kontrolleres, og at hun lærer, hvordan hun skal passe på sig selv og holde sig sund og rask (6).

Hvad bør transitionen omhandle?

I løbet af transitionsperioden gøres status for den enkelte pige med hensyn til:

Figur 1

Kommunikation under transition.



- Funktion af hendes æggestokke i forhold til pubertetsudvikling og behov for behandling med kvindelige kønshormoner.
- Følgesygdomme opstået i barnealderen, som kræver fortsat kontrol og behandling (f.eks. medfødte hjertesygdomme, medfødte nyremisdannelser, kronisk mellemøre-betændelse, hævelser af fødder og ben).
- Risici for følgesygdomme i voksenalderen (overvægt, sukkersyge, for lavt stofskifte, forhøjet mængde fedtstoffer i blodet, cøliaki (glutenallergi), forhøjet blodtryk, udvidelse af hovedpulsåren, hørenedsættelse, knogleskørhed).
- Psykosocial funktion (modenhed, selv-værd, skole, uddannelse, venner, kæreste).

Ud fra dette iværksættes eventuelle relevante undersøgelser og behandlinger, og ved transitionsperiodens afslutning udformes en personlig sundhedsplan af både den unge med

Turner syndrom, børnelægen og den voksenlæge, som skal varetage den fremtidige kontrol. En personlig sundhedsplan, som den unge selv har været med til at skrive, øger chancen for, at hun følger den og fortsætter med kontrollerne i voksenalderen, hvilket vil være med til at hun får den bedst mulige helbredstilstand som voksen (5).

Derudover vil der under transitionen være brug for løbende rådgivning og information, som hele tiden tilpasses den enkelte piges modenhed og behov. Det kan dreje sig om emner som:

- Hvad det vil sige at være voksen med Turner syndrom.
- Fordelene ved at fortsætte lægekontrollerne som voksen.
- Fordele og ulemper ved behandling med kvindelige kønshormoner.
- Ufrivillig barnløshed og behandling (ægdonation, adoption).

Figur 2

Kommunikation efter transition.



- Sex, prævention (ved behov), seksuelt overførte sygdomme.
- Muligheder for at flytte hjemmefra, uddannelse og arbejde i fremtiden.
- Social væremåde (venner, veninder, kærester).

Hvad er vigtigt for en god transition?

Turner syndrom er ikke enkelt men kan være meget sammensat med de forskellige følgesygdomme, som påvirker kvinder med Turner syndrom igennem hele livet. Det er derfor bedst, hvis man ser på syndromet og transitionsperioden som en helhed og forstår, at den ofte kræver en indsats fra flere forskellige læger (2). Vigtige emner for en god transition er koordination og kommunikation (Figur 1 og 2). Voksenlægen, som overtager kontrollen efter børnelægen, skal være den faglige specialist med interesse for Turner syndrom men skal også koordinere den enkelte kvindes nuværende og fremtidige behov for undersøgelser og behandlinger ved andre specialister. Det er derfor ikke af afgørende betydning, hvilket speciale, voksenlægen selv har (7). Det kan diskuteres, om voksenkontrollen bedst varetages af tværfaglige klinikker centralt placeret på større sygehuse eller decentralt indenfor forskellige specialer på mindre regionssygehuse eller i privat praksis. Uanset placering er det vigtigt, at den koordinerende voksenlæge har et indgående kendskab til det lokale netværk af samarbejdspartnere indenfor relevante specialer og ligeledes ved, hvilke følgesygdomme, som evt. vil kræve videre henvisning til større centralt sygehus.

Er der behov for en fælles national eller international plan for transition ved Turner syndrom?

Undersøgelser fra udlandet har vist, at hvis der ikke laves en samlet sundhedsplan for den enkelte unge med Turner syndrom i forbindelse med transitionen, er der stor risiko for, at den unge ikke møder op til lægeundersøgelser i voksenalderen (4). Samtidig fortæller mange voksne kvinder med Turner syndrom, at de har symptomer på forskellige følgesygdomme (3). Det er derfor uheldigt med de manglende lægeundersøgelser, og det kan medføre, at behandlingen af følgesygdommene bliver forsinket, fordi de bliver opdaget senere. Det kan igen medføre en dårligere livskvalitet, flere og måske forværrede sygdomme og i sidste ende også en større risiko for at dø som følge af nogle af følgesygdommene (4). Der findes ikke undersøgelser fra alle lande om transition ved Turner syndrom, så man ved ikke med sikkerhed, hvordan det går Turner kvinder efter afslutning fra børneafdelingerne. Man ved ikke, om de fortsætter med at gå til kontrol hos en læge som voksen, hvor hyppigt de går kontrol, og hvilke sygdomme de bliver undersøgt for. Det er helt nødvendigt med mere information til piger og kvinder med Turner syndrom og deres familier omkring transition. Det er også vigtigt, at læger og andre får viden om, hvilke ønsker og behov kvinderne selv har og hvad livskvalitet er for kvinder med Turner syndrom. Dernæst ville det være godt for piger og kvinder med Turner syndrom, deres familier og deres læger, for at sikre en god behandling for alle med Turner syndrom i alle aldre, hvis man lavede fælles nationale retningslinjer

for transitionsperioden ved Turner syndrom, som tager udgangspunkt i de internationale retningslinjer (6).

Referencer

1. Saenger P. Transition in Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004 Jun;14 Suppl A:S72-S76.
2. Conway GS. Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004 Jun;14 Suppl A:S77-S84.
3. Verlinde F, Massa G, Lagrou K, Froidecoeur C, Bourguignon JP, Craen M, et al. Health and psychosocial status of patients with turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 2004;62(4):161-7.
4. Pedreira CC, Hameed R, Kanumakala S, Zacharin M. Health-care problems of Turner syndrome in the adult woman: a cross sectional study of a Victorian cohort and a case for transition. *Intern Med J* 2006 Jan;36(1):54-7.
5. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract* 2008 Sep;14(6):775-81.
6. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jan;92(1):10-25.
7. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006 Jun;91(6):513-20.

KAPITEL

5

Puberteten – overgangen mellem barn og voksen

KIRSTEN HOLM

Overlæge, PhD
Børneafdelingen
Hillerød Sygehus
Hillerød, Danmark

GRETE TEILMANN

Læge
Ungdomsmedicinsk Videnscenter
Rigshospitalet
København, Danmark



Mange piger med Turner syndrom oplever puberteten som en særlig udfordring – den kommer nemlig ikke af sig selv, men kræver hjælp udefra. For de fleste børn og unge gælder det, at puberteten er en vigtig begivenhed, og en periode i livet der bliver set frem til med længsel, uro, glæde og bekymring. Den årelange proces, hvor barnet gradvis modnes psykisk fysisk og socialt til et voksent menneske, er en krævende, sjov men også sårbar periode, hvor de fleste unge gør sig mange tanker.

Det er en periode i livet, hvor det kan være svært at skille sig meget ud fra sine jævnaldrende. De piger, der starter puberteten tidligt og får brystudvikling, kønsbehåring og menstruation, er ofte generte og synes at det er svært at være blandt de første, der skiller sig ud. På samme måde kan de piger, der udvikler sig sent, døje med at føle sig anderledes og udenfor.

Piger med Turner syndrom hører ofte til i den sidste gruppe. Op mod 70–85% oplever at puberteten ikke starter af sig selv. Andre oplever at pubertetsudviklingen starter, men at udviklingen går i stå, og begge grupper piger har brug for at få tilført hormonerne udefra for at brysterne og livmoderen kan vokse. Op mod 90% får behov for behandling med kønshormoner (1). Årsagen til den manglende pubertetsudvikling hos Turner piger ligger i æggestokkene. Pigerne har æggestokke, men hvor æggestokke hos piger med almindelig pubertetsudvikling er fyldt med små follikler (ægblærer) der danner kønshormoner, er Turner pigernes æggestokke oftest meget mindre

og ægblærene erstattet af bindevæv, der ikke kan producere de hormoner, der skal til for at pubertetsudviklingen fungerer som den skal. Tidligt i fostertilværelsen er folliklerne tilstede, men i sidste halvdel af graviditeten og tidligt i barndommen går folliklerne ofte til grunde, fordi Turner piger ikke har to almindelige X-kromosomer. Nyere undersøgelser tyder dog på, at der er follikler tilstede hos flere Turner syndrom piger end hidtil antaget.

Hvorfor er kønshormonerne vigtige?

Det vigtigste kønshormon hos piger og kvinder hedder østrogen. Østrogen har betydning for mange af kroppens funktioner, og er derfor meget vanskeligt at undvære. Langt hovedparten af kroppens østrogen stammer fra æggestokkene, men der dannes også beskedne mængder østrogen i binyrer og i fedtvæv.

Brystudvikling

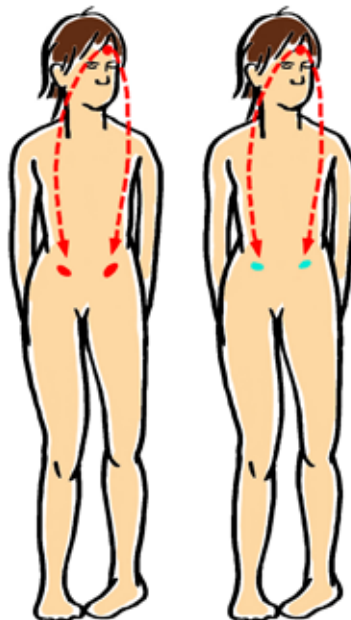
En forudsætning for at piger kan udvikle bryster, er at der er østrogen til stede i kroppen. Den naturlige udvikling (og den udvikling man gerne vil forsøge at efterligne bedst muligt hos de piger med Turner syndrom, der ikke har egen pubertetsudvikling) starter med at kroppen danner ganske små mængder østrogen,

Figur 1

Hypofysen er en lille kirtel på størrelse med en ært i hjernen som udskiller hormonerne FSH og LH når puberteten starter.



Æggestokkene påvirkes af FSH og LH og begynder at vokse og udskille østrogen.



Hos piger med Turner syndrom udskiller hypofysen også FSH og LH.

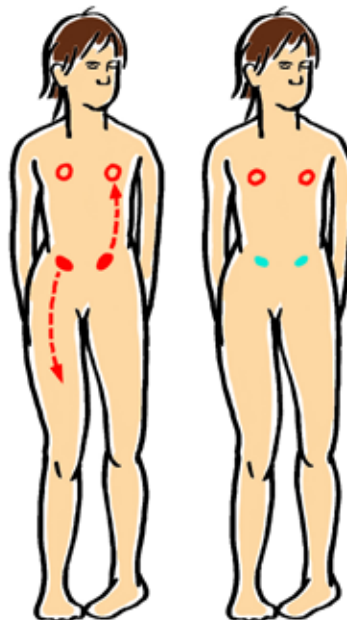


Men æggestokkene reagerer ikke på FSH og LH fordi de er mindre og indeholder bindevæv. Derfor udskiller æggestokkene for lidt østrogen.

Æggestokkene udskiller østrogen.



Østrogen påvirker knoglerne, brysterne, livmoderen, hjernen, hjerte og blodkarrene.



Hos piger med Turner syndrom udskiller æggestokkene for lidt østrogen.



Østrogen kan enten fås som tabletter eller som plaster. På den måde kan knogler, bryster, livmoder, hjerne, hjerte og blodkar udvikle sig som hos andre piger.

der får brystvorten og senere brystkirtlen til at vokse (Figur 1). Almindeligvis starter brystudviklingen i 11-årsalderen og der går gerne et par år inden brystet når sin "voksne" facon. Når piger med Turner syndrom har brug for medicinsk behandling for at udvikle sig, er det vigtigt at behandlingen starter med meget små mængder østrogen, der gradvis øges i mængden. Hvis behandlingen gives i for store doser i starten kan det betyde at brystvorten vokser for meget og for hurtigt i forhold til resten af brystet, og brystet derved ikke udvikler sig så harmonisk som man kunne ønske. Det kan være svært at korrigere senere.

Livmoder

Østrogener er ansvarlige for at livmoderen kan vokse i størrelse og facon og med tiden blive i stand til at vokse under en eventuel graviditet. Livmoderen er en muskel, der er ganske lille før pigen går i puberteten. Når livmoderen påvirkes af østrogener fra æggestokkene begynder den at vokse, og bliver efterhånden som en lille pære. Når slimhinden inde i livmoderen gennem længere tid har været udsat for østrogener starter menstruationerne. Gennemsnitsalderen for pigers første menstruation er ca. 13 år, og således ca. 2–2,5 år efter at brystudviklingen er startet. Ved menstruationen afstødes den slimhinde, der sidder inde i livmoderen. Regelmæssige menstruationer kræver ægløsning en gang om måneden, og

mange piger oplever først at have regelmæssige menstruationer flere år efter, at de har haft deres første menstruation.

Hos piger med Turner syndrom vil man gerne forsøge at efterligne naturen så godt som muligt. Livmoderen er dannet på normal vis hos piger med Turner syndrom, men det kræver kvindelige kønshormoner at få livmoderen til at udvikle sig sådan, at den senere i pigens liv kan rumme en eventuel graviditet.

Ca 2–5% af piger med Turner syndrom bliver gravide uden medicinsk assistance, mens andre har brug for ægdonation (dvs et æg fra en anden kvinde) for selv at kunne gennemføre et svangerskab. I de senere år har der været meget stort fokus på, hvordan man bedst tilrettelægger kønshormonbehandlingen, sådan at man sikrer livmoderen vokser og på sigt har de bedste muligheder for at gennemføre en eventuel kommende graviditet.

Væksten

Som tommelfinger regel kan man sige, at østrogener i små mængder påvirker væksten på en positiv måde, mens store mængder østrogen bevirker, at knoglernes vækstzoner lukker og væksten dermed stopper. Den vækstspurt, der finder sted i den almindelige pubertetsudvikling skyldes samspillet mellem væksthormon, stofskiftehormoner og kønshormoner.

Kønshormonernes indflydelse på væksten kan få betydning for hvornår man vil starte en østrogenbehandling hos en pige med Turner syndrom. Hvis pigen har udsigt til en meget lav sluthøjde kan man foretrække at udskyde kønshormonbehandlingen lidt for at give væksthormonbehandlingen bedre og længere tid til at virke, inden kønshormonerne med tiden lukker vækstzonerne. Omvendt kan pigen ønske at udvikle sig i takt med sine jævnaldrende, og derfor ønske at starte behandlingen på et tidligere tidspunkt. Ofte må man balancere de forskelligt rettede behov for at finde den bedste løsning hos den enkelte pige.

Kropsfacon

De kvindelige kønshormoner har betydning for at en pige/kvinde udvikler en feminin fedtfordeling.

Knoglemassen

Østrogen har en vigtig rolle i opbygning og vedligeholdelse af knoglernes kalkindhold, og dermed forebygge at der opstår knogleskørhed.

Blodkar

Østrogen har betydning for opbygningen af blodkarrenes vægge, og kan hæmme tidlige stadier af åreforkalkning. Man har endnu ikke sikker viden om hvilken type eller varighed af østrogenbehandling, der er bedst til piger med Turner syndrom, hvis behandlingsmålet er at forhindre udvikling af sygdomme i hjer-

tet og blodkarrene, men studier har påvist at østrogen har en positiv indflydelse på blodtryk, kolesterol tal og tykkelse af karvæggen (2).

Hjerne

Det er velkendt at kønshormoner har indflydelse på hjernens udvikling. Under den almindelige pubertet sker der store forandringer i hjernens opbygning. Den udvikling og modning som hjernen gennemgår under puberteten er af betydning for den modning af tankemæssige, følelsesmæssige og sociale egenskaber, der er vigtig for at den unge kan udvikle sig og blive i stand til at tage vare på sig selv, sit liv og indgå i sociale fællesskaber med andre unge (3; 4).

Hvornår er det bedste at starte kønshormonbehandlingen til piger med Turner syndrom, som ikke selv går i pubertet?

Figur 2

Kønshormonbehandling til piger med Turner syndrom, der ikke har egen pubertetsudvikling. Der gives enten tabletter eller plasterbehandling. Naturlige kønshormoner foretrækkes frem for syntetiske.

Behandlingen med kønshormoner beskytter ikke mod graviditet. Man anvender helst ikke p-piller i teenage årene, idet østrogenindholdet er for højt og kan have negativ effekt på væksten, og da p-pillers knoglebevarende effekt er usikker.

Alder	Forslag til behandling	Tabletbehandling	Plasterbehandling
<12	Tegn på egen pubertetsudvikling. Hormonblodprøver (FSH)		
12–13	Ingen spontan pubertetsudvikling. Forhøjet FSH	Human østradiol 0,25 mg dagligt	Depotplaster med østradiol 25µg/24 timer. Et kvart plaster = 6,25 µg dagligt
12,5–15	Gradvis øgning af østrogen dosis afhængig af udviklingen	øgning til voksendosis (2–4 mg østradiol dagligt).	Øgning til voksendosis 100–200 µg daglig
14–16	Start cyklisk gestagenbehandling efter 2 års østrogenbehandling eller ved gennembrudsblødning	Kombinations præparat med østrogen og gestagen f.eks. Trisekvens	Plasterbehandlingen med østrogen suppleres med enten tabletter (5–10 mg) 10 dage pr måned eller plasterbehandling med gestagen
14–30	Fortsat hormonbehandling i fuld dosis, idet normal østrogen produktion er højest mellem 15- 30 årsalderen	Man kan overveje at skifte til p-piller (se nedenfor)	
30–50	Fortsæt østrogenbehandling af hensyn til risikoen for knogleskørhed og for at opretholde feminiseringen		
>50	Fortsat kønshormonbehandling afhængigt af risikofaktorer som for andre kvinder i overgangsalderen		

Der findes kort og godt ikke et enkelt svar på dette spørgsmål. Ideelt starter man kønshormonbehandlingen på et tidspunkt, hvor de jævnaldrendes pubertet begynder. Behandlingen skal gives så brystudviklingen bliver kosmetisk tilfredsstillende. Samtidig skal behandlingen give plads til, at væksten og en eventuel væksthormonbehandling får de

bedste betingelser, dvs. knoglernes vækstzoner må ikke lukke for tidligt. Livmoderen skal vokse, så den kan gennemføre en graviditet, når den tid kommer, og østrogenbehandlingen skal tilgodese, at knogle opbygningen blive stærk, således at der ikke optræder knogleskørhed i ung alder. Østrogenbehandlingen skal også påvirke hjernen positivt, så pigen

udviklingsmæssigt er på omgangshøjde med sine jævnaldrende, og endelig er det vigtigt, at behandlingen påvirker blodkar og blodtryk i gunstig retning.

Det er rigtig mange behandlingsmål at skulle indfri, og heldigvis foreligger der mange undersøgelser, så vi hele tiden bliver klogere men vi har ikke svar på alt, og der er meget der skal læres endnu. Figur 3 viser en oversigt over hormonernes virkning.

I dag vil man anbefale at starte kønshormonbehandlingen i 12-årsalderen, hvis pigen ikke har tegn på brystudvikling, og hvor hormonblodprøverne viser, at der ikke er tegn på egen pubertetsudvikling. Man tilstræber så vidt muligt, at efterligne den naturlige pubertetsudvikling.

Principperne i kønshormonbehandlingen er, at man starter med meget små mængder østrogen, der i løbet af de næste år øges gradvis afhængig af pigens østrogenfølsomhed. Figur 2 viser et forslag til behandling med kønshormoner hos piger med Turner syndrom. Man måler især effekten af behandlingen på brystudviklingen, væksten og knoglemodningen, men også hormonblodprøver (østrogen, FSH og LH) kan være nyttige. Efter ca. 2 år eller når der kommer menstruationslignende blødninger suppleres behandlingen med et andet hormon (gestagen) der gives 10–14 dage om måneden for at sikre, at slimhinden i livmoderen afstødes, og der kommer regelmæssige menstruationer. Et af formålene med at vente med at starte gestagenbehand-

lingen minimum 2 år er at give de bedste betingelser for brystudviklingen og væksten af livmoderen.

Hormonbehandlingen kan gives enten som tabletter eller som plaster. I mange år har der mest været tradition for tabletbehandling. Fordelen ved tablet behandlingen er, at det er nemt at indtage tabletterne, men ulempen er at østrogenerne optages i leveren og omdannes til andre østrogenprodukter. Plasterbehandling vinder mere og mere indpas.

Som ved al anden medicinsk behandling kan der være bivirkninger. Ved østrogenbehandling kan man hos 1–10% se vægtøgning, ødemer og brystspænding, hovedpine og depression, og ved gestagen behandling vægtændring, brystspænding, humørsvingninger og menstruationsforstyrrelser. Man skal være opmærksom på at piger med Turner syndrom der behandles for manglende pubertetsudvikling, forsynes med de hormoner, kroppen ikke selv er i stand til at producere. Behandlingen kan således ikke sammenlignes med kvinder i overgangsalderen, der behandles med hormoner. Dette er en helt anden tilstand med en ganske anden bivirkningsprofil.

Turner piger der ikke har egen pubertetsudvikling skal naturligvis tilbydes kønshormonbehandling. Udfordringen ligger i at skræddersy behandlingen til den enkelte pige, så man opnår det bedste resultat med færrest mulige bivirkninger

Figur 3

Kønshormonernes betydning for de enkelte organer.

Hormon/ virkning på	Knogler	Bryster	Livmoder	Æggestokke	Hjerte og blodkar	Hjerne
Østrogen	Små doser øger væksten. Større doser lukker knoglernes vækstzoner Forhindrer knogleskørhed.	Får brystkirtelvævet til at vokse.	Får selve livmoderen til at vokse. Får slimhinden i livmoderen til at vokse.	Ingen virkning på æggestokkene.	Sænker blodtrykket og forebygger åreforkalkning.	Påvirker kognitiv, følelsesmæssig og social modning.
Gestagen			Fremkalder menstruation ved at afstøde slimhinden i livmoderen.	Ingen virkning på æggestokkene.		

Referencer

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25.
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(4):557-564.
3. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(8):2972-2979.
4. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement in adolescent girls. Looking through the lens of Turner Syndrome. ANN N.Y:Acad Sci 2008;1135 126-37)

KAPITEL

6

Kronisk sygdom hos unge

GRETE TEILMANN¹
DORTHE MEINKE¹
KIRSTEN HOLM²
CHARLOTTE BLIX¹
KIRSTEN BOISEN¹

¹Ungdomsmedicinsk Videnscenter
Rigshospitalet
København

²Børneafdelingen
Hillerød Hospital
Hillerød, Danmark



Introduktion

Cirka hver 10e unge menneske lever med en sygdom eller tilstand, som kræver, at man har hyppigere kontakt med sundhedsvæsenet end andre unge. Det kan fx være astma, eksem, sukkersyge, handicaps eller – som ved Turner syndrom – en medfødt kromosomforandring. For nogle betyder sygdommen ikke meget i hverdagen, og man føler sig måske slet ikke syg, selvom man skal tage medicin hver dag. Andre kan være nødt til at indrette hele deres liv efter sygdommen, og er afhængige af andres hjælp i hverdagen. I dette kapitel bruger vi udtrykket kronisk sygdom, vel vidende at mange oplever Turner syndrom som en tilstand, man kan lære at leve rigtig godt med.

Sundhedssystemet fokuserer primært på behandling af selve sygdommen, fx ubalance i hormonerne, hjerteproblemer, høretab og forebyggelse af knogleskørhed, mens andre meget vigtige områder af den unges liv ofte bliver overset. Det kan være et stort problem for mange i ungdomsårene, som i forvejen rummer store udfordringer. Kroppen forandrer sig meget, og man skal tilpasse sig nye vilkår i skolen og blandt vennerne. Mange unge med en kronisk sygdom står i en særlig vanskelig og sårbar situation, for eksempel fordi man ser anderledes ud, skal huske at tage medicin, eller måske fordi man ikke kan gøre de samme ting som kammeraterne på grund af fysiske begrænsninger. Disse forhold kan skabe en særlig sårbarhed overfor modgang, men samtidig er det vigtigt at huske, at mange kronisk syge unge via deres sygdomsforløb har opnået helt særlige erfaringer og

ressourcer, som giver et forspring til at løse de vanskeligheder, de oplever, og til at skabe tryghed og beskyttelse.

I dette kapitel giver vi en oversigt over generel viden om kronisk sygdom hos unge med særlig vægt på, hvad man ved om piger med Turner syndrom. Vi vil belyse, hvordan kronisk sygdom kan påvirke ungdomslivet, hvilke strategier unge bruger for at overkomme at leve med en kronisk sygdom, og hvordan forældre og sundhedssystemet kan blive bedre til at hjælpe unge med kroniske sygdomme.

Løsrivelse og afhængighed

Puberteten er både en svær, krævende og sjov periode for de fleste unge. I puberteten får identitetsudviklingen for alvor et skub, og man begynder at løsrive sig fra sine forældre. For de fleste er det en proces, der strækker sig over flere år, hvor man langsomt står mere og mere på egne ben. Det er også tit en turbulent periode – den ene dag kan man føle sig helt på toppen og i stand til at klare alt – “calm, cool og collected”, den anden dag er man barnlig og lille igen.

Hvis man samtidig har en kronisk sygdom, kan det forlænge afhængigheden og den tætte relation, man har haft til sine forældre. Hvis man for eksempel er vant til, at ens mor styrer hvornår man tager sin medicin, og at hun altid er den, der taler med lægen, kan det betyde, at man ikke på alle områder forholder sig til sygdommen og dermed ikke har taget til sig, at man skal passe ekstra på sig selv. Undersøgelser har vist, at mange unge ikke med

deres egne ord kan fortælle, hvad de fejler, og hvilken behandling de får. Måske skyldes det, at lægen taler med forældrene i stedet for direkte med den unge. Det kan også betyde, at den unge ikke selv tager del i ansvaret, f.eks. for at tage medicin, selvom hun egentlig godt kunne klare det. Men familiens rolle som støtte for den unge med kronisk sygdom skal bestemt ikke undervurderes, og i en hollandsk undersøgelse vurderede unge kvinder med Turner syndrom deres familieliv som bedre end baggrundsbefolkningen gjorde (1). Mange unge med kronisk sygdom klarer stressfaktorer og frustrationer overraskende godt, især hvis de har opbakning fra en velfungerende familie, og mange unge er endda i stand til at modnes følelsesmæssigt via de erfaringer de gør sig når de klarer sig gennem svære perioder.

At se anderledes ud

Alle mennesker er i en eller anden grad optaget af deres udseende. Særligt i ungdomsårene kan bumser, følelsen af at være for tyk eller bare en "dårlig hårdag" vælte læsset. Disse "almindelige" bekymringer rammer også unge med kronisk sygdom, men dertil kommer de udseendemæssige problemer, der særligt er knyttet den unges sygdom.

Kroppen forandrer sig meget i puberteten. Hos piger begynder puberteten almindeligvis med brystudvikling (ca. 11 år), og derefter kommer vækst af kønsbehåring og senere den første menstruation (ca. 13 år). Hos piger med Turner syndrom er puberteten et helt særligt problem, fordi den ofte ikke forløber af sig

selv. Ca. 70–85% af piger med Turner syndrom går ikke spontant i pubertet. Manglende pubertetsudvikling kan føre til lav selvfølelse og dermed til tilbagetrækning fra venner og sociale sammenhænge, fx fester og sport. Omgivelserne kan opfatte pigen som yngre, end hun egentlig er. Det kan betyde, at pigen bliver fastholdt på et yngre udviklingstrin, og at hun ikke får de samme privilegier og forpligtelser som sine jævnaldrende. For at starte pubertetsudviklingen giver man det kvindelige kønshormon østradiol (se kapitel 5 om pubertet). Undersøgelser har vist, at det har stor betydning at starte hormonbehandlingen omkring det tidspunkt, hvor andre piger også går i puberteten. Det har blandt andet vist sig, at det øger selvtilidsfølelsen hos piger med Turner syndrom, når puberteten starter samtidigt med de jævnaldrende veninders pubertet (2).

Piger med Turner syndrom har en lavere højde end deres jævnaldrende, og i gennemsnit er sluthøjden omkring 21 cm lavere end gennemsnittet (af kvinder), det vil sige, at mens gennemsnittet for danske kvinder er 167 cm, er det for kvinder med Turner syndrom 147 cm. Men højden varierer ligeså meget hos piger og kvinder med Turner syndrom som blandt andre. De fleste undersøgelser viser dog, at det generelt ikke er den lave højde, der er den største belastning for piger med Turner syndrom. I en fransk undersøgelse pegede piger og kvinder med Turner syndrom på, at det høretab, som rammer cirka hver anden, var noget af det mest belastende for deres sociale liv og selvopfattelse (2).

Udover lav højde og forsinket pubertetsudvikling kan piger med Turner syndrom også have andre synlige tegn på deres kromosomforandring, fx. bred hals, hævede hånd- og fodrygge og "trætte" øjenlåg (ptose), lav hårgrænse og buede negle. Man ved stadig kun lidt om, hvordan disse kropslige forandringer påvirker selvfølelsen og livskvaliteten, men i en undersøgelse fra Frankrig var der ikke forskel på, hvordan piger med og uden Turner syndrom accepterede deres egen krop. Det skyldes måske, at piger med Turner syndrom er vant til deres eget udseende og lægger vægt på andre ting. Som en pige, der var født med hjerte-misdannelse udtrykte det "Jeg har jo aldrig prøvet at se anderledes ud". Det kan også skyldes, at forskningsmetoderne ikke tager højde for de særlige problemer, piger med Turner syndrom har, og at næsten alle piger i puberteten i øvrigt er yderst kritiske og ofte temmelig utilfredse med deres egen krop.

Alder ved diagnose

Nogle unge med kronisk sygdom har været syge, siden de var helt små og har måske ingen erindring om en tid uden sygdom, mens andre får konstateret sygdommen senere. Selvom Turner syndrom er en medfødt kromosomsygdom, stilles diagnosen på meget forskellige tidspunkter i livet. Halvdelen får stillet diagnosen inden de er 15 år, og den anden halvdel efter de er fyldt 15 år. Ca 40% af alle patienter med Turner syndrom får stillet diagnosen i ungdomsårene – oftest fordi deres pubertet ikke forløber som forventet.

Når man får stillet diagnosen Turner syndrom, før man bliver født eller i den tidlige barndom, vil forældrene være indstillede på, at barnet skal leve med sygdommen. Det kan betyde, at forældrene på forhånd er indstillet på situationen og har kunnet tilpasse deres forventninger til barnet i forhold til deres viden, meninger og forestillinger om sygdommens karakter. Med tiden kan det påvirke de forventninger, ambitioner og mål, den unge stiller sig selv.

Når diagnosen stilles i puberteten, kastes mange unge ud i en følelsesmæssig krise, som måske rammer hele familien. For nogle piger med Turner syndrom kan det alligevel være en lettelse, at der findes en forklaring på den udeblevne pubertet. Der er en risiko for, at forældrene beskytter den unge ud over det, som sygdommen og den unges kapacitet kræver, så den unge fastholdes i en binding til forældrene, som kan begrænse selvstændighedsbestræbelserne. Selvom der også i puberteten er særlig risiko for, at den kropslige selvopfattelse bliver overvejende negativ, viste en undersøgelse af unge kvinder med Turner syndrom ikke tegn på at Turner syndrom påvirkede kropsopfattelsen negativt (3).

Bekymringer og tanker, når diagnosen er stillet

Der går mange tanker gennem hovedet, når man som ungt menneske erkender, at man har en sygdom eller en tilstand, der ikke kan kureres. Der er tre perioder, hvor unge med en kronisk sygdom beskrives som specielt sårbare: perioden hvor diagnosen stilles, i puberteten og på det tidspunkt, hvor den

unge flytter hjemmefra. For mange piger med Turner syndrom vil puberteten falde sammen med tidspunktet, hvor diagnosen stilles, og derfor kan denne periode være ekstra belastende for Turner syndrom-piger. Tankerne kan være så overvældende, og omstillingen til et liv med en kronisk sygdom kan kræve så megen energi, at man ikke magter så meget andet i livet i en periode. Der er bekymringer både på kort og langt sigt. Den unge pige skal orientere sig mod en anden identitet og udvikle og integrere nye selvforståelser på et tidspunkt, hvor ønskerne om at "være som de fleste" er høje.

Nogle af de spørgsmål, der rejser sig hos piger med Turner syndrom, drejer sig direkte om sygdommen her og nu, men mange vil også tænke på, hvordan sygdommen vil påvirke deres ungdomsliv i bred forstand – må jeg dyrke sport som jeg plejer? Hvad med at gå til fest og drikke øl, når jeg skal have væksthormon? Skal jeg bruge prævention, når jeg får hormoner? Er min krop normal? Kan jeg være sammen med drenge? Er der nogen der bliver forelskede i sådan en som mig? Hvad skal jeg sige til kammerater? Hvem skal have noget at vide? Kan man se på mig, hvad jeg fejler? Hvad skal jeg sige, når de spørger? Kan jeg finde en kæreste? Kan jeg få børn? Kan man dø af sygdommen?

Mange af disse spørgsmål kan være så overvældende og svære at snakke om, at man både som ung, forældre og behandler bevidst eller ubevidst undgår at berøre dem. Det efterlader den unge alene med tankerne, som kan være dybt bekymrende og angstprovo-

kerende. For at hjælpe og støtte den unge er det vigtigt at både forældre, venner, læger og sygeplejersker tør at lytte til og snakke om de ting, der bekymrer hende. Nogle problemer viser sig at have ganske enkle svar og nemme løsninger, mens andre problemer er komplicerede. Selv i de komplicerede tilfælde hjælper det oftest at dele sine bekymringer med mennesker, der holder af en og vil en det godt. Det er vigtigt at være opmærksom på, at nogle af de følelser, tanker og spørgsmål, som ridses op her naturligvis også forekommer hos andre unge, der ikke har Turner syndrom.

For mange unge med en kronisk sygdom er det mere stressende at leve i usikkerhed om, hvordan ens sygdom vil udvikle sig, end at vide mere præcist, hvordan prognosen er. På samme måde opleves det som mere belastende at have en "uforudsigelig" sygdom, hvor symptomerne veksler fra dag til dag, end at have en sygdom, der er stabil og forudsigelig. Uforudsigelighed kan skabe utryghed og fornemmelse af manglende kontrol hos den unge pige selv og forvirring hos kammerater. Det betyder meget, at vide at man kan deltage i fester, vigtige ting i skolen og rejser – ligesom kammeraterne. Man må samtidig være opmærksom på, at ikke alle de eksistentielle problemer tilskrives det at have Turner syndrom, og det er således vigtigt at lære at kende forskel på hvad, der er vilkår ved at leve med en kronisk sygdom, og hvad der er almene ungdomsspørgsmål. Unge med Turner syndrom har på en måde to spor i deres identitetsdannelse, dels den almene

identitetsudvikling hen imod en voksenidentitet, dels en identitet som en person med Turner syndrom.

At passe sin behandling – eller lade være

Det er tit et problem for unge at skulle tage medicin. Det kan være besværligt, ubehageligt og svært at huske at tage medicinen. Noget medicin har bivirkninger, og det gør sygdommen synlig for andre, når man tager medicin. Det er en konstant påmindelse om, at man har en sygdom. Fra mange undersøgelser ved man, at kun ca. halvdelen tager medicinen sådan, som lægen har anbefalet, og at unge er ekstra tilbøjelige til falde fra deres behandling i kortere eller længere perioder. Man ved også, at mennesker er mere tilbøjelige til at

Råd til behandlere

Vær åben og fordøm ikke den unge

Brug et sprog den unge forstår

Involver den unge i beslutninger og behandling

Anerkend ærlighed om dårlig compliance som godt udgangspunkt for det videre samarbejde

Se den unge alene

Undgå ironi og abstrakt sprogbrug

Husk familiens og den unges ressourcer

Råd til forældre

Overlad gradvis ansvaret for sygdommen til den unge

Involver den unge i beslutninger og behandling

Vis den unge tillid

Træk dig indimellem bevidst tilbage så den unge kommer mest muligt frem med sine egne tanker og spørgsmål

Vær parat til at den unges behov ændres pludseligt og hyppigt

Råd til unge

Søg støtte hos andre unge

Find en "god voksen" du har tillid til

Kend dine styrker, og opdag hvad der gør dig glad

Opsøg sammenhænge, hvor du kan bruge dine styrker og ressourcer

Opsøg viden om din sygdom og den behandling du får

Stil de spørgsmål, du går med inde i hovedet

tage medicin for en akut opstået, kortvarig sygdom end for en kronisk tilstand – særlig, hvis man ikke er generet af sin kroniske sygdom i hverdagen. Det kan give alvorlige helbredsproblemer på kort eller langt sigt, og det er derfor vigtigt at forstå bevæggrunde for, at den enkelte unge med kronisk sygdom kan være tilbøjelig til at droppe behandlingen.

De fleste piger med Turner syndrom behandles med væksthormon, og når puberteten skal starte, desuden med hormoner i form af tabletter eller plaster. Nogle piger med Turner syndrom har også behov for tabletter til at regulere stofskiftet. Unge foretrækker forståeligt nok medicin, der påvirker deres liv og livsstil mindst mulig. Behandling med væksthormon kræver daglig indsprøjtning, og meget tyder på, at det kan være svært at overholde denne behandling – ikke mindst for unge (4). I en amerikansk undersøgelse tog ca. 30% af kvinder med Turner syndrom ikke østrogen-tabletter, som de blev anbefalet (5).

Når man ikke tager sin medicin, kan det skyldes en enkelt smutter, glemsomhed, manglende forståelse af, hvorfor man skal have medicinen, ubehag ved indsprøjtningen, bivirkninger, fortrængning og meget andet. For de fleste er det ikke et "enten-eller", men derimod er der oftere tale om, at behandlingen passes i højere eller mindre grad. De færreste patienter har lyst til at fortælle deres læge, at de ikke har taget medicinen som aftalt. Det betyder, at lægen og patienten kan tale forbi hinanden, og i det lange løb kan det have negativ indflydelse på patientens helbred. For at blive motiveret til at holde fast ved sin behandling

er det vigtigt, at den unge ved, hvorfor hun skal tage medicinen, hvordan medicinen virker, og at hun kender konsekvenserne af at droppe behandlingen (4). For unge hjælper det at blive mødt med åbenhed og tillid, og at få undervisning om den sygdom hun har, i et sprog der kan forstås. Det er vigtigt for den unge at have en handleplan, hvis tingene går skævt, og at have regelmæssig kontakt med sin læge.

Venner og sociale relationer

Venner betyder meget i ungdomsårene, og det er afgørende at være en del af fællesskabet med andre unge. Unge spejler sig i andre unge og vil ofte gerne være noget særligt, men også ligne de andre. Unge formes og dannes af og med hinanden i langt højere grad end af forældrene. Dette gælder også for unge, der har en kronisk sygdom. For nogle kan sygdom begrænse dette formende sociale liv – direkte på grund af psykiske eller fysiske begrænsninger eller indirekte på grund af træthed, behandling, lægebesøg og indlæggelser. Manglende viden hos kammerater kan føre til misforståelser og ekskludering. Drillerier og mobning har vist sig at være den vigtigste faktor, der fører til depression blandt unge piger med Turner syndrom (6). Lav selvverdsfølelse beskrives som et problem for mange unge med kronisk sygdom og også blandt piger med Turner syndrom. Piger med Turner syndrom har flere opmærksomhedsforstyrrelser, føler sig ofte alene eller udenfor, særlig pga. høreproblemer, som opstår hos omkring halvdelen af patienterne. Turner syndrom-kvinder fra Holland opfattede sig

selv som mindre socialt accepterede, mindre atletiske og med mindre tiltrækkende end andre piger (1).

Ingen mennesker ønsker at blive identificeret ved at have en bestemt sygdom – og dette gælder særligt for unge. Derfor kan mange unge være imod tanken om at tale med andre unge, der har samme sygdom. Erfaringer og undersøgelser viser dog, at grupper hvor unge møder hinanden og udveksler erfaringer – enten ved møder eller over internettet – er meget udbytterige for de unge. I Danmark findes Turnerforeningen, som blandt andet har en ungdomsgruppe (www.turner-syndrom.dk) og også i en række andre lande findes der nationale foreninger.

Uddannelse

Ungdommen er også årene, hvor man skal vælge uddannelse og erhverv. Det har været en myte i mange år, at piger med Turner syndrom var dårligere begavede end andre. Det har vist sig, at de fleste piger med Turner syndrom har normal intelligens. Undersøgelser viser endda, at flere piger med Turner syndrom afslutter en længerevarende uddannelse end piger fra den øvrige del af befolkningen (7).

Imidlertid kan nogle piger med Turner syndrom have specifikke vanskeligheder med rummelig opfattelse og matematik. I skolen og på andre uddannelsesinstitutioner er det vigtigt, at man tager hensyn til de specielle fysiske problemer, der kan være forbundet ved Turner syndrom – fx bør piger med nedsat hørelse sidde langt fremme i klassen, og bord og stol skal selv-

følgelig være tilpasset i højden. Det er derfor vigtigt, at lærere og fysio- og ergoterapeuter er bekendt med hvilke hensyn, der skal tages til den enkelte elev.

God uddannelsesvejledning er afgørende for, at man kan leve sine drømme ud ved at tænke kreativt og åbent, og bevare sin selvtillid og tro på, at meget kan lade sig gøre. For nogle kan Turner syndrom betyde indskrænkninger i den fysiske udfoldelse, fx pga. hjerteproblemer. Man må nødvendigvis tage hensyn til de specifikke begrænsninger, når man vælger uddannelse og erhverv, og udfordringen består i, at alle unge får mulighed for at udnytte deres udviklingspotentiale fuldt ud. I danske folkeskoler begynder man allerede at forbedre erhvervsvalget omkring 7.klasse, og alle unge under 25 år kan få vejledning om uddannelse og job hos Ungdommens Uddannelsesvejledning (UU) i det område, hvor man bor. Uddannelsesvejlederen følger den unge, indtil hun er i gang med en ungdomsuddannelse, og for unge med særlige behov er der specialvejledere knyttet til UU-centrene.

Overlevelsesstrategier (coping)

Der er mange måder at reagere på, når man er ung og kronisk syg. Der aktiveres en vifte af følelser, som rummer angst og utryghed for at være anderledes, at tabe kontrollen og selvstændigheden i sit eget liv, at leve med begrænsninger i sine funktioner og på langt sigt tanker om ikke at kunne få børn og endda angst for at dø. Mange benytter sig af flere

forskellige strategier, afhængig af hvilken situation de står i, for at klare at leve med deres sygdom.

Fornægtelse er en almindelig strategi blandt unge syge og kan fungere som en god beskyttelse af den unge i en periode. Det kan opleves, som om man bare lever som før, og der ikke er sket noget dårligt. Denne måde kan hjælpe den unge til at fordøje de nye vilkår i det tempo, hun har brug for, og som hendes psykiske modstandskraft tilsiger hende. Men fornægtelse kan føre til, at man glemmer at tage medicin, bliver væk fra aftalte lægebesøg og passer mindre godt på sig selv.

Nogle reagerer med at blive mere afhængige af deres forældre, end de behøver, og ved at opføre sig uventet barnligt. De regredierer til et tidligere og mere trygt udviklingstrin. Den unges emotionelle rummelighed i forhold til egne følelser mindskes. Det kan betyde, at den unge i en periode ikke er i stand til at klare følelser og situationer, som hun tidligere magtede, og finder måske mere barnlige måder at udtrykke sig på. Følelser af frustration, vrede og skyld over at være i denne besværlige situation kan være så svære at bære, at man fører vreden over på andre – typisk på forældrene eller behandlere. De samme negative følelser kan udtrykkes ved udadrettede handlinger, ved at lade vreden få afløb ved f. eks at kaste med ting, ødelægge og hæрге.

En anden type reaktionsmåde kan være *kompensation*, hvor den unge ændrer sine sædvanlige aktiviteter som modsvar på de begrænsninger, sygdommen bringer. Et ek-

sempel på dette kan være en tidligere danser, der ikke længere kan danse, men vælger at begynde at spille musik i stedet, eller en ung med sukkersyge, der bliver ekspert i at lave sund gourmetmad. Nogle unge *intellektualiserer* – det vil sige, at man forholder sig meget rationelt til sin sygdom og de praktiske og tekniske detaljer omkring sygdommen. På den måde kan man – i hvert fald på overfladen – sætte sine vanskelige følelser i parentes og opleve en ny kontrol over situationen.

At leve livet farligt

Mange unge eksperimenterer med sig selv og omverdenen og lever tit livet i overhalingsbanen. En del udsætter sig selv for farer og risici, selvom de godt ved, det ikke er fornuftigt. Det kan være man sover alt for lidt, pjækker fra skole, spiser for meget eller for lidt, ryger, drikker, dyrker ubeskyttet sex og eksperimenterer med stoffer. Over 90% af danske unge har prøvet at drikke sig fulde, over 15% ryger cigaretter fast og omkring halvdelen har prøvet at ryge hash.

Den nyeste forskning på området viser, at unge med en kronisk sygdom lever livet ligeså eksperimenterende og risikabelt som andre unge – og lidt til, måske (8). Det har f.eks. vist sig, at unge med astma og sukkersyge ryger mere end andre unge. Kombinationen af en hyppig risikoadfærd og øget helbredsrisiko bringer dermed syge unge i en dobbelt uheldig situation.

For unge betyder de første forelskelser og seksuelle erfaringer meget for selvtilliden, og generelt er unge med kronisk sygdom mindst ligeså seksuelt aktive som deres jævnaldrende. Det har vist sig, at seksuelt overførte sygdomme og teenage-graviditeter forekommer hyppigere blandt unge med kronisk sygdom end blandt andre unge. Det skyldes måske, at vi i sundhedsvæsenet gennem mange år fejlagtigt har troet, at kronisk syge unge ikke var ligeså tilbøjelige som andre unge til at eksperimentere, afprøve og risikere det farlige, og derfor formentlig heller ikke har erkendt, hvor vigtigt det er at arbejde sundhedsfremmende med denne gruppe.

Piger med Turner syndrom ser dog ud til at opleve det første kys, den første kæreste og den seksuelle debut senere end piger fra baggrundsbefolkningen, og en fransk undersøgelse tyder på, at dette kan påvirke selvtilliden i negativ retning (2). Årsagen hertil er angiveligt et ønske om at være som andre og en forestilling om, at et sent debuttidspunkt er udtryk for ikke at mestre det samme som andre. I øvrigt er det generelt, at unge forestiller sig, at andre unge debutterer tidligere, end de egentlig gør. Sex er jo i sig selv ikke farligt – tværtimod skulle det gerne være dejligt og en helt naturlig del af livet. Men uønsket sex og ubeskyttet sex kan være både ubehageligt og sundhedsskadeligt for alle. Undersøgelser blandt raske unge har vist, at ca. 10% har oplevet uønsket samleje i forbindelse med, at de havde drukket alkohol, og at mellem 10 og 20% af unge ikke bruger prævention ved deres første samleje. Selvom barnløshed er et stort problem for kvinder med Turner syndrom,

er det værd at huske på, at mellem 2 og 5% kan blive spontant gravide, og at alle kan blive smittet med kønssygdomme. Samtale og rådgivning om prævention er derfor ligeså vigtig som blandt andre unge. En del kvinder med Turner syndrom har problemer med hjertet, og i de tilfælde er det særlig vigtigt at være opmærksom på at undgå uplanlagt graviditet og tale med sin læge i god tid før en eventuel graviditet.

Råd til forældre og behandlere

Selvom andre unge har stor betydning for den syge unges identitetsdannelse, for selv værdfølelsen og for stimulationen af alle sanser, betyder forældre og familie meget for unge med kronisk sygdom. Unge bliver i perioder trætte af forældrenes støtte og hjælp, begrænsninger af aktiviteter, overvågning og påmindelser om at passe på sig selv. Samtidig ved vi, at unge på det ene tidspunkt kan have behov for stor nærhed, trøst og megen omsorg og kort tid efter have behov for at være sig selv, udelukke forældrene, være tavse og afvisende. Det kan som pårørende og behandler være svært at balancere i sådanne svingninger. Man kan sige, at man som forældre hyppigt skal "skifte gear" alt efter terrænet og motoren.

Unge med kronisk sygdom kan ofte klare mere, end voksne tror. Det er derfor vigtigt, at både den unge, forældrene, læger og sygeplejersker er opmærksomme på at involvere den unge i hendes egen behandling. Det skal ske gradvist, så alle parter når at vænne sig til, at den unge bliver mere og mere ansvarlig for sin behandling, får et mere modent og

realistisk billede af sig selv og sin sygdom og også får mere indflydelse på, hvad der skal ske. Allerede i de tidlige pubertetsår kan det være gavnligt, at den unge gradvist får mulighed for at vænne sig til at have samtaler alene med lægen. Det giver den unge mulighed for at tale om emner, som hun ikke har lyst til at tale med forældrene om, og det "tvinger" samtidig lægen til at tale med den unge om, hvad hun fejler, og hvad målet med behandlingen er. For at samarbejdet bliver frugtbar, skal den unge opleve, at forældre og behandlere viser hende tillid og har tiltro hende som person og ikke kun sætter fokus på sygdommen, men på det hele liv, som den unge lever.

Forældre og behandlere skal være opmærksomme på særligt sårbare unge og på perioder, hvor den unge har det svært. Hvis den unge trækker sig tilbage fra sociale sammenhænge, har lavt selvværd eller virker trist og deprimeret, kan der være brug for ekstra nærvær, tid og omsorg, og måske for at tale med en psykolog, eller en anden person som den unge har kontakt med og tillid til.

Unge med kronisk sygdom er også "almindelige unge". Ved at invitere til at tale om almindelige ungdomsproblemer, får man kontakt med den unge om andet end sygdommen, selvom det naturligvis fylder meget både hos forældre og behandlere. Unge ønsker at man taler så ærligt som muligt om forståelse af egen krop, seksuel debut, beskyttelse mod kønssygdomme og undgåelse af uønsket graviditet. Ved at sætte fokus på hvad der fungerer godt og på de områder, hvor den unge ligner alle andre unge, kan man bidrage

til at den unge kan mærke sine ressourcer og opdage, at hun på trods sin sygdom kan have et udviklende fællesskab med andre unge. Forældre bliver aldrig overflødige, men de skal gradvist justere måden at være forældre på, ligesom forældre til raske unge.

Det er almindeligt, at unge i perioder ikke passer deres behandling. En forstående, åben og ikke-fordømmende holdning er nødvendig for frugtbar kommunikation omkring dette. Det kan i disse perioder være behov for at behandleren sammen med den unge finder ud at formulere en "god nok" behandling, som ikke nødvendigvis er perfekt udfra et lægeligt synspunkt, men som er på et niveau, som den unge kan acceptere. Den unge skal have forklaret hvordan og hvorfor medicinen virker, og hvad der sker, hvis man ikke tager den – altså kende konsekvenserne af at droppe behandlingen. Forklaringen skal gentages og efterhånden som den unge modnes kan der komme flere og flere detaljer i informationerne. Undervisning, information, handleplaner og regelmæssig kontakt øger den unges lyst og evne til at passe på sig selv. For nogle kan det være en hjælp at føre medicin-dagbog. Nogle læger og sygeplejersker tilbyder hjemmebesøg, og mange unge får stort udbytte af gruppeundervisning, selvom de ofte er skeptiske på forhånd. Undervisning, information og samtaler skal leveres i et sprog, den unge kan forstå, og som den unge kan forbinde sig med. Det hjælper at komme med konkrete eksempler og undlade at være abstrakt i sin tankegang. Man kan f.eks. tage udgangspunkt i situationer den unge kender fra sin hverdag - fx "Når du sidder i bussen

på hjem fra skole..." eller "Er det sværest at huske at tage medicinen om morgenen eller om aftenen?"

www.ungdomsmedcin.dk

Unge med medfødt hjertesygdom:

www.guch.dk

Unge med høreproblemer

www.hoeforeningen.dk

Sammenfatning

Unge med kronisk sygdom står uden tvivl i en meget udfordrende og ofte svær livssituation, hvor de både skal kunne rumme de mange forandringer som puberteten i sig selv byder på, og samtidig skal klare at have en sygdom, der i en eller anden udstrækning påvirker den unges liv. Forældre og sundhedspersonale kan i høj grad bidrage til at hjælpe den unge igennem de perioder og processer, som er særlig krævende, f.eks. selvstændiggørelse omkring medicin og behandling, håndtering af spørgsmål om seksualitet og prævention, uddannelse, flytning til egen bolig etc. Nogle af de vigtigste faktorer i samspillet med den unge er, at vise åbenhed og tillid og at anerkende den unges egne holdninger. På den måde styrkes den unges selvstændiggørelse og autonomi, og det gør hende i stand til at leve livet – med sin sygdom.

Nyttige links for unge med Turner syndrom

Turnerforeningen i Danmark:

<http://www.turner-syndrom.dk>

Ungdomsmedicinsk Videnscenter
på Rigshospitalet:

Referencer

1. van Pieren YK et al: Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
2. Carel JC et al: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.
3. Lagrou K et al: Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;66(6):277-84.
4. Haverkamp F et al: Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008 Feb;30(2):307-16.
5. Hanton L et al.: The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2003 Dec;12(10):971-7.
6. Rickert VI et al: The effects of peer ridicule on depression and self-image among adolescent females with Turner syndrome. *J Adolesc Health.* 1996 Jul;19(1):34-8.
7. Gravholt CH: Turner syndrome in adulthood. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:86-93.
8. Suris JC et al: Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):e1113-8.

KAPITEL 7

Typiske symptomer på Turner syndrom



MARSHA L. DAVENPORT
Læge, professor

ANITA AZAM
Læge

Division of Pediatric Endocrinology
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, USA



Typiske symptomer på Turner syndrom

”Typiske symptomer” på Turner syndrom refererer ganske enkelt til de karakteristika, der forekommer hyppigere i denne population end i den almene population. Identificering af disse karakteristika er især vigtig for familierne og behandlerne for at gøre det muligt at stille en tidlig diagnose. Nogle individer med Turner syndrom har flere karakteristika, mens andre kun har et eller to (Figur 1). Nogle af symptomerne er der allerede ved fødslen, og andre udvikler sig med tiden. Mange af

symptomerne har absolut ingen konsekvenser, nogle har kosmetisk betydning og andre kan give betydelige helbredsproblemer.

I dette kapitel er symptomerne grupperet efter, hvorvidt de påvirker statur, hoved og hals, brystkasse, lemmer, hud eller hjerne. Det er dog nyttigt at vide, at nogle af symptomerne er forårsaget af lav produktion af SHOX (short stature homeobox gene on the X chromosome - homeobox-gen for lille statur på X-kromosomet), der er beskrevet i detaljer i kapitel 8, i specifikke områder af de udviklede lemmer og det udviklede ansigt, og at andre symptomer er resultater af abnorm lymfeudvikling.

Under embryogenesen (fosterudviklingen) forekommer SHOX i områder af den udviklede albue, hånd og ankel og det udviklede håndled og knæ (Figur 2). Genet forekommer desuden i det væv, der udvikler sig i overkæben og underkæben, i mellemøreknoglerne, tungen og det ydre øre samt i de muskler, der bruges til tygning, udligning af lufttrykket på begge sider af trommehinden, modulering af spændingen i den bløde gane og opbygning af ansigtet. Faldende produktion af SHOX kan således forklare ansigtskarakteristika som kronisk mellemørebetændelse, obstruktiv søvnapnø og problemer med at lære at sutte, puste, spise og tale.



Figur 1



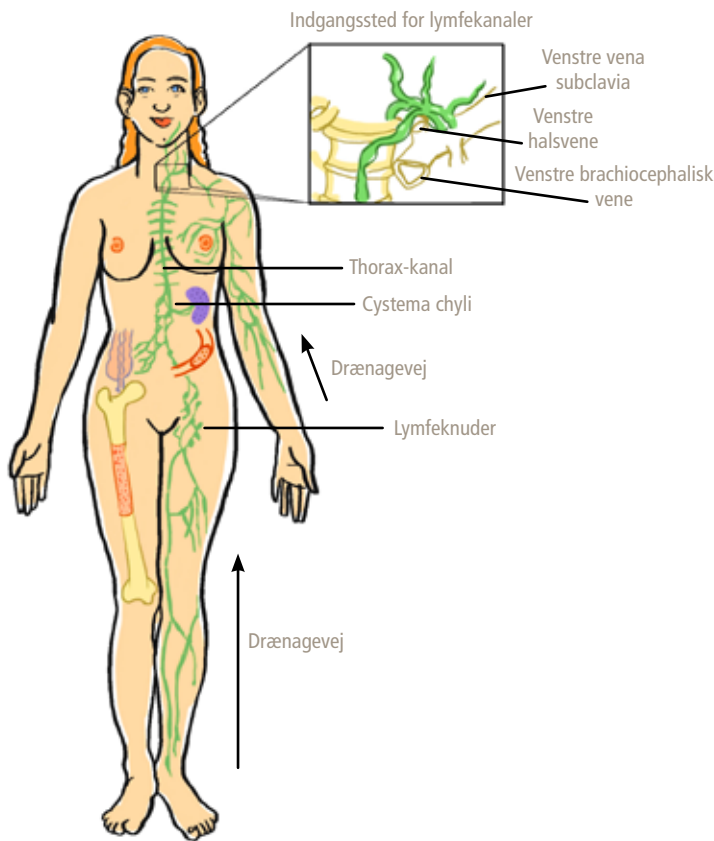
Figur 2

Figurer 1–2

- Figur 1. Turner syndroms mange ansigter. (1)
Figur 2. SHOX-forekomst (grøn) omkring knogler i fosterhånd under udvikling. (2)

Det modne lymfesystem består af et stort netværk af tynde kar, der dræner væske og proteiner, som er sivet

Figur 3

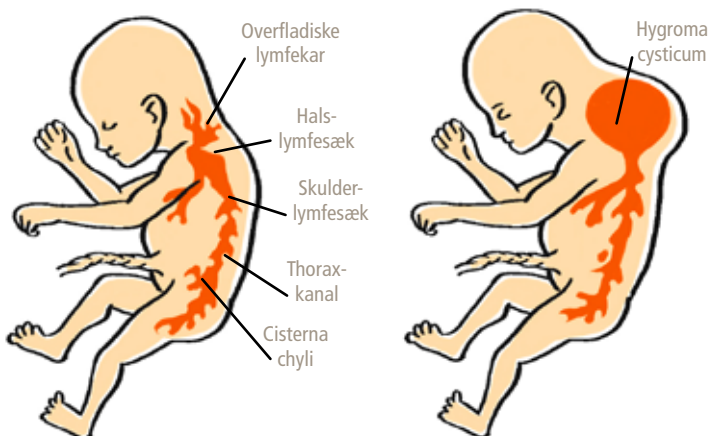


ud af blodkar, tilbage til blodet såvel som transporterer fedtsyrer og immunsystemceller (Figur 3).

Under fosterudviklingen begynder lymfesystemet at udvikle sig separat fra venerne. Senere udvikler lymfesystemet en forbindelse til de store vener i halsen. Hvis denne forbindelse ikke dannes, eller hvis strømmen ind i vensystemet blokeres, kan der danne sig en stor samling af væske bag i halsen, der kaldes hygroma cysticum (Figur 4). Hvis ansamlingen er stor, vil der samle sig abnormt meget væske omkring hjertet, lungerne og bughulens organer såvel som i huden, hvilket resulterer i svær anæmi, en ofte fatal tilstand. Lymfekarrene i lemmerne er ligeledes ofte underudviklede, og det resulterer i, at der samler sig væske i hænder og fødder.

Hvis resultatet er hygroma cysticum, vil den pågældende baby med Turner syndrom få symptomer som hudfold i nakken, lavere hårgrænse og misformede ører (Figur 5). Forskelle i hårets placering og neglernes form opstår ofte som resultat af, at disse kropsdele udvikles i hævet væv.

Figur 4



Statur

Kort statur er det vigtigste symptom på Turner syndrom. De fleste piger med Turner syndrom har normal længde ved fødslen (Figur 6), men de vokser langsommere i spædbarnsalderen

og barndommen (Figur 7), og de har derefter ikke den normale spurt i pubertetsvæksten. Væksten i spædbarnsalderen kan vise sig at være endnu langsommere på grund af problemer med at indtage føde (dårlig sutteevne), og væksten i barndommen kan foregå langsommere på grund af udvikling af problemer som hypothyroidisme og cøliaki. Væksten skal derfor følges nøje i et specifikt Turner syndrom-vækstdiagram. Voksne med Turner syndrom, der ikke har fået vækstfremmende behandling, ender med at være omkring 20 cm mindre end andre voksne kvinder (Figur 8).

Hoved og hals

Øjne

Det mest almindelige symptom i øjet er en *epicanthusfold* ved det ene øje eller ved begge. Det er en hudfold i det øverste øjenlåg, der dækker øjenkrogen. Den er meget almindelig i Turner syndrom og har ingen andre konsekvenser. (Figur 9) Små epicanthusfolder kan være der allerede ved fødslen og forsvinder, efterhånden som næseroden bliver mere fremspringende.

Et andet almindeligt øjensymptom er *ptose*, hængende øjenlåg (Figur 10). Nogle piger er nødt til at lægge hovedet tilbage for at kunne se. Undertiden er operation nødvendig for at løfte øjenlåget op.



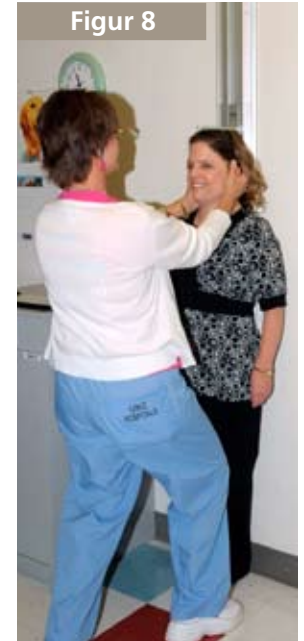
Figur 5



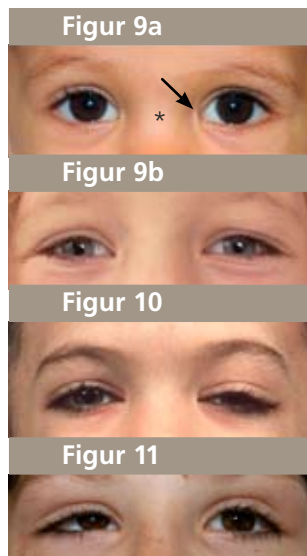
Figur 6



Figur 7



Figur 8



Figur 9a

Figur 9b

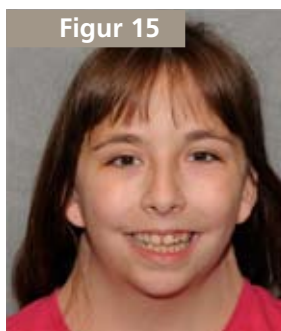
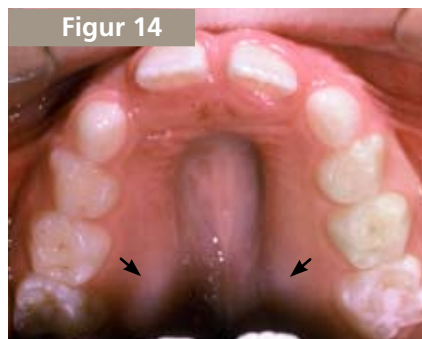
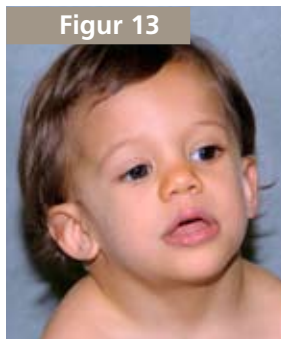
Figur 10

Figur 11

Figurer 3–11

- Figur 3. Diagram over lymfesystemet hos en voksen kvinde. Lymfen bringes opad fra benene og armene mod lymfeknuderne og ind i de store lymfekanal, f.eks. cisterna chyli og thorax-kanalen. Lymfesystemet drænes ud i venesystemet i halsen ved overgangen mellem venstre vena subclavia og venstre halsvene (indsat). (1)
- Figur 4. Et normalt foster med åben forbindelse mellem lymfesystemet og venstre halsvene. Et foster med blokeret forbindelse og dermed følgende hygroma cysticum (højre). (1)
- Figur 5. Ekstra løs hud på bagsiden af halsen, der en gang var dækket af en hygroma cysticum. Den vil blive til et ar og vil danne en "hudfold i nakken". (3)
- Figur 6. Nyfødt med Turner syndrom, normal længde.
- Figur 7. 32 måneder gammel pige med Turner syndrom (til venstre), hvis 21 måneder gamle søster (til højre) forventes snart at vokse hende over hovedet. (1)
- Figur 8. Sygeplejerske af normal højde (164 cm) måler en voksen kvinde med Turner syndrom (125 cm). (1)
- Figur 9. Epicanthusfolder. Øverste panel: epicanthusfolder ved begge øjne (pilen peger på venstre fold). Næsestryggen (stjerne) er trykket hos denne baby. Nederste panel: let epicanthusfold til højre i ungdommen. (1)
- Figur 10. Ptose (hængende øjenlåg) ved venstre øje. Bemærk, at hun også har en epicanthusfold til venstre. (3.)
- Figur 11. Skelen, manglende koordination mellem øjnene. Denne piges højre øje er drejet ind (esotropi), mens venstre øje ser lige frem. (1)

Måske er det mest signifikante øjensymptom *skelen*, en synsdefekt, hvor øjnene ikke er koordinerede og peger i hver sin retning (Figur 11). Den dårlige justering kan være til stede konstant, eller den kan komme og gå. Hvis den er tydelig, kan den føre til svagsynethed eller tab af synet i det øje, der ikke bruges.



Ører

Det ydre øre kan have flere forskellige abnormiteter, men ingen af dem påvirker hørelsen. Almindelige resultater er f.eks. *sammen-voksning af crus mediale og crus laterale på bruskbuerne på det ydre øre og forstørrelse af muslingebeinet*. Forstørrelse af muslingebeinet tvinger det ydre øre væk fra hovedet og får ørerne til at stritte. Ørerne er ofte lavt sat, og de kan være *drejet i posterior retning* (Figur 12).

Mund og kæber

Vejrtrækning gennem munden er almindelig. Munden kan således ofte stå åben (Figur 13).

Dette skyldes ofte lav muskeltonus i ansigtets muskler og tungen og/eller blokering af luftvejene på grund af forstørrede polypper og/eller mandler. I sidstnævnte tilfælde forekommer der også snorken og eventuelt obstruktiv søvnnapnø.

Den *hårde gane* kan være *høj og smal*. Derudover er der ofte *ga-neudbulinger*. Disse anatomiske abnormiteter kan give vanskeligheder i forbindelse med sutning og tale. Ofte kræves der udvidelse af ganen, før patienten kan anvende en bøjle (Figur 14).

Vigende kæbe (kæben er skubbet bagud) er ligeledes almindelig (Figur 15, højre billede), og resulterer ofte i overbid (Figur 15, venstre billede).

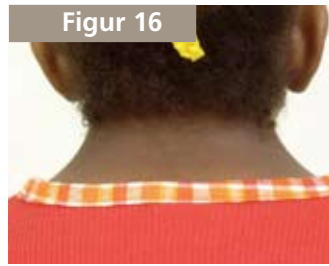
Hals

Et almindeligt symptom er en "foldet" eller bred *nakke* (Figur 15, venstre billede). Dette er generelt et kosmetisk problem, selv om tilstanden undertiden er så alvorlig, at den begrænser halsens bevægelser og de kravetyper, personen kan bære. *Hårgrænsen* kan også være et kosmetisk problem. Den strækker sig ofte *længere ned* i nakken end normalt. *Håret drejer tit opad* i en hvirvel (Figur 15, højre billede). Halsen *kan være kort* på grund af små og/eller sammenvoksede halshvirvler (Figur 16).

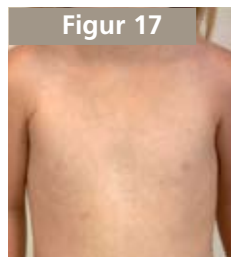
Brystkasse

I gennemsnit har individer med Turner syndrom en *bred brystkasse*, der er trapez-formet (bredere over skuldrene end over hofterne) og *brystbenet buler ofte ud*. Brystkassen bliver derfor ofte beskrevet som "skjoldlignende" (Figur 17).

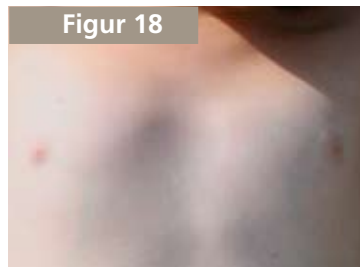
Pectus excavatum ("tragtbryst"), med et indhulet eller indsunket bryst skyldes en afvigelse indad af den nederste del af brystbenet (brystpladen) og indadbøjning af ribbensbrusken (den del af ribbenene, der fæster dem på brystbenet) til samme niveau. Graden af brystbenets indadbøjning varierer fra en hul kop til en dyb tragt og kan blive større i takt med væksten (Figur 17–19).



Figur 16



Figur 17



Figur 18



Figur 19

Figurer 12–19

- Figur 12. Venstre panel: det ydre øre hos et normalt 4 års barn. Antihelix (markeret med en stiplede blå linje) er en foldet Y-formet bruskram. Den øverste del af Y'et er øverste crus. Den nederste del af Y'et er nedre crus. Den øverste part er delt i øvre crus og nedre crus. Muslingebeinet er den hule skållignende del af øret mellem antihelix og åbningen til øregangen. Højre panel: ydre øre hos en ung pige med Turner syndrom. Øvre og nedre crus på antihelix er sammenvoksede. Muslingebeinet er forstørret. Øret er desuden drejet (vippet) bagud. (Højre panel: (3))
- Figur 13. Vejrtrækning gennem munden. Hovedet er vippet tilbage for at lette luftstrømmen. (1)
- Figur 14. Høj, smal gane (den hårde gane) med ganeudbulinger (pile).
- Figur 15. Denne søde teenager har mange symptomer på Turner syndrom. Hun har en fold i nakken, der bedst ses frontalt (venstre). Fra siden (højre) ses det, at hårgrænsen bag på halsen er lavt nede, og håret drejer opad i en hvirvel, før det falder ned. Hendes ører sidder lavt og er vippet bagud (posterior roteret). Hun har retrognathia (vigende kæbe). (1)
- Figur 16. Kort hals med let fold i nakken. (3.)
- Figur 17. To billeder af det samme bryst viser forskellige vinkler af et "skjoldbryst". Venstre panel: bredt bryst med trapezformet udseende på grund af relativt brede hofter og endnu bredere skuldre. Højre panel: udadkrumning af den øvre del af brystbenet og let tragtbryst (depression) af den nedre del af brystbenet.
- Figur 18. Tragtbryst. Indbugtning ved roden af brystbenet (brystpladen).
- Figur 19. Cubitus valgus. Vinklen mellem overarmen og underarmen er større end 15 grader. Bemærk: denne pige har også et kraftigt hønsebryst, indadvendte brystvorter og manglende brystudvikling.

Figur 21



Brystvorterne kan sidde med meget stor afstand (Figur 18) og/eller de kan vende indad (Figur 19). Pubertetens brystudvikling kan være forsinket eller kan udeblive helt (Figur 18–19).

Scoliose er en abnorm bøjning af rygsøjlen (Figur 20). En normal rygsøjle skal se ud som en ret linje fra halsen til taljebenet, når man ser den bagfra. Den primære krumning af rygsøjlen udvikles først. Da de fleste børn med scoliose er uden symptomer, kan tilstanden udvikle sekundære (kompensatoriske) kurver, der holder skuldrene lige, så det ser ud som om ryggen er lige.

Hvis en scoliosebøjning i den øverste del af ryggen (thoraxområdet) er stor nok, vil rygsøjlen dreje og desuden bugte sig fra side til

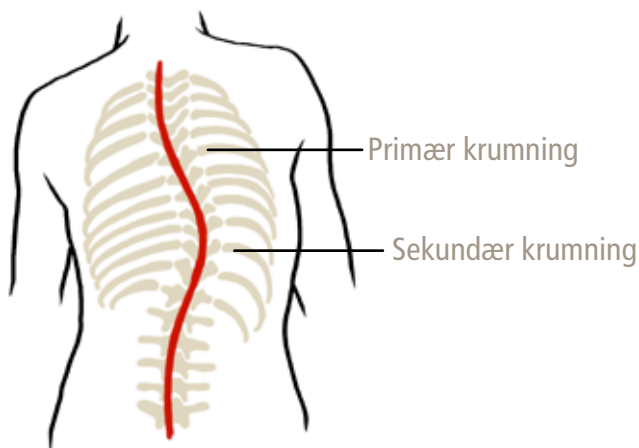
side. Dette medfører, at ribbenene i den ene side af kroppen stikker længere ud end i den anden side (Figur 21).

Hofte og lemmer

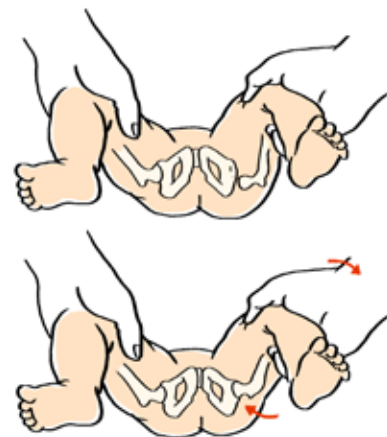
Kongenital (medfødt) hofteuxation er et vigtigt symptom på Turner syndrom. Hvis den opdages tidligt, kan den nemt behandles på et par uger. Hvis ikke vil barnets hofte udvikle sig skævt. Undersøgelse af kongenital hofteuxation er en del af den rutinemæssige undersøgelse af ethvert nyfødt barn (Figur 22).

Cubitus valgus ("øget carrying angle"), dvs. øget albuevinkel, forårsages af udviklingsmæssige abnormiteter i albuen, dannet af

Figur 20



Figur 22



enden af humerus (overarmsbenet) og ulna (en af de to knogler i underarmen) (Figur 19, 23).

Madelungs deformitet ("bajonetdeformitet") er relativt sjælden i Turner syndrom. Den er forårsaget af udviklingsmæssige abnormiteter af de to knogler i underarmen. Enden af ulna er rykket opad (Figur 24).

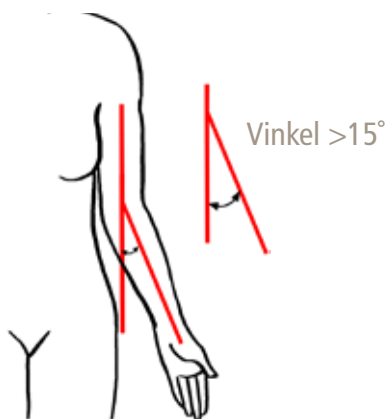
Kort fjerde metacarpalknogle er relativt almindelig og giver sjældent anledning til problemer for hånden funktion (Figur 25–26).

En *enkelt håndfure* er temmelig almindelig og opstår tidligt i udviklingen, når de to vandrette furer i håndfladen løber sammen og danner en enkelt (Figur 27). Den kan forekomme på den ene hånd eller begge og findes ofte i den almene befolkning.

Lymfødem, en samling af lymfevæske i vævet, er mest almindelig i hænder og fødder. Tilstanden er mest alvorlig i spædbarnealderen og bliver bedre (Figur 28). Men den vedbliver at være der hos ca. en tredjedel af pigerne og forsvinder for senere at vende tilbage hos en anden tredjedel. Den kan resultere i en fortykkelse af huden, så det bliver problemfyldt at have sko på og gå, og risikoen for lokale infektioner stiger.

Negledysplasi, abnorm udvikling af finger- og tånegle, resulterer normalt i negle med lille diameter, der udgår fra fingrene eller tæerne i en mere spids vinkel, så de stikker ud (Figur 28–29). Nedgroede tånegle er almindeligt forekommende, især hvis neglene ikke klippes lige over. *Platfod* (pes planus) er almindeligt forekommende (Figur 30). Fødderne er relativt store i forhold til højden, og de bliver endnu større ved væksthormonbehandling.

Figur 23



Figurer 20–23

Figur 20. Tegning af scoliose (ryggens kurvatur) hos en person, der står så rank som muligt. På denne illustration er der en primær krumning i thoraxregionen (med ribbenene) og en kompenserende sekundær krumning i lumbalregionen (det nederste af ryggen) (3)

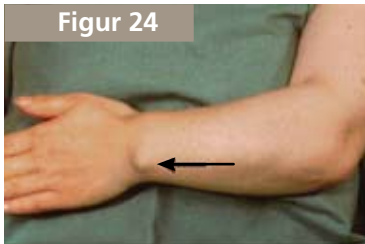
Figur 21. Pige med scoliose. Når hun bøjer sig frem, kan man se en pukkel, hvor ribbenene er drejet ud. (3)

Scoliose registreres normalt ved rutinescreening med foroverbøjningstest (Adam's test), enten i skolen eller som en del af barnets regelmæssige besøg hos børnelægen. Under denne undersøgelse skal barnet tage blusen af (piger kan beholde bh'en på) og stå lige op med fødderne samlet. Undersøgeren kontrollerer først, at skuldrene, scapulae (skulderbladene) og hofterne er lige (ulige skuldre kan være tegn på coliose), og at rygsojlen er lige. Dernæst skal barnet bøje sig fremad i hoften med armene løst strakt og håndfladerne samlet. Hos børn med scoliose vil der afsløres en asymmetri i ryggen eller brystkassens rygside, der resulterer i et løft af den ene side af ryggen, en ribbenspukkel.

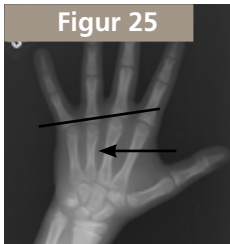
Figur 22. Undersøgelse af en hofte luxation. Øverste figur: venstre hofte er skredet. Nederste figur: lårbenshovedet, der var skredet i hofteledet, er sat på plads igen med Ortolani-manøvren (3)

Figur 23. Cubitus valgus forekommer, når vinklen mellem overarmens og underarmens længdeakser (med håndfladerne vendende fremad) er større end 15 grader. (3).

Figur 24



Figur 25



Figur 26



Figur 27



Figur 28



Figur 29



Figur 30



Figur 31



Figur 32



Figur 33



Hud

Modermærker (nevi) er mere almindelige med Turner syndrom og bliver mere talrige med alderen (Figur 31). De er ikke mere tilbøjelige til at udvikle sig til cancer end modermærker i den almindelige befolkning. Ikke desto mindre er det fornuftigt, når familien holder øje med tegn, der kan tyde på tidlige melanomer (efter huskereglens ABCD på engelsk): Asymmetri (den ene halvdel af modermærket ser anderledes ud end den anden halvdel), Border (kanten) er uregelmæssig eller utydelig, Color (farven) varierer, og Diameter er større end et blyantsviskelæder (> 6 mm). Af andre faretegn på maligne melanomer kan nævnes en pludselig forandring af modermærkets udseende, kløe eller spændthed og rødme eller hævelse omkring modermærket.

Hypertrofiske ar (Figur 32) og *arsvulster* kan forekomme oftere med Turner syndrom. Hypertrofiske ar er tykke, røde ar som følge af en skade mod huden og opstår mest på brystbenet, ørerne eller skuldrene. De vokser normalt kun på det umiddelbart påvirkede område og bliver normalt mindre i areal og mindre irriterede over et år eller to. Derimod dannes arsvulster i arvævet og spreder sig ud over den oprindelige skade og vokser hen over den almindelige hud.

Adfærd

Adfærdstegn kan for eksempel være dårlig ernæring og forsinket udvikling hos småbørn. Generelt har individer med Turner syndrom normal intelligens, men nogle kan have et handicap, der ser ud til at være et non-verbalt indlæringsproblem. Symptomer hos større børn og voksne er blandt andet problemer med koordination, forståelse af talrækker, opmærksomhed på forskellige retninger, organisering af handlinger og social tilpasning. Neuropsykologiske evalueringer (Figur 33) kan være med til at identificere specifikke styrker og svagheder og formulere planer, der letter indlæring.

Konklusion

Der findes mange tegn, som forekommer hyppigere hos individer med Turner syndrom end hos den almene befolkning. Kendskab til disse tegn gør det nemmere at diagnosticere Turner syndrom, og i nogle tilfælde kan tidlig behandling løse de underliggende problemer.

Referencer

1. Photograph courtesy of Earl Nichols and the University of North Carolina at Chapel Hill
2. Clement-Jones M et al. Hum Mol Genet 2000. Vol 9 (5): 695-702
3. Copyright Eli Lilly and Company. All Rights Reserved. Used with Permission.

Figurer 24 – 33

- Figur 24. Madelungs deformitet. Denne relativt sjældne deformitet i Turner syndrom er forårsaget af en usædvanlig udvikling af de lange knogler i underarmene. Enden af ulna er forskudt opad (se pilen). (3)
- Figur 25. Røntgenbillede af hånden, der viser en kort fjerde metacarpalknogle. Pilen peger på 4. metacarpalknogle i hånden. Fordi den 4. metacarpalknogle er kort, falder den ned under en linje, der berører enden af 3. og 5. metacarpalknogler.
- Figur 26. Kort 4. metacarpalknogle. Der er en fordybning, hvor knoglen skulle have været. (3)
- Figur 27. Der er en enkelt håndfladefure i højre hånd og to normale furer i venstre. (3)
- Figur 28. Lymfomer på et spædbarns fod. Oversiden af foden er opsvulmet. Neglene er dysplastiske (dårlige former). De er små og går ind i tåen i en spids vinkel, så de stikker op. (1)
- Figur 29. Negledysplasi hos en voksen. Neglene er smalle og dybtliggende. (1)
- Figur 30. Platfod (kaldes også pes planus). Bemærk den manglende fodrodsbue. (3)
- Figur 31. Mange modermærker på en 12 årigs arm.
- Figur 32. Hypertrofiske ar på operationsstedet på låret.
- Figur 33. Et barn er ved at gennemgå en nerveudviklingsevaluering. (3)

KAPITEL 8

Turner syndrom og genetik



JUN XU
PhD
Tufts University
Boston, USA



CHRISTINE M. DISTECHE
PhD
Departments of Pathology and Medicine
University of Washington
Seattle, USA

Indledende resumé

Fraværet af et kønskromosom i Turner syndrom påvirker celleprocesser og fysiologiske processer, der kræver et kritisk niveau af bestemte kønskromosom-relaterede genprodukter. Den rolle, som SHOX-genet (homeobox-indeholdende for lille statur) spiller for lav højde og fænotype, viser vigtigheden af korrekt genetisk dosering. Forskelle mellem kønskromosomerne har ført til doseringsmekanismer, der sikrer et afbalanceret udtryk af gener ved opregulering af gener på det aktive X-kromosom og X-inaktivering hos kvinder. Individer med Turner syndrom afviger fra mænd ved manglen på Y-kromosomet og fra kvinder ved manglen på det inaktive X. Gener, der er haplo-insufficiente (dvs. kun til stede i én kopi i modsætning til de normale to kopier) i Turner syndrom, er således dem med X/Y-homologi, herunder gener, der er lokaliseret i de pseudoautosomale regioner – gener der normalt undgår X-inaktivering hos normale kvinder og vil således have en lavere forekomst ved Turner syndrom. Desuden er den fysiske tilstedeværelse af to aktive X-kromosomer nødvendig for normal oogenese (udvikling af ægceller hos kvinder). Set i dette lys vil vi her diskutere rollen for de gener, der kan være involveret i Turner syndrom.

Individer med Turner syndrom er kvinder med et enkelt X-kromosom, og de kan således betragtes som manglende ét X-kromosom. Mænd har også et enkelt X-kromosom, men

de beskyttes af deres Y-kromosom. En ændring i genaktivitet/dosering vil ikke altid påvirke mangler i cellens eller organets funktion. For mange gener kan niveauet i bestemte celletyper variere temmelig meget mellem forskellige individer, uden at det får nogen særlig betydning. Det gælder hvadenten output fra disse gener ligger over eller på den anden side af det minimumniveau, der er nødvendigt for en normal funktion. Ellers vil et feedback-system justere og koordinere aktiviteterne for de interagerende gener. Det er et faktum, at et antal autosomale gener (autosomer er kromosomerne 1–22 i modsætning til kønskromosomerne) transkriberes fra enkelte alleller, i lighed med situationen for de fleste X-bundne gener hos kvinder og for de fleste Y-kædede gener hos mænd (46). Ikke desto mindre er dosering af et betydeligt antal gener på et helt kromosom kritisk involveret i en organismes normale udvikling og funktion. Dette støttes af den observation, at monosomi eller trisomi for de fleste autosomers vedkommende er dødelig, sandsynligvis på grund af ændret dosering for bestemte gener, hvis niveau igen kan påvirke gener på andre kromosomer på grund af netværksinteraktioner (41). Virkningerne for genetisk dosering er specifikke for bestemte celletyper og/eller udviklingstrin, hvilket gør det vanskeligt at udpege kritiske gener, uden at vide hvor og hvornår man skal søge efter deres fejlregulering.

Pattedyrs kønskromosomer afviger betydeligt fra hinanden i deres genindhold. Det humane X-kromosom indeholder omkring 1 500 gener, mens Y-kromosomet kun indeholder ca. 150 gener, herunder dem hvis transkripts ikke

translateres. Mange Y-kædede gener er gået tabt på grund af hæmning af rekombination mellem store dele af kønskromosomerne (24). Desuden har Y-kædede gener fjernet sig fra hinanden for at samle funktioner, der er fordelagtige for mænd, f.eks. dem der har med mænds fertilitet at gøre (104). Tab og differentiering af Y-kædede gener indikerer, at de fleste X-bundne gener bevarer en enkelt allel hos mænd og to alleler hos kvinder. For at opretholde en afbalanceret forekomst af pattedyrsgenomet skal der have udviklet sig to regulatorprocesser: (1) X op-regulering til dobbeltgenforekomst på det aktive X-kromosom hos begge køn (48; 92); og (2) X-inaktivering for at inaktivere ét X-kromosom og undgå hyper-transkription hos kvinder (82). X-inaktivering finder sted i den tidlige fosterudvikling, hvor et af X-kromosomerne i hver celle tilfældigt vælges til at være tavst. Silenceringsfasen opretholdes ved en kombination af epigenetiske mekanismer, herunder association med det ikke-kodende RNA XIST, histonmodifikationer og DNA-methylering ved 5' enden af gener (51). Det valgte inaktive X, X_m (morens X) eller X_p (farens X) inaktiveres konstant i alle efterfølgende datterceller, bortset fra i oocyter (forløbere for kvindelige kimceller), hvor begge X-kromosomer er aktive (44).

For de fleste mennesker er X-bundne gen-transkriptionsniveauer ens mellem 46,XX-kvinder, 46,XY-mænd og individer med 45,X Turner syndrom. Faktisk bliver forekomst af X-bundne gener "kompenseret" mellem individer med et eller to X-kromosomer på grund af X-inaktivering. Silenceringsfasen af X er dog ikke blevet så komplet og ensartet som oprin-

deligt forventet. En del af de X-bundne gener, der er kendt som "escape-gener", og som repræsenterer omkring 15% X-bundne gener, kan forekomme fra det inaktive X-kromosom (22). Der findes mange escape-gener i de to slutregioner for det humane X-kromosom, der har nøjagtig den samme identitet som slutregionerne for Y-kromosomet. Disse to regioner er de pseudoautosome regioner: PAR1, lokaliseret på den korte arm, og PAR2 på den lange arm. *SHOX*, det gen, der i høj grad er ansvarligt for den lille fænotype (en fænotype er en observerbar egenskab i modsætning til den genotype, der repræsenterer den genetiske konstitution) ved Turner syndrom, er et af PAR1-generne.

Andre gener, der undgår X-inaktivering, er lokaliseret i den non-pseudoautosome region af X. Hos kvinder bliver de transkriberet fra begge X-kromosomer, selv om niveauet for transkription fra det inaktive X normalt er lavere end det aktive X. Nogle af disse gener har bevaret en paralog (identisk kopi) på Y-kromosomet, mens andre har mistet den. For X/Y-paraloger af lignende funktion vil retention af en Y-kædet kopi indikere, at dosering er tilstrækkelig vigtig til at blive afbalanceret mellem kønnene. Disse X-Y-genpar er kandidater til Turner syndrom-ætiologien. Desuden kan escape-gener, der har mistet eller differentieret deres Y-kopi, blive involveret, hvis de har en kvindespecifik funktion afhængigt af deres høje forekomstniveau hos kvinder. Endelig bør gener, der vides at blive udsat for X-inaktivering i somatiske celler, også spille en rolle for ovarie-dysgenese-fænotypen ved Turner syndrom, fordi begge X-kromosomer

bliver aktive i normale kvindelige kimer, hvilket indikerer, at disse gener også ville være haplo-insufficiente i Turner-oocyter (44).

I det følgende behandler vi detaljeret de individuelle gener, der er lokaliseret i og uden for PAR, hvad angår deres funktion og potentielle dysregulering og de tilknyttede fænotyper. Sammenligninger mellem mennesker og mus er nyttige, idet mus med et enkelt X-kromosom ikke påvirkes af størstedelen af Turner syndrom-fænotyperne, med undtagelse af en let reduktion i fertilitet og visse opmærksomhedsmangler (18; 29). X-bundne gener, der viser signifikante forskelle i lokalisering og regulering mellem arterne, er således attraktive kandidater (33). For de fleste gener, der bliver behandlet her, bortset fra *SHOX*, er der hidtil ikke fundet nogen specifik involvering i Turner syndrom. Nogle gener, der ikke behandles her, har ukendte funktioner og/eller roller i forbindelse med sygdom. Mange af de gener, der behandles, spiller vigtige roller inden for udvikling, kromatinstruktur, neuronfunktion og immunitet, hvilket indikerer en rolle i Turner syndrom. Doseringseffekterne kan anvendes under specifikke udviklingsmæssige faser eller væv. De kan påvirke både 45,X-fostre og/eller deres placentaer og/eller de overlevende forældre. Da de fleste Turner syndrom-fostre ikke overlever, er det vigtigt at huske, at haplo-insufficiensen i høj grad er dødelig. Det vil blive vigtigt at måle globale genforekomstforandringer i Turner syndrom. Baseret på andre undersøgelser af aneuploidisering som f.eks. Down's syndrom eller trisomi 21 er det klart,

at doseringsændringer i et givet kromosom kan påvirke andre gener, der er lokaliseret andre steder i genomet (78).

1. XY-genpar

1a. Pseudoautosome gener

Gener lokaliseret i de pseudoautosome regioner forbliver identiske, hvad angår kønskromosomer på grund af den hyppige rekombination (udveksling af genetisk materiale mellem kromosomer under parring) mellem disse regioner ved mandling meiose. Hyppigheden af udvekslinger i PAR1 er 20 gange større end andre steder i genomet, hvilket indikerer, at denne proces er essentiel for ordentlig spaltning af kønskromosomerne (12). PAR1-gener, der tæller mindst 24, transkriberes fra begge kønskromosomer hos mænd og kvinder (106). Omvendt transkriberes ikke alle fem gener, der detekteres i PAR2, fra begge kønskromosomer (se nedenfor). Humane PAR1-gener bliver ikke bevaret på musens kønskromosomer, men lokaliseres på autosomer. Vi har gennemgået de vigtigste funktionelle aspekter og sygdomsroller for PAR-gener i rækkefølge fra enden af den korte arm til enden af den lange (Figur 1).

PPP2R3B

Phosphatase 2A (PP2A) er et heterotrimerisk protein, der er involveret i DNA replikation, cellecyklusprogression og cellesammenhæng (tight junction). Dets β subunit, kodet af *PPP2R3B*, er ansvarlig for substratspecificitet (143). PP2A er involveret i et proteinkompleks, som er impliceret i arvelige fejlformationer i storhjern, en tilstand, der er knyttet til anfald og slagtilfælde (47). *PPP2R3B* er yderst polymorph mellem individer, hvilket sandsynligvis skyldes meget høj rekombination i PAR1 (112).

GTPBP6

GTP-bindende protein 6 indeholder flere GTP-bindende domæner og kodes af et ubikvitært forekommende gen, der er bevaret på tværs af flere arter (45). Overforekomst af *GTPBP6* i Klinefelter syndrom er øjensynlig omvendt korreleret med verbal IQ (135), hvilket indikerer, at dosering af dette gen kan være vigtig.

SHOX

SHOX (homeobox-indeholdende for lille statur) er det mest undersøgte PAR1-gen, hvis doseringsmangel er ansvarlig, i det mindste delvist for den lille statur i Turner syndrom (12). *SHOX* er hyppigt bevaret hos forskellige arter, blandt andet fisk og kyllinger. *SHOX* proteinet er hovedregulator af gentranskription i chondrocytter. Efter binding af differentieringssignaler for forløbere for disse celler migrerer *SHOX* fra cytoplasmaet til kernen, hvor to *SHOX*-proteiner danner en dimer, binder til specifikke DNA-sekvenser og slår

transkription af gener til, hvilket er relevant for brusk- og knogledifferentiering. Det homeodomæne strukturelle motiv for dette protein er især vigtigt for denne proces og muterer ofte hos patienter med skeletanomalier (12). Dobbelt dosering af *SHOX* er afgørende for normal knogleudvikling, og mutationer i én kopi af *SHOX* forårsager normalt Leri-Weill dyschondrosteose, der er karakteriseret ved ikke-proportional lille statur og en særlig kurve på radius (der også kaldes "Madelung's deformitet"). Der opstår mere alvorlige symptomer, hvis begge kopier er deleterede eller defekte. Dette kaldes Langer mesomelisk dysplasi (149).

Et udviklet regulatorsystem omfattende proteinfaktorer bliver aktivt i løbet af udviklingen og sikrer passende niveauer, timing og lokalisering af *SHOX*. I kyllingefosteret er *SHOX* begrænset til den centrale kerne af den tidlige ekstremitetsknop og senere til de proksimale to tredjedele af lemmerne. Denne rumlige begrænsning er defineret ved hæmmende effekter af proteiner i omgivende væv – FGFS og BMPs fra den distale side og retinsyrer fra den proksimale side (128). Når der arrangeres kopier af *SHOX* i kyllingefostre, udvikles der flere bruskknuder og længere skeletelementer (128). Fænotypen er således yderst sensitiv over for dosering af *SHOX*, og det er ikke overraskende, at haplo-insufficiens for dette gen resulterer i den lille statur i Turner syndrom.

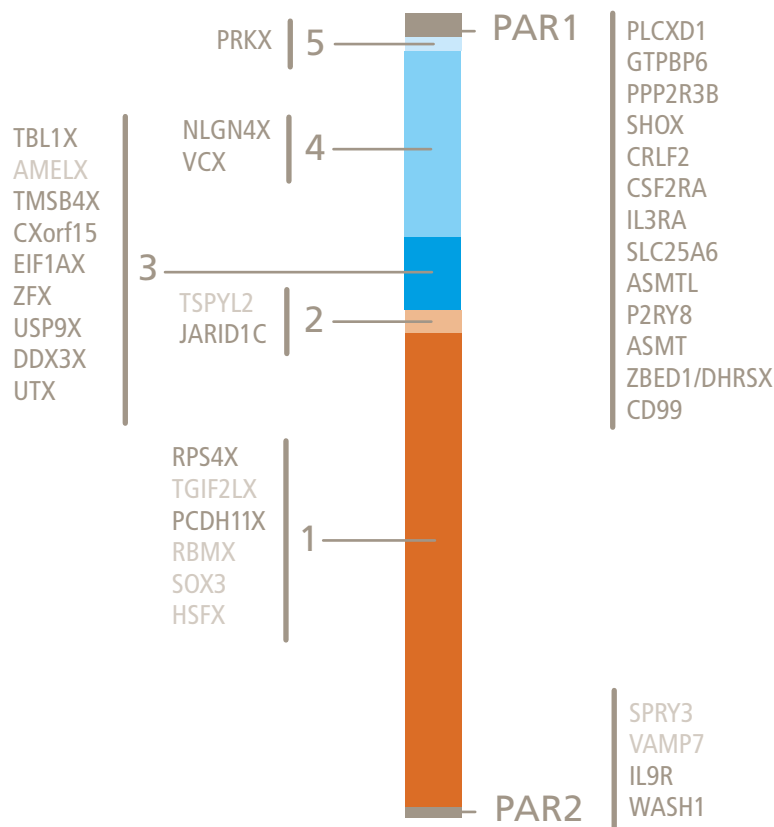
SHOX er blandt de hyppigst muterede gener hos mennesker. Mutation sker med en hyppighed på en ud af 1 000 nyfødte (84). Højeste

frekvens af deletion-mutationer kan måske tilskrives gentagne DNA-sekvenser som f.eks. Alu-elementer spredt langs med *SHOX* (113). Desuden er DNA-sekvenser, der bruger reguleffekterne på *SHOX* transkription, blevet identificeret tusinder af basepar væk. I en case med arvelig skeletdysplasi (ikke-proportional dværgvækst med korte lemmer) havde både den symptomatiske mor og hendes søn en stor X-inversion med et breakpoint lokaliseret mere end 30kb upstream fra *SHOX*

(13). Der er også detekteret store deletioner i downstream-sekvenser så langt som 48kb og 215kb fra *SHOX* hos patienter med Leri-Weill dyschondrosteose (109). En nyttig og hyppigt opdateret online database (http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX) viser polymorfismer, små deletioner og indføringer identificeret i *SHOX* sammen med en beskrivelse af fæ-

Figur 1

Diagram over det menneskelige X-kromosom, der angiver lokaliseringen af gener med kopier på X- og Y-kromosomerne, herunder gener lokaliseret i PAR1- og PAR2-regionerne og i de 5 udviklings-strata. Sortmarkerede gener undgår X-inaktivering. Mellemsgå gener er udsat for X-inaktivering, og lysegrå gener er endnu ikke undersøgt.



notyper, arvfunktionen og etniciteten (199 indtastninger samlet i den nyeste version, 12. april 2007) (93).

Det er almindeligt antaget, at *SHOX* spiller en rolle ved bestemmelsen af den voksne højde, men det er mere sandsynligt, at den påvirker forholdet mellem siddehøjden og højden (SH/H). *SHOX*-mutationer blev detekteret hos 3,2% af børnene med idiopatisk lille statur. Men blandt disse med et højt SH/H-forhold var mutationerne steget til 22% (62). Et nyligt etableret fænotype-scoringssystem er nyttigt ved bestemmelse af, hvorvidt et barn med lille statur skal testes for *SHOX*-mutationer (103). For at etablere denne skalainddeling blev 1,608 børn, som ikke var i familie med hinanden, men som havde sporadisk eller arvelig lille statur, screenet, og blandt dem blev der detekteret 68 *SHOX*-mutationer (4,2%). De to grupper af deltagere, dvs. med eller uden *SHOX*-mutationer, var ikke forskellige i højde. Dog var knogledysmorphe tegn såsom kort underarm og underben, cubitus valgus, Madelungs deformitet, høj ganebue og muskelhypertrofi betydeligt hyppigere hos børn med mutationer. Ud over lille statur omfatter anomalier, der er knyttet til *SHOX*-defekter, groft trabekulært mønster, korte metacarpaler/metatarsaler med metafyseal opblussen, ændret ossøst forløb af håndleddet, radial/tibial bøjning, triangularisering af caput radiale, abnorm knolddannelse af humerus og en abnorm collum femoris (118).

CRLF2

CRLF2 (cytokin receptorlignende faktor 2) koder en interleukin receptor. *CRLF2*'s ligand er thymisk stromalymphopoietin (TSLP) (146). TSLP produceres hovedsageligt af barriereepithelceller. Ved at virke på myeloide dendritiske celler påvirker TSLP forskellige processer som for eksempel valg af regulator-T-cellepositiv, perifer T-cellehomeostase og T-celle-medieret allergisk betændelse (147). Overforekomst af TSLP forværrer allergiske reaktioner såsom astma, og det indikerer en doseringseffekt.

CSF2RA og IL3RA

Receptorer for interleukiner danner ofte heterodimerer, der består af en ligand-specifik α -kæde og en almindelig β -kæde (68). α -kæderne på receptorer til interleukin-3 (IL3) og til GMCSF (granulocyt-macrophag kolonistimulerende faktor) er kodet af de to tilstødende PAR1-gener *IL3RA* og *CSF2RA*. Flere cytokiner, f.eks. IL3 og GMCSF, konkurrerer om de begrænsende β -kæder på overfladen af hæmatopoietiske celler og fremkalder tydelige cellulære svar. Der er detekteret en øget forekomst af *IL3RA* ved akut myeloid leukæmi (AML) (123). Dosering af disse gener kan også være vigtig i autoimmune sygdomme, som forekommer ofte i Turner syndrom. Hos en XX-reverseret mandlig patient diagnosticeret med præpubertal systemisk lupus erythematosus var PAR1-gener lokaliseret mellem *IL3RA* og *CD99* og inkluderende *IL3RA* og *CSF2RA* trisomiske på grund af translokation af en del af Y-kromosomet til et X-kromosom (23). Denne undersøgelse antager, at dosering af *IL3RA* og *CSF2RA* (og muligvis af andre PAR1-gener)

kan spille en rolle i autoimmune sygdomme. En rapport over tre piger med monosomi for PAR1-gener, herunder *IL3RA* og *CSF2RA*, som havde en relativt normal udvikling (bortset fra lille statur på grund af tab af *SHOX*), indikerer dog, at disse gener måske ikke er involveret i Turner syndrom-fænotyper, der manifesterer sig i en ung alder (63). Pulmonær alveolær proteinosis kan forårsages af mangel på *CSF2RA* (85; 125).

SLC25A6

Gruppen solute carrier (SLC) familie 25, medlem 6 koder adenin nukleotid translocase-3, et medlem af ADP/ATP translocase-familien. Mennesker har fire isoformer af adenin nukleotid translocase kodet af gener, der er differentieret forekommende mellem celletyper og udviklingsfaser. *SLC25A6* er translokalisert fra et autosom til kønskromosomerne hos mennesker og simian-primater (129). *SLC25A6* er integreret i den indre membran af mitochondriet, hvor det katalyserer ATP-ADP-udvekslingen og dermed bidrager til energistofskiftet. Som komponent af den permeable overgangspore spiller det også en rolle i mitochondrie-medieret apoptose, der påvirkes af genets overforekomst og deficiens, hvilket indikerer en doseringseffekt (144).

P2RY8

P2RY8 (purinergisk receptor P2Y, G-protein koblet, 8) er medlem af purin nucleotid G-protein-koblet receptorfamilie, der er hyppigt forekommende i lymphocytter, hvilket indikerer en vigtig rolle i disse celler. En aktiveret

P2RY8-receptor resulterer i gentranskriptionsforandringer medieret gennem forskellige signalbaner som f.eks. CREB and ELK-1. Patienter med leukæmi har ofte *P2RY8* på et øget niveau, hvilket sandsynligvis resulterer i fejlreguleret forekomst af målgener (42). Splitelse af *P2RY8* af en X-inversion isolerede en mental forsinkelse i en familie. Inversionen splittede dog også et andet X-kædet gen, der var lokaliseret uden for PAR, hvilket er tydeligt forekommende i hjernen og således mere sandsynligt forårsagede fænotypen (20).

ASMT

Acetylserotonin O-methyltransferase er det sidste enzym, der er involveret i syntese af melatonin, et peptidhormon fra pinealkirtlen, der synkroniserer det biologiske ur (døgnrytmen) på tværs af de forskellige organsystemer. Et delvist deleteret *ASMT*-gen er blevet koblet sammen med en øget risiko for autisme baseret på, at denne variant er fundet hos 2% af den almene befolkning men hos 7% af individer med autisme, især dem, der også er mentalt retarderede (19). Tilstedeværelsen af et enkelt X i Turner syndrom ville placere disse individer i samme risikokategori som mænd. Associationen mellem *ASMT* og autisme er dog stadig kontroversiel (130). En forøget dosering af *ASMT* og muligvis andre PAR1-gener kan også være skadelig: der er rapporteret en tredobling af PAR1 fra *ASMT* til XG hos en patient med skizofreni, en tilstand, der er almindelig for Klinefelter syndrom og triple-X-kvinder (108).

ZBED1/DHR SX

ZBED1 (zink-finger, BED-type indeholdende 1) og *DHR SX* [dehydrogenase/reductase (SDR-familie)] repræsenterer overlappende transkriptionsenheder. *ZBED1* er ubikvitært forekommende og producerer et DNA-bindende protein, der også kaldes DREF (DNA replikation-relateret elementbindende faktor). DRE'er (DNA replication-relaterede elementer) findes ofte ved promotorer involveret i DNA replikation og celleformering. For eksempel indeholder mange ribosomale protein-gener DRE'er i deres promotorer, hvilket tillader disse funktionsrelaterede gener at blive transkriberede på en koordineret måde. RNA interferens-medieret nedbrydning af DREF *in vivo* viser, at det er nødvendigt for et normalt forløb af celleyklussen (97).

CD99

CD99 koder et glycoprotein på overfladen af T-celler, hvilket spiller en vigtig rolle i den inflammatoriske respons. Inflammation udløser leukocyt-migration i retning af det betændte sted. Når de er ved deres bestemmelsessted, justerer leukocytterne deres *CD99*-proteiner efter endothelialcellernes, der beklæder blodkarrene, og de danner en tight junction. Den homophile tiltrækningskraft dannet mellem *CD99*-proteiner af de to celletyper letter transmigration af leukocytter til det betændte sted (136). Et øget niveau for *CD99* er inddraget i atherosclerose. Hos mus, der var vaccineret mod *CD99*, blev færre *CD99*-forekommende celler og færre leukocytter rekrutteret til atherosclerotiske lidelser, hvilket resulterede i mindre alvorlige atherogene symptomer (134).

SPRY3, VAMP7

Disse to gener er indeholdt i PAR2. I mod-sætning til PAR1-gener bliver *VAMP7* (*vesicle associated membrane protein 7*) og *SPRY3* (*sprouty homolog 3*) kun transkriberet fra det aktive X-kromosom hos mænd og kvinder (37). Den inaktiverede kopi af *VAMP7* bliver associeret med undertrykkende epigenetiske markeringer, der inkluderer DNA-methylering og histon-modifikationer både på det inaktive X og på Y i en mekanisme, der ligner X-inaktivering (86). Klinefelter-individer inaktiverer to af de tre kopier af *VAMP7* (107). Omvendt associeres den inaktiverede kopi af *SPRY3* kun med histon-forandringer (30). Da både *VAMP7* og *SPRY3* inaktiveres på det inaktive X og på Y, er det usandsynligt, at de involveres i Turner syndrom.

IL9R

IL9R (*interleukin 9 receptor precursor*) er et nyligt tillæg til de kønskromosomer, der er lokaliseret i PAR2. Dette gen udsættes ikke for hverken X-inaktivering eller Y-silencing. *IL9R* kan spille en rolle ved astma (66).

1b. Non-pseudoautosome X-Y-genpar

Non-pseudoautosome genpar med kopier på X- og Y-kromosomer er for det meste ubetydelige rester af de nedarvede proto-kønskromosomer, der er udviklet fra et par autosomer, og som har fjernet sig progressivt på grund af manglen på rekombination (Figur 1). Nogle X/Y-genpar, herunder *PCDH11X/Y* (protocadherin 11) og *TGIF2LX/Y*

(TGFB-induceret faktor homeobox 2-agtig), blev overført mellem kønskromosomerne på grund af divergensen mellem menneske- og chimpanseslægterne (106). Non-pseudoautosomale X-bundne gener, der har en Y-kædet paralog, undgår normalt X-inaktivering, dvs. genererer konstant transkripts fra det inaktive X, dog ved et reduceret niveau sammenlignet med alleller på det aktive X. Således vil mænd have lavere forekomst af X-paraloger, med mindre Y-paralogerne yder en vis kompensation. Y-paralogerne kan dog ikke altid have den samme funktion, og de er også normalt forekommende ved en reduceret hastighed i forhold til de aktive X-alleller (Nguyen and Disteche, unpublished results). Der er betydelige forskelle mellem mennesker og mus med hensyn til vedholdenheden af Y-paraloger og undgåelse af X-inaktivering, hvilket er vigtigt at huske, idet mus med et enkelt X har en meget mildere fænotype end individer med Turner syndrom (33).

Escape-gener (med eller uden en Y-paralog) repræsenterer omkring 15% af humane X-bundne gener (22). Yderligere 10% af X-bundne gener slipper bort, dvs. deres forekomst fra det inaktive X er forskellig mellem væv, aldre og/eller hunindivider i en population. Det skal bemærkes, at undgåelse af X-inaktivering mest er undersøgt i cellelinjer, der måske ikke repræsenterer situationen *in vivo*. Desuden vil den udviklingsfase, hvor et escape-gen begynder at blive transkriberet på det inaktive X, variere meget. *Jarid1c*, for eksempel, undgår X-inaktivering hos præimplanterede musefostre, men bliver kortvarigt gjort tavse, når tilfældig X-inaktivering er etableret i se-

nere faser (77; 100). Denne silencerings er dog ustabil og bliver hurtigt reverseret, så *Jarid1c* undgår X-inaktivering i voksne somatiske celler (77). Mekanismen, der er underlagt denne reversering, kendes ikke fuldstændigt, men den kan skyldes fravær af DNA-methylering. Andre escape-gener bliver måske aldrig gjort tavse på det inaktive X, selv i tidlige fostre. Omvendt kan nogle gener kun reaktivere i visse slægter, hvilket fører til variabel escape mellem forskellige væv. Escape-gener ser ud til at blive separeret fra gener, der er udsat for X-inaktivering af regioner, som binder CTCF (chromatin insulator protein), hvilket kan forhindre DNA-methylering og skærme disse gener mod at blive stabilt gjort tavse (39). Den vigtige rolle for regioner, der omgiver et escape-gen ("domæne"), fremhæves af undersøgelser, som viste, at *Jarid1c* stadig kan undslippe, når det indsættes som et stort BAC-transgen i regioner, der er udsat for X-inaktivering (75), mens delvise indsættelser ikke resulterer i escape (25).

Vedholdenheden for Y-paraloger af non-pseudoautosomale X/Y-genpar er i det store og hele uforklarlig. Disse Y-kædede gener kan være forblevet intakte, fordi de giver fordele i reproduktion og overlevelse. Nogle Y-paraloger er udelukkende forekommende i testiklerne. Men et antal Y-paraloger viser sig at have en lignende funktion som deres X-paraloger baseret på funktionelle undersøgelser og ubikvitær forekomst i flere væv. For sådanne gener kan dosering være vigtig, og haplo-insufficiens kan fremkalde abnorme fænotyper i Turner syndrom. Teorien om gavnlige Y-paraloger, der kan beskytte mænd mod haplo-insufficiens,

er indirekte testet ved beregning af forholdet mellem non-synonyme erstatninger (Ka, DNA-sekvensforandringer, der ændrer aminosyresekvensen) versus synonyme erstatninger (Ks, DNA sekvensforandringer, der ikke ændrer aminosyresekvensen). Hvis et gen er "beskyttet", og mutationer luges ud i en population, vil genet have et lavt Ka/Ks-forhold på tværs af flere arter. Analysen af adskillige Y-kædede gener hos primater indikerer, at disse gener er under positiv udvælgelse (54). Således kan mænd for nogle geners vedkommende være beskyttede mod Turner syndrom på grund af vedholdenheden af en Y-paralog, der gør disse X/Y-genpar til attraktive kandidater. Y-kædede gener bør altså spille en indirekte rolle i Turner syndrom, fordi de virker som mindre antigener for histokompatibilitet og således kan fremkalde autoimmune reaktioner hos mosaiske individer med en 46,XY cellelinje. Tilstedeværelsen af en cellelinje med et Y-kromosom øger også risikoen for gonadoblastoma hos patienter med gonadal dysgenese (132).

I det følgende gennemgår vi udvalgte X/Y-genpar, der kan spille en rolle i Turner syndrom. Positionen for X/Y-genpar vises i Figur 1. Den potentielle variabilitet i escape-graden fra X-inaktivering i forskellige væv og udviklingsfaser indikerer, at det er nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser, for at disse geners rolle i Turner syndrom kan blive fuldt belyst.

PRKX/Y, NLGN4X/Y, VCXA/Y, TBL1X/Y, AMELX/Y

PRKX koder *protein kinase X*, *NLGN4X*, *neurologinin 4X*, *VCXA*, *variable charge protein X-A*, *TBL1X*, *transducin (beta)-like 1 protein*, and *AMELX*, *amelogenin*. *PRKX* er en cAMP-afhængig serin/threoninkinase, der er impliceret i autosom dominant polycystisk nyresygdom (76). *NLGN4X* er kandidat til autisme og mentale sygdomme, men patienter med en heterozygotisk deletion (nogle inklusive *VCX*) er ikke svækkede (56; 83), hvilket indikerer, at disse gener, der oprindeligt er foreslået som kandidater til nervesvækkelse i Turner syndrom, nok ikke er involverede (148). Mutationer i *AMELX* medfører emaljehypoplasi (26). *TBL1X* er blevet impliceret i pathogenesen for okulær albinisme med sen opståen af neurosensorisk døvhed (10). Hos mus er *Tbl1x* udsat for X-inaktivering, men det er ikke tilfældet hos mennesker (33). Funktionerne af Y-kædede paraloger er ikke veldefinerede: heterozygotiske deletions af *PRKY*, *TBL1Y* og *AMELY* lader ikke til at have nogen fænotypisk effekt, og det indikerer, at disse gener ikke spiller en rolle i Turner syndrom (60).

TMSB4X/Y

TMSB4-paraloger koder peptidet thymosin B4 og bliver ubikvitært og rigeligt syntetiseret i alle væv (70). Det vides ikke, om de X- og Y-kædede gener afviger i funktion. Thymosin B4 er et relativt lille peptid (43 aminosyrer), der er impliceret i udviklingsmæssige og patologiske processer (50). Thymosin B4 er involveret i udviklingen af det vaskulære system, og det

er således kandidat til fænotypen lymfødem (hævede hænder og fødder) ved i Turner syndrom.

Thymosin $\beta 4$ er en nøglespiller i påvirke cellens mobilitet ved at udskille monomer actin. Mange cellebegivenheder, herunder migration, celledeling og endocytose, afhænger af actin-polymerisation (50). Et øget TMSB4X-niveau resulterer i et større actin-reservoir og dermed i en højere mobilitetskompetence for cellen. TMSB4X er tydeligvis væsentlig for dannelse af hjertets blodkar (Smart et al., 2007; 14). I myocardiet er progenitorcellerne adskilt i enten glatte muskelceller eller endothelceller, og sammen udgør de blodkarrene. Når *Tmsb4x* inaktiveres i musefostrets hjerte, kan epicardierelaterede progenitorer ikke migrere ind i myocardiet, og der dannes ikke nogen blodkar (Smart et al., 2007). Hos voksne bidrager thymosin $\beta 4$ -peptider sandsynligvis til fornyelse af reducerede kar efter et hjertetilfælde (Smart et al., 2007).

Udover sin rolle for hjertekarrenes udvikling virker thymosin $\beta 4$ fremmende på hårvækst ved at støtte vækst, migration og differentiering af follikel-stamceller, og thymosin $\beta 4$ er ligeledes involveret i sårheling (101; 102). Thymosin $\beta 4$ udvider tumorcellers mobilitet, og dets forekomst er øget forud for metastaser (59). *TMSB4Y* er ubikvitært forekommende (70) og er ansvarlig for GVHD (transplantat-versus-vært-sygdom) hos nogle patienter (31).

EIF1AX/Y

EIF1AX/Y koder den eukaryotiske translations-initieringsfaktor 1A-proteiner, der fremmer adskillelsen af ribosom i 60S og 40S underenheder og efterfølgende binding af initiator Met-tRNA til 40S underenhed (89). Disse universelt bevarede translationsinitieringsfaktorer er afgørende for proteinsyntese. Både *EIF1AX* og *EIF1AY* er ubikvitært forekommende (70). Det er ikke klart, om doseringen af disse vigtige gener kan spille en rolle i Turner syndrom, eller om der kan opstå en kompensatorisk proteinforøgelse. *EIF1AY* kendes som et mindre HY-antigen (31).

ZFX/Y

ZFX (zink-finger, X-kædet) er et af de første identificerede gener, der undgår X-inaktivering. Begge paralogerne er ubikvitært forekommende hos mennesker. Man har længe overvejet, om *ZFX/Y* spiller en rolle i Turner syndrom stigmata, især i ovarieudviklingen (2; 8; 81; 119). Selv om Turner syndrom-lignende symptomer er til stede hos visse XY-kønsreverserede kvinder med deletion af *ZFY*, er dette ikke altid tilfældet (32; 90).

ZFX/Y-genpar er muligvis involveret i den høje forekomst af fosterdød hos Turner syndrom-fostre i betragtning af *ZFX*'s kritiske rolle i stamcellefornyelse. Både X- og Y-kædede gener bliver aktivt transkriberet så tidligt som i firecelle-fasen (127). *ZFX* danner et transkriptionsregulatorkompleks med *Cnot3*, *Trim28* og *c-Myc*, som fungerer separat fra *Nanog*, *Oct4* og *Sox2* kernekompleks i den tidlige musefosterudvikling, for at sikre selvforny-

else af fosterstamcellerne (43; 53). Det ZFX-indeholdende transkriptregulatorkompleks er ligeledes involveret i udviklingen og homøostasen af voksne B-celler (7). ZFX og ZFY kan ikke byttes om. Den tidlige opståen af ZFY-forekomst antages at bidrage til den mandlige vækstproces i præimplantationsfostre. ZFY fungerer som et mindre HY-antigen (31).

Hos mus er *Zfx* X-gjort tavs hos hunner, og *Zfy* forekommer kun i testiklerne. Ikke desto mindre modtages flere forskellige Turner syndrom-egenskaber hos *Zfx*-mutante mus (81). Abnormiteter kan detekteres hos han- og hunmutanter så tidligt som dag 12,5 i fostertilstanden, hvor både antallet af primitive kimceller og fosterstørrelsen er mindre, end den er for dyr i naturen. Homozygote mutante voksne hunner lider af mangel på oocytter, hvilket fører til en signifikant forkortet reproduktiv levetid.

USP9X/Y

De X- og Y-kædede USP9-proteiner (ubikvitin-specifik peptidase 9) er de-ubikvitinerende enzymer med specifikke proteinsubstrater. Mutationer i *Fam*, fluehomologen af *USP9X*, medfører defekt oogenese- og øjenudvikling (40). Om pattedyrets USP9 har samme funktion, er endnu ikke bestemt. Nylige resultater bekræfter dog, at USP9-reguleret de-ubikvitinering er vigtig under pattedyrs udvikling såvel som oogenesen, hvilket indikerer, at dette gen kan være involveret i Turner syndromets udviklingsmæssige og reproduktive anomalier. USP9X er blevet impliceret i en række celleprocesser, herunder mitose, gennem regulering af

frigivelsen af survivin fra centromererne (137). *USP9X*'s involvering i celleformering er i overensstemmelse med dets forekomstmønster: faktisk er *USP9X* højt transkriberet hos hurtigt udviklende cellepopulationer i fostre, og det er en markør for stemness (61). Spaltnings-hastigheden for præimplantationsfostre bliver betydeligt reduceret, når *USP9X* er nedbrudt (99). Således kan *USP9X*-mangel i Turner syndrom forringe fosterudviklingen. Desuden er *USP9X* kandidat til forklaring af ovariesvigt i Turner syndrom baseret på analysen af patienter med delvise X-deletioner (57). Hos mus detekteres *Usp9x*-forekomst i tidlige fosteroocytter og i voksne oocytter i den sekundære follikelfase (94). Modsat hos mennesker er *Usp9x* tydeligt udsat for X-inaktivering hos mus (33).

USP9X kan også være en faktor i abnorm knoglevækst i Turner syndrom. *USP9X* er en væsentlig spiller i TGF β og BMP (knoglemorfogenetisk protein) signalbane. Efter aktivering af signalbanen translokaliseres Smad4 fra plasmaet til kernen og indleder transkription af specifikke gener ved at danne et kompleks med andre proteiner, herunder Smad2, hvilket kræver de-ubikvitinering af Smad4 med *USP9X* (36). Ellers bliver celler ikke-reaktive over for TGF β og BMP signaler og undergår tumorigenese.

Man ved endnu mindre om *USP9Y*'s rolle. Selv om *USP9Y* forekommer ubikvitært, kan det spille en særlig rolle i spermatogenese som antaget ud fra resultaterne af *de-novo*-deletion, der resulterer i et trunkeret *USP9Y*-protein hos en patient med non-obstruktiv azoospermi

(124). En nylig rapport over en komplet deletion af *USP9Y* hos en mand med normale spermtal sår dog tvivl om *USP9Y*'s vigtighed i spermodviklingen (80). *USP9Y* er et af de mindre HY-antigener (31).

DDX3X/Y

Dette X-Y-genpar (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptid 3) koder for en ATP-afhængig RNA-helicase, der er vigtig i RNA-stofskifte og i immunitet. Dette gen undgår X-inaktivering hos både mennesker og mus (33). Den reducerede dosering af *DDX3X* i Turner syndrom kan resultere i kompromitteret immunfunktion, især under fosterudvikling, hvilket fører til forøget risiko for infektionsrelaterede sygdomme og lymfomer. *DDX3Y*-forekomst er dog begrænset til mandlige kimceller, mens *DDX3X* er ubikvitært forekommende, hvilket argumenterer imod deres implikation i Turner syndrom (34). Ikke desto mindre kan dette gen have en doseringssensitiv rolle hos kvinder. På grund af sin aktivitet med at vinde specifikke RNA'er op bidrager helicase til transkription, splejsning, RNA-transport og translation. Dets RNA-substraters specificitet defineres sandsynligvis af de subcellulære lokationer, de proteiner, som de er associeret med, og de RNA-bindende sekvenser.

Adskillige undersøgelser har inddraget *DDX3X* i immunrespons mod viral invasion (115). I virusinficerede celler vil *DDX3X* akkumuleres på interferonpromotorer og stimulere forekomst. I celler med reducerede niveauer af *DDX3X* lykkes det ikke at igangsætte immunreaktioner, og interferonproduktionen

afbrydes. Det er bemærkelsesværdigt, at der observeres svære fænotyper, selv når *DDX3X* kun er delvist gjort tavse, hvilket indikerer at dosering er vigtig. Nogle virua mindske immunangrebet af værtsceller ved at undertrykke *DDX3X*, mens andre, f.eks. HIV-1, i stedet kaprer *DDX3X* til deres egen fordel (145).

DDX3Y's rolle i spermatogenese tyder på en stærk reduktion i spermproduktionen hos individer med Y-deletions, der inkluderer dette gen. Interessant nok er *DDX3X* også impliceret i spermatogenese på basis af dets overflod af spermatider, mens *DDX3Y* er overflod i spermatogoni, hvilket indikerer, at proteinerne har forskellige RNA-substrater eller enzymaktiviteter. De strukturelle forskelle mellem de to proteiner er bestemt tilstrækkelige til at fremkalde kvindelige afvisninger af transplantater af mandligt væv (31).

KDM6A/UTY (også kaldet UTX/Y)

Methylering af histon H3 ved lysin 27 er typisk knyttet til gen-silencering. *KDM6A* (lysin-specifik (K) demethylase 6A) fjerner specifikt tri- og di-methylering af lysin 27 af histon H3. *UTX* er involveret i transkriptaktivering af specifikke gener under differentiering af fosterstamceller ved fjernelse af den repressive markering. Homeobox-gener (*HOX*), der styrer fosterudviklingen, er blandt *UTX*'s målgener: i fosterstamceller er *UTX* fraværende ved tavse *HOX*-genpromotorer, mens aktivering associeres med rekruttering af *UTX* i primære fibroblaster. *UTX*-mutanter udviser et afbrudt anterior-posterior kropsmønster hos zebrafisk (71). Fænotypen lille statur i Turner syndrom,

der er karakteriseret ved et afvigende forhold mellem siddehøjde og højde, kan delvist skyldes UTX's haplo-insufficiens.

UTX muterer ofte i tumorer i overensstemmelse med det ændrede mønster af histon H3 lysin 27 methylering (133). Når *UTX* reintroduces i cancerceller, reducerer det effektivt formeringshastigheden og virker således undertrykkende på tumoren. *UTX*-mangel kan potentielt bidrage til den øgede forekomst af visse cancertyper i Turner syndrom, herunder meningeom, hjernetumor hos børn, blærecancer, melanom og corpus uteri cancer. Omvendt er risikoen for brystcancer lav, sandsynligvis på grund af kompromitteret brystudvikling (114). Behandlinger med væksthormon såvel som østrogener kan også spille en rolle i den øgede cancerisiko. Involveringen af forskellige X-bundne tumorundertrykkelsesgener, herunder *UTX*, mangler at blive testet i Turner syndrom.

Methylering af histon H3 ved lysin 27 er en del af det epigenetiske system, der er ansvarligt for opretholdelse af det inaktive X's inaktive fase (51). *UTX* kan have en kritisk funktion både i undgåelse af X-inaktivering ved fjernelse af den repressive histon-markering ved specifikke gener og i reaktivering af X-kromosomet i kvindelige kimceller. Det er ikke klart, hvorvidt undgåelse af X-inaktivering påvirkes, når der mangler en kopi af *UTX* hos patienter med Turner syndrom med delvise X-deletions. *UTX* selv undgår X-inaktivering hos både mennesker og mus (33). *UTY* har ikke nogen demethylaseaktivitet, der er identisk med *UTX* (52; 71). *UTY* transkriberes på et me-

get lavere niveau end X-partneren hos både mennesker (Nguyen and Distèche, udgivne resultater) og mus, hvor hjernedistributionen af forekomsten er forskellig i de forskellige paraloger (142). Det har længe været kendt, at *UTY* fremkalder afstødelses-reaktioner hos kvindelige modtagere af transplantater fra mandlige donorer (31).

TSPYL2/TSPY

TSPY (testikel-specifikt protein Y) er det formodede kandidatgen for gonadoblastoma, vist ved deletion-analyser og forekomstundersøgelser (132). Individuer med Turner syndrom, der har mosaicisme for en cellelinje, der indeholder et Y-kromosom, har risiko for at få denne gonadale tumor. Der findes flere kopier, 23–64, af *TSPY* på Y-kromosomet. *TSPY* forekommer normalt kun i testiklerne, hvor det stimulerer celleformering og differentiering. X- og Y-paralogerne har modsatte funktioner: *TSPY* accelererer celleformering ved at forkorte transitionen mellem G2 og mitose, mens *TSPYL2* sikrer en korrekt transition. Begge proteiner har SET-domæner og binder cyklin D i overensstemmelse med deres rolle i cancer. *TSPY*-forekomst i dysgenetiske gonader stimulerer proteinsyntese, accelererer celleformering og fremmer tumorigenitet (72).

KDM5C/D (også kaldet JARID1C/D)

Lysin-specifikke (K) demethylaser 5C/D går specifikt efter fjernelse af tri- og di-methylering ved lysin 4 af histon H3 (55). Methylering af lysin 4 af histon H3 er knyttet til transkrip-

tionsaktivering af gener. Derfor katalyserer JARID1C/D de-methyleringsresultater i gensilencering. *JARID1C/D* transkriberes ubikvitært, og X-paralogen undgår X-inaktivering hos både mennesker og mus (33). Den udviklende hjerne har et særligt højt niveau af *Jarid1c* transkripts i overensstemmelse med en vigtig rolle i nervesystemet (140).

JARID1C er et af de hyppigst muterede gener i X-kædet mental retardering (58). Nogle patienter lider af symptomer såsom ansigtsdysmorfose, lille statur og/eller hypogonadisme foruden deres neurologiske fænotyper (58; 110; 1). De mangler, der skyldes *JARID1C*-mutationer, kompenseres ikke af tilstedeværelsen af det Y-kædede *JARID1D*, hvilket indikerer, at paralogerne ikke kan udskiftes funktionelt på trods af høj lighed i sekvensen og de-methylasefunktionen. Vi har fundet, at *JARID1C* og *JARID1D* har lignende forekomstniveauer i den menneskelige hjerne (Nguyen and Disteche, unpublished results). Men hos mus er forekomsten af *Jarid1d* meget lavere end forekomsten af dens X-paralog (141). I menneskecellekulturer findes *JARID1D* i et proteinkompleks, der indeholder andre transkriptionsrepressorer som f.eks. det polycomb-lignende protein Ring6a/MBLR (73). De aktiviteter, der er defineret for *JARID1D*, findes sandsynligvis også for *JARID1C*, men de kunne være særligt involveret i chromatinformning under den mandlige meiose (3). *JARID1D* har været impliceret som hovedantigenet HY (31).

JARID1C er involveret i tilsyneladende forskellige processer med relation til neural udvikling. Det styrer nervecelledifferentiering ved at hæmme transkription af specifikke gener (f.eks. dem, der er involveret i synaptisk kommunikation) i pluripotente stamceller forud for differentiering (126). Desuden regulerer JARID1C nervecellernes nedbrydning og stimulerer dendritisk udvækst (55). Selv om JARID1C hovedsageligt er kendt som et chromatinregulerende enzym, har det også været identificeret i cytoplasmaet, hvor det er direkte knyttet til Smad3, en vigtig komponent af TGFβ signalbanen med en rolle i knogledannelse, hvis aktivitet det undertrykker (67). Selv om fraværet af neurologiske fænotyper i Turner syndrom indikerer, at *JARID1C/D* ikke spiller en vigtig rolle i dette syndrom, indikerer forskellige funktioner i disse gener, at de stadig kan være involveret.

RPS4X/Y

Ribosomproteingenet S4 (RPS4) er bevaret i alle arter og er en attraktiv kandidat til egenskaber ved Turner syndrom. For det første er både RPS4X og RPS4Y komponenter af ribosomet (138). For det andet undgår *RPS4X* X-inaktivering hos mennesker men ikke hos mus (33). *RPS4X* er dog måske ikke involveret i Turner syndrom, hvilket påvises ved, at forekomsten af *RPS4X* faktisk er øget hos individer med en 46X,i(Xq) karyotype, som har tre kopier af genet (64).

Ikke-synonyme substitutioner mellem *RPS4Y*-gener fra forskellige arter opstår med en betydeligt lavere hastighed end forudset (6). Dette

skyldes sandsynligvis ringe overlevelse og/eller reproduktive ulemper for individer, der bærer disse mutationer. *RPS4Y* kan udnytte en fordel for mænd på grund af sin rolle i muskeludvikling. Faktisk er *RPS4Y* et af to gener, der forekommer hyppigst i muskler (9). *RPS4Y* er et mindre HY-antigen (31).

PCDH11XI/Y

Genet protocadherin 11 er translokaliseret fra X- til Y-kromosomet i den humane slægt (98). Genparret er foreslået som kandidat til udvikling af hominid-specifikke egenskaber, bl.a. kønsdimorfisme af cerebral asymmetri (139). *PCDH11X* har været impliceret i sen opståen af Alzheimers syge (21).

2. Symptomer på Turner syndrom og andre kønsrelaterede sygdomme

Symptomer eller tegn på Turner syndrom er til stede i mange andre genetiske sygdomme, både X- og autosom-kædede. I dette afsnit vil vi kort gennemgå nogle af Turner syndromets fysiske symptomer i relation til X-bundne sygdomme, der overlapper. Ethvert

X-kædet gen kan blive impliceret, fordi det undgår X-inaktivering, selv uden fordel en Y-paralog til beskyttelse af mænd. Haplo-insufficiens kan faktisk stadig føre til Turner syndrom-fænotyper, hvis en højere forekomst er nødvendig for normale funktioner hos kvinder (f.eks. ovarier). Vores uudgivne undersøgelser viser høj forekomst af escape-gener i kvindespecifikke organer (Nguyen and Distèche, uudgivne resultater). Som nævnt ovenfor er det vigtigt at erindre at hidtidig forskning om undgåelse af X-inaktivering, som påvirker ca. 15% X-bundne gener, hovedsageligt er vurderet i celler (22). Forskelle mellem væv og timing under udvikling er i store træk ikke blevet undersøgt, men en interessant undersøgelse har vist variabel escape af *TIMP1* (TIMP metalloproteinase-hæmmer 1) mellem væv (4). I betragtning af, at mutationer i gener er udsat for X-inaktivering, vil kvinder med Turner syndrom have samme risiko som mænd, mens heterozygote kvinder enten er upåvirkede eller forskelligt påvirkede på grund af afvigelse i X-inaktivering (88). Desuden skal både X-kromosomer, der er aktive i kimceller hos normale kvinder, og haplo-insufficiens af gener, der er udsat for X-inaktivering i somatisk væv, tages med i betragtning ved ovariesvigt i Turner syndrom.

Ovarie-dysgenese

Ovarie-dysgenese kan detekteres hos børn med Turner syndrom, hvor primære oocytter bliver fuldstændig nedbrudt, formentlig på grund af apoptose, der er udløst af fejlbehæftet meiotisk parring (27). Det er et faktum, at oocytter i et 45,X-ovarie formerer sig

normalt i den tidlige fosterudvikling, mens apoptose bliver tydelig og accelererer i anden halvdel af graviditeten (28). POF (præmatur ovariesvigt) kan skyldes både strukturelle virkninger af X-anomalier og specifikke genhaplo-insufficienser. Ovarie-dysgenese har sekundære virkninger i Turner syndrom på grund af reduktion af østrogener og overproduktion af gonadotropiner (LH og FSH), der kan nedbryde neurologiske, metaboliske og/eller kardiovaskulære funktioner og føre til tidlig opståen af osteoporose (11).

Kromosomparring er nødvendig for oocyttens levedygtighed og dermed ovarienes udvikling. Derimod resulterer monosomi i X- eller X-bundne deletions af forskellige størrelser og forskellige steder ofte i ovarie-dysgenese. Hos kvinder, der ikke er mosaiske, resulterer både Xp- og Xq-deletions i ovarie-dysgenese (131). På den anden side detekteres ovarie-dysgenese sjældent hos piger, der er 45,X/46,XX mosaiske, hvilket indikerer, at denne tilstand undgås, når oocytter indeholdende to X-kromosomer er til stede i de udviklende ovarier (28). Det er bestemt muligt, at individuelle X-bundne gener bidrager specifikt til oocyt- og/eller ovarieudvikling. Da X-kromosomet er beriget i gener, der er vigtige for reproduktion, er det sandsynligt, at POF kan forårsages af flere gener.

DIAPH2, BMP15, FMR1

DIAPH2 (diaphanous homolog 2), som skiftende undgår X-inaktivering, var tidligt impliceret i ovariesvigt, men der er ikke fundet mutationer ved POF. Mutationer i *BMP15*

(knoglemorphogenetisk protein 15) og i *FMR1* (fragile X mental retardation 1) forårsager ovarie-dysgenese eller ovariesvigt (131). Som nævnt ovenfor har *USP9X* også været foreslået som kandidat til ovariesvigt i Turner syndrom (57).

Lymfødem

Lymfødem opstår på grund af utilstrækkelig funktion af lymfeklapperne. I Turner syndrom indikerer tidlig opståen sandsynlighed for et direkte bidrag af X-bundne gener (111). Lymfomer detekteres ofte prænatalet hos fostre med Turner syndrom. Der er sandsynligvis flere gener impliceret i denne fænotype, hvilket vises ved mangel på korrelation mellem specifikke Xp-deletions og tilstedeværelse af Lymfødem (69).

VEGFD

Vaskulære endothel-vækstfaktorer (VEGF'er) spiller en vigtig rolle i lymfangiogenese, både i den tidlige udvikling og hos voksne i tilstande som betændelse og cancer. Deres effekter formidles gennem distinkte receptorer på overfladen af lymfeendothelceller (65). VEGFC viser sig at være hovedregulator for lymfangiogenese gennem sin binding ved receptor VEGFR3. *VEGFD*, der vises ved Xp22.31 og har høj homologi med *VEGFC*, koder et protein, der også binder til denne receptor. Undersøgelser af mus-knockout indikerer, i modsætning til VEGFC, at VEGFD ikke er afgørende for foster-lymfangiogenese, men sandsynligvis deltager i betændelsesassocieret lymfangiogenese (49). Der er dog ikke noget bevis på,

at en enkelt kopi af *VEGFD* er ansvarlig for utilstrækkelig lymfangiogenese og dermed lymfomer i Turner syndrom, idet hanner også har en enkelt kopi af *VEGFD*.

IKBKG

Mutationer i *IKBKG* (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma) resulterer i lymfødeme såvel som pigmentinkontinens (35). Det mutante protein ødelægger signaler som reaktion på interferoner, hvilket leder til en abnorm immunreaktion. Mutationer er dødelige for hankønsfostre og medfører forskellige fænotyper i bærere af hunkøn, der ofte lider af alvorlige lymfødeme. Selv om *IKBKG* undgår X-inaktivering i cellelinjer, skyldes overlevelse af bærere af hunkøn afvigelse i X-inaktivering til fordel for den normale allel, der ofte opstår i løbet af de første leveår (91). Dette indikerer, at *IKBKG* måske ikke undgår X-inaktivering i alle væv. Der er ikke draget nogen klar forbindelse mellem *IKBKG* og lymfødeme i Turner syndrom.

Lymfødeme er ligeledes blevet kædet sammen med et antal autosomale sygdomme. Patienter med Noonan syndrom, der skyldes mutationer i *PTPN11* (protein tyrosin phosphatase, non-receptor type 11), har ofte lymfødeme (95). En række andre symptomer på Turner syndrom er ligeledes observeret i Noonan syndrom (f.eks. ptose, hudfold i nakken, dyb hårgrense i nakken, lille statur, klinodaktyli, hønsebryst, tragtbryst). Det er muligt, at en biologisk bane involverer både *PTPN11* og visse X-bundne proteiner, hvilket resulterer i de fælles fænotyper. En kandidat er det X-

bundne *SH2D1A*-gen (SH2 domæneprotein 1A) muteret i en lymphoproliferativ sygdom, der er koblet sammen med immundefekt. *SH2D1A* er involveret i både T-celleudvidelse og B-celledifferentiering ved immunrespons (117).

De trykbetingede eller obstruktive virkninger af foster lymfødeme fører ofte til andre symptomer i Turner syndrom, f.eks. nakkefold, pterygium colli, fedme og kongenitale kardiovaskulære defekter (f.eks. bikuspid aortaklap og coarctatio af aorta) (79). Almindelige knogledeformiteter som f.eks. korte metacarpaler, cubitus valgus såvel som craniofacial og cervical skeletal stigmata, kan også være resultat af trykbetingede effekter (96). Det oprindelige ophav til det tilbageholdte X-kromosom, *Xm* eller *Xp*, er gentagne gange nævnt som værende involveret i forskellige Turner syndrom-symptomer, herunder lymfødeme. En stor undersøgelse fandt dog ikke bevis på det oprindelige ophav på fysiske egenskaber for Turner syndrom (15).

Kardiovaskulære misdannelser

Mange patienter med Turner syndrom lider af kardiovaskulære abnormiteter som f.eks. coarctatio af aorta, bikuspid aortaklap, udvidelse af aortaroden, atrie- og ventrikulære septale defekter (87). Faktisk er kardiovaskulær sygdom den største årsag til primatur dødelighed, og akut dissektion opstår i en meget tidligere alder hos kvinder med Turner syndrom end hos den almene kvindelige befolkning. De trykbetingede og/eller obstruktive effekter af fosterlymfødeme kan være ansvar-

lige, i det mindste delvist, for de kardiovaskulære anomalier (79). Associationen mellem lymfødeme og kardiovaskulære fænotyper er overensstemmende på tværs af forskellige X-bundne deletions i Turner syndrom.

Prænatale hjertedefekter i Turner syndrom er associeret med et øget niveau af VEGF med eller uden lymfomer (16). VEGF-faktorer deltagere som nævnt ovenfor i endothelvækst og i fosterets endocardial-to-mesenchymale transformation af de endocardiale "cushions" (anlæg til hjertet). Et abnormt højt niveau af VEGF er ofte associeret med fosterødemer, abnorm endocardial cushionudvikling og efterfølgende kongenitale hjertedefekter som det ses i Turner syndrom. Overskydende VEGF i væggen i de opsvulmede jugulare udposninger (cervical hygroma) kan bidrage til andre symptomer som f.eks. lille statur og gonadal dysgenese (16). Det vides ikke, om det X-bundne *VEGFD* er involveret.

Noonan syndrom har også en kardiovaskulær fænotype, der ofte påvirker højre hjertekammer, og hovedsageligt er associeret med valvulær pulmonal stenose i modsætning til aortastenose og coarctatio i Turner syndrom (95). Mange andre autosome mutationer resulterer i en forkalket og død aortaklap. Det bør stadig undersøges, om nogen X-bundne gener interagerer med disse kandidatgener.

Nyreabnormitet

Hvilke X-bundne gener, der understøtter nyrenes dysfunktion i Turner syndrom er stadig et åbent spørgsmål. Flere X-bundne mutatio-

ner er associeret med nyrefejl, der resulterer i alvorlige fænotyper hos mænd og variable symptomer hos kvindelige bærere på grund af enten haplo-insufficiens eller dominantefekter. Der er ikke fundet nogen association mellem lymfomer og nyredefekter (79).

OFD1

Dette gen (oral-facial-digital syndrom 1), der er lokaliseret op til PAR1, undgår X-inaktivering. Mutationer i *OFD1* er ansvarlige for oral-facial-digital syndrom type I (38) og for mental retardering (17). Polycystisk nyresygdom er identificeret hos en række patienter med *OFD1*-mutationer. Nyrefænotypen ses også hos *Ofd1* knockout-mus, hvor heterozygote hunner har svækket ciliedannelse og cystiske nyrer, hvilket indikerer en doseringseffekt (38).

KAL1

KAL1 (Kallmann syndrom 1 sekvens) er et andet escape-gen, der er lokaliseret op til PAR1, hvis mutationer er associeret med nyreeffekter. Diagnostiske egenskaber for Kallmann syndrom omfatter hypogonadotropisk hypogonadisme og anosmi. Unilateral nyreagenese er imidlertid ofte blevet bemærket (116). *KAL1* er et membranprotein, der giver en diffusionskomponent efter proteolytisk spaltning. *KAL1* mutationer påvirker hovedsageligt mænd, men symptomatiske kvindelige bærere nævnes ofte, hvilket indikerer en doseringseffekt.

Ganespalte

TBX22 er et gen, der undgår X-inaktivering, og hvis mutationer resulterer i X-kædet ganespalte hos mænd og kvindelige bærere. Dets proteinprodukt er en transkript repressor, der forekommer specifikt i fosterets ganesider (5). Mangel på dette gen kan medføre læbe-ganespalte, der ofte ses hos 45,X fostre.

Mental funktion

Turner syndrom er knyttet til milde mentale mangler med relation til rumlig genkendelse (148). Et stort antal X-bundne gener, mange med XY-homologi, der undgår X-inaktivering, forekommer i hjernen og er således attraktive kandidater som beskrevet ovenfor (105). Visuospatial opmærksomhedsmangel er rapporteret hos mus med et enkelt X-kromosom (29). Potentielle kognitive performance forskelle mellem individer med Turner syndrom, der har arvet deres X fra moren eller faren, har ført til den hypotese, at nogle af disse gener var præget (120). Sammenligninger mellem Turner-individer med Xp eller Xm vil hjælpe med til at løse dette problem. Mosaiske patienter med linjer, der indeholder små X-afledte ringkromosomer, har høj risiko for mental retardering, delvis på grund af abnormiteter af X-inaktivering af ringkromosomerne (174).

Konklusion

Konklusionen er, at kvinder med Turner syndrom har reducerede proteinniveauer af PAR-gener og af gener, der undgår X-inaktivering (med eller uden en Y-paralog) i forhold til normale kvinder. Deletion-analyser har vist, at den korte arm på det humane X-kromosom indeholder mange af de gener, der er vigtige for Turner syndrom. Alligevel er ingen af disse gener, med undtagelse af *SHOX*, bekræftet at være ansvarlige for bestemte symptomer. Manglen på X-bundne gener i Turner syndrom er sandsynligvis den største faktor, der resulterer i fænotyperne. Men behovet for at parre to aktive X-kromosomer ved meiose er også vigtig for forståelsen af ovarie-dysgenesese. Endelig kan nogle Turner fænotyper, der har relation til autoimmune sygdomme, være forårsaget af ikke-mistænkt mosaicisme for en XY-cellelinje, idet de fleste Y-paraloger vides at agere som HY-antigener. Der er stadig mange elementer tilbage, der bør undersøges, hvad angår identifikation af specifikke gener i Turner syndrom. Fremkomsten af nye teknologier, der kan undersøge den globale gen ekspres-sion, kan blive nyttig i disse undersøgelser.

Takkeord

Dette værk er støttet af NIH-bevillingerne GM046883 og GM079537. Vi takker Xin-xian Deng og Joel Berletch for nyttige kommentarer.

Referencer

- Abidi, F.E., L. Holloway, C.A. Moore, D.D. Weaver, R.J. Simensen, R.E. Stevenson, R.C. Rogers and C.E. Schwartz, 2008. Mutations in JARID1C are associated with X-linked mental retardation, short stature and hyperreflexia. *J Med Genet* 45, 787-93.
- Adler, D.A., S.L. Bressler, V.M. Chapman, D.C. Page and C.M. Disteche, 1991. Inactivation of the Zfx gene on the mouse X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 4592-4595.
- Akimoto, C., H. Kitagawa, T. Matsumoto and S. Kato, 2008. Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes Cells* 13, 623-33.
- Anderson, C.L. and C.J. Brown, 1999. Polymorphic X-chromosome inactivation of the human TIMP1 gene. *Am J Hum Genet* 65, 699-708.
- Andreou, A.M., E. Pauws, M.C. Jones, M.K. Singh, M. Bussen, K. Doudney, G.E. Moore, A. Kispert, J.J. Brosens and P. Stanier, 2007. TBX22 missense mutations found in patients with X-linked cleft palate affect DNA binding, sumoylation, and transcriptional repression. *Am J Hum Genet* 81, 700-12.
- Andres, O., T. Kellermann, F. Lopez-Giraldez, J. Rozas, X. Domingo-Roura and M. Bosch, 2008. RPS4Y gene family evolution in primates. *BMC Evol Biol* 8, 142.
- Arenzana, T.L., M.R. Smith-Raska and B. Reizis, 2009. Transcription factor Zfx controls BCR-induced proliferation and survival of B lymphocytes. *Blood* 113, 5857-67.
- Ashworth, A., S. Rastan, R. Lovell-Badge and G. Kay, 1991. X-chromosome inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. *Nature* 351, 406-8.
- Bakay, M., P. Zhao, J. Chen and E.P. Hoffman, 2002. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromuscul Disord* 12 Suppl 1, S125-41.
- Bassi, M.T., R.S. Ramesar, B. Caciotti, I.M. Winship, A. De Grandi, M. Riboni, P.L. Townes, P. Beighton, A. Ballabio and G. Borsani, 1999. X-linked late-onset sensorineural deafness caused by a deletion involving OA1 and a novel gene containing WD-40 repeats. *Am J Hum Genet* 64, 1604-1616.
- Beck-Peccoz, P. and L. Persani, 2006. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 1, 9.
- Blaschke, R.J. and G. Rappold, 2006. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 16, 233-9.
- Bleyle, S.B., J.L. Byrne, S.T. South, D.C. Dries, D.A. Stevenson, A.F. Rope, A.M. Vianna-Morgante, G.C. Schoenwolf, J.D. Kivlin, A. Brothman and J.C. Carey, 2007. Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes. *Am J Med Genet A* 143A, 2785-95.
- Bock-Marquette, I., S. Shrivastava, G.C. Pipes, J.E. Thatcher, A. Blystone, J.M. Shelton, C.L. Galindo, B. Melegh, D. Srivastava, E.N. Olson and J.M. DiMaio, 2009. Thymosin beta4 mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary developmental program and epicardial progenitor cell activation in adult mice in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 46, 728-38.
- Bondy, C.A., L.A. Matura, N. Wooten, J. Troendle, A.R. Zinn and V.K. Bakalov, 2007. The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet* 121, 469-74.
- Brandenburg, H., E.A. Steegers and A.C. Gittenberger-de Groot, 2005. Potential involvement of vascular endothelial growth factor in pathophysiology of Turner syndrome. *Med Hypotheses* 65, 300-4.
- Budny, B., W. Chen, H. Omran, M. Fliegauf, A. Tzschach, M. Wisniewska, L.R. Jensen, M. Raynaud, S.A. Shoichet, M. Badura, S. Lenzner, A. Latos-Bielenska, et al., 2006. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet* 120, 171-8.
- Burgoyne, P.S. and T.G. Baker, 1985. Perinatal oocyte loss in XO mice and its implications for the aetiology of gonadal dysgenesis in XO women. *J Reprod Fertil* 75, 633-45.
- Cai, G., L. Edelman, J.E. Goldsmith, N. Cohen, A. Nakamine, J.G. Reichert, E.J. Hoffman, D.M. Zurawiecki, J.M. Silverman, E. Hollander, L. Soorya, E. Anagnostou, et al., 2008. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: Efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Med Genomics* 1, 50.
- Cantagrel, V., A.M. Lossi, S. Boulanger, D. Depetris, M.G. Mattei, J. Gezy, C.E. Schwartz, L. Van Maldergem and L. Villard, 2004. Disruption of a new X-linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet* 41, 736-42.
- Carrasquillo, M.M., F. Zou, V.S. Pankratz, S.L. Wilcox, L. Ma, L.P. Walker, S.G. Younkin, C.S. Younkin, L.H. Younkin, G.D. Bisceglia, N. Ertekin-Taner, J.E. Crook, et al., 2009. Genetic variation in PCDH1X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41, 192-8.
- Carrel, L. and H.F. Willard, 2005. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434, 400-4.
- Chagnon, P., R. Schneider, J. Hebert, P.R. Fortin, S. Provost, C. Belisle, M. Gingras, V. Bolduc, C. Perreault, E. Silverman and L. Busque, 2006. Identification and characterization of an Xp22.33;Yp11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54, 1270-8.
- Charlesworth, D., B. Charlesworth and G. Marais, 2005. Steps in the evolution of heteromorphic sex chromosomes. *Heredity* 95, 118-28.
- Chong, S., J. Kontarakis, C. Bonifer and A.D. Riggs, 2002. A functional chromatin domain does not resist X chromosome inactivation: silencing of clys correlates with methylation of a dual promoter-replication origin. *Mol Cell Biol* 22, 4667-76.
- Crawford, P.J., M. Aldred and A. Bloch-Zupan, 2007. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2, 17.
- Cunniff, C., K.L. Jones and K. Benirschke, 1991. Ovarian dysgenesis in individuals with chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 86, 552-6.
- Davenport, M.L., 2008. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1135, 126-37.

29. Davies, W., T. Humby, A.R. Isles, P.S. Burgoyne and L.S. Wilkinson, 2007. X-monosomy effects on visuospatial attention in mice: a candidate gene and implications for Turner syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61, 1351-60.
30. De Bonis, M.L., A. Cerase, M.R. Matarazzo, M. Ferraro, M. Strazullo, R.S. Hansen, P. Chiurazzi, G. Neri and M. D'Esposito, 2006. Maintenance of X- and Y-inactivation of the pseudoautosomal (PAR2) gene SPY3 is independent from DNA methylation and associated to multiple layers of epigenetic modifications. *Hum Mol Genet* 15, 1123-32.
31. Dierselhuys, M. and E. Goulmy, 2009. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*
32. Disteche, C.M., M. Casanova, H. Saal, C. Friedman, V. Sybert, J. Graham, H. Thuline, D.C. Page and M. Fellous, 1986. Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46,XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 7841-7844.
33. Disteche, C.M., G.N. Filippova and K.D. Tsuchiya, 2002. Escape from X inactivation. *Cytogenet Genome Res* 99, 36-43.
34. Ditton, H.J., J. Zimmer, C. Kamp, E. Rajpert-De Meyts and P.H. Vogt, 2004. The AZFa gene DBY (DDX3Y) is widely transcribed but the protein is limited to the male germ cells by translation control. *Hum Mol Genet* 13, 2333-41.
35. Doffinger, R., A. Smahi, C. Bessia, F. Geissmann, J. Feinberg, A. Durandy, C. Bodemer, S. Kenwrick, S. Dupuis-Girod, S. Blanche, P. Wood, S.H. Rabia, et al., 2001. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 27, 277-85.
36. Dupont, S., A. Mamidi, M. Cordenonsi, M. Montagner, L. Zacchigna, M. Adorno, G. Martello, M.J. Stinchfield, S. Soligo, L. Morsut, M. Inui, S. Moro, et al., 2009. FAM/USP9x, a deubiquitinating enzyme essential for TGFbeta signaling, controls Smad4 monoubiquitination. *Cell* 136, 123-35.
37. Esposito, T., F. Gianfrancesco, A. Ciccodicola, M. D'Esposito, R. Nagaraja, R. Mazzarella, M. D'Urso and A. Forabosco, 1997. Escape from X inactivation of two new genes associated with DXS6974E and DXS7020E. *Genomics* 43, 183-190.
38. Ferrante, M.I., A. Zullo, A. Barra, S. Bimonte, N. Messaddeq, M. Studer, P. Dolle and B. Franco, 2006. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet* 38, 112-7.
39. Filippova, G.N., M.K. Cheng, J.M. Moore, J.P. Truong, Y.J. Hu, D.K. Nguyen, K.D. Tsuchiya and C.M. Disteche, 2005. Boundaries between chromosomal domains of X inactivation and escape bind CTCF and lack CpG methylation during early development. *Dev Cell* 8, 31-42.
40. Fischer-Vize, J.A., G.M. Rubin and R. Lehmann, 1992. The fat facets gene is required for Drosophila eye and embryo development. *Development* 116, 985-1000.
41. FitzPatrick, D.R., 2005. Transcriptional consequences of autosomal trisomy: primary gene dosage with complex downstream effects. *Trends Genet* 21, 249-53.
42. Fujiwara, S., Y. Yamashita, Y.L. Choi, H. Watanabe, K. Kurashina, M. Soda, M. Enomoto, H. Hatanaka, S. Takada, K. Ozawa and H. Mano, 2007. Transforming activity of purinergic receptor P2Y₆ protein coupled, 8 revealed by retroviral expression screening. *Leuk Lymphoma* 48, 978-86.
43. Galan-Cardad, J.M., S. Harel, T.L. Arenzana, Z.E. Hou, F.K. Doetsch, L.A. Mirny and B. Reizis, 2007. Zfx controls the self-renewal of embryonic and hematopoietic stem cells. *Cell* 129, 345-57.
44. Gartler, S.M., R.M. Liskay, B.K. Campbell, R. Sparkes and N. Gant, 1972. Evidence for two functional X chromosomes in human oocytes. *Cell Differ* 1, 215-8.
45. Gianfrancesco, F., T. Esposito, L. Montanini, A. Ciccodicola, S. Mumm, R. Mazzarella, E. Rao, S. Giglio, G. Rappold and A. Forabosco, 1998. A novel pseudoautosomal gene encoding a putative GTP-binding protein resides in the vicinity of the Xp/Yp telomere. *Hum Mol Genet* 7, 407-14.
46. Gimelbrant, A., J.N. Hutchinson, B.R. Thompson and A. Chess, 2007. Widespread monoallelic expression on human autosomes. *Science* 318, 1136-40.
47. Goudreault, M., L.M. D'Ambrosio, M.J. Kean, M.J. Mullin, B.G. Larsen, A. Sanchez, S. Chaudhry, G.I. Chen, F. Sicheri, A.I. Nesvizhskii, R. Aebersold, B. Raught, et al., 2009. A PP2A phosphatase high density interaction network identifies a novel striatin-interacting phosphatase and kinase complex linked to the cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) protein. *Mol Cell Proteomics* 8, 157-71.
48. Gupta, V., M. Parisi, D. Sturgill, R. Nuttall, M. Doctolero, O.K. Dudko, J.D. Malley, P.S. Eastman and B. Oliver, 2006. Global analysis of X-chromosome dosage compensation. *J Biol* 5, 3.
49. Haiko, P., T. Makinen, S. Keskitalo, J. Taipale, M.J. Karkkainen, M.E. Baldwin, S.A. Stacker, M.G. Achen and K. Alitalo, 2008. Deletion of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF-D is not equivalent to VEGF receptor 3 deletion in mouse embryos. *Mol Cell Biol* 28, 4843-50.
50. Hannappel, E., 2007. beta-Thymosins. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 21-37.
51. Heard, E. and C.M. Disteche, 2006. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Dev* 20, 1848-67.
52. Hong, S., Y.W. Cho, L.R. Yu, H. Yu, T.D. Veenstra and K. Ge, 2007. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 18439-44.
53. Hu, G., J. Kim, Q. Xu, Y. Leng, S.H. Orkin and S.J. Elledge, 2009. A genome-wide RNAi screen identifies a new transcriptional module required for self-renewal. *Genes Dev* 23, 837-48.
54. Hughes, J.F., H. Skaletsky, T. Pyntikova, P.J. Minx, T. Graves, S. Rozen, R.K. Wilson and D.C. Page, 2005. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 437, 100-3.
55. Iwase, S., F. Lan, P. Bayliss, L. de la Torre-Ubieta, M. Huarte, H.H. Qi, J.R. Whetstone, A. Bonni, T.M. Roberts and Y. Shi, 2007. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 128, 1077-88.
56. Jamain, S., H. Quach, C. Betancur, M. Rastam, C. Colineaux, I.C. Gillberg, H. Soderstrom, B. Giros, M. Leboyer, C. Gillberg and T. Bourgeron, 2003. Mutations of the X-linked genes encoding neurexins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27-9.
57. James, R.S., B. Coppin, P. Dalton, N.R. Dennis, C. Mitchell, A.J. Sharp, D.H. Skuse, N.S. Thomas and P.A. Jacobs, 1998. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet* 102, 507-16.
58. Jensen, L.R., M. Amende, U. Gurok, B. Moser, V. Gimmel, A. Tzschach, A.R. Jancke, G. Tariverdian, J. Chelly, J.P. Fryns, H. Van Esch, T. Kleefstra, et al., 2005. Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 76, 227-36.
59. Ji, P., S. Diederichs, W. Wang, S. Boing, R. Metzger, P.M. Schneider, N. Tidow, B. Brandt, H. Buerger, E. Bulk, M. Thomas, W.E. Berdel, et al., 2003. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 22, 8031-41.
60. Jobling, M.A., I.C. Lo, D.J. Turner, G.R. Bowden, A.C. Lee, Y. Xue, D. Carvalho-Silva, M.E. Hurles, S.M. Adams, Y.M. Chang, T. Kraaijenbrink, J. Henke, et al., 2007. Structural variation on the short arm of the human Y chromosome: recurrent multigene deletions encompassing Amelogenin Y. *Hum Mol Genet* 16, 307-16.

61. Jolly, L.A., V. Taylor and S.A. Wood, 2009. USP9X enhances the polarity and self-renewal of embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Mol Biol Cell* 20, 2015-29.
62. Jorge, A.A. and I.J. Arnhold, 2007. Anthropometric evaluation of children with SHOX mutations can be used as indication for genetic studies in children of short stature. *J Med Genet* 44, e90; author reply e91.
63. Joseph, M., E.S. Cantu, G.S. Pai, S.M. Willi, P.R. Papenhausen and L. Weiss, 1996. Xp pseudoautosomal gene haploinsufficiency and linear growth deficiency in three girls with chromosome Xp22;Yq11 translocation. *J Med Genet* 33, 906-11.
64. Just, W., C. Geerkens, K.R. Held and W. Vogel, 1992. Expression of RPS4X in fibroblasts from patients with structural aberrations of the X chromosome. *Hum Genet* 89, 240-2.
65. Karkkainen, M.J., L. Jussila, R.E. Ferrell, D.N. Finegold and K. Alitalo, 2001. Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue oedema. *Trends Mol Med* 7, 18-22.
66. Kauppi, P., T. Laitinen, V. Ollikainen, H. Mannila, L.A. Laitinen and J. Kere, 2000. The IL9R region contribution in asthma is supported by genetic association in an isolated population. *Eur J Hum Genet* 8, 788-92.
67. Kim, T.D., S. Shin and R. Janknecht, 2008. Repression of Smad3 activity by histone demethylase SMCX/JARID1C. *Biochem Biophys Res Commun* 366, 563-7.
68. Kitamura, T., N. Sato, K. Arai and A. Miyajima, 1991. Expression cloning of the human IL-3 receptor cDNA reveals a shared beta subunit for the human IL-3 and GM-CSF receptors. *Cell* 66, 1165-74.
69. Lachlan, K.L., S. Youngs, T. Costa, P.A. Jacobs and N.S. Thomas, 2006. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet* 118, 640-51.
70. Lahn, B.T. and D.C. Page, 1997. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 278, 675-680.
71. Lan, F., P.E. Bayliss, J.L. Rinn, J.R. Whetstone, J.K. Wang, S. Chen, S. Iwase, R. Alpatov, I. Issaeva, E. Canaani, T.M. Roberts, H.Y. Chang, et al., 2007. A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development. *Nature* 449, 689-94.
72. Lau, Y.F., Y. Li and T. Kido, 2009. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 87, 114-22.
73. Lee, M.G., J. Norman, A. Shilatfard and R. Shiekhhattar, 2007. Physical and functional association of a trimethyl H3K4 demethylase and Ring6a/MBLR, a polycomb-like protein. *Cell* 128, 877-87.
74. Leppig, K.A., V.P. Sybert, J.L. Ross, C.M. Cuniff, T. Trejo, E. White, W.H. Raskind and C.M. Disteche, 2004. Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. *Am. J. Med. Genet.* 128, 276-284.
75. Li, N. and L. Carrel, 2008. Escape from X chromosome inactivation is an intrinsic property of the Jarid1c locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 17055-60.
76. Li, X., H.P. Li, K. Amsler, D. Hyink, P.D. Wilson and C.R. Burrow, 2002. PRKX, a phylogenetically and functionally distinct cAMP-dependent protein kinase, activates renal epithelial cell migration and morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 9260-5.
77. Lingenfelter, P.A., D.A. Adler, D. Poslinski, S. Thomas, R.W. Elliott, V.M. Chapman and C.M. Disteche, 1998. Escape from X inactivation of Smcx is preceded by silencing during mouse development. *Nat Genet* 18, 212-3.
78. Lockstone, H.E., L.W. Harris, J.E. Swatton, M.T. Wayland, A.J. Holland and S. Bahn, 2007. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics* 90, 647-60.
79. Loscalzo, M.L., P.L. Van, V.B. Ho, V.K. Bakalov, D.R. Rosing, C.A. Malone, H.C. Dietz and C.A. Bondy, 2005. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics* 115, 732-5.
80. Luddi, A., M. Margollicci, L. Gambera, F. Serafini, M. Cioni, V. De Leo, P. Balestri and P. Piomboni, 2009. Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med* 360, 881-5.
81. Luoh, S.W., P.A. Bain, R.D. Polakiewicz, M.L. Goodheart, H. Gardner, R. Jaenisch and D.C. Page, 1997. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 124, 2275-2284.
82. Lyon, M., 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 190, 372-373.
83. Macarov, M., M. Zeigler, J.P. Newman, D. Strich, V. Sury, A. Tennenbaum and V. Meiner, 2007. Deletions of VCX-A and NLGN4: a variable phenotype including normal intellect. *J Intellect Disabil Res* 51, 329-33.
84. Marchini, A., G. Rappold and K.U. Schneider, 2007. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 113, 116-23.
85. Martinez-Moczygemba, M., M.L. Doan, O. Elidemir, L.L. Fan, S.W. Cheung, J.T. Lei, J.P. Moore, G. Tavana, L.R. Lewis, Y. Zhu, D.M. Muzny, R.A. Gibbs, et al., 2008. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med* 205, 2711-6.
86. Matarazzo, M.R., M.L. De Bonis, R.I. Gregory, M. Vacca, R.S. Hansen, G. Mercadante, M. D'Urso, R. Feil and M. D'Esposito, 2002. Allelic inactivation of the pseudoautosomal gene SYBL1 is controlled by epigenetic mechanisms common to the X and Y chromosomes. *Hum Mol Genet* 11, 3191-8.
87. Matura, L.A., V.B. Ho, D.R. Rosing and C.A. Bondy, 2007. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 116, 1663-70.
88. Migeon, B.R., 2008. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 19, 2052-9.
89. Mitchell, S.F. and J.R. Lorsch, 2008. Should I stay or should I go? Eukaryotic translation initiation factors 1 and 1A control start codon recognition. *J Biol Chem* 283, 27345-9.
90. Muller, U., V.G. Kirkels and J.M. Scheres, 1992. Absence of Turner stigmata in a 46,Xyp-female. *Hum Genet* 90, 239-42.
91. Nelson, D.L., 2006. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev* 16, 282-8.
92. Nguyen, D.K. and C.M. Disteche, 2006. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet* 38, 47-53.
93. Niesler, B., R. Roth, S. Wilke, F. Fujimura, C. Fischer and G. Rappold, 2007. The novel human SHOX allelic variant database. *Hum Mutat* 28, 933-8.
94. Noma, T., Y. Kanai, M. Kanai-Azuma, M. Ishii, M. Fujisawa, M. Kurohmaru, H. Kawakami, S.A. Wood and Y. Hayashi, 2002. Stage- and sex-dependent expressions of Usp9x, an X-linked mouse ortholog of Drosophila Fat facets, during gonadal development and oogenesis in mice. *Mech Dev* 119 Suppl 1, S91-5.
95. Noonan, J.A., 2006. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 7, 251-5.
96. Ogata, T., 2002. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 5, 1289-94.
97. Ohshima, N., M. Takahashi and F. Hirose, 2003. Identification of a human homologue of the DREF transcription factor with a potential role in regulation of the histone H1 gene. *J Biol Chem* 278, 22928-38.
98. Page, D.C., M.E. Harper, J. Love and D. Botstein, 1984. Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution. *Nature* 311, 119-23.
99. Pantaleone, M., M. Kanai-Azuma, J.S. Mattick, K. Kaibuchi, P.L. Kaye and S.A. Wood, 2001. FAM deubiquitylating enzyme is essential for preimplantation mouse embryo development. *Mech Dev* 109, 151-60.

100. Patrat, C., I. Okamoto, P. Diabangouaya, V. Vialon, P. Le Baccon, J. Chow and E. Heard, 2009. Dynamic changes in paternal X-chromosome activity during imprinted X-chromosome inactivation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 5198-203.
101. Philp, D., A.L. Goldstein and H.K. Kleinman, 2004. Thymosin beta4 promotes angiogenesis, wound healing, and hair follicle development. *Mech Ageing Dev* 125, 113-5.
102. Philp, D., S. St-Surin, H.J. Cha, H.S. Moon, H.K. Kleinman and M. Elkin, 2007. Thymosin beta 4 induces hair growth via stem cell migration and differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 95-103.
103. Rappold, G., W.F. Blum, E.P. Shavrikova, B.J. Crowe, R. Roeth, C.A. Quigley, J.L. Ross and B. Niesler, 2007. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 44, 306-13.
104. Rice, W.R., 1996. Evolution of the Y sex chromosome in animals: Y chromosomes evolve through the degeneration of autosomes. *BioScience* 46, 331-343.
105. Ropers, H.H., 2008. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 18, 241-50.
106. Ross, M.T., D.V. Grafham, A.J. Coffey, S. Scherer, K. McLay, D. Muzny, M. Platzer, G.R. Howell, C. Burrows, C.P. Bird, A. Frankish, F.L. Lovell, et al., 2005. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434, 325-37.
107. Ross, N.L., R. Wadekar, A. Lopes, A. Dagnall, J. Close, L.E. Delisi and T.J. Crow, 2006. Methylation of two Homo sapiens-specific X-Y homologous genes in Klinefelter's syndrome (XXY). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 544-8.
108. Ross, N.L., J. Yang, C.A. Sargent, C.A. Boucher, S. Nanko, R. Wadekar, N.A. Williams, N.A. Affara and T.J. Crow, 2001. Triplication of several PAR1 genes and part of the Homo sapiens specific Yp11.2/Xq21.3 region of homology in a 46,X,t(X;Y)(p22.33;p11.2) male with schizophrenia. *J Med Genet* 38, 710-9.
109. Sabherwal, N., F. Bangs, R. Roth, B. Weiss, K. Jantz, E. Tiecke, G.K. Hinkel, C. Spaich, B.P. Hauffa, H. van der Kamp, J. Kapeller, C. Tickle, et al., 2007. Long-range conserved non-coding SHOX sequences regulate expression in developing chicken limb and are associated with short stature phenotypes in human patients. *Hum Mol Genet* 16, 210-22.
110. Santos, C., L. Rodriguez-Revenga, I. Madrigal, C. Badenas, M. Pineda and M. Mila, 2006. A novel mutation in JARID1C gene associated with mental retardation. *Eur J Hum Genet* 14, 583-6.
111. Savendahl, L. and M.L. Davenport, 2000. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137, 455-9.
112. Schiebel, K., J. Meder, A. Rump, A. Rosenthal, M. Winkelmann, C. Fischer, T. Bonk, A. Humeny and G. Rappold, 2000. Elevated DNA sequence diversity in the genomic region of the phosphatase PPP2R3L gene in the human pseudoautosomal region. *Cytogenet Cell Genet* 91, 224-30.
113. Schneider, K.U., N. Sabherwal, K. Jantz, R. Roth, N. Muncke, W.F. Blum, G.B. Cutler, Jr. and G. Rappold, 2005. Identification of a major recombination hotspot in patients with short stature and SHOX deficiency. *Am J Hum Genet* 77, 89-96.
114. Schoemaker, M.J., A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, A.F. Wright and P.A. Jacobs, 2008. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 4735-42.
115. Schroder, M., M. Baran and A.G. Bowie, 2008. Viral targeting of DEAD box protein 3 reveals its role in TBK1/IKKepsilon-mediated IRF activation. *Embo J* 27, 2147-57.
116. Schwaderer, A.L., C.M. Bates, K.M. McHugh and K.L. McBride, 2007. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 22, 52-6.
117. Schwartzberg, P.L., K.L. Mueller, H. Qi and J.L. Cannons, 2009. SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat Rev Immunol* 9, 39-46.
118. Shanske, A.L., M. Puri, B. Marshall and P. Saenger, 2007. Unique deletion in exon 5 of SHOX gene in a patient with idiopathic short stature. *Horm Res* 67, 61-6.
119. Simpson, J.L. and A. Rajkovic, 1999. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 89, 186-200.
120. Skuse, D.H., R.S. James, D.V. Bishop, B. Coppin, P. Dalton, G. Aamodt-Leeper, M. Bacarese-Hamilton, C. Creswell, R. McGurk and P.A. Jacobs, 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705-8.
121. Smart, N., C.A. Risebro, A.A. Melville, K. Moses, R.J. Schwartz, K.R. Chien and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature* 445, 177-82.
122. Smart, N., A. Rossdeutsch and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 and angiogenesis: modes of action and therapeutic potential. *Angiogenesis* 10, 229-41.
123. Stirewalt, D.L., S. Meshinchi, K.J. Kopecky, W. Fan, E.L. Pogosova-Agadjanyan, J.H. Engel, M.R. Cronk, K.S. Dorcy, A.R. McQuary, D. Hockenbery, B. Wood, S. Heimfeld, et al., 2008. Identification of genes with abnormal expression changes in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 8-20.
124. Sun, C., H. Skaletsky, B. Birren, K. Devon, Z. Tang, S. Silber, R. Oates and D.C. Page, 1999. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23, 429-32.
125. Suzuki, T., T. Sakagami, B.K. Rubin, L.M. Nogee, R.E. Wood, S.L. Zimmerman, T. Smolarek, M.K. Dishop, S.E. Wert, J.A. Whitsett, G. Grabowski, B.C. Carey, et al., 2008. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 205, 2703-10.
126. Tahliliani, M., P. Mei, R. Fang, T. Leonor, M. Rutenberg, F. Shimizu, J. Li, A. Rao and Y. Shi, 2007. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *Nature* 447, 601-5.
127. Taylor, D.M., P.F. Ray, A. Ao, R.M. Winston and A.H. Handyside, 1997. Paternal transcripts for glucose-6-phosphate dehydrogenase and adenosine deaminase are first detectable in the human preimplantation embryo at the three- to four-cell stage. *Mol Reprod Dev* 48, 442-8.
128. Tiecke, E., F. Bangs, R. Blaschke, E.R. Farrell, G. Rappold and C. Tickle, 2006. Expression of the short stature homeobox gene Shox is restricted by proximal and distal signals in chick limb buds and affects the length of skeletal elements. *Dev Biol* 298, 585-96.
129. Toder, R., G.A. Rappold, K. Schiebel and W. Schempp, 1995. ANT3 and STS are autosomal in prosimian lemurs: implications for the evolution of the pseudoautosomal region. *Hum Genet* 95, 22-8.
130. Toma, C., M. Rossi, I. Sousa, F. Blasi, E. Bacchelli, R. Alen, R. Vanhala, A.P. Monaco, I. Jarvela and E. Maestrini, 2007. Is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European populations. *Mol Psychiatry* 12, 977-9.
131. Toniolo, D. and F. Rizzolio, 2007. X chromosome and ovarian failure. *Semin Reprod Med* 25, 264-71.
132. Tsuchiya, K., R. Reijo, D.C. Page and C.M. Disteche, 1995. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 57, 1400-7.
133. van Haaften, G., G.L. Dalglish, H. Davies, L. Chen, G. Bignell, C. Greenman, S. Edkins, C. Hardy, S. O'Meara, J. Teague, A. Butler, J. Hinton, et al., 2009. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet* 41, 521-3.
134. van Wanrooij, E.J., P. de Vos, M.G. Bixel, D. Vestweber, T.J. van Berkel and J. Kuiper, 2008. Vaccination against CD99 inhibits atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res* 78, 590-6.
135. Vawter, M.P., P.D. Harvey and L.E. DeLisi, 2007. Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 728-34.

136. Vestweber, D., 2007. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 218, 178-96.
137. Vong, Q.P., K. Cao, H.Y. Li, P.A. Iglesias and Y. Zheng, 2005. Chromosome alignment and segregation regulated by ubiquitination of survivin. *Science* 310, 1499-504.
138. Watanabe, M., A.R. Zinn, D.C. Page and T. Nishimoto, 1993. Functional equivalence of human X- and Y-encoded isoforms of ribosomal protein S4 consistent with a role in Turner syndrome. *Nat Genet* 4, 268-71.
139. Williams, N.A., J.P. Close, M. Giouzezi and T.J. Crow, 2006. Accelerated evolution of Protocadherin 11X/Y: a candidate gene-pair for cerebral asymmetry and language. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 623-33.
140. Xu, J., P.S. Burgoyne and A.P. Arnold, 2002. Sex differences in sex chromosome gene expression in mouse brain. *Hum Mol Genet* 11, 1409-19.
141. Xu, J., X. Deng and C.M. Disteche, 2008b. Sex-specific expression of the X-linked histone demethylase gene *Jarid1c* in brain. *PLoS ONE* 3, e2553.
142. Xu, J., X. Deng, R. Watkins and C.M. Disteche, 2008a. Sex-specific differences in expression of histone demethylases *Utx* and *Uty* in mouse brain and neurons. *J Neurosci* 28, 4521-7.
143. Yan, Z., S.A. Fedorov, M.C. Mumby and R.S. Williams, 2000. PR48, a novel regulatory subunit of protein phosphatase 2A, interacts with Cdc6 and modulates DNA replication in human cells. *Mol Cell Biol* 20, 1021-9.
144. Yang, Z., W. Cheng, L. Hong, W. Chen, Y. Wang, S. Lin, J. Han, H. Zhou and J. Gu, 2007. Adenine nucleotide (ADP/ATP) translocase 3 participates in the tumor necrosis factor induced apoptosis of MCF-7 cells. *Mol Biol Cell* 18, 4681-9.
145. Yedavalli, V.S., N. Zhang, H. Cai, P. Zhang, M.F. Starost, R.S. Hosmane and K.T. Jeang, 2008. Ring expanded nucleoside analogues inhibit RNA helicase and intracellular human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Med Chem* 51, 5043-51.
146. Zhang, K., L. Shan, M.S. Rahman, H. Unruh, A.J. Halayko and A.S. Gounni, 2007. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293, L375-82.
147. Ziegler, S.F. and Y.J. Liu, 2006. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol* 7, 709-14.
148. Zinn, A.R., D. Roeltgen, G. Stefanatos, P. Ramos, F.F. Elder, H. Kushner, K. Kowal and J.L. Ross, 2007. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 3, 24.
149. Zinn, A.R., F. Wei, L. Zhang, F.F. Elder, C.I. Scott, Jr., P. Marttila and J.L. Ross, 2002. Complete SHOX deficiency causes Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 110, 158-63.

del

2

Voksenliv med Turner syndrom

KAPITEL

9

Turner syndrom – epidemiologi

KIRSTINE STOCHHOLM

Læge, PhD

Medicinsk Afdeling M

Århus Universitetshospital

Århus, Danmark



Hvor mange piger har Turner syndrom?

Turner syndrom er til stede ved ca. 50 ud af 100 000 *levendefødte* piger (1).

Hvor mange har Turner syndrom i Danmark?

I Danmark fødes ca. 60 000 levendefødte børn om året, hvoraf halvdelen er piger. Således fødes hvert år omkring 15 piger med Turner syndrom, og der vil være omkring 1 200–1 300 med Turner syndrom i Danmark. I EU regner man med, at der er omkring 110 000–120 000 piger/kvinder med Turner syndrom.

Hvordan opstår Turner syndrom?

Normalt har et menneske 44 kromosomer samt to kønskromosomer. Det er kønskromosomerne, der afgør hvilket køn man får, og de øvrige kromosomer er uden indflydelse herpå. Kønskromosomerne kan enten være et X-kromosom eller et Y-kromosom. En mor giver et X-kromosom, og en far giver *enten* et X *eller* et Y kromosom. Resultatet er så enten 46,XX (en pige) eller 46,XY (en dreng, idet tilstedeværelsen af et Y-kromosom under normale forhold altid vil medføre en dreng).

Turner syndrom kan opstå på forskellige måder. Sammensætningen af kromosomerne kaldes for *karyotype*, og der findes mange forskellige karyotyper, der resulterer i Turner syndrom. Den mest kendte er 45,X, men også Y kromosom kan være til stede hos piger med Turner syndrom. Det kan nævnes, at

karyotypen 45,Y vanligvis ikke er forenelig med liv. Dette skyldes, at X-kromosomet indeholder langt mere genetisk materiale end Y kromosomet.

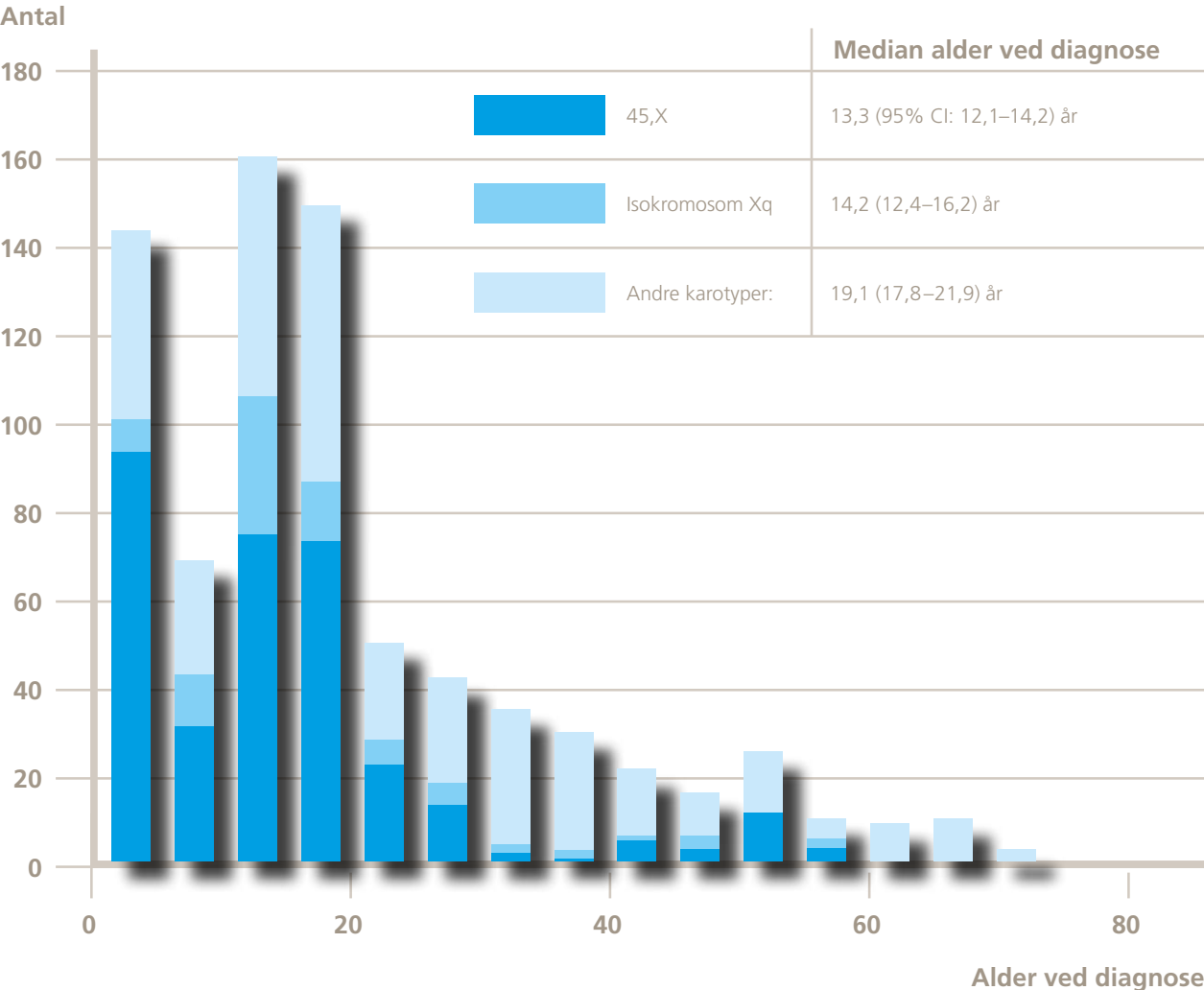
Hvornår stilles diagnosen?

Det sker ofte, at man ikke med det samme opdager, at den nyfødte pige har Turner syndrom. Der kan være mange grunde hertil, blandt andet at udseendet hos en nyfødt pige med Turner syndrom ikke behøver at være væsentligt forskelligt fra en nyfødt pige uden Turner syndrom. En opgørelse over alle danske piger med diagnosen Turner syndrom har vist, at den mediane alder på diagnosetidspunktet er ca. 15 år. Med andre ord: halvdelen af alle pigerne med Turner syndrom var *yngre* end 15 år, da de fik stillet diagnosen, den anden halvdel var *15 år eller ældre* (Figur 1) (1).

Hvis pigerne med Turner syndrom opdeles i tre undergrupper afhængig af karyotype, er der også forskel indbyrdes på diagnosetidspunktet. Pigerne, som mangler et X (karyotype 45,X), diagnosticeres tidligst med en median alder ved diagnosen på 13 år. En anden undergruppe med en særlig kromosomsammensætning (isokromosom Xq) diagnosticeres med en median alder på 14 år. Den sidste undergruppe af "øvrige" karyotyper diagnosticeres med gennemsnitlig median alder 19 år (Figur 1). At ovenstående fordeling er fundet kan forklares ved, at pigen, som mangler mest X-kromosom, og dermed mest genetisk information, oftest ser mest anderledes ud og dermed diagnosticeres tidligere. En opgørelse har vist, at den gennemsnitlige alder på diag-

Figur 1

Antal personer med Turner syndrom med en given alder på diagnostidspunktet opdelt i tre undergrupper med forskellige karyotyper.
CI: Confidens interval (sikkerhedsinterval).



nosetidspunktet aftager i perioden fra 1970 til 1999. Altså diagnosticeres pigerne nu i en yngre alder end tidligere.

Som det ses af figur 1, diagnosticeres mange med Turner syndrom kort tid efter fødslen, sandsynligvis pga. medfødte ændringer i udseendet. Nedsat højde er til stede hos næsten alle (ubehandlede) piger med Turner syndrom og kan medføre diagnosticering i løbet af ungdomsårene. Mange piger diagnosticeres omkring eller netop efter det vanlige tidspunkt for første menstruation, idet menstruationen og den almindelige pubertetsudvikling som regel udebliver hos piger med Turner syndrom. Som det kan ses af figuren, stilles diagnosen også i høj alder.

Hvor mange får stillet diagnosen?

I 1970 havde en ud af 10 født med en kromosomafvigelse som Turner syndrom fået stillet diagnosen – eller med andre ord var ni ud af ti udiagnosticerede (Figur 2). I 1999 havde en ud af to fået stillet den korrekte diagnose. Dette betyder med andre ord, at hver anden *ikke* var identificeret med diagnosen i 1999, men var i live, og kun formentlig vil blive diagnosticeret senere (1).

Hvilke sygdomme?

Det overordnede billede af sygdomsforekomsten ved Turner syndrom stammer fortrinsvis fra registerundersøgelser. I disse undersøgelser er sygeligheden fundet øget ved Turner syndrom vurderet ved antallet af kontakter til sundhedsvæsenet. Dette antal af kontakter er generelt

øget sammenlignet med kvinder i baggrundsbefolkningen. Betragtes de forskellige årsager til disse kontakter, tegner der sig et billede af øget sygelighed på grund af medfødte misdannelser, stofskiftesygdomme, diabetes (sukkersyge) og hjerte-karsygdomme (1–2).

Hvad med kræft – som sygdom?

Det er vigtigt at nævne, at som sygdom er hyppigheden af kræft som for baggrundsbefolkningen. I to forskellige undersøgelser er der påvist en øget risiko for henholdsvis kræft i tyktarmen (3) og en nedsat risiko for at udvikle brystkræft (4). Disse to fund er ikke fundet andre steder.

Hvilke dødsårsager?

Overordnet set findes der inden for gruppen af kvinder med Turner syndrom en øget dødelighed sammenlignet med jævnaldrende kvinder fra samme land (1–2).

Ud fra en dansk undersøgelse af dødsårsager er der fundet en øget dødelighed som følge af hjertekarsygdom, medfødte misdannelser og hormonsygdomme. Disse beregninger baserer sig på 69 døde ud af 781 personer. Samme undersøgelser antyder en forbedret prognose med aftagende dødelighed fra 1970 til 1999. En lignende engelsk undersøgelse har vist øget dødelighed af hjertekarsygdomme, medfødte misdannelser, diabetes, epilepsi, leversygdomme, urinvejssygdomme, enkelte tarmsygdomme og lungebetændelse. Her baseret på 296 døde blandt 3 439 personer i alt.

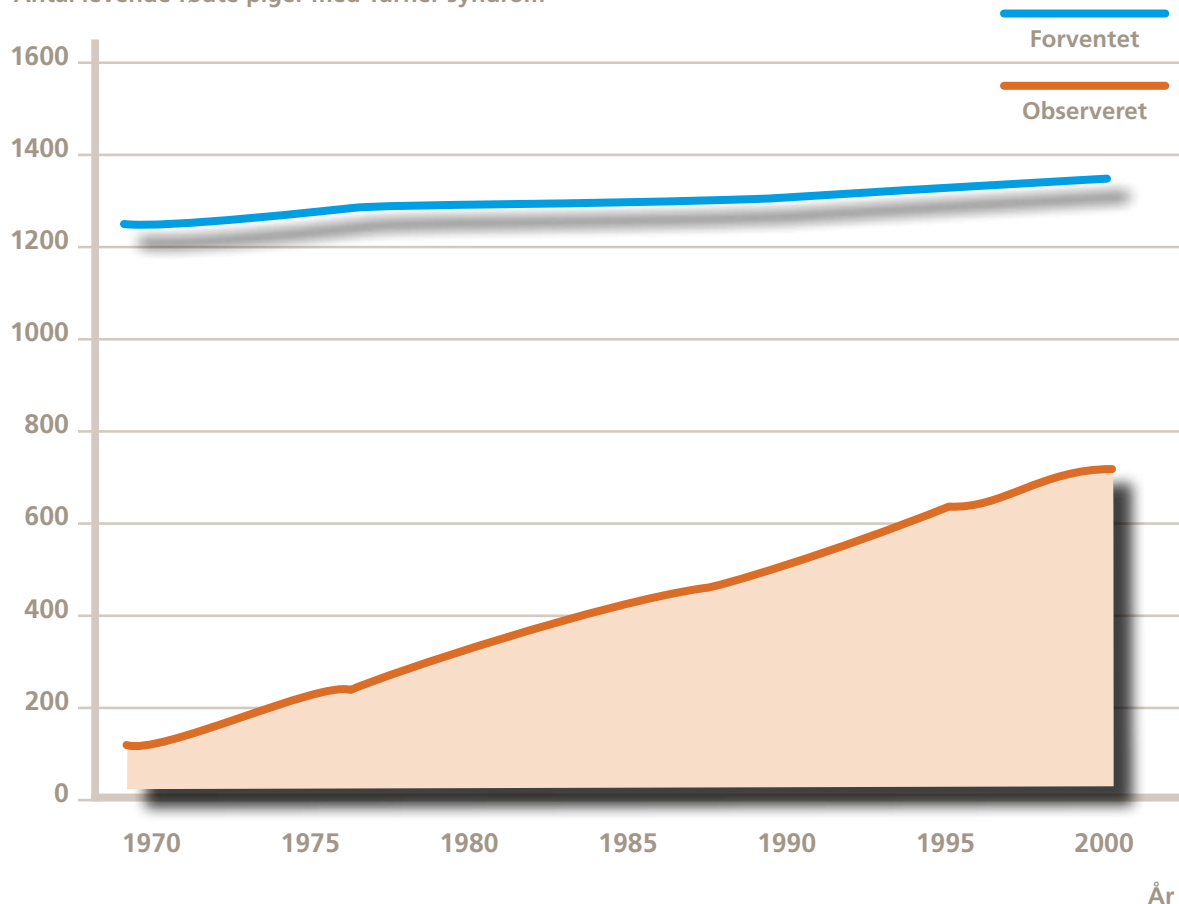
En enkelt, men *mere sjælden*, årsag til den øgede dødelighed er sygdommen bristning af hovedpulsåren (aorta dissektion). Hovedpulsåren (aorta) fordeler blodet ud i kroppen, efter at det er pumpet ud af hjertet. Det er kendt, at kvinder med Turner syndrom har en øget risiko for, at aorta bliver uhensigtsmæssigt større og får skader i karvæggen eller brister: aorta

dissektion. Dette er potentielt livstruende og optræder hos nogle med Turner syndrom i en væsentlig yngre alder end i gennemsnitsbefolkningen. Det anslås, at der for hver 100 000 leveår for kvinder med Turner syndrom vil optræde 36 tilfælde af ødelagt hovedpulsåre. Hos baggrundsbefolkningen antages dette at ske for 6 personer per 100 000 leveår, hvoraf

Figur 2

Antallet af personer diagnosticeret med Turner syndrom i forhold til forventet antal. Forskellen mellem forventet og diagnosticeret svarer til alle de personer med Turner syndrom, hvor diagnosen endnu ikke er stillet.

Antal levende fødte piger med Turner syndrom



kun hver tredje person vil være kvinde. Ydermere er den mediane alder for aorta dissektion for kvinder med Turner syndrom ca. 36 år. I baggrundsbefolkningen sker aorta dissektion typisk i 50–80 årsalderen (5).

Slutteligt kan nævnes, at hos kvinder med Turner syndrom findes en øget dødelighed ved karyotype 45,X i forhold til de øvrige karyotyper.

Hvad med kræft – som dødsårsag?

Generelt er der ikke fundet øget risiko for død pga. kræft; faktisk viste et engelsk studie at risikoen for brystkræft er væsentlig mindre end hos baggrundsbefolkningen.

Referencer

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10):3897-3902.
2. 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(12):4735-4742.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(2):147-158.
4. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 2):177-188.
5. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16(5):430-436.

KAPITEL

10

Medfødt hjertesygdom ved Turner syndrom

MELISSA L. LOSCALZO

Læge, Assistant Professor

Department of Pediatrics

Division of Genetics

University of South Florida

St. Petersburg, USA



Hjerte og kredsløb

De mest bekymrende og til tider livstruende komplikationer hos piger og kvinder med Turner syndrom relaterer sig til hjerte og kredsløb. Efterhånden som den diagnostiske teknologi er blevet forbedret, har det vist sig, at de typer og sværhedsgrader af hjertesygdomme, der knytter sig til Turner syndrom, er langt mere udbredte og af større omfang end tidligere antaget. Dette understreger vigtigheden af screening for hjertekredsløbssygdom af piger og kvinder med Turner syndrom gennem hele livet.

Karyotype og halsvingedannelse

De mest betydende tegn til den medfødte hjertesygdom ses allerede i det voksende foster med en 45,X karyotype. Disse fostre har ofte hjertefejl kombineret med ophobning af lymfевæske i nakken. En sådan ophobning kaldes en nakkefold (cystisk hygrom) eller en halsvingedannelse, som den kaldes efter fødslen. Fostre med en sådan nakkefold har efter al sandsynlighed en medfødt hjertefejl, oftest placeret i den venstre hjertehalvdel. De hyppigste hjerteproblemer på venstre side er den bicuspid aortaklap og hovedpulsåreforsnævring (coarctation). Den bicuspid aortaklap ses, når klappen ud til hovedpulsåren har to flige i stedet for de sædvanlige tre. Det vides ikke sikkert, hvorfor nakkefold og hjerteproblemer ofte forekommer samtidig. En mulig årsag er, at en ophobning af lymfевæske blokerer for blodgennemstrømningen fra hjertet på et tidspunkt, hvor det er ved at udvikle sig.

Eller at manglen på et almindeligt gen i det manglende X-kromosom påvirker hjertets udvikling.

Kongenitale anomalier i hjertet og de store blodkar

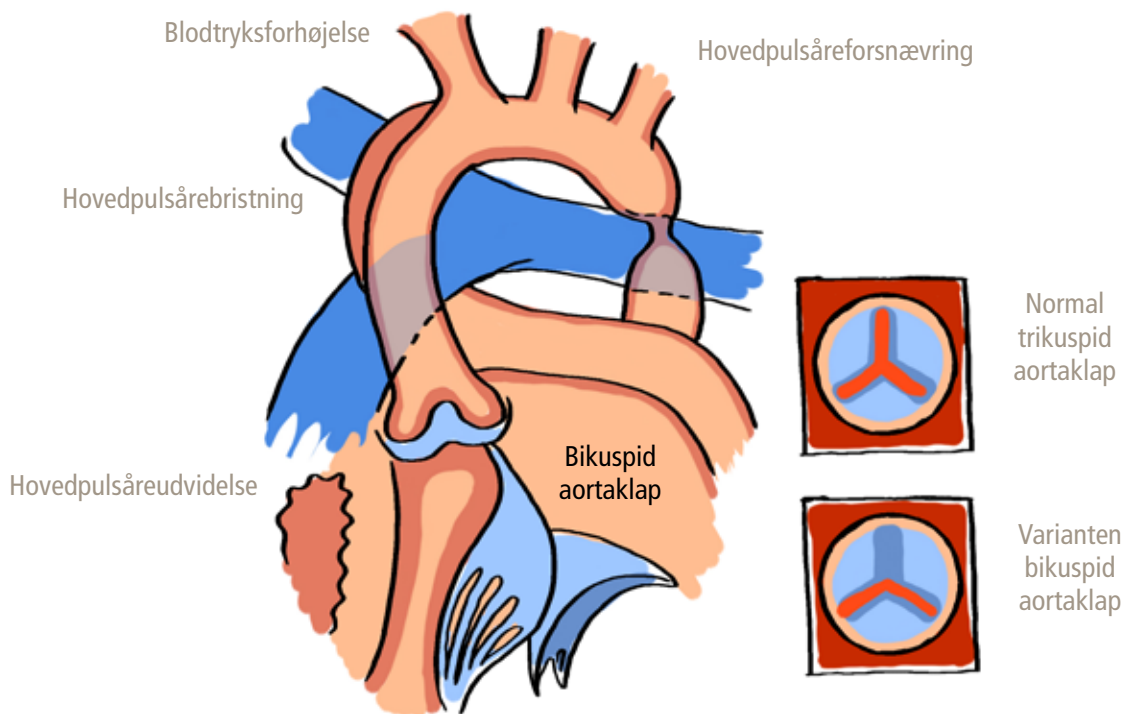
Hjertefejlene kan være helt uden symptomer. Derfor diagnosticeres de ofte ikke før sent i barndommen eller måske endda først i voksenalderen. Den bicuspid aortaklap og hovedpulsåreforsnævring er de hyppigst forekommende hjertefejl. De forekommer hos henholdsvis 16% og 11% af kvinder og piger med Turner syndrom (Figur 1).

Tilstedeværelsen af halsvingedannelse resulterer i en fire gange øget sandsynlighed for at have en af disse to hjertefejl. Oftest giver bicuspid aortaklap, og undertiden hovedpulsåreforsnævring, ingen symptomer i barndommen. De kan dog give komplikationer, som kan føre til symptomer. Det kan være forsnævring af aortaklappen (aorta stenose), bakteriel infektion på hjertets indvendige overflade (endocarditis), eller hovedpulsåreudvidelse (aneurisme) med risiko for bristning og blødning ind i og gennem hovedpulsårens væg (aorta dissektion) (Figur 2).

Det er derfor vigtigt at identificere disse og andre hjertefejl så tidligt som muligt. Den nemmeste måde er at udføre en ekkokardiografi, som er en ultralydsundersøgelse af hjertet. Undertiden er en MRI-scanning (magnetic resonance imaging) nødvendig. Undertiden

Figur 1

Figuren viser forekomsten af bicuspide aortaklapper, hovedpulsåreforsnævring og det sted i den "ascenderende" hovedpulsåre, hvor hovedpulsårebristningen oftest optræder. Desuden viser figuren den hyppige forekomst af blodtryksforhøjelse.



er en MR-scanning (magnetisk resonans scanning) nødvendig; den vil ofte finde anomalier, der ikke kan opdages ved ekkokardiografi.

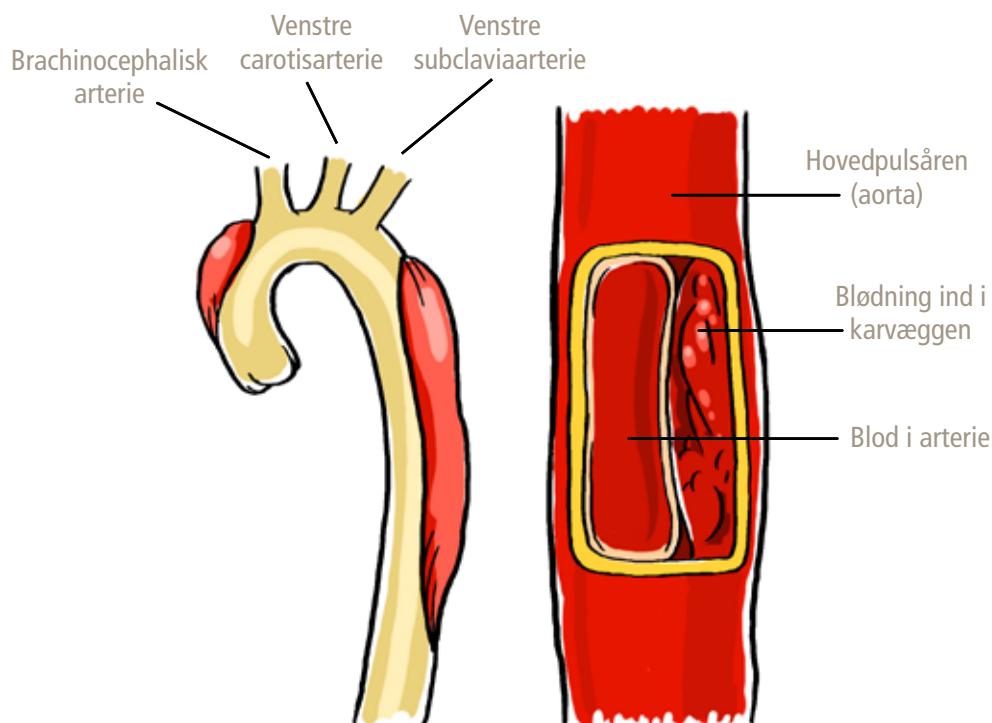
Faktisk har studier af de store kar i brysthulen involverende MR-scanning af kvinder med Turner syndrom vist, at det er udbredt med forandringer af disse store kar, og at ekkokardiografi kun vanskeligt eller slet ikke kan identificere disse. En af disse forandringer,

som kun erkendes ved MR-scanning, men som findes hos halvdelen af kvinder med Turner syndrom, er en forlænget og usædvanligt vinklet hovedpulsårebue (forlænget tværgående aortabue) (Figur 3).

Defekter på det venøse kredsløb, der transporterer blodet tilbage til hjertet, ses oftere blandt piger og kvinder med Turner syndrom. Det kan være som en unormal returnering af

Figur 2

Hovedpulsårebristning (aorta dissektion).



det iltede blod fra lungerne (partielt anomalt venøst tilbageløb) eller som en manglende tilbagedannelse af dele af fostrets tilbageløb af blod fra venstre del af hovedet og venstre overarm (blivende venstre vena cava). Det er ikke klarlagt, i hvilket omfang disse venøse kardefekter medfører symptomer eller komplikationer ved Turner syndrom. Men forandringerne viser, at hjertekarsystemet på mange måder er unikt. Yderligere undersøgelser vil

forhåbentlig kunne give flere oplysninger om disse kardefekters betydning, og om årsagen til deres opståen.

Komplikationer ved medfødte hjertefejl

Den mest ødelæggende hjertekomplikation, der dog er sjælden, er bristning af hovedpulsåren eller blødning ind i væggen (aorta

Figur 3

Forlænget tværgående aortabue detekteret med MR-scanning



dissektion). Dette kan principielt ske for enhver pige eller kvinde med Turner syndrom. Det er dog piger eller kvinder med medfødt hjertesygdom (som for eksempel bicuspid aortaklap eller hovedpulsåreforsnævring) eller andre risikofaktorer såsom forhøjet blodtryk, der har en særlig øget risiko for at blive ramt af disse komplikationer. Desuden vil mellem 40 og 50% af piger og kvinder med Turner syndrom have en udvidelse af starten af hovedpulsåren (aorta ascendens), der anses for at være en forløber for dissektion og bristning (Figur 2). Som hos personer uden Turner syndrom forekommer denne udvidelse hyppigere, når der er tale om bicuspid aortaklap, hovedpulsåreudvidelse eller blodtryksforhøjelse. Graviditet øger også risikoen for dissektion. Men den kan også forekomme af sig selv uden disse risikofaktorer. Det er muligt, at der ved

Turner syndrom findes en tilgrundliggende karvægssygdom, som øger risikoen for denne hovedpulsåre sygdom.

Screening og diagnose

På grund af den øgede risiko for hjertefejl, så anbefales alle piger og kvinder med Turner syndrom at få foretaget en screening for hjertekredsløbssygdom. Dette indledes med et besøg hos en hjertelæge (kardiolog), hvor der bør udføres en fysisk undersøgelse med hjerte- og lungestetoskopi, et hjertekardiogram (ekg), en ekkokardiografi samt en samtale om eventuelle andre sygdomstilstande. Selv børn, der er blevet diagnosticeret i fostertilstanden, og som der fik foretaget en ekkokardiografi, skal have undersøgelsen gentaget efter fødslen. Det er vigtigt, at hele hjertet og hele hovedpulsåren visualiseres. Der er forskellige steder på hovedpulsåren, som hjertelægen skal evaluere. Disse steder er aortaklappen, selve roden af hovedpulsåren, starten af hovedpulsåren og det klassiske sted for hovedpulsåreforsnævring. Hvis dette ikke kan gennemføres ved ekkokardiografi, skal udførelse af en MR-scanning overvejes, selvom denne ofte vil nødvendiggøre en bedøvelse hos de mindre børn. Faktisk bør alle piger og kvinder Turner syndrom have foretaget en MR-scanning på et tidspunkt i den tidlige ungdom, eller så snart den kan udføres uden bedøvelse. MR-scanningen udføres bedst af en hjertelæge og en røntgenlæge (radiolog), der har erfaring med vurdering af hovedpulsåren.

For piger og kvinder med Turner syndrom og medfødte hjertefejl, bør der i samråd med hjertelægen ske en nøje planlægning af hyppigheden og karakteren af den videre opfølgning. Trods normalt blodtryk og fravær af hjertefejl i barndommen, så bør alle genundersøges ved overgangen fra barndom til voksenlivet, hvilket rent praktisk regnes som overgangen fra opfølgning hos børnelægerne til voksenlægerne. En komplet hjerteevaluering er også vigtig forud for overvejelser om graviditet på grund af risikoen for hovedpulsårebristning. Hvis der opstår en blodtryksforhøjelse (hypertension), bør hjertelægen foretage en fornyet vurdering. Ellers bør der foretages scanning hvert 5. til 10. år for at overvåge hovedpulsårens størrelse og struktur.

Selv om hovedpulsårebristning kun forekommer sjældent, er det vigtigt, at alle med diagnosticeret Turner syndrom sammen med en eller flere risikofaktorer overvåges tæt for at opdage en eventuel udvikling af denne frygtede komplikation. Risikofaktorerne er: blodtryksforhøjelse, bicuspid aortaklap, hovedpulsåreforsnævring, hovedpulsåreudvidelse og graviditet (Figur 4). Hovedpulsårebristning kan dog opstå, selv om disse risikofaktorer ikke er til stede. Mellem 10 og 25% af de personer, der oplever hovedpulsårebristning, har faktisk ingen kendte risikofaktorer udover deres underliggende diagnose som havende Turner syndrom. Derfor skal hovedpulsårens størrelse følges, og hvis den bliver større, skal hjertelægen indlede forebyggende medicinsk tablet behandling (eksempelvis med beta-blokkere).

Graviditet

Cardiovaskulære vurderinger er især vigtige, før man tager beslutning om, hvorvidt patienten bør blive gravid eller ej. Som nævnt er graviditet i sig selv en betydelig risikofaktor for aortadissektion og ruptur. Risikoen for, at dette opstår, er yderligere øget hos personer, der også har andre risikofaktorer. Derfor bør personer med en kongenital hjerteanomali som f.eks. BAV eller coarctatio, tidligere hjerteoperation, erkendt aortadilatation eller hypertension sandsynligvis vælge at undlade graviditet.

Fysisk aktivitet og medicinsk behandling

Disse risikofaktorer bør også overvejes grundigt ved valg af fysiske aktiviteter. Almindelig moderat aerobic-aktivitet (f.eks. cykling eller hjertestyrkeøvelser) anbefales generelt som en del af en aktiv livsstil. Personer med Turner

Figur 4

Risikofaktorer for aortadissektion

Graviditet

Forhøjet blodtryk

Bicuspid aortaklap

Hovedpulsåreforsnævring

Hovedpulsåreudvidelse

syndrom, der har en dilateret aorta, skal dog undgå aktiviteter som for eksempel isometriske øvelser (vægttræning) og meget anstrengende eller konkurrenceprægede sportsgrene. Sådanne aktiviteter kan øve for stort pres på en allerede presset aortavæg, hvilket kan resultere i yderligere udvidelse, dissektion eller ruptur. Derfor bør man kun deltage i konkurrencesport, hvis man for nylig har fået taget et komplet billede af aorta, helst med en ny MRI-scanning. Hvis man er i tvivl, bør man konsultere cardiologen for at få råd om det anbefalede øvelsesniveau.

Unormal intra-cardiel ledning – en anden livslang anomali

Ikke alene har kvinder med Turner syndrom strukturelle hjerteanomaler, de kan også opleve en række forskellige elektrokardiografiske forandringer, hjerterytmeeanomaler. Af disse kan nævnes accelereret ledning fra de øverste kamre (atria) til de nederste (ventrikler) i hjertet eller forlænget QTc-interval (unormale elektriske strømme i hjertemuskulaturen). Tachycardi eller accelereret hjerterytme er ligeledes almindelig og ses endda allerede hos fostret. Dette indikerer, at piger og kvinder med Turner syndrom måske har en underliggende anomalitet i den del af nervesystemet, der styrer funktioner som hjerterefrekvens, temperatur, smerte og frygtreaktioner, dvs. det autonome nervesystem. Vi ved ikke, om disse rytmeændringer er signifikante. Men det er vigtigt, at personer med Turner syndrom jævnligt får foretaget EKG'er. Hvis QTc er steget på EKG'et, er det bedst at undgå visse medikamenter, der vil forøge dette interval

yderligere. Disse medicintyper kan forårsage hjerterytmeeanomaler hos bestemte individer med eller uden Turner syndrom med forøget QTc. Din læge kan rådgive dig vedrørende medicin, som du skal undgå, og om hvor ofte du skal have foretaget et EKG.

Perspektiv

Der er endnu meget at lære om kongenitale hjerteproblemer, der rammer piger og kvinder med Turner syndrom. I de kommende år håber vi, at vi får endnu større forståelse for de kongenitale og erhvervede hjerteproblemer og deres kliniske signifikans, så vi kan forbedre overvågning og behandling. I mellemtiden er det vigtigt at være endnu mere opmærksom og at følge bevidst op på vores undersøgelser for at undgå potentielt alvorlige komplikationer.

Referencer

1. Bondy, C. A., M. L. Loscalzo, et al. (2006). "Spectrum of cardiovascular abnormalities in Turner syndrome." International Congress Series Wellness for Girls and Women with Turner Syndrome. Proceedings of the Consensus Conference - April 6-9, 2006, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health, Bethesda, Washington DC, U.S.A. 1298: 111-116.
2. Bondy, C. A. and The Turner Syndrome Consensus Study Group (2007). "Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group." J Clin Endocrinol Metab 92(1): 10-25.

KAPITEL

11

Aorta sygdom ved Turner syndrom

CAROLYN A. BONDY

Læge

Leder, Developmental Endocrinology Branch,
National Institute of Child Health and Human
Development

National Institutes of Health
Bethesda, USA



Introduktion

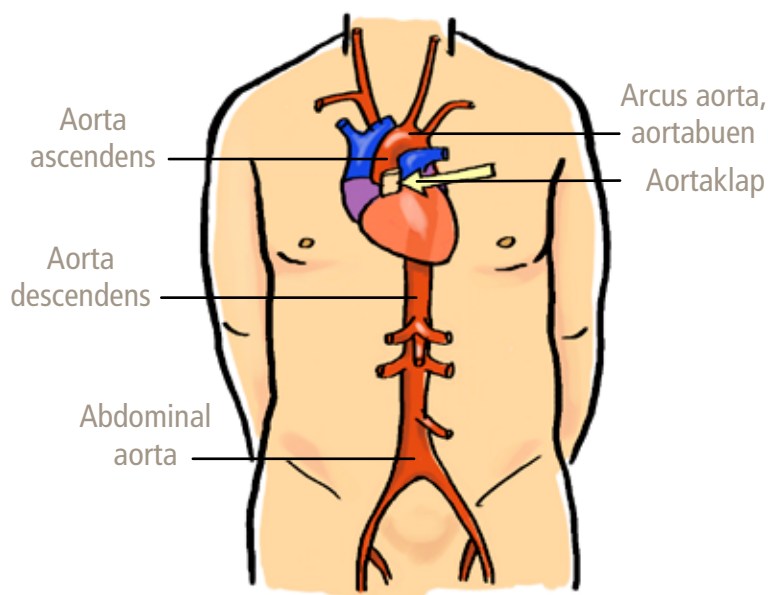
Aorta er den store legemspulsåre, der bringer frisk, iltet blod fra hjertet ud i kroppen. Blodet pumpes ud af hovedhertekammeret og passerer gennem aortaklappen ud i aorta. Aorta stiger op i den øverste del af brysthulen og løber op mod hovedet og afgiver grene, der bringer blodet op til hovedet og ud i armene (Figur 1). Den bøjer sig derefter nedad og strækker sig langs med rygsøjlen og ned i bughulen, hvor den afgiver grene, som forsyner de indre organer med blod. Til slut deler aorta sig i de to hovedarterier til benene. Aortaklappen og aorta udvikles i løbet af de første par måneder af fostertilstanden. Geneffekter kan i fosterudviklingen forårsage anatomiske abnormiteter af hjerte og kredsløb, der er tilstede ved fødslen, og som benævnes "kongenital" hjertesygdom. I dette kapitel gennemgås defekter i aortaklappen og aorta, som forekommer hos piger og kvinder med Turner syndrom, baseret på vores erfaringer i evaluering af mere end 400 patienter med Turner syndrom over de sidste 5 år ved National Institute of Health (NIH) i Bethesda, Maryland. Hver deltager gennemgik en omfattende hjerteevaluering, herunder lægekonsultationer og undersøgelser, ekkokardiografi, MR-scanning af hjertet og andre hjerteundersøgelser efter behov. Find mere de-

taljerede oplysninger i de seneste artikler med redegørelserne på vores NIH-website: <http://turners.nichd.nih.gov/>. (Figur 1)

Defekter i aortaklappen

Defekter i aortaklappens udvikling udgør den hyppigst forekommende form for medfødt hjertesygdom i den almene befolkning; de findes hos 1–2%. De forekommer dog meget hyppigere hos individer med Turner syndrom, hvor ca. 30% rammes. Aortaklappen dannes normalt som tre separate blade eller flige, der udgår fra en ring af sejt bindevæv, som samler hjertets udløbsdel til den ascenderende aorta. Når hjertemusklen trækker sig sammen, tvinges blodet ud gennem den åbne klap. Når de

Figur 1



tre blade åbner sig separat, er der en bred trekantet åbning til blodudstrømningen. Men i fosterets udvikling kan to af de tre blade undertiden forblive sammensmeltede enten delvist lige fra klappens rod, måske halvvejs til spidsen eller fuldstændigt (Figur 2). Dette medfører, at de to blade forbliver fikserede sammen, og at de vil fungere som et enkelt blad. Dermed bliver åbningen mere som en slids end som en trekant. I tilfælde af delvis sammensmeltning vil abnormiteten blive benævnt som "funktionel" bikuspid aortaklap. Med fuldstændig sammensmeltning af to flige kaldes tilstanden blot bikuspid aortaklap. Denne defekt giver sædvanligvis ingen symptomer hos børn og unge, og den overses nemt ved rutinemæssig ekkokardiografi. For at sikre, at du eller dit barn har fået en passende vurdering med henblik på abnormiteter i aortaklappen, skal hjertelægen grundigt have visualiseret alle tre aortaklapflige og have set, at de fungerer uafhængigt af hinanden. Hvis aortaklappen ikke visualiseres tilfredsstillende ved ekkokardiografi, vil MR-scanning normalt give svaret (læs mere om MR-scanning af hjertet i det følgende).

Det er vigtigt at kende strukturen i aortaklappen hos individer med Turner syndrom, fordi der med tiden er en risiko for forringelse af den bikuspid aortaklaps funktion. Hvis tilstanden ikke opdages og behandles korrekt, kan det betyde uoprettelige skader på hjertet. Dette gælder både den fulde bikuspid aortaklap og den delvise eller funktionelle bikuspid aortaklap. Blodstrømmen gennem den uregelmæssige bikuspid aortaklap er ofte urolig og kan frembringe en rumlende lyd, der

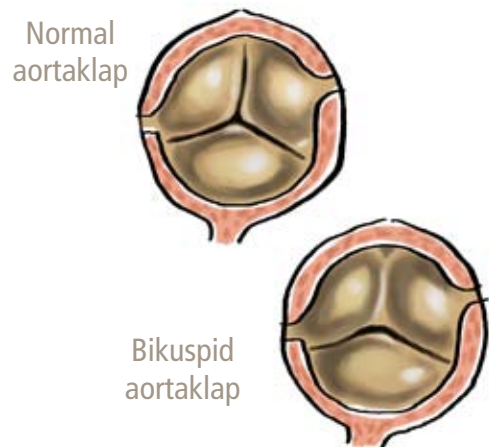
kan høres med stetoskop. Med tiden kan turbulensen skade klappen, så den bliver utæt og tillader blodet at sive tilbage til hjertet (aorta insufficiens eller utæt aortaklap). Hvis en betydelig mængde blod løber tilbage til hjertet i stedet for fremad i kroppens blodkredsløb, vil det resultere i belastning af hjertepumpen. Aldring eller bakteriel betændelse (endocarditis) kan medføre, at klappen bliver klæbende eller stiv, så den ikke længere kan åbne sig ordentligt og lade en tilstrækkelig mængde blod passere igennem for at forsyne kroppen med

Figur 2

Normal og bikuspid aortaklap. Det er også livsnødvendigt at kende status for aortaklappen hos piger og kvinder med Turner syndrom, fordi tilstedeværelsen af en bikuspid aortaklap er tæt knyttet til en abnorm aorta og til risiko for komplikationer i aorta som f.eks. aortaaneurisme eller dissektion. Se afsnittet "Aortaaneurisme eller dilatation" nedenfor.

Fra http://www.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/entities/aortic_stenosis_bicuspid.html.

Find yderligere information om problemer, der er relateret til bikuspid aortaklap med nogle fremragende illustrationer på adressen: http://www.teamt.us/Bicuspid_Aortic_Valve.htm



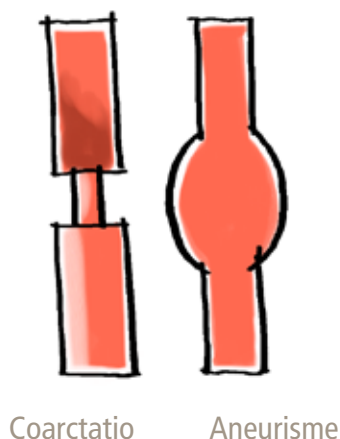
blod. Dette kaldes aortastenose og kan give symptomer som kortåndethed, brystmerter, hjertebanken eller besvimelsesanfald. Viden om tilstedeværelse af en abnorm aortaklapstruktur giver patienten mulighed for at blive fulgt af en hjertelæge, der er fortrolig med klapsygdomme, og med regelmæssig evaluering vurdering af ventrikelfunktion, og tidligt indgreb for at korrigere problemer, før der sker permanent skade. Den medicinske teknologi til behandling af klapdefekter udvikler sig hurtigt, og det er sandsynligt, at stadig flere tilfælde med tiden kan behandles uden brug af åben hjertekirurgi.

Coarctatio af aorta

Denne defekt involverer en forsnævring af aorta (coarctation), der hæmmer blodstrømmen fremad gennem denne forsnævring

Figur 3

Coarctatio og Aneurisme



(Figur 3a). En meget kraftig forsnævring er normalt tydelig tidligt i livet på grund af højt blodtryk i overkroppen og lavt blodtryk med dårlig blodcirkulation i underkroppen. Hvis det ikke korrigeres, vil den alvorlige hovedpulsåreforsnævring medføre forstørrelse af hjertet og med tiden hjertesvigt. Behandlingen består normalt af en kirurgisk fjernelse af den forsnævrede del og fornyet forbindelse af de normale aortasegmenter. Undertiden bruges et transplantat (et kunststofrør fremstillet af Dacron eller et lignende materiale) til at forbinde de to ender af aorta eller til at omgå coarctation (Figur 3).

Hvis en coarctation af aorta er meget alvorlig, skal den opereres allerede i spædbarnsalderen og derefter korrigeres en eller flere gange i takt med, at barnet vokser. I isolerede tilfælde, der ikke er associeret med Turner syndrom, er der blevet benyttet ballonudvidelse af den forsnævrede aortaregion, men denne behandling er ikke etableret for piger med Turner syndrom. En operationelt behandlet coarctation bør overvåges med undersøgelser som MR-angiografi med regelmæssige mellemrum, fordi udvidelser eller forsnævninger undertiden opstår i relation til den bortopererede coarctation. Desuden associeres coarctation ofte med andre abnormiteter såsom bikuspid aortaklap, som også skal overvåges løbende med kardiologi. (Figur 4).

Aortaaneurisme eller dilatation

Ent aneurisme er en ballonlignende udvidelse eller bule i en arterie (Figur 3b). Aneurismer kan være tilstede ved fødslen eller udvikle sig

senere i livet. Nogle lader til at dannes på grund af en indre svaghed i vægstrukturen i en arterie (såsom aorta) – dette er tilfældet ved Marfan syndrom. Dette syndrom kompliceres af aortadilatation eller med samtidige problemer med lidelser i muskler, knogler eller øjne. Denne sygdom forårsages af en mutation eller deletion af et eller flere gener, der er vigtige for arterievæggens normale struktur. Aorta ser normal ud ved fødslen, men efterhånden som barnet med Marfan syndrom bliver ældre, vil den ascenderende aorta i stigende grad eller udvides med det resultat at væggen bliver stadig tyndere og svagere. Specifik medicin,

b.l.a. beta-blokkere (f.eks. metoprolol) og de nyere angiotensin system blokkere (f.eks. losartan) kan ved Marfan syndrom hæmme eller endda standse en fremadskridende hovedpulsåreudvidelse. Men mange individer med Marfan syndrom vil være nød til at gennemgå operation for at korrigere aorta aneurismet for at og forhindre dissektion (rifter i aortavæggen) eller ruptur.

Aorta aneurismer opstår desuden hos mange patienter med en bikuspid aortaklap, og dette ser ud til at også at være gældende i Turner syndrom. Det er således vigtigt at kende status for aortaklappen. Hvis den er abnorm, skal den ascenderende aortas diameter vurderes grundigt. Rutinemæssig ekkokardiografi har ofte problemer med at fremstille brysthulens aorta i hele dens forløb, og det er ikke tilfredsstillende kun at vurdere diameteren af "aortaroden", der er den lavest lokaliserede del af aorta. Den region, der bliver dilateret hos patienter med bikuspid aortaklap, er den "ascenderende aorta" (Figur 1), der ligger adskillige centimeter højere i brysthulen og nemt kan vurderes med MR-scanning af hjertet. Børnehjertelæger er eksperter i at fortolke størrelsen af aorta i forhold til et barns kropsstørrelse. De fleste voksenhjertelæger overvejer ikke dette problem, men det er meget relevant hos meget små voksne, dvs. voksne kvinder med Turner syndrom, der er mindre end 152 cm høje. Aorta er proportional med kropsstørrelsen, og individer med lille statur har normalt små aortaer. Det "normale" interval for aortadiameter er hentet fra en undersøgelse af gennemsnitsmænd og -kvinder med en kombineret højde på ca. 170 cm.

Figur 4

En moderat coarctation (hvid pil) er påvist med MR-scanning af hjertet ved brug af gadolinium som kontraststof (MR-angiografi). Denne kvinde havde kraftigt forhøjet blodtryk i mange år, men coarctationen blev ikke påvist ved ekkokardiografi, og blodtrykket i hendes ben blev aldrig undersøgt, før hun blev vurderet med MR-scanning på National Institute of Child Health and Human Development.



Det, der af mange anses for at være en normal aortadiameter for gruppen af denne størrelse, kan faktisk repræsentere et aneurisme for nogen på omkring 140 cm. For at tage forskelle i kropsstørrelse hos voksne patienter med i betragtning har vi beregnet et aortastørrelsesindeks, der tager aortas diameter i cm (på et niveau for den lungearterien, der er bestemt ved MR-scanning af hjertet) og dividerer den med personens kropsoverfladeareal. I et af vore studier havde ingen af de raske kontrolkvinder en aortastørrelse over 2,4 cm/m², men det havde ca. 10% af voksegruppen med Turner syndrom, og flere af disse individer havde svære komplikationer med relation til hovedpulsåre bristning. Vi betragter således individer med et aortastørrelsesindeks på mere end 2,4 for at være i høj risiko for komplikationer og for at have behov for tæt overvågning, medicinsk behandling og muligvis kirurgiske indgreb, hvis diameteren øges yderligere. Individer med et aortastørrelsesindeks på mere end 2 cm/m² fortjener ligeledes tæt overvågning og muligvis medicinsk behandling med angiotensin system blokkere. (1)

Behandling af aortadilatation i Turner syndrom

Den bedste behandling af individer med aortadilatation eller aneurisme, altså hovedpulsåreudvidelse, i Turner syndrom er p.t. ukendt. Aktuelle lægemiddelforsøg fokuserer på hvorvidt medicinering med f.eks. metoprolol eller losartan kan være nyttig i denne tilstand, men resultaterne er ikke kendt endnu. Patienter med Marfan syndrom klarer sig ge-

nerelt godt med forebyggende kirurgi, der erstatter deres aorta aneurisme med et syntetisk transplantat for at forhindre dissektion eller ruptur. Dette er ikke prøvet med individer med Turner syndrom, fordi man ikke ved, hvilken grad af dilatation der skal give anledning til indgreb, eller hvorvidt transplantationen vil lykkes. Dette er det bedste råd, vi kan give i øjeblikket til patienter med Turner syndrom og klare aortaabnormiteter. For personer med:

- Bikuspid aortaklap med normal aortadiameter – følg den bikuspid aortas funktion og aortas diameter hvert eller hvert andet år hos hjertelægen. Voksne skal følges i en klinik for voksne med medfødt hjertesygdom, hvor personalet er eksperter i disse hjertedefekter, og hvor der også er fyldig patientundervisning og støtte til rådighed.
- Normal aortaklap med dilateret ascenderende aorta, dvs. et aortastørrelsesindeks på mere end 2 cm/m². Aggressiv kontrol af blodtryk med målet 110/70 mm Hg er nødvendig. Jeg foretrækker angiotensin receptor blokkere med tilføjelse af calcium kanal blokkere efter behov. Jeg anbefaler opfølgning hos en kardiolog hvert hele eller halve år for at vurdere aortadimensionens stabilitet. Hvis den er stabil over en periode på nogle år, kan hyppigheden justeres efter hjertelægens skøn.
- Bikuspid aortaklap og dilateret ascenderende aorta – denne situation har den højeste risiko for potentielle aortakompikationer. Anbefalingerne omfatter:

a) Patient- og familieundervisning i tegn og symptomer på aortadissektion (bryst- eller rygsmerter, følelse af at have et slagtilfælde, koldsved) med behov for øjeblikkelig behandling i et stort medicinsk center (aortadissektioner kan normalt afhjælpes kirurgisk, hvis de diagnosticeres inden for 24 timer efter deres opståen).

b) Bær en medaljon eller et armbånd med teksten "aorta aneurisme" – det kan hjælpe skadestuepersonalet, så de straks kan bestille den korrekte test (MR- eller CT-scanning af aorta) for at stille den rette diagnose.

c) Regelmæssig statusundersøgelse hvert eller hvert halve år (eller hyppigere ved behov) hos specialister i medfødt hjertesygdom.

d) Medicinsk behandling med angiotensin receptor blokkere for potentielt at beskytte aorta og bevare et blodtryk på omtrent 110/70 mm Hg.

Hvis den bikuspid aortaklaps funktion bliver forværret til et punkt, hvor kirurgisk indgreb forventes, skal en operation af aorta aneurismen samtidig overvejes.

MR-scanning af hjertet

MR-scanning af hjertet giver mange fordele i forhold til ekkokardiografi. For det første visualiserer den hele forløbet af aorta i brysthulen og alle de store blodkar. Ofte er det fuldstændig tydeligt, når man ser på hele aortabuen, at den ascenderende del er dila-

teret i forhold til resten af strukturen, og dette overblik kan opnås ikke med ekkokardiografi. For det andet kan umistænkte abnormiteter i aortabuen og den descenderende aorta detekteres (såsom coarctation, som vist i Figur 4). For det tredje har ca. 15% af piger og kvinder med Turner syndrom abnorme lungekar, der kan kræve kirurgisk indgreb, og disse opdages sjældent med ekkokardiografi. Sidst, men ikke mindst, kan aortaklappen ses klart i de fleste tilfælde, og klappen kan undersøges for tegn på abnorm blodstrømning. Ulemperne er, at det er både dyrere og langsommere at få fat i billederne. Men det er absolut essentielt at få en god MR-scanningsevaluering af hjertet for at få at vide, hvad man er oppe imod. Efterfølgende opfølgning af f.eks. bikuspid aortaklapfunktion eller aortas diameter kan sædvanligvis ledsages af et ekkokardiogram. Computertomografi af hjertet leverer en anatomisk løsning og tilsvarende detaljer, men den giver også en betydelig røntgenstrålingsmængde, så den er reserveret til nødstilfælde eller til patienter, der ikke kan tåle MR-scanning.

Forekomst af medfødt hjertesygdom

I undersøgelsespopulationen på National Institute of Child Health and Human Development i USA har 30% af de ca. 400 studiedeltagere en unormal aortaklap. Kun ca. halvdelen af dem med bikuspid aortaklap har også en dilateret ascenderende aorta. Af dem med en normal aortaklap har ca. 10% en dilateret aorta. Af hele gruppen har ca. 50% en vis hjertekredsløbsanomali, der får os til at mene,

at det hjertekarsystem er påvirket af manglen på gener ved Turner syndrom. For den anden halvdel vedkommende kan vi ikke finde tegn på sådanne abnormiteter, selv efter den mest omfattende scanning og undersøgelse. Vi følger hele gruppen over tid, så vi om 5–10 år vil have en bedre ide om, hvorvidt de ikke-påvirkede er fortsat med deres tilsyneladende normale kurs. Nogle af case-rapporterne om hovedpulsårebristning hos kvinder med Turner syndrom har nævnt, at man ikke vidste, at patienten havde medfødt hjertesygdom. Nogle forskere har således konkluderet, at der kan opstå aortadissektion hos individer, der ikke har medfødt hjertesygdom. Dette er ikke en korrekt konklusion, idet rutineevaluering for medfødt hjertesygdom i mange af de offentliggjorte historik-cases kun involverede fysisk undersøgelse, og nyere cases kun involverede ekkokardiografi udført på sygehus uden specialviden om medfødt hjertesygdom). Dette er efter vores erfaring oftest meget uinformativt og udelukker bestemt ikke tilstedeværelsen af signifikant kongenital hjertesygdom. Det er sandsynligt, at risikoen for alvorlige aortakomplicationer påvirker kvinder med et underliggende abnormt hovedpulsåre udseende. Alle syv nye, veldokumenterede tilfælde, som jeg har et omfattende kendskab til, havde klare forud eksisterende aortadefekter.

Aktivitetsbegrænsninger

Individer med Turner syndrom, der har medfødt hjertesygdom, rådes til at begrænse deres aktiviteter på samme måde som individer med Marfan syndrom. Hjertegavnlige øvelser er blandt andet "aerobe" aktiviteter, der får hjer-

tet til at pumpe hurtigere og virker på mange af kroppens muskler på en afbalanceret måde. Samtidig bør man med sunde øvelser undgå at overstresse skeletstrukturen for at forhindre skader og en accelereret udvikling af slidgigt og arthritis, der for tidligt sætter en stopper for de sunde øvelser. Således bør forældre opmuntre til fri leg med aktiviteter, der fremmer fysisk aktivitet, og med hobbyer der fremmer strukturerede og overvågede øvelser og holdsport, som i højere grad er for sjov end for konkurrencens skyld. Alle typer dans er gode øvelser og kan være gavnlige for de sociale evner og for selvtilliden. Svømning, friske gåture, lejrLiv, cykling, golf og tennis er også sikre og gavnlige sportsgrene.

Anstrengende aktiviteter, der giver højt tryk i brysthulen, bør undgås: vægtløftning, redskabsgymnastik, langrend, skydiving og visse krigslege. Hårdt belastende og kollisionsrisikofyldte sportsgrene samt intens konkurrencesport bør ligeledes frarådes.

Graviditet

Graviditet resulterer i et stærkt pres på hjerte og kredsløb, hvilket kan være farligt for kvinder med Turner syndrom. Forekomsten af aorta dilatation øges tydeligt under graviditet, og der er rapporteret om en række livsfarlige aorta dissektioner i de senere år. Efter min mening bør kvinder med Turner syndrom kompliceret af en kendt hjertekredsløbsdefekt ikke forsøge at blive gravid, fordi risikoen er for høj for en fatal eller ødelæggende komplikation, der kan gøre kvinden ude af stand til at være mor for sit barn. For de kvinder, der ikke har

nogen klare kongenitale defekter efter en omfattende evaluering, herunder MR-scanning af hjertet, er der stadig en forøget risiko for højt blodtryk, diabetes og svangerskabsforgiftning, hvilket indikerer, at graviditet kun forsøges efter omhyggelig overvejelse og drøftelse med familiens medlemmer.

Tak

Dette værk er støttet af det intramurale forskningsprogram NICHD, NIH.

Referencer

1. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2008;23(6):519–526

KAPITEL

12

Blodtryks- forhøjelse

KRISTIAN H. MORTENSEN

Læge

Medicinsk afdeling M
Århus Universitetshospital
Århus, Danmark



Det forhøjede blodtryk ved Turner syndrom

Et forhøjet blodtryk ses oftere ved Turner syndrom end blandt andre piger og kvinder. Omtrent en ud af tre unge piger og en ud af to voksne kvinder med Turner syndrom har en behandlingskrævende blodtryksforhøjelse (*hypertension*).

Grænser for blodtryksforhøjelse

Blodtryksforhøjelse er til stede ved isoleret forhøjelse af det høje blodtryk (*systolisk blodtryk*), det lave blodtryk (*diastolisk blodtryk*) eller ved høje værdier af begge disse blodtryk (Figur 1). Klassifikation med blodtryksforhøjelse vil ofte kræve gentagne målinger for at sikre rigtigheden af forhøjelsen, så risikoen for fejlagtig påbegyndelse af behandling elimineres.

Grænsen for forhøjet blodtryk er 140/90 mm Hg. Ved blodtryk højere end dette anbefales medicinsk behandling for at udgå skadevirkningerne af blodtryks sygdommen. Er hjertekredsløbssygdom (inklusive legemspulsåreudvidelse), diabetes eller nyresygdom, så anbefales iværksættelse af blodtryksænkende tiltag ved lavere blodtryksværdier. Risikofaktorer for hjertekredsløbssygdom såsom tobaksrygning, forhøjet kolesteroltal eller forekomst af hjertekarsygdom i familien gør også, at behandling kan anbefales ved værdier under 140/90 mm Hg.

Årsagen til blodtryksforhøjelse

Årsagen til det forhøjede blodtryk ved Turner syndrom er ukendt. Men blodtryks sygdommen anses som udløst af samme årsager, som udløser blodtryksforhøjelse generelt i befolkningen, hvor ingen specifik udløsende årsag (*essentielle eller primære hypertension*) er kendt. Ser man på alle, uanset tilstedeværelsen af Turner syndrom eller ej, så ses denne form blandt mere end ni ud af ti personer med blodtryksforhøjelse.

Den sjældnere form, hvor blodtryksforhøjelsen skyldes andre sygdomme (*sekundære hypertension*), er heller ikke almindelig ved Turner syndrom. Disse specifikke årsager kan være nyresygdomme, hormonelle forstyrrelser eller svulster. Dog kendes én muligt udløsende sygdom oftere ved Turner syndrom, da hovedpulsåreforsnævring (*coarctation*) øger risikoen for blodtryksforhøjelse uden at årsagen hertil er klarlagt.

Der mangler altså fortsat præcis viden om den udløsende mekanisme for blodtryksforhøjelse ved Turner syndrom. Selvom en udløsende årsag til blodtryks sygdommen indtil videre ikke er kendt ved Turner syndrom, så adskiller den sig fra lignende sygdom blandt andre piger og kvinder. Dette skyldes, at det forhøjede blodtryk ikke alene optræder hyppigere, men også i betydeligt yngre aldersgrupper end i den generelle befolkning. Yderligere er blodtryksforhøjelsen ved Turner syndrom oftere til stede i det lave blodtryk (*diastolisk hypertension*). Samtidig er evnen til at variere blodtrykket ved overgangen fra nat til dag er nedsat ved Turner syndrom. Dette kan skyldes en ændret

funktion af det autonome nervesystem, som regulerer ubevidste processer i kroppen såsom hjerterytme og fordøjelse. Forstyrrelse i dette nervesystems funktion antages ligeledes at forårsage en gennemsnitligt højere puls ved Turner syndrom. Både den højere puls og den nedsatte evne til spontant at reducere det natlige blodtryk kan være tegn på en forhøjet risiko for hjertekredsløbssygdom.

Typer af blodtryksforhøjelse

Der skelnes mellem to former for blodtryksforhøjelse:

- *Den benigne hypertension.* Den langt hyppigste form, også ved Turner syndrom, med en moderat forhøjelse af blodtrykket som oftest udvikles langsomt. Denne blodtrykssygdom medfører risiko for komplikationer over en tidshorisont på måneder til år. Blodtrykket bør sænkes til normalt niveau i løbet af uger for at undgå skadevirkninger. Oftest vil blodtryksforhøjelsen ikke kunne mærkes, men til tider vil der være uspecifikke symptomer som træthed eller svimmelhed. Ved langvarig ubehandlet blodtryksforhøjelse kan der dog opstå symptomer på grund af skadevirkningerne på hjerte og kredsløb.
- *Malign hypertension.* Den sjældnere form, som er mere fremskreden og viser sig som en svær forhøjelse af blodtrykket. Blodtrykkes bør sænkes under indlæggelse, da forhøjelsen på kort sigt kan medføre varige skader. En sådan alvorlig blodtrykssygdom kan vise sig som hovedpine, søv-

Figur 1

Generelt om blodtrykket.

Blodtrykket

Når venstre hjertehalvdel trækker sig sammen, pumpes iltet blod ud i kredsløbet. Dette danner et tryk, som driver blodet ud til kroppens væv. Trykket varierer gennem hjertecyklus. Trykket er højest lige efter hjertepumpen har pumpet blodet ud i kredsløbet (føles som pulsslaget) og lavest under hjertets fyldningsfase, hvor blodet strømmer ind i venstre hjertehalvdel fra lungekredsløbet.

Alle mennesker har et blodtryk, som defineres ud fra et højeste tryk (*systolisk blodtryk*) og et laveste tryk (*diastolisk blodtryk*). Det højeste tryk udgør toppen af trykudviklingen, når blodet drives ud i kroppen, mens det laveste tryk er det mindste tryk i forbindelse med hjertets fyldning. Blodtrykket skrives som det høje tryk over det lave og angives i mm Hg – for eksempel 120/80 mm Hg.

De væsentligste afgørende faktorer for blodtrykket er kraften, hvormed hjertemusklen trækker sig sammen, og den modstand som kredsløbet yder mod blodets transport gennem blodkarrene på vej fra hjertet og ud til organerne.

Måling af blodtrykket

Blodtrykket måles på overarmen efter anbringelse af en oppustelig blodtryksmanchet. Det er ikke ualmindeligt at finde forskel i blodtrykket på de to arme, men ved betydelig forskel bør muligheden for hovedpulsåreforsnævring (*coarctation*) udelukkes. På grund af den naturligt forekommende mindre forskel, så udføres den første blodtryksmåling på begge sider. Herefter udføres alle kontroller på armen, der til start havde den højeste måling.

Visse omstændigheder kan påvirke blodtrykket (stress, koffein, kropstilling, målemetode og lignende.) Derfor er det vigtigt at målingen udføres under de rigtige omstændigheder og i tvivlstilfælde flere gange. Korrekt blodtryksmåling kan være vanskelig, hvorfor det må anbefales at der med regelmæssige mellemrum udføres målinger af uddannet sundhedspersonale.

Der skelnes mellem forskellige former for blodtryksmålinger:

- **Blodtryksmåling**, hvor der i konsultationen udføre gentagne målinger af blodtrykket efter en kortere hvileperiode. Disse enkeltstående målinger kan pege på blodtrykskets niveau, men vil ikke altid kunne af- eller bekræfte en blodtryksforhøjelse. Der kan dog være tilfælde, hvor enkeltstående målinger afslører så betydelige forholdelser, at der umiddelbart bør foranlediges blodtryks-sænkende tiltag. Men oftest vil diagnostik af blodtryksforhøjelse med denne metode kræve gentagne forhøjede målinger ved forskellige lejligheder.
- **Hjemmeblodtryksmåling**, hvor man selv måler blodtrykket igennem døgnet's vågne timer. Denne målemetode anvendes udbredt til at undersøge forekomsten af en blodtryksforhøjelse. Metoden har dog den ulempe at den ikke er anvendt i forbindelse med fastsættelse af grænserne for blodtryksforhøjelser eller i den lægevidenskabelige forskning. Dette kan gøre det vanskelig at anvende i det kliniske arbejde. Ydermere måles alene blodtryk i dagtimerne og ikke om natten.
- **Døgnblodtryksmåling**, hvor et automatiseret apparat måler blodtrykket med faste intervaller gennem et helt døgn, såvel nat som dag, og under dagligdags gøremål. Denne metode anses for yderst pålidelig og optimal. Derfor anvendes den ofte til bekræftelse af en mistænkt blodtryksforhøjelse og til opfølgning på behandlings-tiltag.

nighed, forvirring, prikken i hænder eller fødder, næseblod, hovedpine eller svær åndenød.

Risiko ved blodtryksforhøjelse

Blodtrykket bør kontrolleres med regelmæssige mellemrum, da et normalt blodtryk over tid kan blive forhøjet. Konstatere en forhøjelse, så er det nødvendigt at fokusere på effektivt at nedbringe blodtrykket til normalt niveau, fordi et ubehandlet forhøjet blodtryk belaster kredsløb og hjerte. Og netop ved Turner syndrom er det vigtigt at hindre udvikling af hjertekredsløbssygdomme, i det disse ses oftere og i yngre aldersgrupper end ellers.

Blodtryksforhøjelsen spiller en rolle for den ved Turner syndrom forhøjede risiko for:

- Lempulsåreudvidelse med risiko for bristning
- Blodpropper eller blødninger i hjernen
- Blodpropper i hjertet
- Påvirket hjertepumpefunktion.

Samtidig øger forhøjelse af blodtrykket risikoen for:

- Nyresygdom
- Åreforkalkning i kredsløbet (vindueskigersyndrom)
- Øjensygdom.

Tidshorisonten for udvikling af disse følgesygdomme er oftest år. Det er dog vigtigt at sætte forebyggende ind, før blodtrykssygdommen medfører skader som følge af en årelang uheldig påvirkning af hjerte og kredsløb (Figur 2). Skaderne på øjne, nyrer, kar og hjerne er ofte

uoprettelige. Sen behandling kan begrænse den videre udvikling, men skadevirkningerne af en langvarig ubehandlet blodtryksforhøjelse forsvinder altså ikke og udgør derfor en blivende risiko for symptomgivende sygdom. Selvom selve blodtryksforhøjelsen hyppigt er uden symptomer, så kan skadevirkningerne være afgørende i forhold til livskvalitet og levetid. Derfor er det vigtigt at få målt blodtrykket regelmæssigt, så behandling kan begyndes, inden der tilstøder komplikationer.

Tiltag ved blodtryksforhøjelse

Visse faktorer øger risikoen for blodtryksforhøjelse. Disse inkluderer tendens til forhøjet blodtryk i familien, overvægt, tobaksrygning, alkoholmisbrug, kost rig på fedt og salt, underskud af motion, sukkersyge, nyresygdom og visse typer af medicin. Derfor kan man selv hjælpe med at bringe blodtrykket ned gennem:

- Rygestop
- Vægttab
- Motion
- Nedbringelse af alkoholoverforbrug
- Sund kost (fattig på salt og fedt).

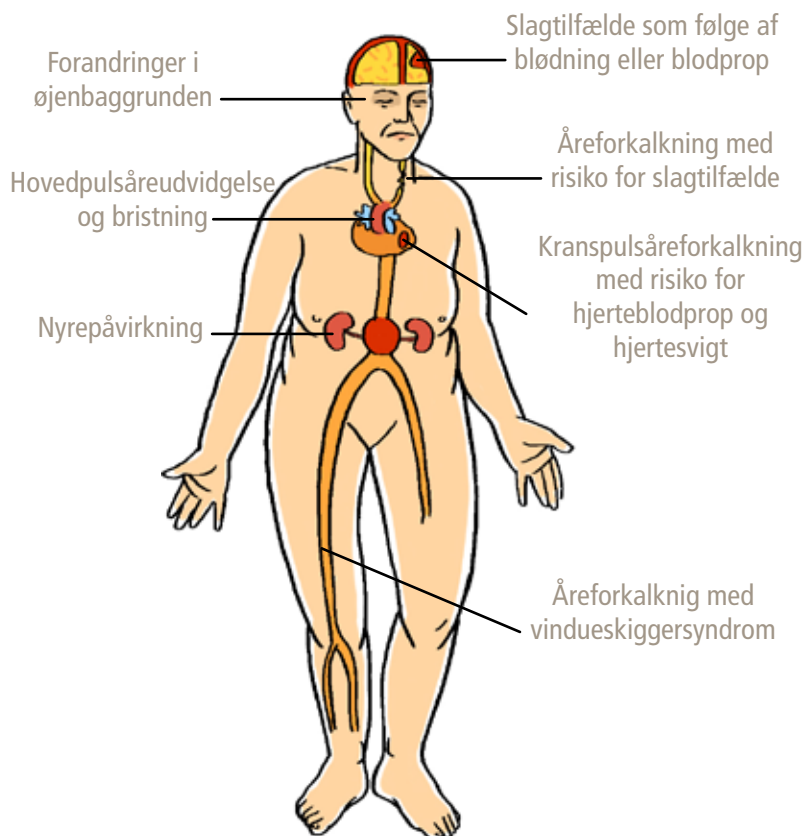
I de fleste tilfælde vil det dog være nødvendigt at supplere den personlige indsats med blodtryks-sænkende behandling. Der er forskellige grupper af blodtryks-sænkende medicin – disse inddeles i: 1) ACE-hæmmere og angiotension receptor blokkere, 2) beta-blokkere, 3) vand-drivende, 4) kalcium kanal blokkere, og: 5) øvrige mindre almindeligt anvendte. Overordnet har disse grupper en sammenlignelig effektivitet i forhold til at sænke blodtrykket, men

virkningsmekanismjerne er forskellige. Derfor er bivirkningerne forskellige, ligesom andre effekter end den direkte blodtrykssænkende effekt varierer, så den individuelle behandling vælges efter alder og mulig anden sygdom eller andet medicinindtag.

Det er ofte nødvendigt med mere end et præparat for at sænke blodtrykket tilstrækkeligt for at nedbringe risikoen for komplikationer til det forhøjede blodtryk. Blodtrykssygdom er

hyppigst et livsvarigt fænomen. Derfor tolkes et blodtryk behandlet til et optimalt niveau som et tegn på effektiv behandling frem for som et tegn til at sygdommen er ved at forsvinde. Hvor meget et forhøjet blodtryk bør sænkes er individuelt, som involverer en vurdering af eventuelle skadevirkninger af blodtrykket og andre faktorer som legemspulsåreudvidelse, hjertesygdom eller nyresygdom. Som sådan findes der ingen grænser for hvor meget blodtrykket skal sænkes, men for kraftig be-

Figur 2



handling vil hyppigst vise sig som svimmelhed og træthed, hvilket betyder at behandlingen kan gøre mindre intensiv gennem nedsættelse af dosis eller antallet af præparater. Generelt tilstræbes dog sænkning af blodtrykket til under grænsen for blodtryksforhøjelse og gerne yderligere.

Ved Turner syndrom er der ingen studier af den bedste blodtryks-sænkende behandling. Derfor er de fire typer behandlinger som sådan lige gode. Men nyere forskning har antydnet, at behandling med angiotension receptor blokkere mere effektivt nedbringer risikoen for at udvikle hovedpulsårebristning. Derfor anbefales denne behandling ofte ved Turner syndrom og særligt ved udvidelser af hovedpulsåren. Det er håbet, at der kommer ny viden om den bedst mulige behandling ved Turner syndrom i løbet af de næste år.

Blodtrykskontroller

Risikoen for at udvikle blodtryksforhøjelse nødvendiggør kontrol af blodtrykket, når Turner syndrom diagnosticeres og herefter med jævne mellemrum gennem hele livet. Derved forhindres skadevirkninger af den uopdagede og ubehandlede blodtryksforhøjelse.

Det er vigtigt at fastholde jævnlige kontroller, selvom blodtrykket er velbehandlet. Det kan stige over tid trods behandling. Udover kontrol af blodtrykket, så bør disse kontroller involvere en kontrol for eventuelle skader af blodtryksforhøjelsen (Figur 2). Disse planlægges i samarbejde med den behandlende læge og kan involvere blodprøver, elektrokardio-

gram, urinprøver, hjertescanninger, øjenundersøgelse eller andet. Samtidig vil der ved kontrollerne være fokus på andre risikofaktorer for hjertekarsygdom såsom kolesteroltal og rygning.

Supplerende læsning

Blood pressure and Turner syndrome. Nathwani NC et al. Clinical Endocrinology 2000. *(Undersøgelse af blodtrykket blandt piger og unge kvinder med Turner syndrom)*

Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. Landin-Wilhelmsen K et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001. *(Undersøgelse af blodtrykket blandt voksne med Turner syndrom)*

Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. Gravholt CH et al. Journal of Hypertension, 2006. *(Undersøgelse af blodtrykket og det autonome nervesystem hos voksne med Turner syndrom)*

Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. Bondy CA et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007.

(Retningslinjer for håndtering af de forskellige aspekter omkring sundhed og sygdom ved Turner syndrom)

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mancia G et al. Journal of Hypertension 2007.
(Retningslinjer for håndtering af blodtryksforhøjelse i befolkningen generelt)

KAPITEL

13

Sygdom i thyroidea ved Turner syndrom

KERSTIN LANDIN-WILHELMSEN

Læge, PhD, Professor
Section for Endocrinology,
Department of Internal Medicine
Sahlgrenska University Hospital
Göteborg, Sverige



Thyroides (skjoldbruskkirtlen)

Grundlæggende om thyroides

Thyroides sidder på forsiden af halsen (Figur 1), og kirtlen producerer hormoner, der regulerer kroppens stofskifte. Alle celler påvirkes af disse hormoner. Man kan betragte thyroides som en termostat til regulering af temperatur, tarmens bevægelighed og hjertets, nyrernes, leverens og nervernes funktion. Processer som betinges af thyroideshormonerne kaldes i daglig tale "metabolisme". Navnene på disse hormoner er thyroxin (T4) og triiodothyronin (T3). Thyroides er selv under påvirkning af det thyroidestimulerende hormon (TSH), der dannes i hypofysen. Hypofysen ligger i hjernen og producerer mange forskellige hormoner (Figur 2).

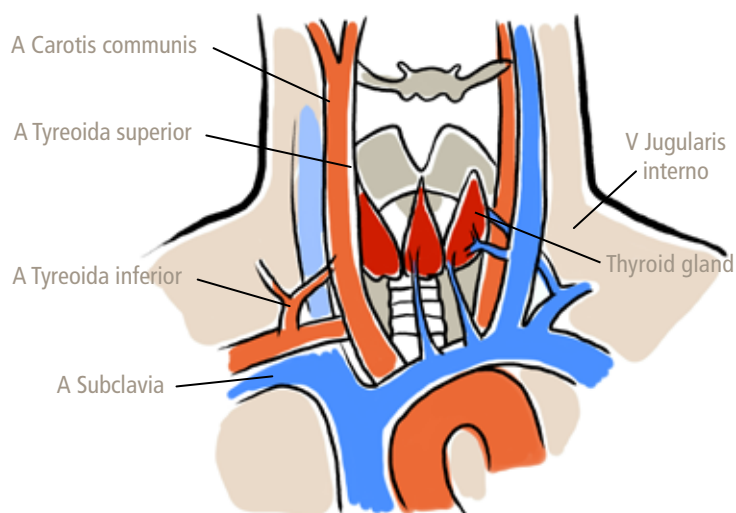
Regulering af thyroideshormonerne er baseret på et feedback-system, så når koncentrationen af T4 øges, vil TSH sænke den igen for at dæmme op for både produktionen og frigivelsen af mere T4 fra thyroides. Dette kaldes et negativt feedback-system, og på denne måde bliver de fleste af kroppens øvrige hormoner reguleret (Figur 3).

Når thyroides ikke producerer tilstrækkelig meget T4, vil TSH øge mængden med det formål at styre produktionen af T4. Hvis thyroides ikke kan producere tilstrækkeligt med T4, vil der efterhånden udvikle sig en primær hypothyroidisme. Den kaldes også myxødem eller hypothyroidisme eller "lavt stofskifte" (Figur 4). Omvendt, hvis T4 øges, vil TSH falde til næsten umærkelige niveauer, og stimuleringen af TSH fra hypofysen er helt forsvundet. Ofte bliver thyroides dog selvstyrende og begynder at producere stadig højere niveauer af T4 og T3. Dette kaldes hyperthyroidisme eller i daglig tale "højt stofskifte".

T4 og T3 transporteres af blodet bundet til proteiner virker når de bindes til receptorer i målcellerne i kroppen. Undertiden begynder

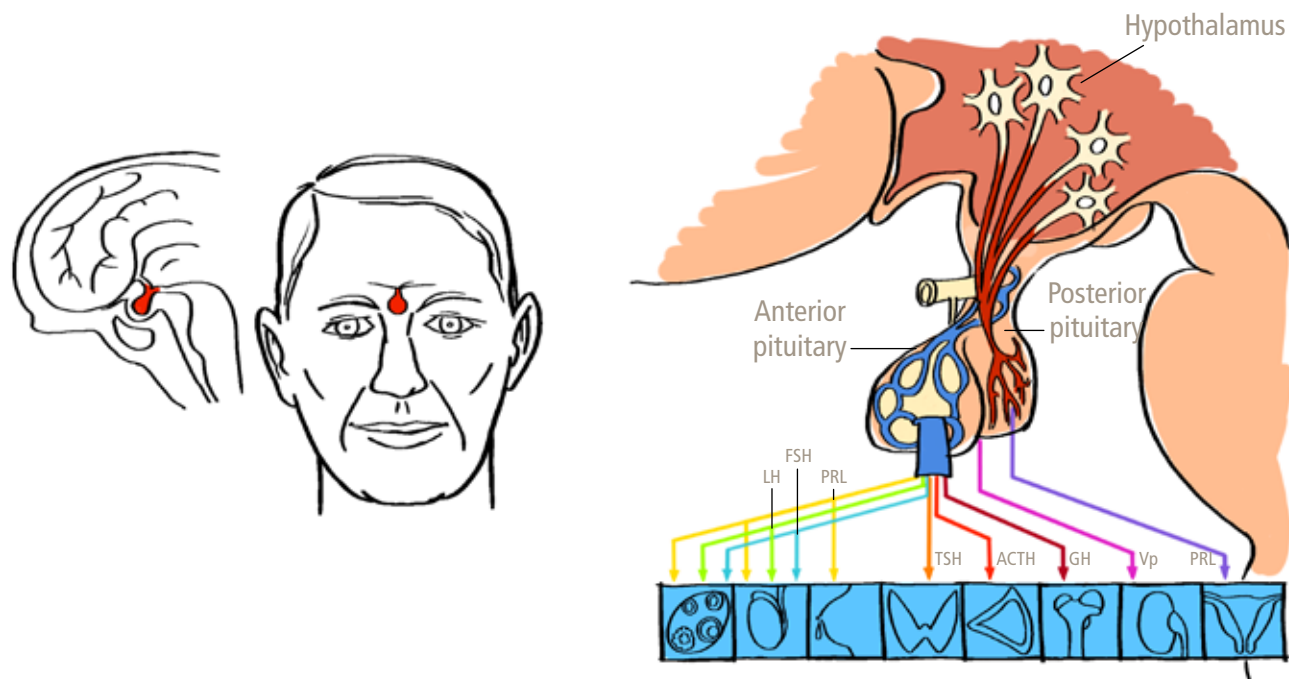
Figur 1

Lokalisering af thyroides (rød) under larynx (strubehovedet) på forsiden af halsen og omgivet af de store blodkar. Gengivet med venligt samtykke fra Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Thyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



Figur 2

Lokalisering af hypofysen og dens regulerende hormoner. Fra Acromegaly, Editor A Harris, Sandoz Pharma Ltd, Basle 1991.



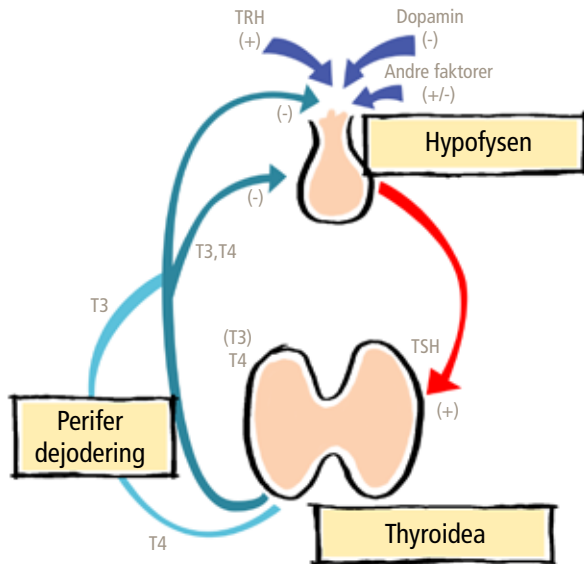
thyroidea at vokse, når TSH prøver at øge produktionen af T4-hormon (hypothyroidisme), eller hvis T4 øges på selvstyrende vis (hyperthyroidisme), og en struma (forstørret thyroidea) udvikler sig. Det er vigtigt at understrege, at der kan forekomme struma i forbindelse med begge typer (hypo- og hyperthyroidisme) såvel som med en fuldstændig normal funktion af thyroidea.

Primær hypothyroidisme/ myxødem / "lavt stofskifte"

Primær hypothyroidisme er den almindeligste sygdom i thyroidea hos den almene befolkning. Den rammer 2–5%, overvejende kvinder (i forhold til mænd 4:1) (1). Sygdommen er ofte arvelig og findes derfor hyppigt hos flere medlemmer af den samme familie (2). Sygdommen kan være arvelig, skyldes en alvorlig jodmangel, autoimmun sygdom, opstå efter kirurgisk fjernelse af kirteln, behandling med radioaktivt jod, ekstern stråling, medicin såsom lithium (der bruges mod depression) og amiodaron (der bruges mod hjertesygdomme)

Figur 3

Feedback-regulering af thyroideahormoner fra hypofysen til thyroidea. TSH: Thyroidstimulerende hormon, TRH: Thyroidfrigørende hormon.

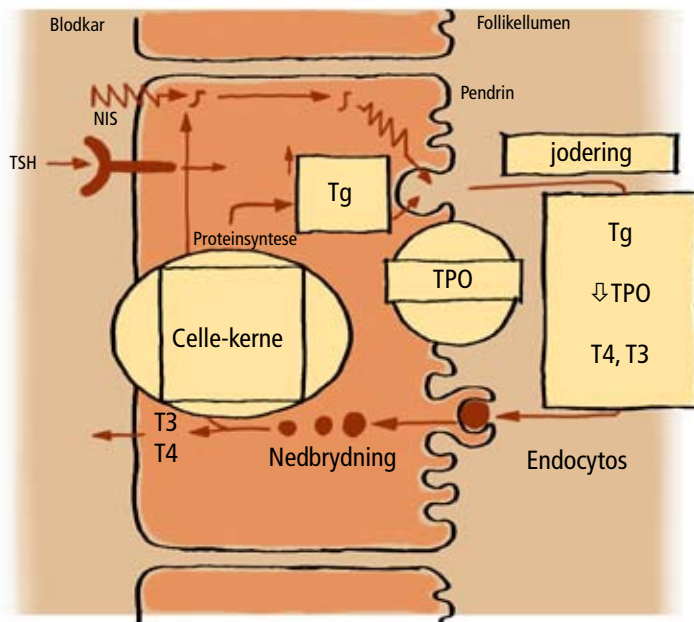

Figur 4

Hypothyroidisme hos en ung kvinde. Gengivet med venligt samtykke fra Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.

Fra publikationen: Ord, WM. Omhandlende myxødem, en betegnelse, der dækker en væsentlig tilstand inden for den "kretinoide" sygdom, der undertiden ses hos midaldrende kvinder. Medico-Chirurgical Trans 1878, 57-61.


Figur 5

Regulering af thyroideahormoner i thyroideacellen. Tg: Thyreoglobulin, TPO: Thyroidperoxidase.



såvel som andre sygdomme. Thyroid peroxidase (TPO) på celleoverfladen katalyserer produktionen af T4 og T3 (Figur 5). Jod er vigtig for produktion af T4 og T3, men for store doser jod kan også give problemer. Der er mere om dette senere.

Den mest almindelige form for hypothyroidisme er autoimmun thyreoiditis (hashimotos thyreoiditis). Tilstanden starter med en ofte stum betændelse af thyroidea, som patienten slet ikke registrerer. Når T4-cellerne er ødelagt, har der udviklet sig autoantistoffer mod TPO. Niveauet af TPO-antistoffer (reference <100 kU/l) bruges ved diagnose af hypothyroidisme og styrker indikationen for at starte erstatningsbehandling med thyroxin på et tidligt niveau med faldende fri T4 og let forøget TSH. Dette kaldes ofte subklinisk hypothyroidisme. Når niveauet af TPO-antistoffer er øget, er det som regel nødvendigt at tage thyroxin resten af livet.

Bæreprøteinerne for T4 og T3, thyroidebindende globuliner (TBG), kan påvirkes af andre sygdomme eller medikamenter. Lever- og nyresygdomme kan føre til øgede proteinniveauer og dermed til lave niveauer af thyroideahormoner. På denne måde fører antiepileptisk medicin til faldende T4-niveauer. Under graviditet vil TBG øges. Samme fænomen ses med kønshormonbehandling med østrogen (HRT) og antikonception. Erstatningsdoserne med thyroxin skal normalt øges under graviditet og HRT.

Hyperthyroidisme

En autonom stigning i thyroideas funktion på grund af et lokaliseret område kaldet toksisk adenom eller hyperfunktion af hele thyroidea fører til abnormt høje T4- og T3-koncentrationer. Dette kaldes hyperthyroidisme, thyrotoxicose eller Graves' sygdom. Sygdommen producerer ofte immunglobuliner, og der findes normalt antistoffer mod TSH-receptoren i blodkredsløbet, de såkaldte thyroide receptor antistoffer (TRAb) (hyperthyroidisme kan også forekomme efter en for høj thyroxin-erstatning og jodholdig medicin som f.eks. amiodarone (bruges mod forskellige hjertesygdomme)). Tilstanden subakut eller akut thyreoiditis kan forekomme efter fødsel, mens hypothyroidisme kan udvikle sig efter nogle måneder. TRAb- og TPO-antistoffer kan samtidig blive forøget. Hyperthyroidisme kan opstå hos både unge og ældre. Forekomsten er 1 % i hele befolkningen og mere almindelig hos kvinder (10 gange så mange kvinder som mænd).

Symptomer ved hypothyroidisme

Hypothyroidisme under fostertilstanden kan føre til kretinisme, der er en irreversibel mental og fysisk hæmning. Den skyldes mangel på jod eller thyroxin i fostertilstanden. Hos unge og voksne har hypothyroidisme ofte diffuse symptomer med en uforklarlig træthed, der måske får patienten til at gå til lægen (Figur 4). Sædvanligvis tiltager symptomerne jævnt over mange år, og derfor bliver hypothyroidisme først diagnosticeret, når thyroideahormonerne bliver checket ved rutinemæssige undersøgelser, og det sker ikke altid med henblik på at påvise denne diagnose. På en

måde vænner mange patienter sig til en tilstand med reduceret thyroidea funktion, måske fordi funktionen falder ganske langsomt. Nogle patienter oplever tør hud, tørt hår, forstoppelse, kuldefornemmelser, vægtstigning, manglende initiativ og dårligt humør, depression osv., alt i varierende grad. Symptomerne

forsvinder ved korrekt behandling (Figur 6). Ubehandlet hypothyroidisme kan føre til stigning i serum kolesterol, der falder igen, når thyroxinbehandlingen er passende. Der kan udvikle sig en hurtigere fremadskriden af hypothyroidisme efter en subakut thyroiditis, hovedsageligt efter en fødsel. Thyroiditis-pa-

Figur 6
Nogle eksempler på symptomer for hypo- og hyperthyroidisme. Rækkefølgen er uafhængig af frekvensen.

Hypothyroidisme	Hyperthyroidisme
Træthed	Øget aktivitet
Kuldefornemmelse	Varmeformemmelse
Vægtøgning	Vægttab
Forstoppelse	Diaré
Depression, dårligt humør, hukommelses- og koncentrationsbesvær	Irritation, aggression, koncentrationsbesvær
Muskelsvaghed	Muskelsvaghed, osteoporose
Bradycardi, lav pulsfrekvens	Tachycardi, hjertebanken
Tørt hår og tør hud	Hårtab, tynde negle
Hævelse omkring øjnene	Udstående øjne, røde og irriterede øjne
Struma	Struma
Øget serumkolesterol	Reduceret serumkolesterol
Faldende blodsukker	Stigende blodsukker

tienten kan have symptomer såsom hævet og smertefuld thyroidea, periodevis problemer med at synke samt nogle influenzalignende symptomer.

Symptomer på hyperthyroidisme

Diagnosen øget thyroideastofskifte er ofte nemmere at registrere. Patienten føler sig varm, kan have hjertebanken, tachycardi, vægttab, søvnproblemer og øget aktivitet generelt, hvilket kan føre til træthed. Der kan udvikle sig struma og øjensymptomer. Det er tegn på Graves' sygdom med opthalmopati som udstående, røde og irriterede øjne, (Figur 6).

Turner syndrom

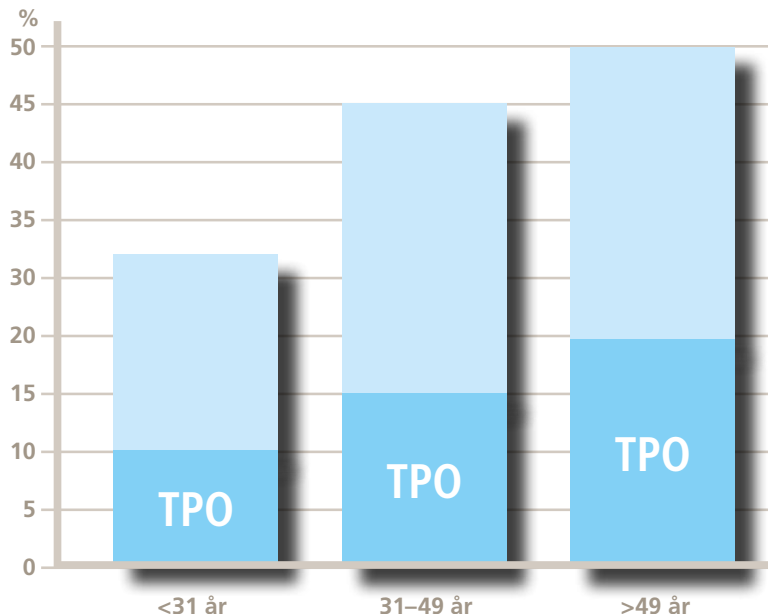
Sygdom i thyroidea (skjoldbruskkirtlen)

Hypothyroidisme af autoimmun oprindelse er den mest almindelige endokrine sygdom hos kvinder med Turner syndrom, når man ser bort fra utilstrækkelig ovariefunktion. Blandt alle kvinder med Turner syndrom har 20–50% sygdommen, og den forekommer også i barndommen (3–9). I en undersøgelse sås hypothyroidisme fra 7-årsalderen (8), og 50% var yngre end 18 år i en anden (5), mens

antallet af nye tilfælde af hypothyroidisme blev højere gennem hele voksenalderen hos kohorten af voksne patienter med Turner syndrom med en årlig stigning på 3% (9–10) (Figur 7). HRT har sandsynligvis ikke nogen indflydelse på udviklingen af hypothyroidisme, fordi små børn ikke fik østrogen (8), og HRT var stabil og uændret hos de voksne Turnerkvinder (10). Hypothyroidisme har normalt autoimmun oprindelse, og 40–50% af de hypothyreotiske kvinder med Turner syndrom har forøgede TPO-niveauer (4; 9–11) (Figur 7). Men som i alle andre persongrupper er det ikke alle piger og kvinder med Turner syndrom med fuldt udviklet hypothyroidisme der har udviklet forøget TPO antistoffer (8–10).

Figur 7

Forekomst af hypothyroidisme hos kvinder med Turner syndrom <31 år, 31–49 år og >49 år (n=171). Procentdelen af kvinder med Turner syndrom med forhøjet TPO (thyroidperoxidase-antistof titer (TPO) står i hver sin søjle (10).



En karyotype skal kontrolleres, og man bør have mistanke om Turner syndrom hos børn med hypothyroidisme, hvis de er små og har høreproblemer og/eller hjerteanomalier. Hos voksne skal Turner syndrom overvejes, hvis der udvikler sig hypothyroidisme hos kvinder med sekundær amenorrhoea eller præmatur ovariesvigt, og især hvis der er flere Turner syndrom stigmata (12–13).

Hypothyroidisme er også en af de mest almindelige hormonelle dysfunktioner hos kvinder i den almene befolkning. Den rammer 2–5 % af den voksne befolkning og indikerer et link med selve X-kromosomet (1). En positiv familiehistorik øger risikoen for hypothyroidisme hos kvinder (2). Wilson et al. fandt øget TPO hos både Turner syndrom patienter og deres mødre (11). Men der blev ikke fundet en positiv historik i en svensk undersøgelse af voksne med Turner syndrom (9).

Det har været antaget, at der er en tilfældig relation mellem afvigelse af X-kromosomet, især hos kvinder med isokromosom X, og risikoen for autoimmun hypothyroidisme (4; 7; 11; 14). Pigerne med 45,X/46,XX mosaik Turner syndrom afveg ikke fra kontrolpigerne (4). Andre forfattere fandt ikke nogen forskel mellem forekomsten af hypothyroidisme hos kvinder med Turner syndrom med henholdsvis 45,X- og 45,X/46,XX-mosaicisme, analyseret med henholdsvis konventionel kromosomanalyse og med Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), der er en mere avanceret metode til at undersøge kromosomer (5; 7; 9). Hverken væksthormon eller HRT påvirkede forekomsten af hypothyroidisme (4–5).

Der var øget TPO hos 30% af alle med Turner syndrom sammenlignet med 7% i den almene kvindelige befolkning (15) og 37% af alle med Turner syndrom med hypothyroidisme i én undersøgelse (9). Efter 5 års opfølgning udviklede endnu 15% hypothyroidisme, hvilket giver en årlig forekomst på 3%. I alt havde 45% hypothyroidisme i den gennemsnitlige alder på 38 år. Hos kvinder med Turner syndrom over 50 år havde 50% hypothyroidisme

Figur 8

Metaboliske og andre hormonelle afvigelser, der kan kobles til hypothyroidisme i Turner syndrom.

Hypothyroidisme koblet til andre afvigelser i Turner syndrom

Fedme

Abdominal fedt-fordeling

Svækket finmotorisk funktion

Mangel på

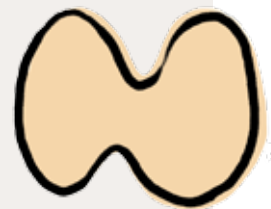
Vitamin B12

Cøliaki

Diabetes mellitus

Øget antal leverenzzymer

Øget antal blodlipider



(10) (Figur 7). Således vil næsten hver anden kvinde med Turner syndrom sandsynligvis udvikle hypothyroidisme, og de kvinder med øgede TPO-niveauer har den højeste risiko.

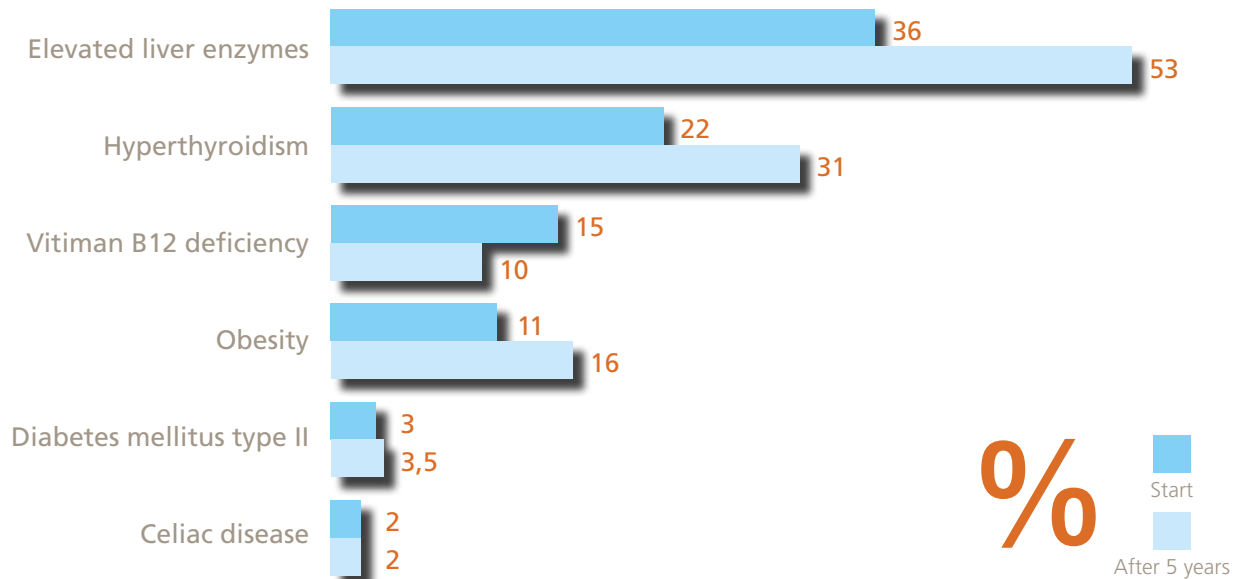
Hypothyroidisme og andre autoimmune og metaboliske sygdomme hos patienter med Turner syndrom

Autoimmune sygdomme er generelt mere almindeligt forekommende hos kvinder end hos mænd. Autoimmun hypothyroidisme bliver normalt koblet sammen med andre autoimmune tilstande som f.eks. vitamin B12-mangel på grund af pernicios anæmi, cøliaki (glutenal-

lergi), diabetes type I, primær binyremangel (kaldet Addisons sygdom, manglende evne til at producere cortisol) og skaldethed (hårtab, som kan være delvist eller fuldstændigt). Næsten alle disse tilstande har autoantistoffer for deres cellereceptorer eller enzymer. Nogle af de mest almindelige bindinger af hormonelle og metaboliske afvigelser ved Turner syndrom er vist i Figur 8. Den finmotoriske funktion var lavere hos kvinder med Turner syndrom med hypothyroidisme end hos kvinder uden (16). Diabetes mellitus i Turner syndrom er hovedsageligt type II, og muligvis kan hypothyroidisme føre til øget kropsvægt og derved give anledning til diabetes.

Figur 9

Forekomst i frekvensorden af forskellige hormonelle og metaboliske afvigelser hos kvinder med Turner syndrom i Sverige ved baseline og efter 5 års opfølgning.



I den svenske kohorte af voksne med Turner syndrom var der positiv korrelation mellem TSH og leverenzymmer, der igen var positivt og uafhængigt korreleret med serum kolesterol. Næsten halvdelen af den voksne svenske population med Turner syndrom udviklede for høje leverenzymmer såvel som hypothyroidisme under en opfølgning efter fem år (17) (Figur 9).

Pleje og behandling af hypothyroidisme i Turner syndrom

I det svenske akademi for Turner syndrom har vi udstukket nationale retningslinjer for pleje og behandling af børn og voksne med

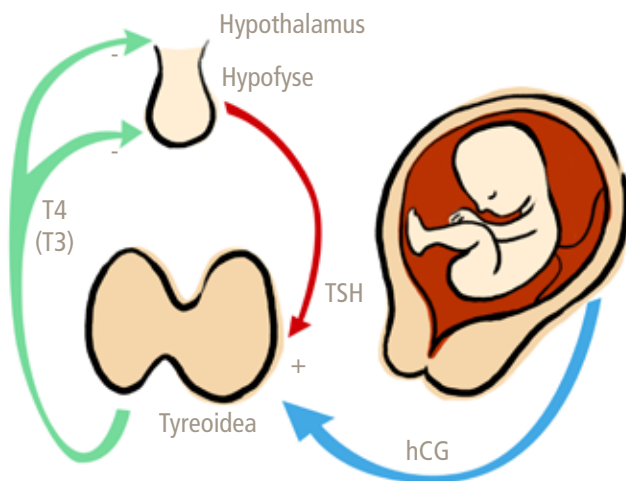
Turner syndrom siden 1993. Man følger en særlig plan med hensyn til de mest almindelige undersøgelser for Turner syndrom (Figur 10). Disse anbefalinger ligner de internationale retningslinjer, der blev besluttet af The Turner Syndrome Consensus Study Group ved Turner Consensus-mødet i 2006 (10; 18). Som vist i Figur 8 kontrolleres thyroideahormoner hvert år efter overgangen fra børneklubben. Mange af tilfældene med hypothyroidisme er subkliniske, med TSH 2–4 mU/l, men substitutionen sættes tidligt i gang for at undgå yderligere vægtforøgelse og forhåbentlig for at mindske risikoen for udvikling af faktorerne i det metaboliske syndrom (Figur 8). Det er ikke klart, om der udvikler sig forøgede leveren-

Figur 10
Retningslinjer for overgangen fra pædiatrisk behandling til voksenklinik og opfølgning af piger og kvinder med Turner syndrom hos Swedish Turner Academy på alle universitetshospitaler i Sverige.

Specialist ↗	År ⇌	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
 Gynækolog		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Audiogram		✓				✓					✓
 Blodtryk		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Echocardiogram		✓				✓					✓
 Thyroidfunktion		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Knoglemineral densitet		✓				✓					✓

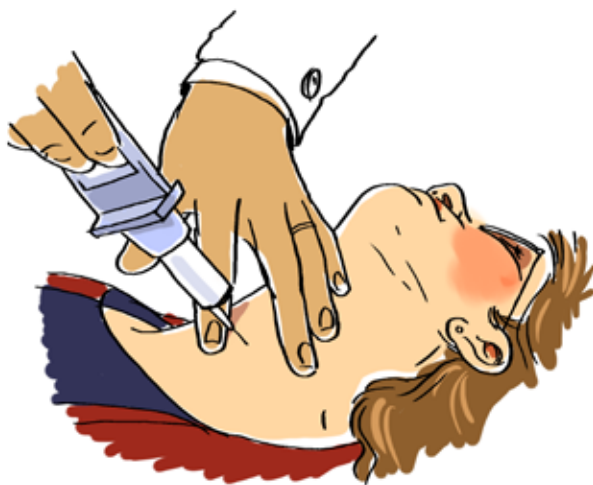
Figur 11

Fostrets kredsløb under graviditeten påvirker thyroidea via hCG (human chorion gonadotropin). Der er behov for mere thyroxin fra moderens blod. Gengivet med venligt samtykke fra Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



Figur 12

Biopsi af den forstørrede thyroidea, struma. Gengivet med venligt samtykke fra Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



zymer, hvis hypothyroidismen ikke behandles, men det kan ikke udelukkes, idet korrelationen mellem leverenzymmer og TSH var positiv (17). Desuden korrelerede forøgede leverenzymmer med serum kolesterol uafhængigt af andre faktorer. Pathogenesen kunne være en non-alkoholisk leversteatose, der også kaldes "fedtleverinfiltration".

HRT bruges i dag af >90% af kvinder med Turner syndrom fra pubertetens indtræden og fremefter. Østrogen og oral antikonception øger TBG og mængden af detekterbar fri T4. Dette kan forklare, hvorfor mange kvinder med Turner syndrom har forøget TSH, men temmelig ofte har bevaret normale frie T4-koncentrationer.

Behandling af hypothyroidisme i Turner syndrom

Doserne af thyroxin substitution svarer til de anbefalede hos forsøgspersoner, der ikke har Turner syndrom, med en startdosis på 25–50 µg dagligt og en forøgelse i løbet af det første år. Den endelige dosis er ofte 100–150 µg pr. dag. Nogle kvinder med Turner syndrom skal have doser op til 200 µg dagligt. TSH-koncentrationen skal være ca. 0,1–1 mU/l og de frie T4-niveauer omkring 20 pmol/l.

Hypothyroidisme og graviditet i Turner syndrom

Hypothyroidisme hos gravide kvinder med Turner syndrom skal behandles på samme måde som hos kvinder uden Turner syndrom. Thyroxindosis justeres, så TSH-niveauerne er

<2,5 mU/l. Det anbefales, at der tages blodprøver hver 6. til 8. uge i graviditeten. Da de fleste graviditeter med Turner syndrom er planlagte og gjort mulige med hjælp, bør thyroxin-substitution overvejes gavmildt i subkliniske tilfælde 6–12 måneder før graviditeten og igangsættes med det formål at undgå negativ påvirkning af fostret. En øgning med 25 µg thyroxin pr. dag før igangsætning af graviditeten anbefales hos kvinder med Turner syndrom med en allerede behandlet hypothyroidisme. Der er øget behov for thyroxin under fosterperioden (Figur 11) og især under første tredjedel af graviditeten, hvor alle fostrets organer bliver udviklet.

Hyperthyroidisme og struma i Turner syndrom

Hyperthyroidisme, hovedsageligt Graves' sygdom, er mindre almindeligt forekommende hos kvinder med Turner syndrom end hypothyroidisme: 2–3% vs. 1–2% hos den kvindelige population, uanset en positiv familiehistorik (2; 7–9). Struma som følge af Graves' eller hypothyroidisme er også ualmindelig (9). Men Radetti et al bemærkede struma hos 39% af de unge kvinder med Turner syndrom ved brug af ultralyd (5), mest på grund af hypothyroidisme. Behandling af Graves' sygdom bør følge de samme retningslinjer som befolkningen uden Turner syndrom med thyreostatiske medicin (medicin, der reducerer de forhøjede niveauer af T3 og T4), kirurgi eller radioaktiv jod og symptomatisk behandling med betablokkere. Radiojod er kontraindiceret ved graviditet og skal undgås, hvis en graviditet er under planlægning. Struma behandles med

kirurgi, hvis der er subjektive problemer, og hvis den ikke reduceres efter thyroxin-substitution hos hypothyroidea-patienter. I tilfælde af struma udføres en biopsi til cytogenetisk test (Figur 12).

Konklusion

Hypothyroidisme er almindelig hos kvinder med Turner syndrom, uafhængigt af karyotype. Næsten hver anden kvinde med Turner syndrom vil sandsynligvis udvikle hypothyroidisme, og de kvinder med øgede TPO-niveauer har den højeste risiko. Det anbefales, at man kontrollerer thyroideas funktion en gang om året hos kvinder med Turner syndrom.

Tak

Der rettes en varm tak for resultaterne fra den svenske sundheds- og socialstyrelse, den svenske hjerte-lungefond, det medicinske fakultet ved universitetet i Göteborg, sundhedsvæsenet i regionen Västra Götaland, lægesammenslutningen i Göteborg og det svenske arbejds- og socialforskningsinstitut.

Referencer

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
2. Strieder TG, Tijssen JGP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med* 2008;168:1657-1663.
3. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndrum-Nielsen K, von-Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment, and social life. *Acta Endocrinol* 1991;125:359-365.
4. Ivarsson S-A, Ericsson U-B, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, Moell C, Tuvemo T, Westphal O, Albertsson-Wikland K, Åman J. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63-65.
5. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, Cacciari E. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:909-912.
6. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-158.
7. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome - the association with karyotype. *Clin Endocrinol* 2001;55:223-226.
8. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;9:1061-1066.
9. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: Results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-2135.
10. Landin-Wilhelmsen K, El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L. How many eventually develop hypothyroidism? A 5-year follow-up of Turner syndrome. *International Congress Series* 1298, Elsevier Publishing 2006; 168-173.
11. Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thompson JA, McKillop JH, Connor JM. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1996;25:47-52.
12. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Ass Reprod Genet* 2004;21: 229-230.
13. 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;66:744-751.
14. de Kerdanet M, Lucas J, Lemee F, Lecornu M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994;41:673-676.
15. Betterle C, Callegari G, Presotto F, Zanette F, Pedini B, Rampazzo T, Slack RS, Girelli ME, Busnardo B. Thyroid antibodies: A good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:321-327.
16. El-Mansoury M, Barrenäs M-L, Bryman I, Hanson C, Landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;in press.
17. 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.
18. 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.

KAPITEL 14

Osteoporose og Turner syndrom

GERARD S. CONWAY
Læge, Consultant Endocrinologist
Department of Endocrinology
University College London Hospitals
London, England



Baggrund og definitioner

Knogler består af en kombination af calcium og mineraler sammen med en proteinmatrix, der hovedsageligt består af collagen. Osteoporose beskriver den situation, hvor mængden af både calcium og collagen i knoglen er reduceret, hvilket øger risikoen for fraktur.

To celletyper bidrager til knoglens styrke. Osteoblaster, der opbygger collagen-matrix, og enzymet basisk phosphatase, der styrer opbygning af calcium. Osteoclaster nedbryder gammelt knoglevæv, og denne nedbrydning af knogle giver mulighed for, at knoglen kan gendannes. Knoglens styrke over tid vil afhænge af balancen mellem opbygning af nyt knoglevæv og nedbrydning af gammel knogle. Skelettet når et højdepunkt i "knoglemasse" i alderen mellem 25 og 35 år. Da der mistes knoglevæv med alderen, vil mængden af calcium i en given mængde knogler falde. Mængden af calcium i en knogle måles som densiteten af knoglevæv ved hjælp af røntgen, kendt som DEXA- eller DXA-scanning.

Figur 1 viser en DEXA-scanning af knogledensitet for en kvinde med Turner syndrom med individuel måling af rygsøjlen og hoften stillet op imod et referenceinterval for kvinder uden Turner syndrom.

Knoglefrakturer i Turner syndrom

Hovedårsagen til, at osteoporose er så vigtig, er at den udgør en af de væsentligste risici for brud på knogler. Den anden store risikofaktor for knoglefraktur er tendensen til fald. Fald

kan forekomme hyppigere hos kvinder med lav muskelstyrke eller hos kvinder, der tager medicin som for eksempel beroligende midler eller piller, der sænker blodtrykket.

Fraktur af hoften kan være en voldsom akut hændelse hos en ældre person og kan resultere i behov for indoperation af en ny hofte. Fraktur af en hvirvel kan resultere i krum ryg, tab af højde og akutte smerter på grund af indeklemte nerver.

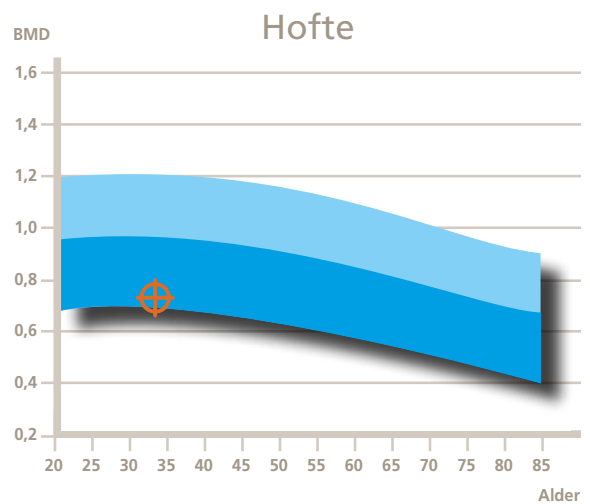
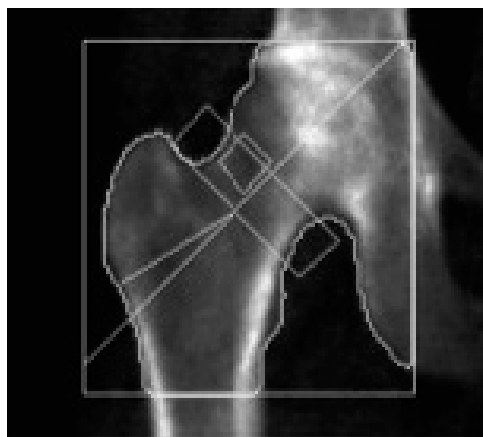
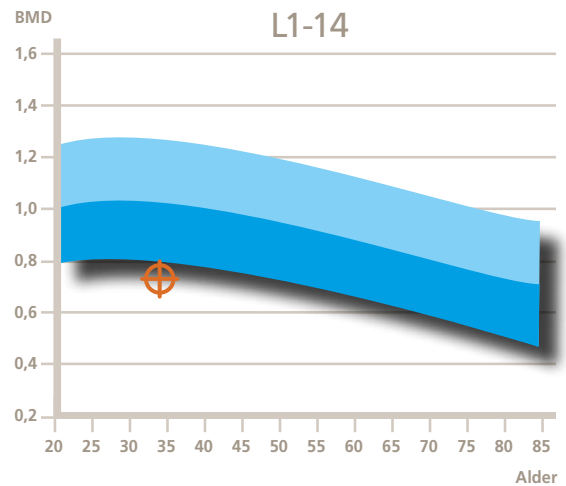
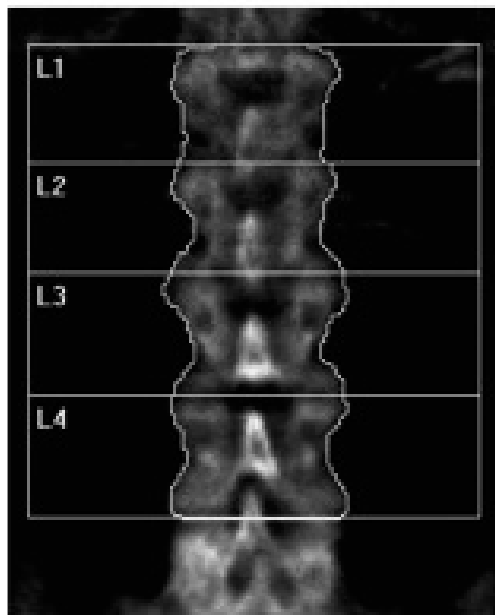
Kvinder med Turner syndrom har øget risiko for knoglefraktur (1), selv om visse undersøgelser har vist, at frakturfrekvensen ikke er stigende med passende østrogentilførsel (2). I gennemsnit er risikoen for, at en kvinde med Turner syndrom brækker en knogle ca. dobbelt så høj som forventet, og især håndleddet er udsat.

Måling af knogledensitet i Turner syndrom

WHO's definition på osteoporose er baseret på målinger af knoglers mineraldensitet. Knogledensitetsmålinger udføres normalt to eller tre steder, selv om det er muligt at måle densiteten i hele skelettet. Ryggen vælges som eksempel på trabekulær eller svampet knogletype. Hoften er et andet eksempel på cortical knogle med et udvendigt lag af tæt, kompakt knogle. Knogledensiteten måles også ofte i håndleddet, fordi det er et sted, der ofte rammes af fraktur ved fald, når personen strækker hånden frem.

Figur 1

Et eksempel på en scanning af en knogles mineraldensitet fra en kvinde med Turner syndrom. I højre side viser røntgenbilledet den computerbehandlede præsenteration af det område, hvor densiteten af calciumindholdet er estimeret. Til venstre viser diagrammerne målingerne i forhold til referenceområdet fordelt efter alder. Ryggens t-score var -2,7, og kroppens var -1,5.



En knogledensitetsmåling konverteres til en t-score, dvs. den grad hvormed en persons knogledensitet afviger fra den gennemsnitlige maksimale knoglemasse hos personer i 20'erne. En BMD t-score på mindre end -2,5 kvalificerer til diagnosen "osteoporose", mens en t-score mellem -1,0 og -2,5 er klassificeret som "osteopeni". En BMD t-score større end -1,0 anses for at være normal. Groft sagt har en kvinde med en t-score på -2,5 fire gange så stor risiko for at brække en knogle som en kvinde med en t-score på 0,0.

Mange undersøgelser har vist reduceret knogledensitet hos kvinder med Turner syndrom (3–4). Figur 2 viser et diagram over en knogledensitetsmåling hos en population af kvinder med Turner syndrom, der er tilknyttet en klinik for voksne i London. I lighed med andre undersøgelser viser dette diagram, at knogledensiteten for de fleste kvinder med Turner syndrom ligger i den nederste halvdel af normalområdet sammenlignet med en referencepopulation. Knogledensitetsmålinger er dog forvirrende, idet de har tendens til at blive lavere hos kvinder, der er små. Det skyldes, at BMD faktisk bygger på arealet af knoglerne i stedet for på rumfanget. Jo mindre personen er, desto mindre dyb er rygsøjlen end hos højere personer, når man måler den fra forsiden til bagsiden. Derfor tenderer små kvinder med små knogler til at have lavere BMD-målinger (5). Undersøgelser, der har gjort sig den ulejlighed at måle en korrekt volumenmæssig knogledensitet hos kvinder med Turner syndrom, melder om værdier, der er næsten identiske med værdier hos normale kvinder. Andre undersøgelser har bemærket,

at risikoen for fraktur også er til stede med normal knogledensitet i Turner syndrom (6). Ikke desto mindre er der sammenhæng mellem knogledensitet hos kvinder med Turner syndrom og risikoen for knoglefraktur (7).

Årsager til lav knogledensitet

Der er sandsynligvis flere faktorer, der bidrager til lav knogledensitet hos kvinder med Turner syndrom. Måske er det det manglende materiale på X-kromosomet, der får knoglen til at udvikle sig unormalt. Desuden kan piger med Turner syndrom være resistente over for den effekt af væksthormon, der skulle fremme den normale knoglestyrke i udviklingen. Behandling med væksthormon for at opnå øget højde kan også øge knogledensiteten hos piger med Turner syndrom (8). Nylige undersøgelser viser dog, at der kun er minimal effekt af væksthormon på knogledensiteten i voksenalderen (9–10).

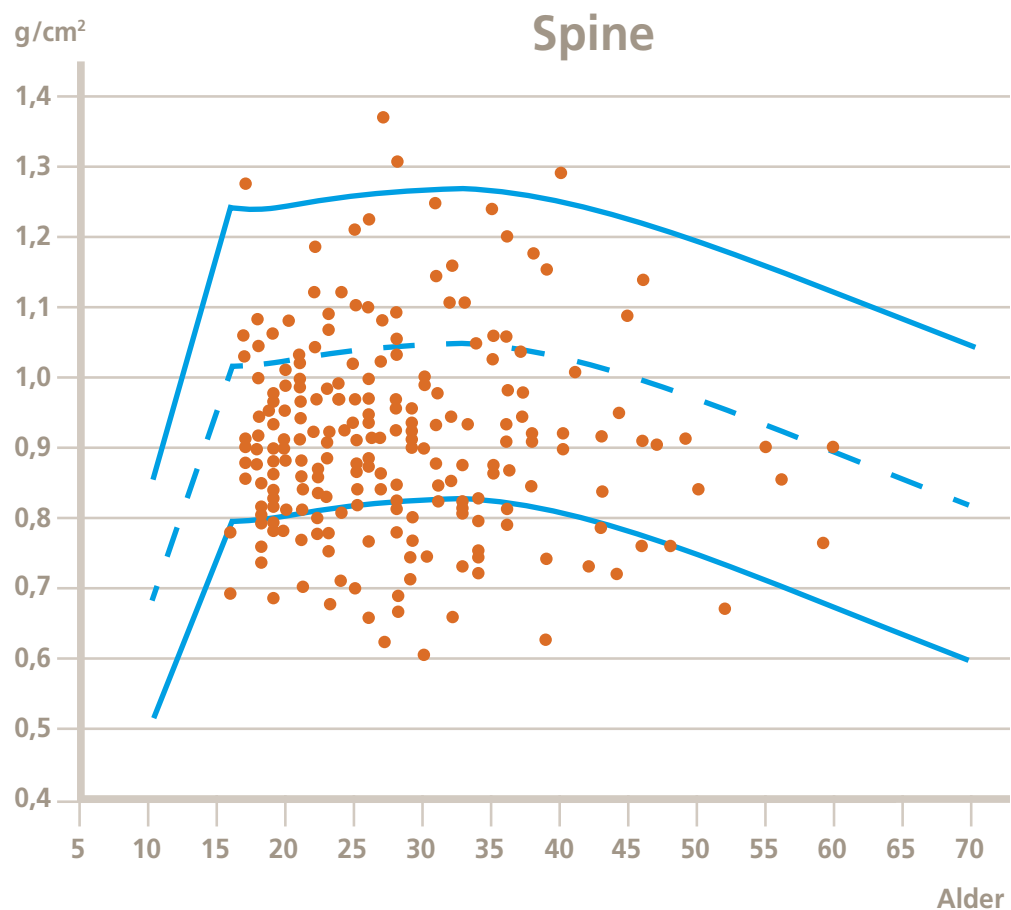
Den vigtigste faktor, der bidrager til lav knogledensitet hos kvinder med Turner syndrom, er manglen på østrogen (11–12). I den normale udvikling begynder ovarierne at danne østrogen fra omkring 10-årsalderen, og derefter begynder menstruationen omkring 13-årsalderen som et resultat af, at østrogenniveauerne stiger cyklisk hver måned. Hos størstedelen af piger med Turner syndrom danner ovarierne ikke østrogen, og der kommer ikke nogen spontan menstruation. Tilstanden kaldes "primær amenoré". Østrogen virker ved at nedsætte gendannelse af knogler ved at reducere levetiden for osteoclaster, der nedbryder gammelt knoglevæv, og måske ved at

øge aktiviteten for osteoblaster, der opbygger nyt knoglevæv, hvilket resulterer i en samlet forøgelse af knogledensiteten (13). Østro- gen virker ligeledes ved at lukke de lange knoglers endeplader i ungdomsalderen, så der bør bruges lave doser af dette hormon i barndommen for at undgå reduktion af den

endelige højde. Kvinder med Turner syndrom, der bliver ved med at tage østrogen hele li- vet og indtil 50-årsalderen, kan forvente at forebygge udvikling af osteoporose, så længe de har passende D-vitaminsniveauer og dyrker tilstrækkelig motion.

Figur 2

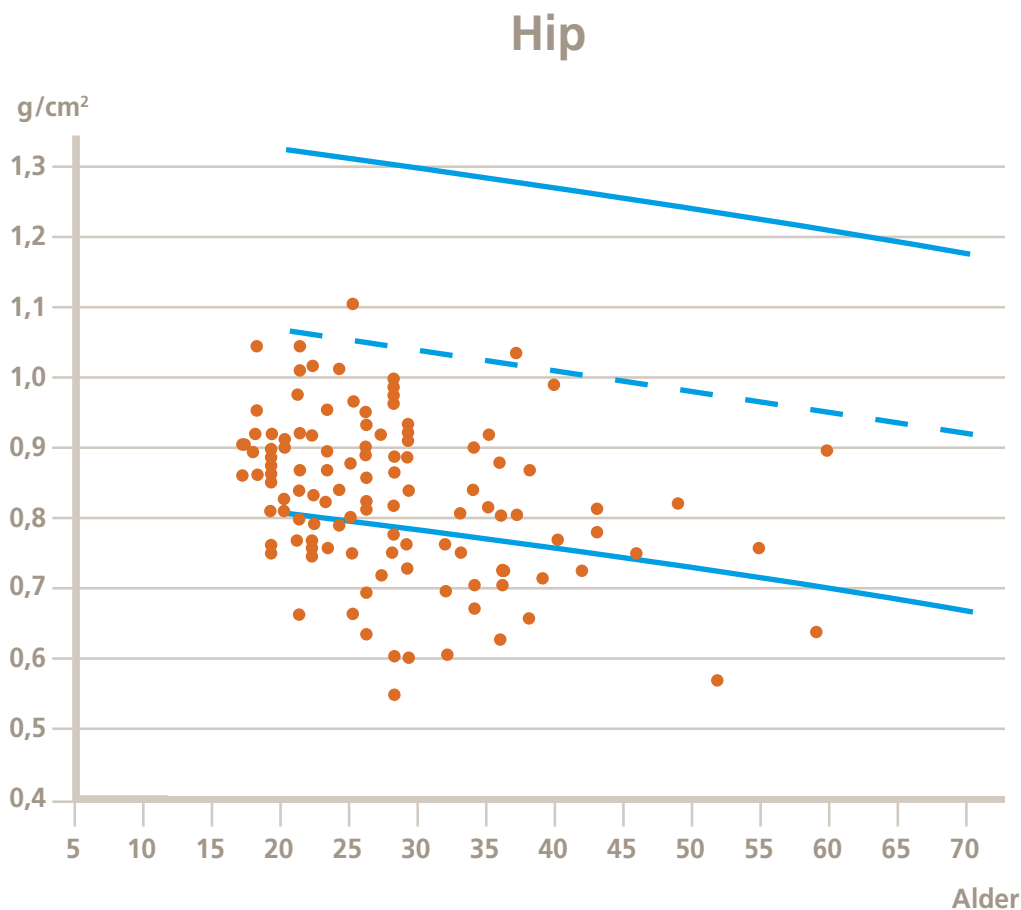
Rygsgøjle. Knogledensitetsmålinger (g/cm^2) hos en population af kvinder med Turner syndrom målt ved DEXA-scanning. Linjerne indikerer medianen og 95-percentilen for en referencepopulation af kvinder uden Turner syndrom.



D-vitamin er af flere grunde vigtig for sunde knoglers funktion. Vitaminet fremmer tarmens absorption af calcium og virker for en bedre forkalkning af knoglen. Det undertrykker desuden biskjoldbruskkirtelhormonet PTH der er ansvarligt for frigørelse af calcium fra knoglen. D-vitamin findes i fisk, æg og vitaminberiget mælk og dannes desuden i

huden, når den udsættes for sollys. Kvinder med Turner syndrom har ofte lave niveauer af D-vitaminkoncentration i blodet og kan have gavn af vitamintilskud (14).

Motion alene kan øge knogledensiteten, idet produktionen af osteoblaster stimuleres, så knogledannelsen bliver mere effektiv. Både



vægtbærende øvelser og modstandsøvelser har positiv effekt. Det rapporteres, at kvinder med Turner syndrom ofte motionerer mindre end gennemsnittet, selv om det klart er en nem måde, hvormed man kan reducere risikoen for fraktur, ikke alene ved at øge knogledensiteten, men også ved at øge muskelstyrken og dermed mindske risikoen for fald. Defekter i balanceevne og hørelse kan ligeledes bidrage til en tilbøjelighed til at falde (15–16).

Behandling af lav knogledensitet

I mangel på undersøgelser af effekten på medicin på osteoporose hos kvinder med Turner syndrom bruger man grundlaget for behandling af lav knogledensitet fra de eksisterende retningslinjer hos postmenopausale kvinder. For eksempel udgiver National Osteoporosis Foundation i USA og National Institute for Clinical Excellence retningslinjer for primær forebyggelse mod frakturer hos kvinder med lav knogledensitet samt retningslinjer for sekundær forebyggelse hos kvinder, der har lidt af en knoglefraktur. Sådanne informationskilder er vigtige, og kvinder med Turner syndrom har særlige risikofaktorer såsom livslang østrogenmangel og lav motionsdeltagelse, der kræver særlig opmærksomhed.

I alle aldersklasser er livsstilsforanstaltninger vigtige for at optimere knoglesundhed og for at medvirke til at forhindre osteoporose. Foranstaltningerne er blandt andet opretholdelse af gode motionsrutiner i sessioner à 30 minutter eller 3 timer pr. uge, især med vægtbærende øvelser. Kosten skal gennemgås for at

sikre, at den indeholder tilstrækkelig meget calcium. Personer, der har for lidt calcium i diæten, bør tage 1–1,5 g ekstra calcium pr. dag. For at kroppen kan absorbere denne mængde calcium, skal D-vitaminsniveauet opretholdes. Ekstra D-vitamin kan være nødvendig, hvis udsættelsen for sollys er begrænset om vinteren i tempererede områder. Den almindelige anbefaling er at supplere med 800 enheder D-vitamin om dagen, hvis niveauet for D3-vitamin i blodet er under 50 nmol/l.

Hos unge kvinder med Turner syndrom ligger fokus på knoglesundhed i at fremme den optimale knogleudvikling for at opnå en normal maksimal knoglemasse omkring 35-årsalderen. Opmærksomheden skal henledes på, at den unge kommer tidligt i puberteten, så pubertetsudviklingen ikke er forsinket. Østrogenstatningen skal fortsætte indtil omkring 50-årsalderen – tidspunktet for den naturlige menopause. Overensstemmelsen kan bedres med individualiseret behandling ved brug af hele rækken af østrogenpræparater. Hos kvinder med Turner syndrom, der er gået glip af flere års behandling med østrogen, kan det overvejes at forlænge brugen ud over de 50 år, da det er det samlede antal år med østrogen, der dikterer brystcancerrisikoen snarere end den maksimale alder for udsættelsen. I nogle tilfælde falder knogledensitetsmålingerne med alderen hurtigere end hos gennemsnittet på trods af, at personen indtager østrogen. Den gavnlige effekt af østrogen på knoglerne er dosisafhængig, så en øgning i dosis kan blive indiceret.

For kvinder, der ikke tåler østrogen, eller for hvem østrogen er kontraindiceret, er raloxifene eller tibolone mulige alternativer. De kvinder, hos hvem ovennævnte foranstaltninger ikke har forhindret knogletab, eller som er blevet udsat for en fraktur, kan eventuelt blive behandlet med bisphosphonater. Generelt er bisphosphonater reserveret til ældre aldersgrupper og bruges på samme måde, som hvis det var kvinder uden Turner syndrom. Alendronate, Residronate og Ibandronate er alle populære muligheder. Den plads mere usædvanlige behandlinger som f.eks. Strontium eller parathyroideahormon har er den samme ved osteoporose hos kvinder uden Turner syndrom.

Referencer

1. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 89-96.
2. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med*. 2003; 115: 259-64.
3. Höglér W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
4. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43: 741-6.
5. Nissen N, Gravholt CH, Abrahamsen B, Hauge EM, Jensen JE, Mosekilde L, Brixen K. Disproportional geometry of the proximal femur in patients with Turner syndrome: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 897-903.
6. Lage AZ, Brandão CA, Mendes JR, Huayllas MK, Liberman B, Mendonça BB, Costa EM, Verreschi IT, Lazaretti-Castro M. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *J Clin Densitom*. 2005; 8: 461-6.
7. Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttmann H, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67:60-4.
8. Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 643-7.
9. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, Asarfi A, van Rijn RR, Drop SL; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res*. 2001; 50:417-22.
10. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4302-5.
11. Aycan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, Vidinlisan S, Bas F, Bideci A, Demirel F, Darcan S, Buyukgebiz A, Yildiz M, Berberoglu M, Bundak R. The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:769-72.
12. Höglér W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
13. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12:971-7.
14. Mauras N, Vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study. *Metabolism*. 1997; 46:908-13.
15. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2798-808.
16. El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
17. Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:643-7.

KAPITEL

15

Diabetes

BRITTA HJERRILD
Læge, PhD
Medicinsk afdeling M
Århus Universitetshospital
Århus, Danmark



Diabetes (sukkersyge) er en kronisk sygdom som ses med stigende hyppighed i takt med at levestandarden stiger. Diabetes er ofte forårsaget af, at man spiser for meget og dyrker for lidt motion. På verdensplan har ca 7% af befolkningen diabetes, den højeste hyppighed findes i Nordamerika og Europa.

Ved diabetes er kroppens evne til at omsætte sukker (glukose) forringet. Insulin, som produceres i og udskilles fra betacellerne i bugspytkirtlen, er den primære faktor i reguleringen af blodsukkerniveauet. Et stigende glukoseniveau i blodet vil medføre en umiddelbar frigivelse af insulin som findes lagret i betacellerne (primært insulin respons), men også stimulere betacellerne til yderligere produktion og udskillelse af insulin (sekundært insulin respons). Evnen til at udskille insulin afhænger både af antallet af betaceller og af den enkelte celledes evne til at producere og udskille insulin. Denne evne er nedsat hos personer med øget risiko for at udvikle diabetes fx overvægtige personer, personer med nedsat glukose tolerans eller familiemedlemmer til patienter med diabetes (1). Andre hormoner og proteiner kan stimulere insulin produktionen, for eksempel frigiver mave-tarm slimhinden i forbindelse med et måltid proteiner der har denne effekt (2). Insulin binder sig efter frigivelsen til overfladen på især muskel-, lever- og fedtceller og stimulerer herved vævets optagelse af glukose, der så omdannes til energi, som kan forbruges eller lagres.

Diabetes opstår, hvis der udvikles et misforhold mellem evnen til at udskille insulin og insulinfølsomheden. Misforholdet kan opstå som følge af en nedsat insulinproduktion (type 1-diabetes) og ved en nedsat følsomhed for insulin i de organer, insulin binder sig til, primært muskler og lever (type 2-diabetes), eller som en kombination af de to. Mange faktorer har indflydelse på insulinfølsomheden (Figur 1).

Diagnosen diabetes kan stilles ud fra en blod-suktermålning taget om morgenen efter 8–12 timers faste. Er blodsukket forhøjet (over 6,1 mmol/l) ved to målinger på to forskellige dage, har den undersøgte diabetes. Er faste-blodsukkeret forhøjet, men ikke over 6,1 mmol/l, anbefales det at lave en glukosebelastning. Her undersøges kroppens evne til at omsætte sukker mere specifikt, idet en nøje afmålt mængde sukkervand drikkes (75 g). Hvis blodsukkeret 2 timer efter indtagelsen er moderat forhøjet, har den undersøgte ikke diabetes, men en nedsat glukosetolerans samt en øget risiko for senere at udvikle sukkersyge. Hvis blodsukkeret efter to timer er over 11,1 mmol/l (kapillærblod/fingerblod), stilles diagnosen diabetes.

Symptomerne på diabetes kan være sparsomme eller helt fraværende. Blodsukkeret kan især ved type 2-diabetes være moderat forhøjet, uden at det giver symptomer. Ved højt blodsukker er de typiske symptomer øget tørst, hyppige vandladninger og vægttab.

Som komplikation til diabetes ses blandt andet hjerte-karsygdom, nyreinsufficiens og nedsat syn. Dette er med til at nedsætte både livskvalitet og livslængde. Risikoen for disse komplikationer reduceres ved god regulering af blodsukkeret, hvorfor det er vigtigt, at diabetes diagnosticeres og behandles så tidligt som muligt.

Behandlingen af diabetes afhænger af blodsukkerniveauerne, og vil oftest være livslang. Er der tale om type 2-diabetes, kan den primære behandling være kostændringer, motion og vægttab. Er dette ikke tilstrækkeligt, suppleres med tabletbehandling eventuelt suppleret med insulinbehandling. Type 1-diabetes behandles altid med insulin. For alle patienter med diabetes er det vigtigt at blodtrykket samt fedtindholdet i blodet (kolesterol og triglycerider) kontrolleres og behandles, såfremt det er forhøjet. Endvidere er det vigtigt at holde øje med nyrefunktion og syn.

Turner syndrom og diabetes

Diabetes ses hyppigere hos kvinder med Turner syndrom end hos andre kvinder. Videnskabelige registreringer af sygelighed og dødelighed har vist, at kvinder med Turner syndrom får både type 1 og type 2-diabetes hyppigere end andre kvinder (3–4).

I videnskabelige undersøgelser er fastebloodsukkeret hos kvinder med Turner syndrom ikke højere end hos andre alderssvarende kvinder (5–6). Til gengæld har insulinniveauet i nogle undersøgelser vist sig at være højere (6), hvilket har været tolket som en nedsat insulinfølsomhed. Nedsat insulinfølsomhed betyder, at der skal en større frigivelse af insulin til, før blodsukkeret når det normale niveau efter et måltid.

Insulinfølsomheden er blevet undersøgt i nogle ældre studier og blev fundet lavere hos kvinder med Turner syndrom (6–7), men i en del af disse studier har kvinderne med Turner syndrom et højere body mass index (BMI)

Figur 1

Faktorer der nedsætter insulinfølsomheden

Arvelige forhold

Fedme

Højt blodsukker

Højt fedt indhold i blodet (kolesterol, triglycerid)

Fedtholdig kost

Manglende muskelarbejde/motion

Tobaksrygning

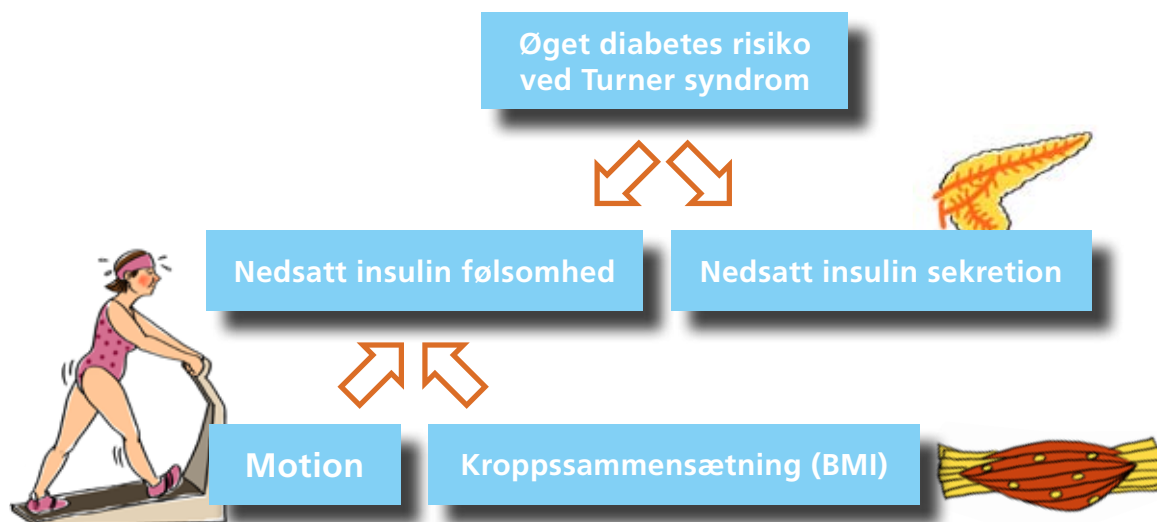
end kontrolkvinderne. Da insulinfølsomheden falder med stigende BMI, kan dette helt eller delvist forklare denne forskel.

I et studie, hvor de deltagende kvinder med Turner syndrom har BMI, der er sammenlignelige med kontrol kvindernes, finder man således ikke forskel i insulinfølsomheden (ikke publicerede data). Samme studie finder kun marginalt nedsat insulinudskillelse fra betacellerne i alderen 20–40 år. Flere undersøgelser har dog fundet, at glukoseniveauet efter en glukosebelastning er højere hos kvinder med Turner syndrom, og at omkring 50% af kvinderne har en nedsat glukosetolerance, hvilket er betydeligt flere end blandt kvinder i en kontrolgruppe (5; 8–9).

En nedsat glukosetolerance er også hyppigere til stede hos kvinder med Turner syndrom sammenlignet med en gruppe kvinder med østrogenmangel af andre årsager (9). Det er således ikke østrogenmanglen alene, der kan forklare forandringerne i sukkerstofskiftet. I den samme undersøgelse medførte østrogensubstitutionsbehandling både et lavere faste-glukose- og faste-insulinniveau samt medførte en forbedring i glukosekontrollen. Dette kan muligvis være fordi, behandlingen medfører en forbedring i kondittallet og en hensigtsmæssig ændring i kropssammensætningen med en øget muskelmasse (5), idet disse faktorer alle har en ønskværdig indflydelse på glukosekontrollen.

Figur 2

Faktorer med betydning for diabetes risiko



Det er i videnskabelige undersøgelser fundet, at kvinder med Turner syndrom har et højere BMI (10–11) og er mindre fysisk aktive end de kontrolkvinder, der deltager. Idet insulinfølsomheden er højere ved lavere BMI og hos individer, der er fysisk aktive, kan det af hensyn til den øgede risiko for diabetes tilrådes, at der er fokus på at piger og kvinder med Turner syndrom tilskyndes at være fysisk aktive og at undgå overvægt. Et BMI under 25 tilrådes. Dette er ikke alene hensigtsmæssigt i forhold til sukkersstofskiftet, men også i forhold til øget risiko for osteoporose og forhøjet blodtryk, hvor motion og normalvægt ligeledes har en forebyggende effekt.

Væksthormon har indflydelse på glukoseomsætningen og kan øge blodsukkeret, øge insulin-niveauet og sænke insulinfølsomheden. Det er derfor væsentligt at kontrollere faste-blodsukker-niveauet under væksthormonbehandling af piger med Turner syndrom. Væksthormonbehandlingen ændrer dog også kropssammensætningen med en reduktion i fedtmassen og en stigning i muskelmassen. Dette menes at være forklaringen på at insulinfølsomheden reduceres under de første måneders behandling (effekt af væksthormon), men at der efter 6–12 måneders behandling ses en stabilisering i insulinfølsomheden (effekt af ændringer i kropssammensætningen). Efter ophør af behandlingen med væksthormon, vender både glukose- og insulin-niveauer tilbage til udgangspunktet inden behandling.

Konkluderende synes der at være en nedsat evne til at håndtere en glukosebelastning hos kvinder med Turner syndrom. Baggrunden for

dette er ikke klarlagt, men på trods af at østrogen-substitutionsbehandling har en positiv effekt på glukoseomsætningen, synes hverken østrogen-mangel eller BMI alene at kunne forklare den nedsatte glukosetolerans.

De kriterier, der anvendes til at stille diagnosen diabetes hos kvinder med Turner syndrom, er de samme som er gældende for andre. Men på grund af den øgede risiko for diabetes anbefales det at kvinder med Turner syndrom bliver undersøgt forebyggende med et faste-blodsukker med 1–2 års mellemrum. Samtidigt bør kolesterol- samt triglycerid-niveau måles, idet en ændret glukose-omsætning kan påvirke fedtforbrændingen, og både diabetes samt forhøjet kolesterol/triglycerid er risikofaktorer i forhold til at udvikle hjertekarsygdom. Anbefalingerne vedrørende behandling af diabetes er ikke forskellige fra anbefalingerne for andre med diabetes og kan bestå af vægtreduktion, kostregulering, tabletbehandling og/eller insulinbehandling.

Referencer

1. Kahn SE, Carr DB, Faulenbach MV, Utzschneider KM. An examination of beta-cell function measures and their potential use for estimating beta-cell mass. *Diabetes Obes Metab* 2008 Nov;10 Suppl 4:63-76.
2. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008 Apr;61(4):401-9.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998 Feb;51(2):147-58.
4. 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 Sep 23.

5. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1062-70.
6. Stoppoloni G, Prisco F, Alfano C, Iafusco D, Marrazzo G, Paolisso G. Characteristics of insulin resistance in Turner syndrome. *Diabetes Metab* 1990 Jul;16(4):267-71.
7. Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin Resistance Is an Intrinsic Defect Independent of Fat Mass in Women with Turner's Syndrome. *Horm Res* 2006 Jan 10;65(2):69-75.
8. Gravholt CH, Nyholm B, Saltin B, Schmitz O, Christiansen JS. Muscle fiber composition and capillary density in Turner syndrome: evidence of increased muscle fiber size related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2001 Sep;24(9):1668-73.
9. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired Insulin Secretion in the Turner Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jul 1;89(7):3516-20.
10. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Oct;49(4):447-50.
11. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2570-7.

KAPITEL

16

Tarmsygdomme ved Turner syndrom

LAURA MAZZANTI

Læge, dr.med.

Rare Disease, Syndromology
and Auxology Unit,

Department of Paediatrics

S.Orsola-Malpighi Hospital

University of Bologna

Bologna, Italien



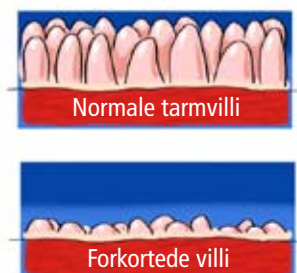
Piger og kvinder med Turner syndrom har høj risiko af autoimmunitet, og de har derfor øget risiko for med alderen at udvikle forskellige autoimmune tilstande: autoimmun thyreoiditis, cøliaki, pernicios anæmi med anti-parietale celleantistoffer, autoimmun hepatitis, primær galde-cirrhose, lichen planus, idiopatisk rheumatoid arthrit, erhvervet von Willebrand sygdom og tarmbetændelsessygdom. Nogle af disse tilstande kan opstå samtidig hos en person med Turner syndrom. Mange undersøgelser har rapporteret om øget forekomst af kroniske tarmsygdomme: cøliaki og tarmbetændelsessygdom som f.eks. colitis ulcerosa og Crohn's sygdom.

Cøliaki

Cøliaki er en glutensensitiv enteropati af autoimmun natur, der er karakteriseret ved villøs beskadigelse af tyndtarmens slimhinde, hvilket giver forstyrrelser i absorptionen af kostens næringsmidler (Figur 1a). Det er en tilstand, der varer hele livet.

Figur 1a

Tarmvilli på CD.



Årsag

Cøliaki er en multifaktoriel sygdom.

Miljø

Gluten er den udløsende miljømæssige komponent. Gliadin-delen af hvedegluten og lignende alkoholopløselige proteiner af byg og rug hos genetisk modtagelige forsøgspersoner forårsager skaden.

Genetik

En genetisk komponent er involveret i udvikling af sygdommen: det har været kendt, at nedarvede genetiske faktorer har indflydelse på sygdomsmodtageligheden. Der er identificeret abnormiteter i genomiske regioner, der indeholder gener med immunologisk funktion, i forbindelse med cøliaki.

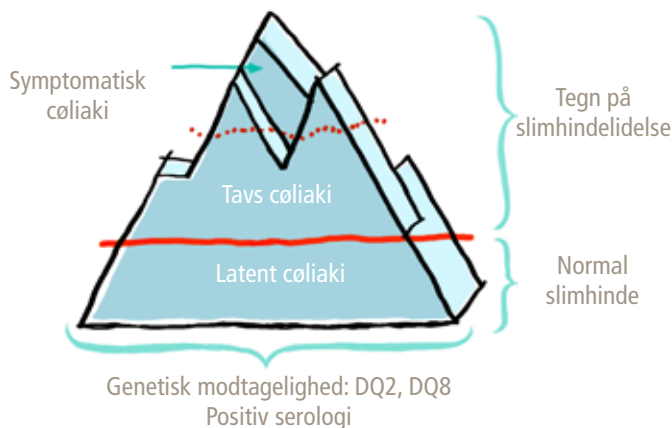
Hos patienter med cøliaki er der en abnorm T-cellereaktion over for gluten. Betændelsesreaktionen fører til strukturelle forandringer i tyndtarmen, herunder villøs atrofi, krypt hyperplasi og en stigning i antallet af intraepitheliale celler (Figur 1a). Hvis al gluten fjernes fra kosten, vil strukturen som oftest vende tilbage til normal i løbet af nogle måneder.

Incidens

Hos personer med Turner syndrom forekommer cøliaki betydeligt hyppigere end hos den normale population (4,2–6,4% ved Turner syndrom vs. 0,35–0,5% hos den generelle population). Cøliaki-screeningsundersøgelser, der tidligere blev foretaget blandt børn, be-

Figur 1b

Cøliaki-isbjerget.



kræftede den øgede frekvens også hos kvinder med Turner syndrom. Den høje frekvens blandt disse forsøgspersoner indikerer, at forbindelsen mellem cøliaki og Turner syndrom ikke kan være tilfældig.

Kliniske tegn

Cøliaki bliver hyppigt underkendt (Figur 1b). Cøliaki forekommer hos symptomatiske personer med gastrointestinale og non-gastrointestinale symptomer (klassisk og atypisk form) og hos nogle asymptomatiske personer med tilstande, der associeres med cøliaki: autoimmune sygdomme (insulinafhængig diabetes, thyreoiditis) og visse genetiske sygdomme (Downs syndrom, Turner syndrom, Williams syndrom).

Nogle undersøgelser har vist, at omkring 40% af personer med Turner syndrom og cøliaki viser typiske kliniske tegn på cøliaki, 30% vi-

ser atypiske tegn (anæmi, anorexi, forsinket vækst ifølge Turner syndrom-vækstkurver, hypertransaminasæmi), og resten har stumme former. Hos den generelle population observerer vi den modsatte situation. Faktisk har de fleste af individerne stumme former for cøliaki. Typiske tegn er for eksempel diaré, vægttab og træthed.

Lille statur kan være det primære tegn på monosymptomatisk cøliaki. Når en pige med Turner syndrom udviser en vækst, der er langsommere, end man skulle forvente efter Turner syndromkurverne, skal hun først evalueres for cøliaki. Ellers er der kun få forsøgspersoner med Turner syndrom og cøliaki, der har en højde, som er mindre end 3-percentilen for Turner-vækstdiagrammer.

Cøliaki kan også spille en rolle i den utilstrækkelige effekt af væksthormonbehandling. Faktisk har visse undersøgelser vist, at ikke-anerkendte autoimmune patologier kan forstyrre væksthormonbehandling og således mindske den endelige højde.

Diagnose

Screeningen for cøliaki foretages med bestemmelse af cøliaki-associerede antistoffer. Testning for immunglobulin A mod endomysium og transglutaminase i humant væv er yderst specifik og sensitiv over for sygdomsdetektion. Især er transglutaminase-bestemmelse en billig screeningsmetode som alternativ til endomysium-bestemmelse.

Forsøgspersoner med mangel på immunoglobulin A skal testes for immunoglobulin G-antistoffer mod transglutaminase og endomysium.

Cøliaki skal bekræftes ved at finde bestemte forandringer i tyndtarmens villi. Endoskopi af tyndtarmen med biopsi anbefales i positive tilfælde.

Intestinal biopsi

Et fleksibelt slangelignende instrument (endoskop) indsættes gennem munden og ned i halsen, forbi maven og ned i tyndtarmen for at hente små vævsprøver, der skal undersøges.

Behandling

I øjeblikket er den eneste behandling glutenfri kost (Figur 1c). Når en person med cøliaki spiser mad med gluten, reagerer immunsystemet med at ødelægge tyndtarmen.

Anti-transglutaminase og anti-endomisiale antistoffer kan bruges til at overvåge, at den glutenfri diæt overholdes. Antistofferne vil forsvinde med diæten.

Vigtigheden af en streng glutenfri diæt gennem hele livet skal omhyggeligt understreges for at reducere risikoen for yderligere komplikationer og for at forbedre livskvaliteten. Ny forskning indikerer, at serum-cøliaki-antistoffer kan spille en rolle i udvikling af dysfunktion af skjoldbruskkirtlen. Faktisk ser det ud til, at det for en forsøgsperson med cøliaki

er en prædisponerende faktor for autoimmun thyreoiditis, hvis personen indtager mad med gluten.

Figur 1c

Den glutenfri diæt.

Den glutenfri diæt

TILLADTE KERNER

Amarant

Kartoffel

Marantastivelse

Peruansk ris

Bønnemel

Ris

Boghvede

Soja

Majs

Sorghum

Majsgryn (grut)

Tapioca

Hirse

Abessinsk rapgræs

Nøddemel

Vilde ris



Det er afgørende, at nyligt diagnosticerede forsøgspersoner henvises til en diætist med ekspertise i cøliaki, og at de undervises i sygdommen og får at vide, at man med cøliaki er nødt til at holde sig til glutenfri diæt hele resten af livet. Næringsstofmangel i forbindelse med diæten skal identificeres og behandles. Vellykket behandling af cøliaki kræver langsigtet opfølgning af et alsidigt team bestående af blandt andet: forsøgspersonen, familien, lægen, diætisten og en individuel diætplan.

Anbefalinger

Som højrisikogruppe bør piger og kvinder med Turner syndrom screenes for cøliaki.

En screening baseret på antivævs-tranglutaminase autoantistoffer

- Screeningen for cøliaki kan foreslås straks efter diagnosen, og den periodiske screening bør begynde i 6-årsalderen og gentages for hver 2–5 år.
- Cøliaki-screening skal udføres ved lille statur eller en væksthastighed, der er lavere end forventet for Turner syndrom-diagrammer.
- Cøliaki-screening skal udføres, før væksthormonbehandling indledes: for at undgå dårlig reaktion på behandlingen og for at øge væksten og optimere knoglernes mineraldensitet.
- Alternativt kan der udføres HLA-vævs-typebestemmelse med hensyn til DQ2/DQ8-status, idet personer uden DQ2 eller DQ8 ikke behøver yderligere screening.

- Der bør ikke indledes nogen glutenfri diæt, før undersøgelserne for cøliaki er gennemført, fordi en sådan diæt kan virke forstyrrende på en korrekt diagnosticering.

I Italien foregår der i øjeblikket en undersøgelse med det formål på langt sigt at følge op på effekten af glutenfri diæt på den endelige højde hos forsøgspersoner med Turner syndrom og at bedre forståelsen af de immunologiske konsekvenser af associationen mellem cøliaki og Turner syndrom.

Tarmbetændelsessygdomme (Crohn's sygdom og colitis ulcerosa)

Tarmbetændelsessygdom er en tilstand, der er karakteriseret ved kronisk betændelse af mave-tarmkanalen og ved en dysreguleret slimhindeimmun reaktion. Der anerkendes to tydelige former for tarmbetændelsessygdom: Crohn's sygdom og colitis ulcerosa. I nyligt udførte undersøgelser er der fundet en øget hyppighed ved Turner syndrom hos både voksne og børn.

Figur 1d

Kliniske symptomer i forskellige former af glutensensitiv enteropati

KLASSISK FORM

Mavesmerter
Lav vægt
Meteorisme
Anæmi

ATYPISK FORM

Mangel på vækst,
forsinket pubertet
Anæmi
Engelsk syge,
osteoporose
Tandemaljedysplasi
Tilbagevendende
mavesmerter
Slagtilfælde
Øget antal
leverenzym

DEN TAVSE FORM

Kun et eller to
symptomer peger
på glutensensitiv
enteropati

Figur 2

Colitis ulcerosa.



Rectocolitis



Pancolitis

Forekomst

Forekomsten af tarmbetændelsessygdom er stigende. Crohn's sygdom og colitis ulcerosa er mest fremherskende i Nordamerika, i Nordvesteuropa, især Skandinavien, og i Storbritannien. Lande i Sydeuropa, Sydafrika og Australien har færre tilfælde. Højeste forekomst af Crohn's sygdom ses i den sene ungdom eller unge voksenalder. Den næsthøjeste forekomst ses omkring 60-årsalderen.

Forekomst i Turner syndrom

Turner syndrom har en højere forekomst af tarmbetændelsessygdom. Gravholt et al. har beregnet en dobbelt stigning i risikoen for at udvikle Crohn's sygdom og colitis ulcerosa. Andre undersøgelser har påvist en endnu større risiko, der er estimeret til ca. 2,6–3% . I Turner syndrom er Crohn's sygdom mindst dobbelt så almindelig som colitis ulcerosa. Den højeste risiko findes hos forsøgspersoner med strukturelle abnormiteter af X-kromosomer, der udgør 52% af de rapporterede tilfælde af tarmbetændelsessygdom i Turner syndrom.

Årsag

Den nøjagtige grund er ukendt, og mekanismerne for betændelsen forekommer at være meget komplicerede. Genetiske faktorer ser ud til at spille en betydelig rolle i bestemmelse af modtageligheden over for tarmbetændelsessygdomme. Crohn's sygdom og colitis ulcerosa har forskellige årsager og specifikke mekanismer af vævsskader, men

de har visse fælles faktorer, der især hidrører fra en interaktion mellem en iboende genetisk prædisposition og miljømæssige faktorer.

Alder ved start

Gastrointestinale symptomer udvikles ofte i en ung alder mellem 9 og 40 år og med en gennemsnitsalder på 16 år.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en kronisk betændelsestilstand, der primært involverer tyktarmen. Tyndtarmen berøres aldrig (Figur 2).

Colitis ulcerosa forekommer primært i den sene ungdom eller tidlige voksenalder, selv om den kan diagnosticeres i en hvilken som helst alder. Aldersfordelingen ved colitis ulcerosas opståen har to toppe, der ligger i tyverne og trediverne og så igen i halvtredserne og tresserne.

Kliniske symptomer

Symptomer på colitis ulcerosa er afhængige af sygdommens omfang og styrke.

Gastrointestinale tegn

Oftest forekommer colitis ulcerosa med snigende diaré, men sædvanligvis uden de systemiske tegn med feber, vægttab eller hy-

poalbuminæmi. Til gengæld er alvorlig colitis karakteriseret ved fem eller flere blodige afføringer pr. dag, signifikant anæmi, hypoalbuminæmi, feber, tachycardia og vægttab. Der rapporteres ofte om natlig afføring.

Tarmkomplikationer

Komplikationer såsom toksisk megacolon, perforation af colon og massiv blødning kan når som helst opstå med en alvorlig forværring til følge, mens forsnævring og tyktarmscancer typisk forekommer i billedet af en langvarig sygdom (Figur 3).

Komplikationer uden for tarmen

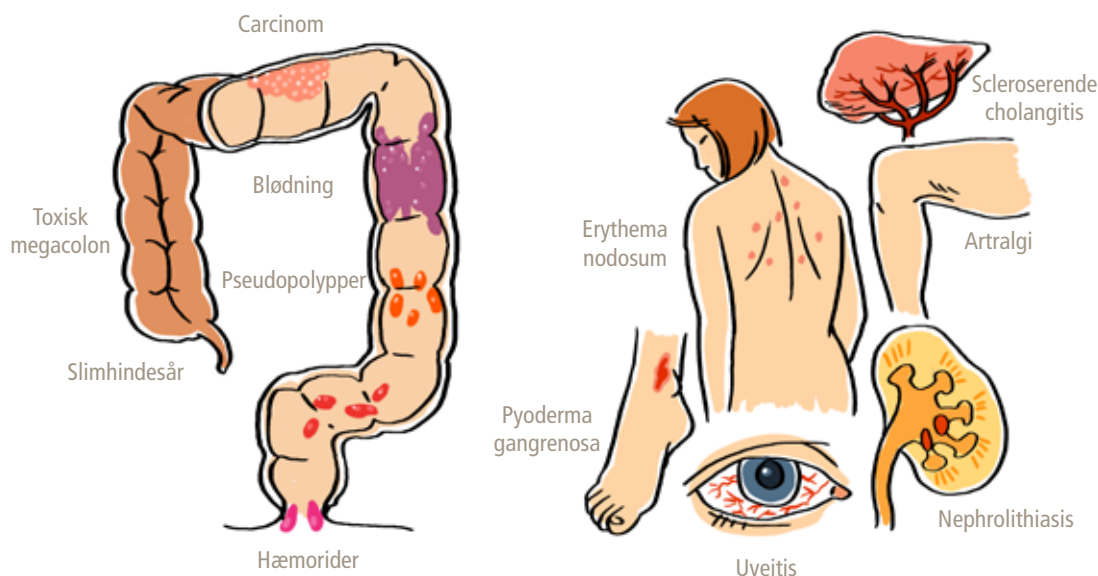
Tegn uden for tarmen kan forekomme og inddrage huden (5–20%), leddene (2–20%), øjet (1–3%), leveren (5–50%) og nyrerne (1–10%). De kan ledsage præsentationen i ca. 10% af tilfældene og en gang imellem gå forud for tarmsymptomerne (Figur 3).

Diagnose

Der findes ikke nogen gylden standard for diagnosen colitis ulcerosa. Diagnosen skal stilles ved en kombination af medicinsk historie, klinisk undersøgelse og typiske endoskopiske og histologiske resultater. En ineffektiv årsag skal udelukkes.

Figur 3

Tarmrelaterede komplikationer og komplikationer uden for tarmen ved colitis ulcerosa.



Endoskopisk inspektion af colon og ileum, udført i forbindelse med slimhindebiopsier, giver den mest følsomme og specifikke evaluering af tarmbetændelse.

Behandling

Målet med medicinsk behandling af colitis ulcerosa hos børn er en bedring af symptomer, forebyggelse af tilbagefald, undgåelse af komplikationer og indsats for en optimal livskvalitet.

Udbredelse af colitis ulcerosa påvirker patientens behandling. Valget af behandling afhænger af graden af betændelse, lokalisering af betændelsen i tyktarmen og sygdomsmønsteret (tilbagefaldshyppighed, reaktion på tidligere medicinering, bivirkningsprofil for medicin, tegn uden for tarmsystemet). Alvorlig aktiv colitis skal behandles på hospital.

Crohn's sygdom forekommer hyppigst i den sene ungdom eller den tidlige voksenalder. I fremstillingen varierer symptomerne efter stedet og sværhedsgraden.

Kliniske symptomer

Tarmrelaterede tegn – symptomerne er heterogene, men den klassiske præsentation omfatter almindeligvis diaré i mere end seks uger, ringe appetit, mavesmerter (mest hos børn) og/eller vægttab (alle aldersgrupper). Disse symptomer bør vække mistanken, især hvis patienten er ung. Kronisk diaré er det mest almindelige tegn. Blod og/eller slim i afføringen forekommer hos 40–50% af forsøgspersonerne med Crohn's sygdom. Crohn's sygdom kan vise sig med lille statur og forsinket kønsmodning.

Systemiske tegn

De omfatter blandt andet utilpashed, anorexi og feber.

Tarmkomplikationer

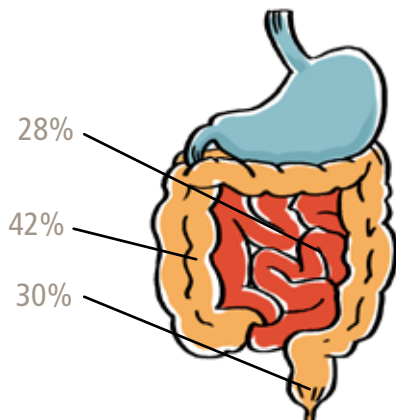
Tarmstenose, forstoppelse, fistler og intraabdominal absces er de mest almindelige komplikationer. Fri perforation og refraktær massiv blødning er klare utvetydige indikationer for operation, men opstår dog sjældent.

Komplikationer uden for tarmen

Der kan være andre organer involveret – knogler, øjne, lever og hud. Osteoporose og osteopeni er almindelige lidelser hos forsøgspersoner.

Figur 4

Fordeling. Potentiel påvirkning af hele mave-tarmkanalen. Især ileitis og colitis.



Crohn's sygdom

Crohn's sygdom er en kronisk sygdom, der i modsætning til colitis ulcerosa kan ramme hele mave-tarmkanalen (Figur 4).

soner med Crohn's sygdom, og hos personer med Turner syndrom er risikoen for frakturer højere end hos den generelle population.

Diagnose

En nøjagtigt og komplet beskrevet historik og en fysisk undersøgelse er første skridt mod en diagnose. Forekomsten af lille statur eller en væksthastighed, der er lavere end forventet for Turner syndrom-diagrammer, kan lede os i retning af at udelukke andre patologier som f.eks. kroniske tarmsygdomme.

Diagnosen er baseret på klinisk præsentation, radiologisk vurdering af tyndtarmen, endoskopi af tyktarm og af den øvre mave-tarmkanal hos børn samt patologisk undersøgelse af slimhindebiopsier og undersøgelse af andre årsager til kronisk tarmbetændelse.

En biopsi ved Crohn's sygdom vil vise en kronisk betændelsesproces, og i modsætning til colitis ulcerosa er det en mere lokaliseret proces. Tilstedeværelsen af granulomer er specifik for Crohn's sygdom.

Behandling

Behandlingen er baseret på medicinsk, ernæringsmæssig og undertiden kirurgisk indgreb, ikke alene for at afhjælpe symptomerne, men også for at optimere væksten, fremme en normal social udvikling og undgå langvarige sygdomsrelaterede komplikationer.

De generelle principper for behandling af aktiv Crohn's sygdom er afhængig af sygdommens aktivitet, lokalitet (ileum, ileocolon, colon) og udvikling.

Behandlingen af Crohn's sygdom varetages nu primært af gastroenterologer. Medicinudviklingen sker hurtigt, og det er måske muligt at opnå lindring af symptomerne med medicin. Der bør kun foretages kirurgisk indgreb i udvalgte tilfælde.

Generelle principper for behandling af tarmbetændelse

I de senere år er der gjort betydelige fremskridt med tidlig diagnose og mere aggressiv behandling af tarmbetændelsessygdomme.

Der bruges adskillige former for medicin til behandling af tarmbetændelsessygdomme: aminosalicylater, corticosteroider og budesonider, immunosuppressive midler (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, tacrolimus, cyclosporin) og anti-TNF-stoffer (infliximab, adalimumab, certolizumab).

Ernæringsmæssige og kirurgiske indgreb skal anvendes korrekt hos disse patienter.

Intestinal telangiektasi

Det er blevet estimeret, at forekomsten af gastrointestinal blødning i Turner syndrom er omkring 7%. Disse patienter kan have gastrointestinal blødning på grund af intestinal telangiektasi.

Intestinal telangiektasi er vaskulære lidelser i mave-tarmkanalen, der kan være kilden til øvre og nedre gastrointestinal blødning. Det er en multifokal sygdom, der potentielt involverer hele fordøjelseskanalen. Personer med telangiektasi i tolvfingertarmen udviser en højere risiko for tyndtarmslidelser.

Kliniske symptomer

Den kliniske præsentation varierer fra asymptomatiske tilfælde og jernmangelanæmi til akut eller tilbagevendende blødning.

Diagnose

Der skal foretages endoskopi på patienter med Turner syndrom og anæmi, selv om der ikke er tegn på aktiv gastrointestinal blødning.

Kapselendoskopi (man sluger en kapsel med et kamera der tager billeder gennem hele tarmensystemet) er et velegnet værktøj til at finde vaskulære lidelser i tyndtarmen. Kapselendoskopi har en høj sensitivitet og specifi-

citet med hensyn til at detektere en blødende kilde hos patienter med skjult gastrointestinal blødning.

Behandling

Den periodiske blødning som følge af telangiektasi kan reagere positivt på progesteron, og en justering af kønshormonbehandling kan reducere behovet for operation.

Der kan opstå spontan regression af intestinal telangiektasi, som er observeret hos forsøgspersoner med Turner syndrom, og det kan forklare den forbedrede prognose med alderen.

Når diagnosen er etableret, kan efterfølgende blødninger, der sandsynligvis vil forekomme, generelt behandles traditionelt.

Hos personer med Turner syndrom ses der en øget forekomst af gastrointestinal blødning på grund af intestinal telangiektasi, tarmbetændelsessygdom og portal hypertension. Intestinal telangiektasi er et af de kliniske tegn på Turner syndrom og kan resultere i gastrointestinal blødning. Litteraturen indeholder rapporter om forskellige cases. Gastrointestinale vaskulære anomalier skal overvejes som diagnostisk hypotese i tilfælde af mavesmerter i Turner syndrom.

Anbefalinger

Som højrisikogruppe bør piger og kvinder med Turner syndrom screenes for tarmbetændelsessygdom:

- Man bør overveje en tarmbetændelsessygdom hos forsøgspersoner med tarm sygdomstegn såsom kronisk diaré, mavesmerter og blod og/eller slim i afføringen. Kronisk diaré er det mest almindelige tegn hos voksne, mens mavesmerter er det hyppigste symptom hos børn.
- Generelle tegn på mistanke om tarmbetændelsessygdom kan i alle aldersgrupper være ringe appetit og/eller vægttab. Disse symptomer bør vække mistanken, især hvis patienten er ung.
- Screening for tarmbetændelsessygdom bør udføres ved lille statur eller en væksthastighed, der er lavere end forventet for Turner syndrom-diagrammer.
- Forsøgspersoner med Turner syndrom og med tarmbetændelsessygdom skal opmuntres til at deltage aktivt i de behandlingsmæssige beslutninger.
- Forsøgspersoner med colitis ulcerosa behandles bedst af en gastroenterolog og en kirurg i fællesskab.

Tak

En særlig tak til Prof. Massimo Campieri, Dr. Paolo Gionchetti og Dr. Stefano Nobili (Dept. of Internal Medicine and Gastroenterology, University of Bologna, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italien) for værdifulde bidrag.

Referencer

1. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J 1998 Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin Epidemiol* 51:147-158.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH 2002 Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Rev* 23:120-140.
3. Bondy CA for the The Turner Syndrome Consensus Study Group 2007 Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92:10-25.
4. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G 2002 Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87(12):5495-8.
5. Price W 1979 A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *Journal of Medical Genetics* 16:263-266.
6. Hayward PAR, et al. 1996 Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJ Medicine* 89:713-718.
7. Vermeire S, et al. 2001 Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. *Gastroenterology* 120(4):834-840.
8. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2006 European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis, current management, special situations. *Gut* 55(Suppl I):1-58.
9. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2008 European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, current management, special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* vol2 (Issue I):1-98.

KAPITEL

17

Leverskader i Turner syndrom

DOMINIQUE ROULOT

Læge, Professor
Unité d'Hépatologie
Hôpital Avicenne
Bobigny, Frankrig



Indledende resumé

Levertestabnormiteter forekommer hyppigt hos personer med Turner syndrom. De forandringer, der findes i levercellerne hos patienter med Turner syndrom, kan forklares med en eller flere af følgende mekanismer. Steatose, steatofibrose og steatohepatitis (se ordlisten) forekommer hyppigt og skyldes metaboliske tilstande, der almindeligvis associeres med overvægt. Udalte strukturelle forandringer, herunder to specifikke, men sjældne sygdomme, nodulær regenerativ hyperplasi og cirrhose, kan knyttes til alvorlige komplikationer. Strukturelle forandringer bliver ofte associeret med vaskulære sygdomme i leveren og andre organer. Endelig er forandringer i galdegangene, der minder om skleroserende cholangitis (en sygdom i galdegangene) relativt almindelige. Østrogensubstitutions-behandling forårsager ikke levertoxicitet og er ikke kontraindiceret hos patienter med forøget antal leverenzymmer. Hos patienter med Turner syndrom anbefales regelmæssig screening af leverenzymmer (udføres som blodtest) for tidlig detektion af potentielle leverskader.

Nøgleord

Ordforklaring findes sidst i kapitlet.

Introduktion

Lever-skader forekommer hyppigt blandt voksne patienter med Turner syndrom. Udbredelsen af levertestabnormiteter (især stigningen i aminotransferaser, gamma glutamyl transferase og basisk phosphatase) går fra 20 til 80 %, afhængigt af personens alder med den højeste værdi hos de ældste patienter (1–5).

Der kan være flere årsager til levertestabnormiteter hos patienter med Turner syndrom. Alle de sædvanlige grunde til leverskader, for eksempel viral hepatitis eller kronisk alkoholisme, skal først udelukkes. Deres udbredelse er ikke større ved Turner syndrom end ved den generelle population. Høj vægt og østrogensubstitutions-behandling er begge blevet forelået som årsager til den øgede mængde leverenzymmer (2–3). Selv om østrogenbehandling absolut ikke er årsag til levertoxicitet hos personer med Turner syndrom, er høj vægt en af de hyppigste årsager til levertestabnormiteter hos kvinder med Turner syndrom.

I lang tid har der manglet omfattende undersøgelser af leverskader hos patienter med Turner syndrom i modsætning til det relativt høje antal case reports eller epidemiologiske undersøgelser (6–10). For nylig gennemførtes en kohorteundersøgelse med systematisk histopatologisk undersøgelse en analyse af de historiske funktioner, årsager og prognoser for leverskader hos patienter med Turner syndrom (11). Budskabet, der kunne uddrages af denne undersøgelse, var at alvorlige lever-

komplikationer såsom portal hypertension er sjældne men mulige hos patienter med Turner syndrom. Som følge deraf bør screening for leverskader inkluderes systematisk i opfølgningen af kvinder med Turner syndrom, og den bør føre til specifik undersøgelse i tilfælde af detekterede levertestforandringer.

Leverlidelser og mekanismer i forbindelse med leverskader

Leverskader hos personer med Turner syndrom er asymptomatiske i de fleste tilfælde, hvorfor de opdages ved systematiske blodtests. Generelt vil diagnosen Turner syndrom blive stillet før en leverskade opdages, men undertiden kan en påvist abnorm lever føre til diagnosen Turner syndrom.

De histologiske leverforandringer, der er rapporteret for patienter med Turner syndrom, varierer, for eksempel minimale abnormiteter (12), steatose (13), steatohepatitis (3), galdegangssygdomme (13–16), cirrhose (6–8) og nodulær regenerativ hyperplasi (9–10, 17–18). I tidligere undersøgelser undersøgte man ikke mekanismerne og prognosen for leversygdom, men det har vist sig, at konsekvenserne af leverskade undertiden kan være alvorlige (12).

Et studie rapporterede fem gange så stor risiko for "cirrhose" ved Turner syndrom sammenlignet med kontrolpersoner (19). I ovennævnte kohorteundersøgelse, hvor der blev foretaget leverbiopsi hos de fleste patienter, blev der identificeret tre principielle lidelsestyper (Figur 1). Steatose var mest almindelig, og mekanismen i dens udvikling er klar. For de to andre lidelsestyper, de strukturelle forandringer med nodulær formation og galdegangslidelserne, forbliver de patofysiologiske mekanismer hypotetiske.

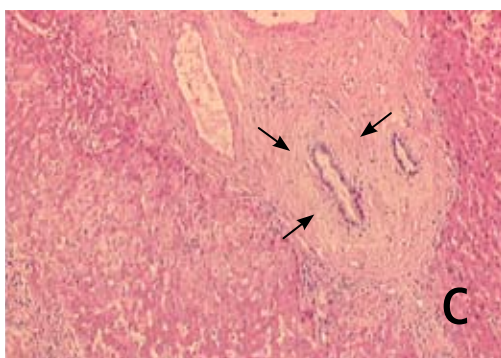
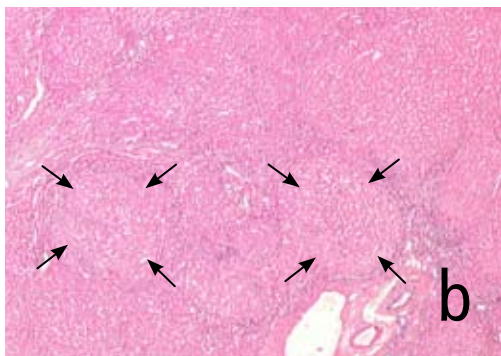
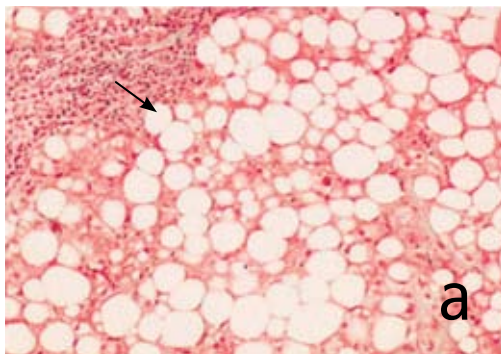
Leversteatose eller fedtlever

Steatose hører til i gruppen af fedtleversygdomme, som ikke er forårsaget af alkohol, der omfatter et spektrum af leverskader, der ligner alkoholrelateret leversygdom, men findes hos personer, der ikke er alkoholikere. Non-alkoholisk fedtleversygdom omfatter selve steatosen, som har et godartet forløb, og steatohepatitis, der med tiden kan blive associeret med fibrose (arvæv i leveren) og en udvikling i retning af cirrhose (skrumpelever). Der er fundet histopatologiske (undersøgelse af en leverbiopsi under mikroskop) karakteristika for non-alkoholisk fedtleversygdom hos mange patienter med Turner syndrom. Overvægt og insulinresistenssyndrom er for nylig blevet anerkendt som almindelige årsager til non-alkoholisk fedtleversygdom (20–21). Da overvægt, defineret ved et BMI (body mass index) på over 25 kg/m², og diabetes forekommer hyppigt hos patienter med Turner syndrom (19; 22–23), er det sandsynligt, at disse hepatiske lever lidelser afspejler de

Figur 1

De tre vigtigste hepatiske lidelser, der forekommer i Turner syndrom

- a) Steatose (pilen angiver en fedtvakuole).
- b) Strukturelle forandringer, her en nodulær regenerativ hyperplasi (pilene afgrænser to knuder).
- c) Galdelidelser (pilene peger på en koncentrisk fibrose, der omgiver en galdegang).



samme patofysiologiske mekanismer som ved overvægtige patienter uden Turner syndrom (24).

Leverstrukturelle forandringer og nodulær dannelse

Normalt ser leveren meget karakteristisk ud i en leverbiopsi – vævsstrukturen ser ens ud hos forskellige mennesker. Men der kan forekomme specifikke leverstrukturelle forandringer hos nogle patienter med Turner syndrom. Det er blandt andet cirrhose, defineret som flere små parenkymperler med ringfibrose (kan ses i en leverbiopsi) og nodulær regenerativ hyperplasi. Sidstnævnte defineres som tilstedeværelse af flere små parenkymperler uden ringfibrose. Mere specifikt bliver forandringer i de intrahepatiske portalvenen, herunder thrombose, intimafortykkelse eller fuldstændig tilstopning og erstatning med et fibrøst ar med mange kar, hyppigt associeret med leverstrukturelle forandringer. De betragtes som fund betinget af portal venopati (25). Flere resultater peger på, at en primær vaskulær skade er årsagen til de strukturelle forandringer, der er beskrevet ovenfor. Endelig kan cirrhose uden tegn på nogen kendt årsag til kronisk leversygdom hos patienter med Turner syndrom svare til sidste stadium af en vaskulær sygdom. Vaskulære abnormiteter (herunder coarctatio af aorta, bikuspid aorta, cerebral karaneurisme og gastrointestinal telangiektasi) er almindelige hos Turner-patienter (26–28) og fandtes hyppigere hos patienter med markerede strukturelle forandringer af leveren (11). Derfor kunne visse hepatiske forandringer hos patienter med Turner syndrom være en del af

et generelt sygdomsbillede med kar af forskellige størrelser, typer og lokaliteter. En medfødt oprindelse er en sandsynlig hypotese, der kan forklare denne vaskulære sygdom.

Galdelidelser

Mens galdeatresi (en tilstand, hvor der ikke er nogen mulighed for galdeekskretion) kun er rapporteret hos ét barn med Turner syndrom (15), forekommer non-inflammatorisk, koncentrisk fibrose af små intrahepatiske galdegange, der ligner primær scleroserende cholangit, hyppigt blandt voksne patienter med Turner syndrom. Patienter med Turner syndrom har en højere forekomst end forventet af tarmbetændelsessygdom (29), en tilstand der ofte forbindes med primær scleroserende cholangit. Scleroserende cholangit involverer dog oftest ekstrahepatiske galdegange, mens det kun er intrahepatiske galdegange, der involveres hos patienter med Turner syndrom. Desuden rapporteres den tilknyttede tarmbetændelsessygdom generelt ikke hos Turner-patienter med galdelidelser. Disse resultater indikerer, at forandringerne (kaldet galdegangsfibrose) hos patienter med Turner syndrom er forårsaget af en anden mekanisme (patofysiologisk) end den primære scleroserende cholangit. Galdegangsfibrose forekommer ofte hos patienter med beskadigede arterioler nær galdegangene (30). Den koncentriske galdefibrose kan således måske relateres til en forandret blodforsyning.

Cholangit og ductopeni (faldende antal lever-galdegange), der også er beskrevet hos patienter med Turner syndrom (11), er almin-

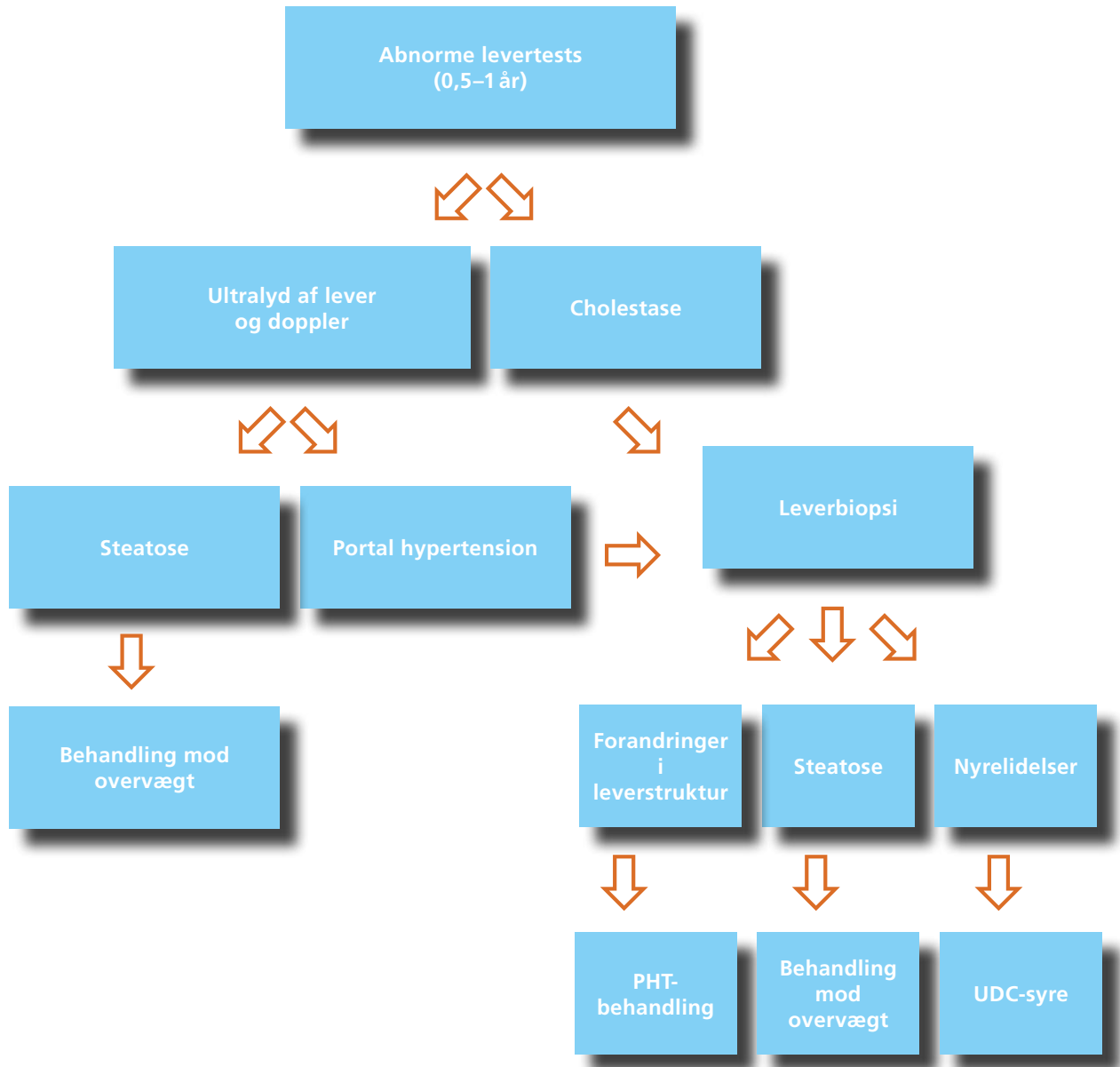
delige symptomer hos patienter med primær galde-cirrhose. Forekomsthypigheden af primær galde-cirrhose i Turner syndrom er aldrig blevet undersøgt på trods af det faktum, at Turner galdeskader og primær biliær cirrhose har en del lighedspunkter (31). I begge sygdomme er cholestase aldersrelateret, og begge sygdomme er kraftigt associeret med autoimmune sygdomme. Desuden har en nyere undersøgelse rapporteret om hyppigere X-kromosom-monosomi hos patienter med primær biliær cirrhose end hos kontrolgruppen (32).

Østrogenbehandlingens rolle

Hepatotoxicitet (levertoxicitet) forårsaget af østrogen er foreslået som hovedårsagen til levertestabnormiteter hos patienter med Turner syndrom, der modtager hormon substitutionsbehandling (33–34). Det er dog aldrig bevist, at der er denne årsagssammenhæng med østrogener. Der er rapporteret om forandringer i både levertests og leverstruktur, uanset om patienterne med Turner syndrom blev behandlet med østrogen eller ej (11). Derudover blev forandringerne ikke afhjulpet, selv om man ophørte med erstatningsbehandlingen (1; 10). Det er derfor ikke nødvendigt at afbryde substitutionsbehandlingen. Yderligere har flere undersøgelser vist en gavnlig effekt af naturlige østrogener på leverfunktionen hos patienter med Turner syndrom (4; 35–37).

Figur 2

Behandlingsdiagram over leverskader hos Turner-patienter. Forkortelserne i figuren: PHT: portal hypertension. UDC: ursodeoxycholsyre.



Resultat af leverskader

Naturlig historik for leverskader hos patienter med Turner syndrom

Op til i dag har kun én undersøgelse rapporteret om langsigtet opfølgning af leverskader blandt patienter med Turner syndrom. I denne kohorteundersøgelse blev patienter, der var henvist til leverafdelinger for at få foretaget tests for abnorm lever, fulgt i gennemsnitligt 9 år (11). I de fleste tilfælde havde leverskaden ikke udviklet sig til åbenlys leversygdom. Der blev konstateret store komplikationer hos tre patienter, der alle udviste leverstrukturelle forandringer. Én patient døde af ukontrolleret refraktær ascites. Den anden patient oplevede ukontrolleret venøs blødning fra spiserøret, hvilket krævede en levertransplantation 6 år efter diagnosen med leverskade. Den tredje patient gennemgik en operation (anlæggelse af anastomose mellem vena cava og vena porta). Det kan konkluderes, at alvorlige leverkomplikationer er sjældne hos patienter med Turner syndrom, og at de kun ses i tilfælde af markerede strukturelle forandringer.

Resultat under behandling med ursodeoxycholsyre

Ursodeoxycholsyre anbefales almindeligvis ved galde-sygdom, hovedsageligt til patienter med primær galde-cirrhose (38). Da der kan opstå galdeskader hos henvendte

tredjedele af Turner syndrom-patienter med øget antal leverenzymer, især i tilfælde af en cholestatisk profil, er der ofte ordineret behandling med ursodeoxycholsyre. Denne behandling har i det mindste ved biologiske tests vist sig effektiv. I en undersøgelse vendte serum-aminotransferase- og alkali-phosphatase-niveauerne tilbage til normal efter et par uger med behandling hos de patienter, der fik ursodeoxycholsyre, selv om leverenzymeret gamma glutamyltransferase forblev lettere forøget (11). Behandling med ursodeoxycholsyre havde ikke nogen gavnlig effekt i biologiske tests hos patienter med leverstrukturforandringer. Selv om der ikke hidtil er dokumenteret positiv effekt af ursodeoxycholsyre på anatomiske lidelser, kan behandling med ursodeoxycholsyre forsøges med henblik på at forsinke forløbet af leverlæsioner.

Behandling af Turner syndrom-patienter med vedvarende høje niveauer af leverenzymer

Indledende evaluering

Den indledende evaluering af patienter med Turner syndrom med unormale levertests (i mere end 6 måneder) skal omfatte abdominal ultralyd med vurdering af blodgennemstrømningen med Doppler med det formål at detektere hepatiske knuder, portal hypertension og/eller leversteatose. I tilfælde af isoleret cholestatisk syndrom med en normal ultralydsundersøgelse bør man forsøge med ursodeoxycholsyre. Hvis der er ultrasonografiske tegn på hepatisk steatose, kræves behandling af det metabolske syndrom for at undgå de komplikationer, der ses ved non-alkoholisk fedtleversygdom. Det gælder blandt andet vægttab (Figur 2).

Hvis der er ultrasonografiske tegn på portal hypertension (højt blodtryk i leveren, denne tilstand er sjælden), skal den histologiske undersøgelse af leveren udføres (leverbiopsi). Hvis der er leverstrukturelle forandringer, vil en endoskopi af den øvre del af mave-tarmkanalen vise tilstedeværelse eller fravær af esophagusvaricer, hvilket kræver enten langsigtet betablokkerbehandling eller variceunderbinding. Behandlingen af steatohepatitis og galdelidelser er baseret på korrektion af det metabolske syndrom og på langsigtet ordination af ursodeoxycholsyre.

Opfølgning

Leverblodtests og blodlegemetællinger anbefales to gange om året for alle patienter med Turner syndrom og abnorme leverenzym-mængder. For patienter, der ikke gennemgik en leverbiopsi ved den indledende evaluering,

og som havde kontinuerlige forøgede leverenzymtal i mere end 6–12 måneder på trods af korrektionen af det metabolske syndrom og/eller behandlingen med ursodeoxycholsyre, bør en leverbiopsi overvejes. I tilfælde af leverstrukturelle forandringer skal der foretages abdominal ultralydsundersøgelse én gang om året og endoskopi af den øvre del af mave-tarmkanalen hvert tredje år for at detektere eventuelle portal hypertension-tegn.

Ordliste

Ascites: en tilstand med for meget væske i mellemrummet mellem de vævslag, der beklæder abdomen og organerne i abdomen.

Biopsi: et stykke væv, der fjernes fra et organ – for eksempel en leverbiopsi.

Galdeatresi: en tilstand, hvor lever-galdegangene mangler eller er blokerede.

Cholestase: en tilstand, hvor galden ikke kan flyde normalt inden i leveren eller fra leveren til tarmen.

Cirrhose: en konsekvens af kronisk leversygdom, som er karakteriseret ved, at det normale levervæv erstattes af ar (fibrose), der omgiver de nodulære områder af levervævet.

Esophagusvaricer: ekstremt dilaterede vener i spiserørets slimhinde. Tilstanden er oftest en konsekvens af portal hypertension, som det kan ses med cirrhose. Patienter med esophagusvaricer har en stærk tendens til at udvikle blødning.

Nodulær regenerativ hyperplasi: defineres som tilstedeværelse af flere små knuder af levervæv, der ikke er omgivet af fibrose.

Portal hypertension: abnormt højt blodtryk i vena portae, den store vene der bringer blodet fra tarmen til leveren

Primær galde-cirrhose: en autoimmun sygdom i leveren, der er mærket af langsomt fungerende nedbrydning af de små galdegange.

Scleroserende cholangit: eronisk leversygdom forårsaget af en voldsom betændelse samt ardannelse i lever-galdegangene.

Steatose: også kaldet fedtdegeneration. Abnorm optagelse af fedt i en levercelle. Den afspejler en forringelse af de normale processer for syntese og eliminering af triglycerid fedt. Overskydende fedt aflejres i blærer, der erstatter cytoplasmaet.

Referencer

1. Sylven L, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:359-65.
2. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Vigano C, Calcaterra V, Tinelli C, Sommaruga MG, Bozzini A, Campani R, Severi F. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:143-8.
3. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, Vajro P. Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;158:618-23.
4. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:227-31.
5. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, Landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:485-90.
6. Friedman E, Theodor E, Austein A, Sack J. [Cirrhosis in Turner's syndrome]. *Harefuah* 1980;98:210-1.
7. Krivosheev AB. [Development of liver cirrhosis in a female patient with Shereshevskii-Turner syndrome]. *Klin Med (Mosk)* 1990;68:95-6.
8. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Kugelman M, Van Thiel DH. Cirrhosis in Turner's syndrome: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:707-9.
9. de Ledinghen V, Levillain P, Besson I, Palazzo L, Fabre M, Silvain C, Morichau-Beauchant M. [Nodular regenerative hyperplasia of the liver and Turner syndrome]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:898-9.
10. Thevenot T, Dhote R, Tulliez M, Baverel F, Pernal S, Rabineau D, Christoforov B. [Turner syndrome and nodular regenerative hyperplasia of the liver]. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:295-6.
11. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, Benferhat S, Bresson-Hadni S, Valla D. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239-47.
12. Albareda MM, Gallego A, Enriquez J, Rodriguez JL, Webb SM. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1037-9.
13. Floreani A, Molaro M, Baragiotta A, Naccarato R. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. *Digestion* 1999;60:587-9.
14. Gardner LI. Intrahepatic bile stasis in 45,X Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1974;290:406.
15. Molland EA, Purcell M. Biliary atresia and the Dandy-Walker anomaly in a neonate with 45,X Turner's syndrome. *J Pathol* 1975;115:227-30.
16. Andrade RJ, Alcantara R, Fraile JM, Lazo MD, Llamas A, Carmona C, Franquelo E. [Chronic asymptomatic intrahepatic cholestasis associated with Turner's syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:375-8.
17. Szekeley AM, Franco D, Dupuy JM, Job JC. [Liver anomalies with portal hypertension associated with Turner's syndrome]. *Arch Anat Cytol Pathol* 1976;24:311-6.
18. Garavelli L, Donadio A, Banchini G, Fornaciari G, Plancher AC, Franchi F, Gardini G. Liver abnormalities and portal hypertension in Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:180-2.
19. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
20. Vajro P, Fontanella A, Perna A, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperamino-transferemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;125:239-41.
21. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thilbault V, Theodorou I. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

22. Corel LJ, Van den Broeck J, Rongen-Westerlaken C, Massa G, Wit JM. Body weight in children with Turner syndrome treated with growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:957-62.
23. Blackett PR, Rundle AC, Frane J, Blethen SL. Body mass index (BMI) in Turner Syndrome before and during growth hormone (GH) therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:232-5.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
25. Wanless IR. Vascular disorders. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the Liver*. London: Churchill Livingstone, 2002:539-65.
26. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133:688-92.
27. Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Santucci S, Picchio FM, Forabosco A, Cacciari E. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:25-31.
28. Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, Tsingos E, Cacciari E. Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-Up of 136 nonpreselected patients. *Pediatr Cardiol* 1999;20:108-12.
29. Weinrieb IJ, Fineman RM, Spiro HM. Turner syndrome and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1976;294:1221-2.
30. Fukuzumi S, Moriya Y, Makuuchi M, Terui S. Serious chemical sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial 5FU and MMC chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:251-5.
31. Milkiewicz P, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis in a patient with Turner syndrome. *Can J Gastroenterol* 2005;19:631-3.
32. Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, Selmi C, Watnik M, Gershwin ME, Podda M. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-5.
33. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, Painter R, Mant J. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55:145-51.
34. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1992;7:199-209.
35. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2570-7.
36. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, Reisner S, Hochberg Z. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159-64.
37. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:306-10.
38. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.

KAPITEL

18

Hørelsen og sygdomme i mellemøret ved Turner syndrom

MALOU HULTCRANTZ

Læge, PhD, Professor
Afdeling for Otorhinolaryngology
Karolinska Institutet
Stockholm, Sverige



Øret og hørelsen

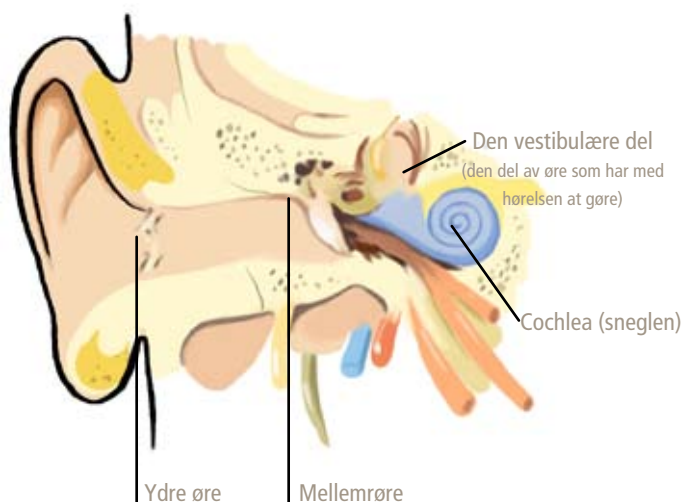
Hos personer, der mangler det ene X-kromosom, produceres meget lidt eller slet intet kvindeligt kønshormon (østrogen) hvilket skyldes manglende funktion af æggstokkene (ovarierne). Dette er tilfældet ved Turner syndrom, hvor høreproblemer også lader til at være hyppige, hvorfor de er føjet til de øvrige forekommende symptomer. Et svensk hold af forskere udarbejdede i 1969 en indledende beskrivelse af det høretab, der er knyttet til syndromet (1). Adskillige undersøgelser har siden da bekræftet disse resultater. Da der mangler østrogen, kan det indikere at østrogen har indflydelse på øret og hørelsen, men dette mulige årsagsforhold er ikke undersøgt til bunds. Østrogen virker gennem to receptorer, østrogenreceptor alfa (ER α) og østrogenreceptor beta (ER β). Disse receptorerers tilstedeværelse varierer i forskellige typer væv og mellem forskellige dyrearter. De har vist sig at være til stede i det indre øre hos både gnavere og mennesker. En sådan tilstedeværelse af receptorerne er nødvendigt for, at man kan sige, at østrogen har en effekt på hørelse i det hele taget (2; 3). Ingen andre kønshormoner er indtil videre påvist at have en direkte effekt på øret og hørelsen. Siden starten af 80'erne har piger med Turner syndrom fået væksthormonbehandling for at fremme væksten og østrogener for at fremme udviklingen af de sekundære køns karakterer. Hvordan denne hormonbehandling har påvir-

ket hørelsen senere, har det endnu ikke været muligt at undersøge, da disse piger først nu er ved at nå den alder, hvor høretabet elers et set at begynde.

Ørets anatomi

Øret består af tre dele. Det ydre øre (det udvendige øre og øregangen), som gennem trommehinden fører til mellemøret, der blandt andet omfatter øreknoglerne. Det indre øre indeholder både cochlea (hørelse) og de vestibulære organer (balance). Hørenerven overfører informationer til nerven fra begge disse organer.

Alle disse tre hoveddele af øret kan være påvirket hos personer med Turner syndrom.



Figur 1

En ung Turner-pige med lavt satte ører (pil).



Det ydre øre

Lavt ansatte ører og en bred, kort øregang er almindelig. Dette påvirker dog ikke hørelsen (Figur 1).

Mellemøret

Ved Turner syndrom er tilbagevendende mellemørebetændelse (otitis media) hyppigt forekommende. Den starter i barndommen (før 6-månedersalderen) og fortsætter til sent op i ungdommen og er mere almindelig end blandt andre børn, der ellers er disponerede for mellemørebetændelse. Det er ikke ualmindeligt, at en pige med lille statur og hypig mellemørebetændelse kan lede tankerne hen på Turner syndrom, hvis hun stadig ikke er diagnosticeret med dette. Pigen bør i så fald henvises til en endokrinolog, og en kromosomtest vil afsløre syndromet. Årsagen til den tilbagevendende mellemørebetændelse er stadig ukendt, men vækstforsinkelse af tindingebenet (den del af kraniet, der omfatter det indre øre) kan have betydning. Aggressiv behandling af mellemørebetændelsen er nødvendig, og det bør overvejes at indsætte dræn. Omhyggelig opfølgning er vigtig. (4). Niveauerne for immunoglobuliner (antistoffer tilhørende immunsystemet, der benævnes IgG, IgA, IgM, IgD) og T- og B-lymfocytterne (hvide blodlegemer også tilhørende immunsystemet) er blevet undersøgt hos unge piger med Turners syndrom for at finde ud af, om en mangel i immunsystemet kan være årsagen til de hypige tilfælde af mellemørebetændelse. Der

blev ikke fundet nogen store immunologiske mangler, som kunne forklare det øgede antal tilfælde af mellemørebetændelse (5).

Selv om de behandles i overensstemmelse med retningslinjerne, vil nogle af de ramte ører i sidste ende resultere i kroniske vanskeligheder. Disse sygdomme i mellemøret kan også føre til høretab på grund af senere problemer med øreudflåd, ødelæggelse af øreknoglerne, perforation af trommehinden osv. (Figur 2). De kroniske konsekvenser kan afhjælpes kirurgisk, fordi det indre øre stadig er intakt. Patienter med kroniske mellemørebetændelsesproblemer bør hurtigst muligt opereres for at forhindre gentagne perioder med mellemørebetændelse.

Frekvensen af tilfælde med mellemørebetændelse falder efter ungdommen og er ikke almindelig hos unge og ældre kvinder med Turner syndrom.

Det indre øre

I det indre øre kan der opstå to problemer. For det første udvikler en stor del af de voksne kvinder med Turner syndrom et såkaldt høretab (et "dyk") i midterfrekvensområdet. Der kan være en genetisk baggrund, fordi dette "dyk" normalt er knyttet til de forskellige typer af Turner syndrome kvinder (mere almindeligt blandt kvinder med 45,X og karyotyper med isokromosomer) (Figur 3a). I høreundersøgelsen (audiogrammet) ses dette "dyk" hyppigst inden for områderne 1,5 og 2 kHz. Genplaceringen (locus) af hørenedsættelsen ved Turner syndrom tænkes at ligge på X-kromosomets

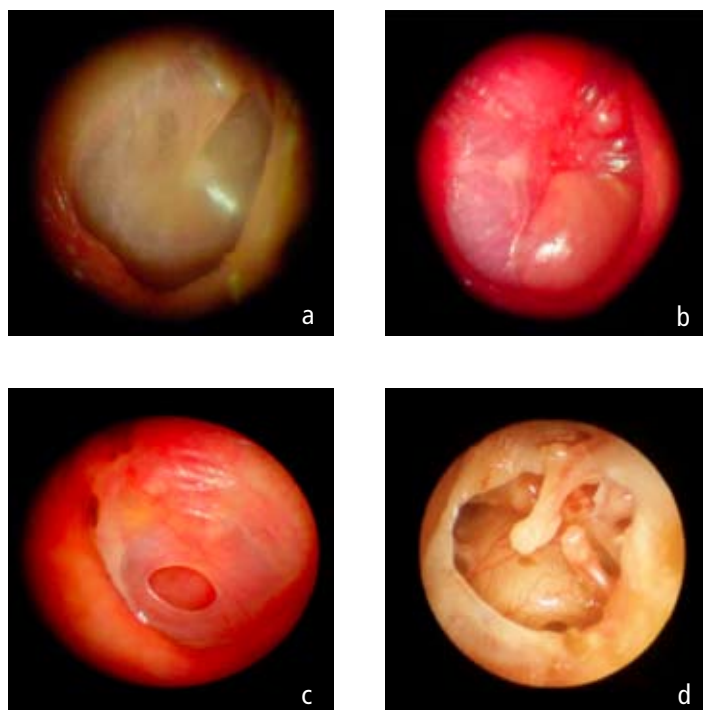
korte arm (p-arm) (6). "Dykket" er først blevet visualiseret i audiogrammet hos piger, der er 6 år. Det er normalt ikke noget problem for Turner-pigen, så længe højfrekvensregionen er intakt. Dette "dyk" udvikler sig dog over tid (bliver dybere) og kan senere i livet føre til høreproblemer (Figur 3b). Forekomsten af "dyk" er en særlig stærk indikation for fremtidig forringelse af hørelsen.

For det andet vil et tidligt (>35 år) høretab af høje frekvenser ofte blive opfattet som meget lig med det voksende høretab, der

findes hos den aldrende befolkning (>60 år). Det kaldes presbycusis (aldersbetinget tunghørhed). Kvinder med Turner syndrom udvikler et moderat til kraftigt tab af høreevnen af høje frekvenser, oftest er kun de lave frekvenser tilbage. Hørenedsættelsen har sin oprindelse i cochlea (sneglen i det indre øre), og den derfor kaldes sensorineural (7). Dette høretab i de højeste frekvenser føjes til det "dyk", der tidligere har udviklet sig. Sammen fører de til en temmelig hurtig fremadskridende hørenedsættelse, der ofte følges af sociale høreproblemer (Figur 4). Problemerne starter

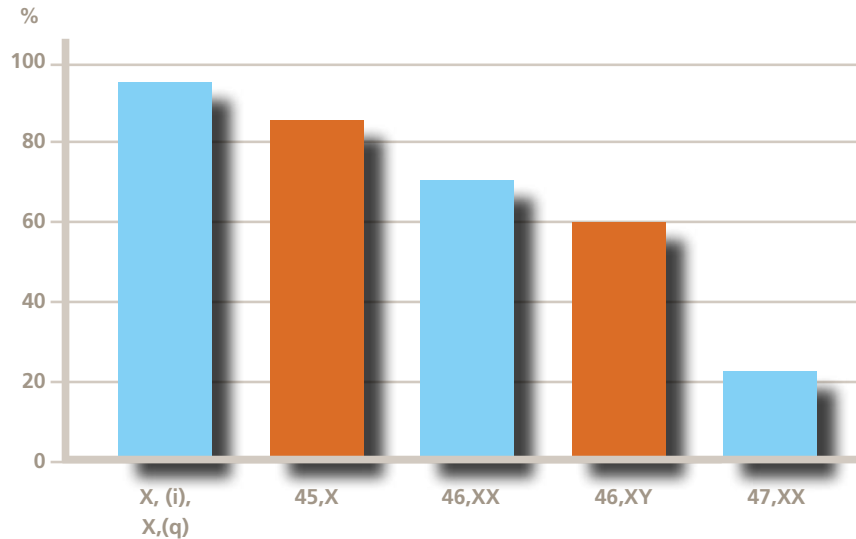
Figur 2

a) En normal trommehinde, b) Mellemørebetændelse, c) Kronisk perforeret trommehinde
d) Kronisk perforation med påvirkede øreknogler



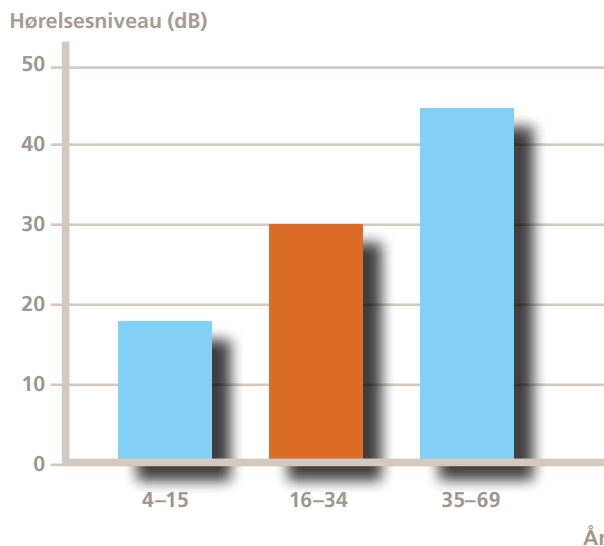
Figur 3a

"Dykket" og forbindelsen til karyotype.



Figur 3b

"Dykket" bliver dybere med alderen.



tit med vanskeligheder med at høre noget i "festsituationer", dvs. i støjende omgivelser. Personen bliver mere afhængig af sin evne til at mundaflæse for at kompensere. På dette tidspunkt i livet, hvor hørelsen hurtigt bliver dårligere, oplever disse kvinder sædvanligvis en stærk træthed. Denne træthed skyldes kan udmattelsen ved at prøve at høre og lytte hele dagen. Associationen mellem høreproblemerne og trætheden er ikke så kendt. Det er vigtigt at kontakte en erfaren øre-, næse- og halsspecialist for at få udført en høretest og for at få oplysninger om de hjælpemidler der findes. Man ved, at kun 13% af kvinder med Turner syndrom over 40 år har normale høretærskler. 3% af kvinderne i den normale population bruger høreapparat omkring 65-årsalderen og derover, men blandt

kvinder med Turner syndrom bærer 27% hø-reapparat. Den hastighed, hvormed hørelsen forringes hos voksne med Turner syndrom, er sammenlignelig med hastigheden hos en normal kvindelig population i alderen 70–90 år. Hastigheden er uafhængig af hvornår det startede, høreniveauerne og karyotypen (Figur 5). Nedgangshastigheden er især høj i området for høje frekvenser.

En medvirkende årsag til det sensorineurale høretab hos kvinder med Turner syndrom antages at være manglen på endogene østrogener (østrogener produceret i kroppen). Østrogener har såkaldte nervebeskyttende – stimulerende (neurotrofe) effekter på hjernen. Det betyder, at østrogener kan antages at have positive og beskyttende virkninger også på hørefunktionen.

Andre funktionelle problemer knyttet til øre-, næse- og halsområdet

Synkning

I den tidlige barndom kan synkning og opkastning i forbindelse med amning og madning være et problem. Det løser sig normalt i løbet af det første leveår. Årsagen er endnu ikke fuldt belyst.

Tale

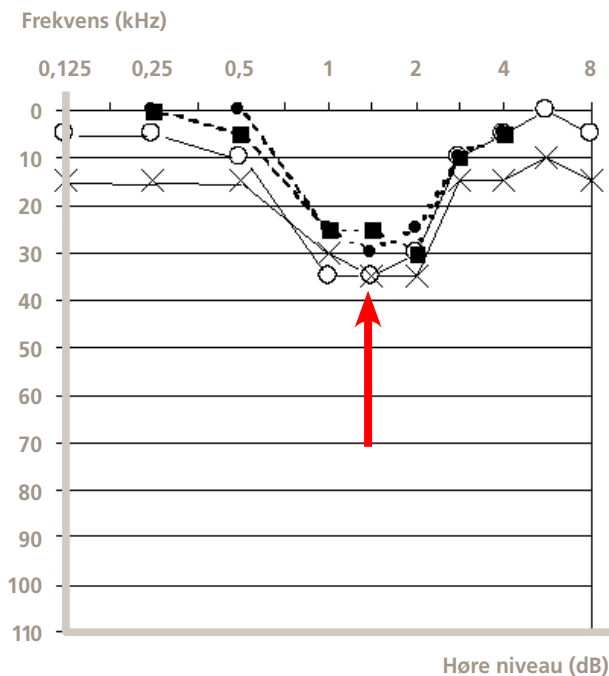
Piger med Turner syndrom har ofte taleproblemer. En høj buet gane er almindelig, og den kan have betydning. Hvis der opstår taleproblemer, henvises til en øre-, næse- og halsklinik, og man anbefales at rådføre sig med en talepædagog.

Neurokognitiv

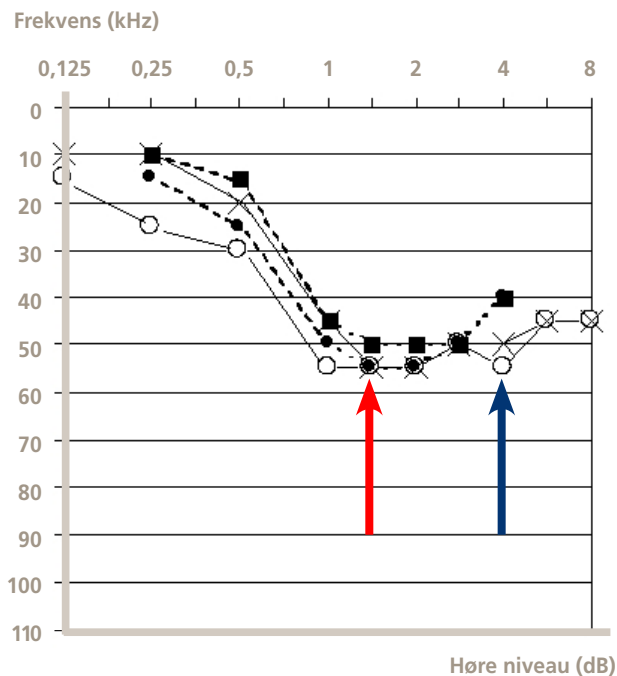
Den neurokognitive phenotype, der er associeret med Turner syndrom, inkluderer generelt normal verbal funktion, men med en relativt ringe visuel rum- og perceptionsevne, opmærksomhed og funktionshukommelse (8). Således er de måder, hvorpå hjernen kan forstå og klare visuelle indtryk, blevet forringet. Det vides ikke, om disse vanskeligheder ved Turner syndrom også repræsenterer centrale auditive funktioner (ørets funktioner) ud over de visuelle. Hos voksne er mange af disse manglende evner ikke så tydelige, måske på grund af hormonbehandlingen i puberteten. De visuelt-rumlige og visuelt-perceptuelle evner synes dog at forblive ringe i voksenalderen trods hormonbehandlingen, og det giver anledning til overvejelser om, at faldet i disse funktioner har en genetisk årsag.

Figur 4

Audiogram. "Dykket" vises i et audiogram fra en 12-årig pige med Turner syndrom (rød pil). Det tidlige høretab af høje frekvenser føjes (to pile) til det tidligere dyp, hvilket resulterer i et temmelig hurtigt og alvorligt høretab (blå pil)



12-årig pige med Turner syndrom



Midaldrende kvinde med Turner syndrom

Lydlokalisering giver oplysninger om lydkilders retning. Normal lydlokalisering afhænger af en intakt perifer hørelse og af normal behandling i det centrale auditive system. Orientering gennem øret er en integreret del af evnen til at orientere sig, idet den registrerer det omgivende lydlandskab. Lette forstyrrelser af lokaliseringsevnen gennem lyd ses hos kvinder med Turner, der ikke har fået østrogener i puberteten. (6).

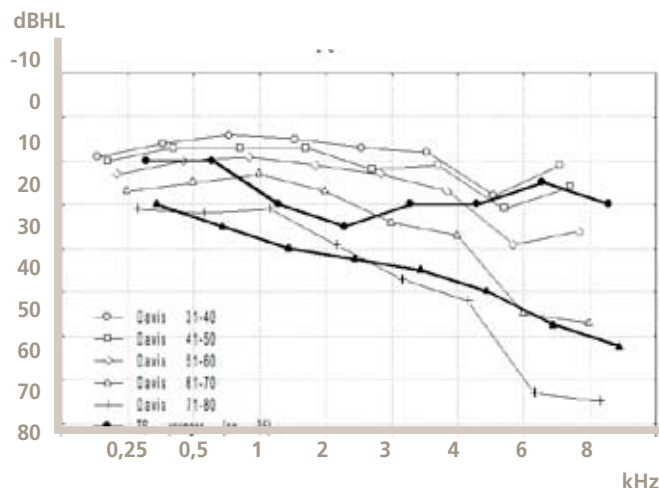
Anbefalinger

Vær opmærksom på de høreproblemer, der er knyttet til Turner syndrom, og sørg altid for henvisning af barnet med Turner syndrom til en øre-, næse-, og halsspecialist.

Vær omsorgsfuld og omhyggelig, når barnet eller den unge hyppigt får mellemørebetændelse for at undgå, at det bliver kronisk.

Figur 5

Et referencemateriale om høretab over tid i fem forskellige aldersgrupper i den normale population af kvinder vises med tynde linier. Det stadig større høretab blandt kvinder med Turner syndrom i to aldersgrupper (27,8–42,7 og 43–51,8) vises med tykke linier. Konklusionen er, at kvinder med Turner syndrom har et mere alvorligt høretab, og at de i alderen mellem 41 og 61 år har en hørelse, der kan sammenlignes med en kvinde på 71–80 år i kontrolgruppen.



**Græsniveauer for baseline median
hørelse, 2 aldersgrupper med
Davis' referencer**

Høreproblemer forekommer hyppigere ved karyotype 45,X og de typer, der har isokromosomer.

Regelmæssigt udførte audiogrammer med test af både knogle og luftledning i barndom og ungdom kan afsløre et "dyk", som er en stærk indikator for fremtidige høreproblemer. Rådgivning om erhvervsvalg kan være vær-

difuld. På den anden side er høreproblemer sjældne, hvis der ikke forekommer noget dyk.

Når tabet af de høje frekvenser hurtigt bliver føjet til "dykket" (over 35-årsalderen) skal der regelmæssigt udføres audiogrammer, for at personen kan få høreapparater "i passende tid".

Referencer

1. Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica Supplementum, 1969: 247; 241–26.
2. Stenberg A, Wang H, Fish J, Schrott-Fischer A, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner syndrome. Hear Res 2001; 157: 87–92.
3. Hultcrantz, M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica, 2003:123(2); 253–7.
4. King K, Makishima T, Zalewski C, Bakalov V, Griffith A, Bondy C, Brewer C. Analysis of Auditory Phenotype and Karyotype in 200 Females with Turner Syndrome. Ear & Hearing, 2007: 28; 831–41.
5. Stenberg A E, Sylvén L, Magnusson CM, Hultcrantz M. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. J Neg Res Biomed 2004; 3: 1–8.
6. Barrenäs M- L, Nylen O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. Hear Res, 1999:138; 163–70.
7. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. Hear Res 2009;
8. Ross, J., Roeltgen, D., Zinn, A. 2006. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. Horm Res 65, 47–56.

del

3

Fertilitet og psykologi

KAPITEL 19

Kønshormon- behandling

CLAUS H. GRAVHOLT
Læge, PhD, dr.med.
Medicinsk afdeling M
Århus Universitetshospital
Århus, Danmark



De fleste kvinder med Turner syndrom vil efter puberteten, hvad enten den har været spontan eller er blevet sat i gang med østrogen, have behov for behandling (substitution) med kvindelige kønshormoner. I voksenlivet producerer kvinder normalt østrogen, progesteron (gestagen) og testosteron (androgen) samt en lang række andre svagere østrogener og androgener. Disse hormoner produceres i binyrer og ovarier (æggestokke) (Figur 1). Som det kan ses på figuren, producerer kvinder og mænd altså de samme hormoner, og betegnelserne "kvindelige" og "mandlige" kønshormoner er derfor misvisende, men anvendes fortsat i mangel af en bedre beskrivelse. Kvinder producerer det meste af deres østrogen og progesteron i ovarierne, mens omkring halvdelen af testosteron kommer fra binyrerne og den anden halvdel fra ovarierne. Det betyder teoretisk, at kvinder med Turner syndrom, hvor ovarierne ikke fungerer, mangler næsten alt det østrogen, der burde være til stede, mens de mangler omkring halvdelen af det testosteron, der burde være til stede. I videnskabelige studier har man fundet, at dette faktisk er gældende for kvinder med Turner syndrom.

I slutningen af puberteten vil en passende brystudvikling, kønsbehåring og menstruation være indtrådt. Opretholdelse af disse træk vil kræve fortsat behandling med østrogen og progesteron. Denne behandling sikrer også, at livmoderen (uterus) vokser og den normale voksenstørrelse opnås (1). Man kalder denne behandling for "kvindelig hormon-substitutions-behandling" (på engelsk "hormone

replacement therapy" – HRT). Imidlertid påvirker denne behandling en lang række andre funktioner i kroppen.

Hvorfor er kønshormonerne vigtige?

Den videnskabelige forståelse af kønshormoners betydning for helbredet er ikke fuldstændig, men der ingen tvivl om, at disse hormoner er vigtige. Figur 2 illustrerer en række af de sammenhænge, hvor mangel på kønshormoner ved Turner syndrom påvirker andre funktioner i kroppen. Vi forstår ikke alle disse sammenhænge til bunds, og ikke alle årsags-sammenhængene er endegyldigt bevist.

Kropsfacon og udvikling af diabetes

De kvindelige kønshormoner har betydning for at en pige/kvinde udvikler en feminin fedtfordeling, og fortsat behandling i voksenlivet er med til at vedligeholde denne fedtfordeling. Østrogen har også en svag muskelopbyggende virkning og er dermed også med til at vedligeholde muskelmassen i kroppen. Flere studier har undersøgt effekten af de kvindelige kønshormoner på sukkerstofskiftet og dermed udviklingen af type 2 diabetes. Der er ikke nogen sikker sammenhæng, men be-

handling med østrogen ser ud til at reducere antallet af nye tilfælde med diabetes, og det er vigtigt ved Turner syndrom, hvor forekomsten af diabetes er kraftigt forøget.

Livmoder

Mange kvinder med Turner syndrom har i dag mulighed for at vælge ægdonation (se kapitel 20) og har dermed mulighed for at få børn. Efter puberteten er færdig fortsætter livmoderen med at vokse nogle år endnu. Nogle studier tyder på at kvinder med Turner syndrom ofte vil have brug for mere østrogen end den dosis man hidtil har givet, for at livmoderen kan nå sin voksne størrelse.

Den seksuelle funktion

Kvindelige kønshormoner er ikke nødvendige for at kunne have seksuelle tanker eller seksuelt samvær med en anden person, men nødvendig for en normal funktion af vagina ("skeden"), således at denne kan blive fugtig ved seksuel stimulation. Det mandlige kønshormon, testosteron, spiller også en rolle for den normale seksuelle funktion, mens en lang række andre faktorer også er vigtige, såsom personlighed, opvækst, samt de første seksuelle erfaringer.

Brystudvikling

Efter puberteten er kvindelig hormonsubstitution nødvendig, for at brysternes form og størrelse opretholdes. Østrogen er nødvendig, hvis

man ønsker at gennemføre en graviditet, og østrogen medvirker til at mælkeproduktionen er normal i ammeperioden.

Knoglemassen

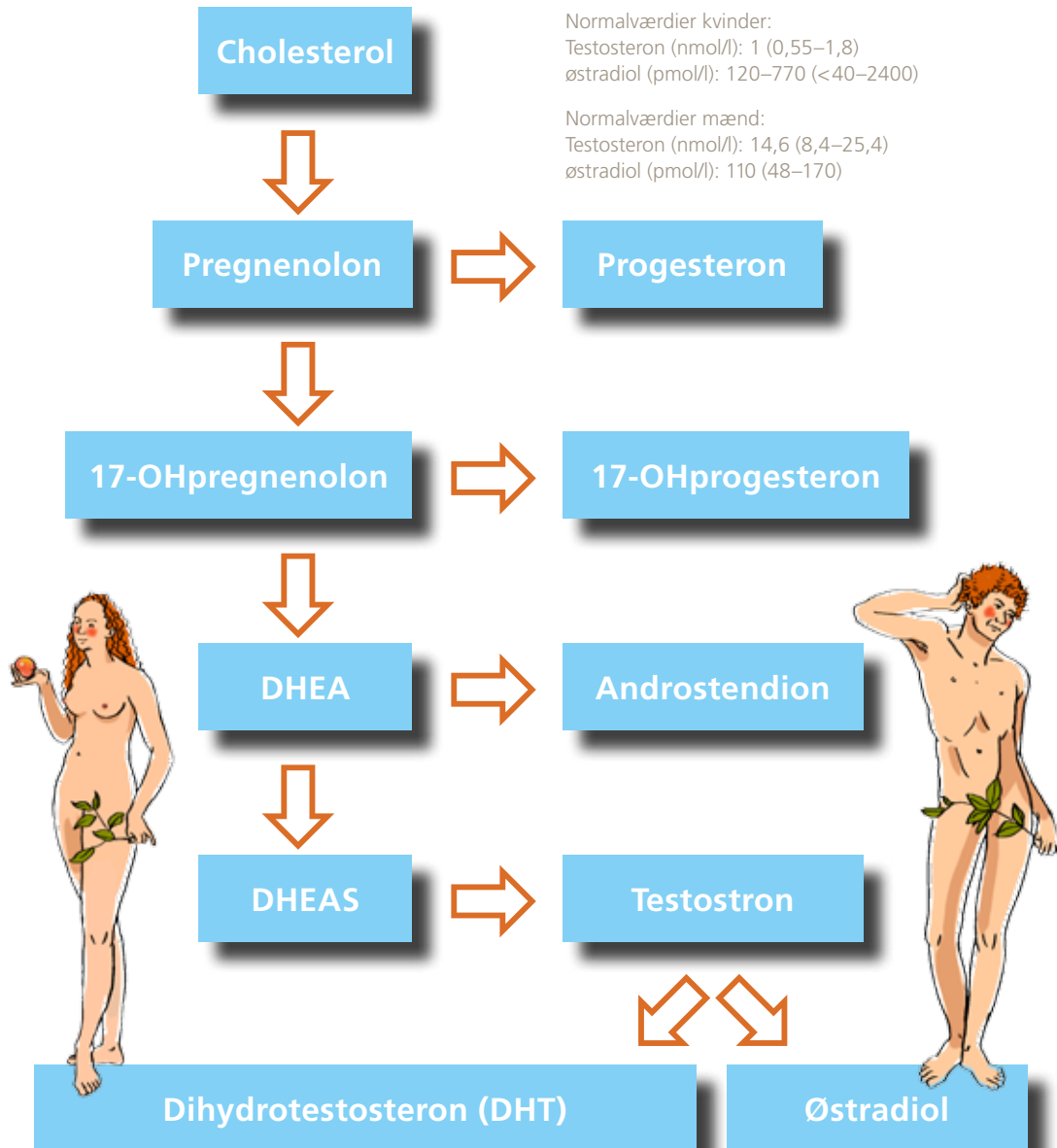
Efter puberteten er østrogen det vigtigste hormon til vedligeholdelse og fortsat opbygning af knoglerne og dermed til at forebygge knogleskørhed. Vi har for nyligt vist, at fortsat kvindelig hormon substitutionsbehandling hos voksne kvinder med Turner syndrom forhindrer, at knoglerne bliver afkalket.

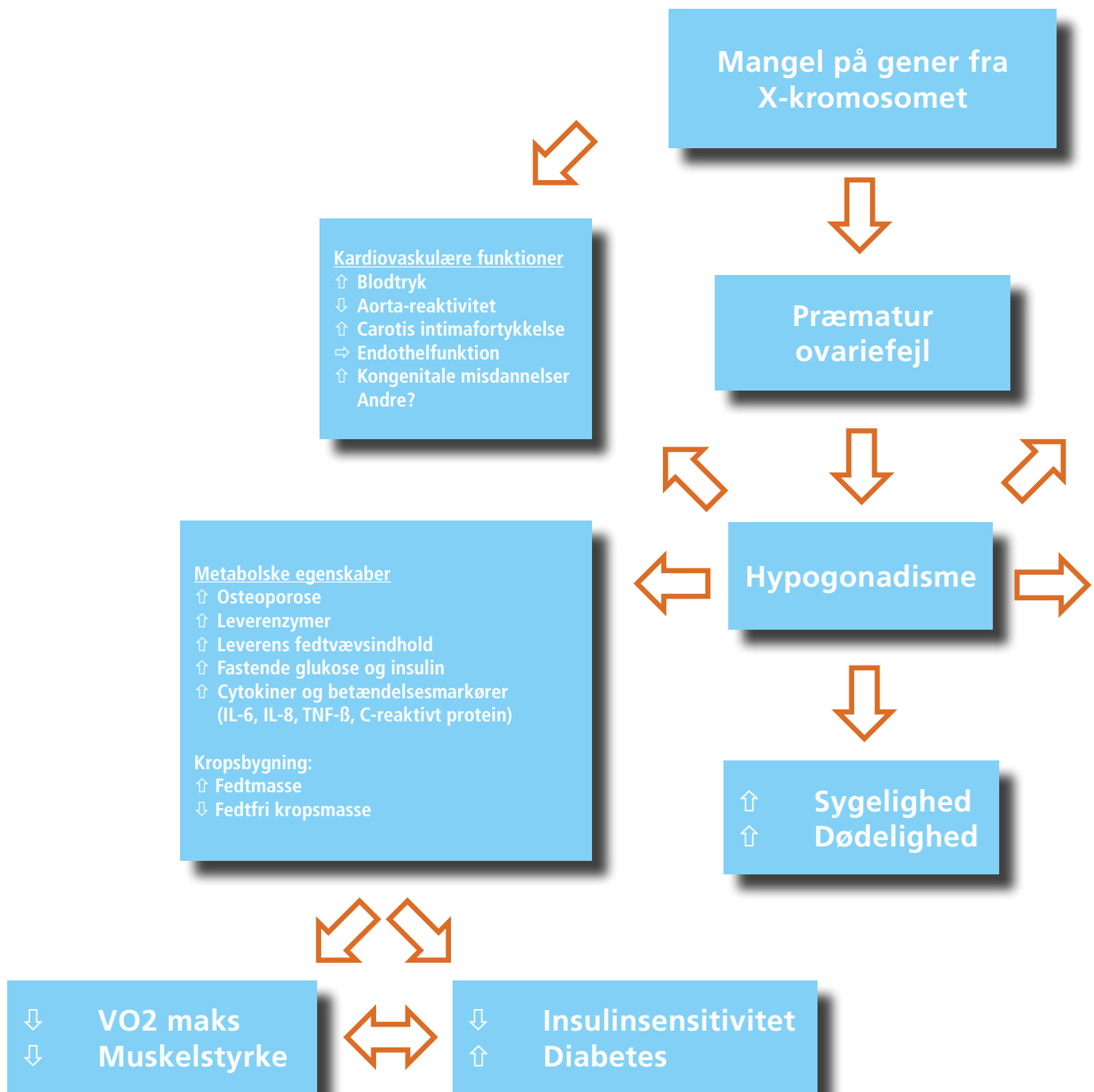
Blodkar og blodtryk

Forhøjelse af blodtrykket ses hyppigt hos både piger i puberteten og voksne kvinder med Turner syndrom. Forhøjelse af blodtrykket er af stor betydning for helbredet hos alle mennesker på langt sigt, men specielt hos kvinder med Turner syndrom, hvor der samtidig kan være problemer med udvidelse af hovedpulsåren. Østrogen har en mindre blodtryksænkende effekt, som sammen med den positive effekt, der er på opbygningen af blodkarrenes vægge og hæmning af tidlige stadier af åreforkalkning, er positiv. Vi ved endnu ikke, hvor stor denne positive effekt er på blodkar og blodtryk. Man ved heller ikke, hvilken type eller varighed af østrogenbehandling, der vil være bedst, men studier i årene fremover vil forhåbentligt afklare dette spørgsmål.

Figur 1

Kønshormon dannelsen sker i et komplekst enzymapparat som omdanner kolesterol gennem flere trin til de forskellige kønshormoner. En del af denne proces finder fortrinsvis sted i binyrer og ovarier, mens de øvrige trin kan foregå i en lang række væv i kroppen. Hormonerne dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), dehydroepiandrosteron (DHEA) og androstendion har næppe nogen større androgen effekt i modsætning til testosteron og DHT. At kalde østrogen og androgen for kvindelig og mandligt kønshormon kan imidlertid være misvisende i og med at manden har en betragtelig østrogenproduktion og kvinden en androgenproduktion.







Hormonniveauer

- ↓ Østradiol
- ↓ Testosteron / androgener
- ↑ FSH
- ↑ LH
- ↓ Væksthormon
- ↓ IGF-I
- ↑ PTH (kun Turner syndrom?)
- ↓ Vitamin D (kun Turner syndrom?)

Funktioner med relation til kønshormoner

Infertilitet

Mangel på kvindelige sekundære køns karakterer

- ↓ Seksuelle aktiviteter, tanker og fantasier
- ↓ Uterus-størrelse



↓ **Livskvalitet**

Lever

Leveren har mange funktioner – den producerer en lang række vigtige proteiner, den nedbryder forskellige stoffer (afgiftning af disse stoffer), og den udskiller galde til tarmen, som dernæst er involveret i optagelsen af næringsstoffer. Man kan måle på leverens funktion ved at bestemme indholdet i blodet af forskellige enzymer, protein og forstadier til galde. Under et kan man kalde disse stoffer for "leverprøver". Specielt leverenzymer, som måles ved en blodprøve, er ofte for høje ved kvinder med Turner syndrom (se kapitel 17). Flere studier har vist, at østrogenbehandling har en positiv effekt på disse leverenzymer. Hvorvidt man på lang sigt vil se færre leverproblemer hos kvinder med Turner syndrom når flere behandles med kønshormoner, ved man ikke.

Hjerne

Som det er beskrevet i kapitlet om pubertet (se kapitel 5), har kønshormoner indflydelse på hjernens udvikling. Hvorvidt denne udvikling ophører efter en succesfuld pubertet, eller om der er en fortsat positiv effekt af kønshormoner, specielt østrogen, er ikke ganske klart. Men flere studier peger i retning af, at kønshormoner også i voksenlivet har en positiv effekt på en række vigtige hjernefunktioner (2).

Hvilken type kvindelig kønshormon substitutionsbehandling skal man vælge?

Når puberteten er vel overstået, og brystudvikling er forløbet godt, den første menstruation er indtrådt, og livmoderen er vokset, skal kønshormonbehandlingen reguleres efter den enkelte kvindes ønsker. Sigtet med behandlingen er at sikre et godt helbred mange år frem i tiden. Derfor bør man diskutere behandlingen grundigt med sin læge og eventuelt skifte mellem forskellige præparater. Da behandlingen skal gives i mange år, kan det godt betale sig at undersøge, hvilket præparat man har det bedst med. Typisk bør man afprøve et præparat i en tre måneders periode, før man beslutter, om man er velbefindende med præparatet, eller om man bør skifte til et andet.

Der findes mange forskellige præparater. I Europa findes en længere række forskellige præparater, men der er også forskelle i forhold til USA og Japan. Grundlæggende findes der p-piller ("the contraceptive pill"), som er svangerskabsforebyggende, og kvindelig kønshormonsubstitutionsbehandling. p-piller består af syntetisk østrogen og gestagen, mens piller til kvindelig kønshormon substitutionsbe-

handling i Europa består af humant østrogen og et syntetisk gestagen. Sidstnævnte er ikke nogen sikker svangerskabsforebyggende pille og bør derfor ikke anvendes af de få kvinder med Turner syndrom der kan blive gravide, medmindre der er et aktuelt graviditetsønske. Kvindelig kønshormon substitutionsbehandling kan gives som piller (oral administration), som plaster (transdermal administration) eller som gel til påsmøring (transdermal administration). Endelig har man kunnet få østrogen som nasal-spray til inhalation gennem næsen – et præparat der dog tilsyneladende ikke har fundet stor udbredelse.

I USA gives kvindelig kønshormonsubstitutionsbehandling oftest i form af østrogen udvundet fra hestes urin, samt et syntetisk gestagen. Nogle gange kan en gestagenspiral som placeres i livmoderen, være et godt alternativ til piller, specielt hvis menstruationsblødningerne er uregelmæssige.

Det er vigtigt at pointere, at man mangler viden om de mange forskellige muligheder indenfor kønshormonbehandling. Det er således i dag ikke muligt at udtale sig med sikkerhed om, hvilken behandling der er bedst, hverken på kort eller på lang sigt.

Hvad er behandlingsmålet og hvor længe skal man fortsætte med kvindelig kønshormon substitutionsbehandling?

Der er ikke enighed om, hvilket behandlingsmål man skal stile efter, men meget tyder på, at de doser der traditionelt har været givet gennem de senere år, har været for små, og visse nyere studier peger i retning af, at man bør give større doser af kønshormoner for at sikre en tilstrækkelig vækst af livmoderen og tilstrækkelig opbygning af knoglerne.

Vi mener at man hos kvinder med Turner syndrom bør stile mod at få normaliseret de kvindelige hormoner (østradiol, FSH og LH) (3). Det betyder, at mange unge kvinder med Turner syndrom har behov for østrogendoser på mere end 2 mg, som man længe har givet. I praksis betyder det, at mange kvinder skal have 3–4 mg østradiol (17 β -estradiol) samt et gestagen.

Man ved heller ikke med sikkerhed, hvor længe man bør behandles med kvindelig kønshormonsubstitutionsbehandling. På grund af mangel på sikker viden om dette emne, er der i dag enighed om at efterligne forholdene ved kvinder med normal menstruation. Det vil sige, at man skal være i behandling med kvindelig kønshormonsubstitutionsbehandling igennem 40 år (første menstruation – 13 år; overgangsalder – 53 år – danske data). Hvis man således får igangsat puberteten omkring 12–13 årsalderen, bør man ophøre med behandlingen omkring 53 årsalderen. Bliver man derimod først sat i behandling senere eller langt senere, som det er sket for mange kvinder med Turner syndrom, bør man fortsætte behandlingen, til man er væsentligt ældre.

Referencer

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.
2. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2972-2979.
3. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.

KAPITEL 20

Unge voksnes livskvalitet og sexualliv

JEAN-CLAUDE CAREL

Læge, Professor

Department of Pediatric Endocrinology and
Diabetology, INSERM U690 and Centre de
Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la
Croissance, Robert Debré Hospital and University
Paris 7 Denis Diderot
Paris, Frankrig



Introduktion

Turner syndrom har indflydelse på vækst, udvikling, pubertet og fertilitet og har derfor omfattende konsekvenser for det psykosociale liv. Medicinsk behandling har til formål at afhjælpe disse aspekter så godt som muligt for at forbedre sundhedstilstanden og desuden mildne syndromets psykosociale konsekvenser. Selvom alle har forestillinger om, hvad livskvalitet er, er den af flere grunde vanskelig at måle. En af grundene er, at vi alle lægger vores egen tilværelse ind i opfattelsen. Men det er vigtigt at formalisere evaluering af livskvaliteten, hvis man ønsker at evaluere den på en struktureret måde, så man må prøve at dele livskvaliteten op i de komponenter og variable, som den består af. Evaluering af livskvaliteten hos kvinder med Turner syndrom er nødvendig, for at man bedre kan analysere de aspekter, som skal prioriteres, for at forbedre helbredsstatus og måle virkningen af medicinsk behandling, især vækstfremmende behandlinger i barndommen og pubertetsbehandlinger i ungdommen. I dette kapitel ser vi kort på begrebet livskvalitet og måling af den, og vi konkluderer ud fra nogle af vores undersøgelser udført i Frankrig.

Evaluering af livskvalitet

Der findes mere end 70 forskellige livskvalitetsmåleværktøjer i den internationale litteratur. De kan gennemføres som selvbesvarede spørgeskemaer eller som interviews udført af uddannet personale og vil generelt handle om specifikke aspekter af livskvalitet, f.eks. helbredsrelateret livskvalitet, selvfølelse, depression eller social tilpasning. Alle værktøjerne har klare begrænsninger, og deres pointtal sammenlignes med en kontrolgruppe eller med generelle befolkningsstandarder.

Helbredsrelateret livskvalitet

Pointtal for helbredsrelateret livskvalitet hos voksne kvinder med Turner syndrom er ikke anderledes, i det mindste i gennemsnit, end dem der gælder for kvinder i samme alder i den almene befolkning. Undersøgelsen StaTur (1) er den eneste befolkningsbaserede undersøgelse af kvinder med Turner syndrom med sigte på fremtiden. Den blev gjort mulig ved et samarbejde mellem flere centre for pædiatrisk endokrinologi i Frankrig og var baseret på det nationale register over patienter behandlet med væksthormon. En gruppe på 891 unge kvinder, 22,6 år i gennemsnit ($\pm 2,6$ år), der var blevet behandlet med væksthormon fra 1985 til 1997, blev kontaktet med henblik på at deltage i en spørgeundersøgelse. Formularen 36 (SF-36 (2)) blev benyttet til evaluering af deres egen opfattelse af deres helbredsrelaterede livskvalitet. Omkring 70%

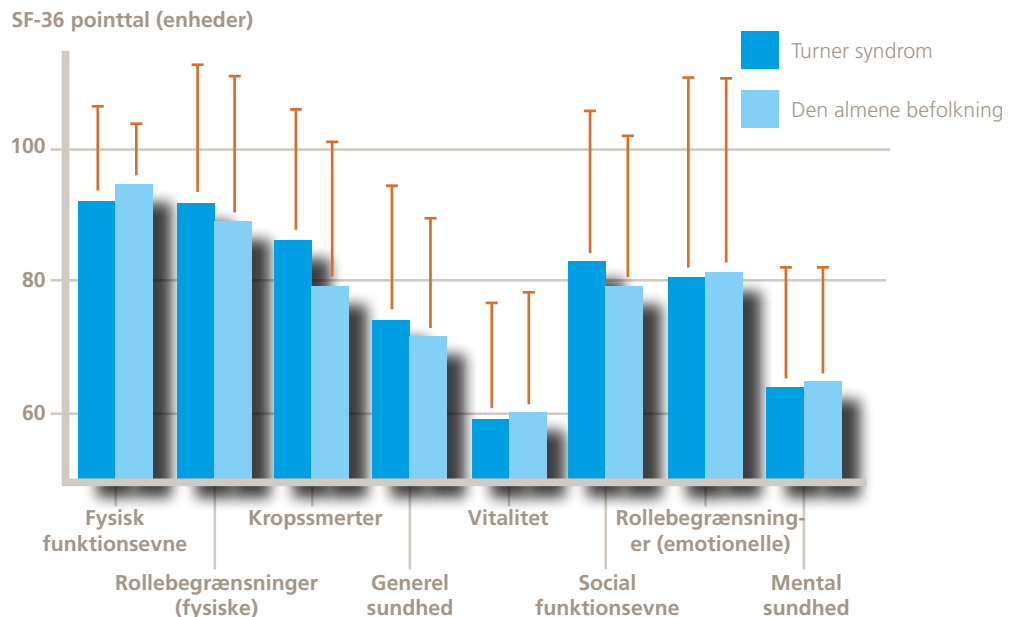
af de kontaktede kvinder svarede, og der blev ikke fundet forskelle mellem kvinderne med Turner syndrom og kvinderne på samme alder fra den almene befolkning, hvad angik de forskellige dimensioner af livskvalitet (Figur 1) (3). Styrken i vores undersøgelse var, at vi brugte et godt valideret spørgeskema, der blev forelagt alle kvinderne, inklusive dem i det nationale register, i modsætning til de fleste andre undersøgelser, hvor patienterne er blevet rekrutteret gennem en eller flere klinikker eller supportgrupper, hvilket har

kunnet give anledning til uønsket skævhed. Hovedbegrænsningen var det faktum, at kun 70% af kvinderne svarede (man kan forestille sig, at de kvinder, der ikke svarede, ville have svaret anderledes på spørgsmålene end de kvinder, der svarede) og det faktum, at alle patienterne var blevet behandlet med væksthormon (man kan diskutere, om de kvinder, der ikke brugte væksthormon, eller hvis forældre afviste at bruge væksthormon, ville have svaret anderledes).

Figur 1

Helbredsrelateret livskvalitet hos kvinder med Turner syndrom i StaTur-undersøgelsen (3).

Pointtal for de 8 dimensioner i skalaen over selvopfattelse af helbredsrelateret livskvalitet, SF-36 (2), vises for 568 unge kvinder med Turner syndrom sammenlignet med kvinder i samme alder i den almene befolkning. Højere pointtal indikerer bedre livskvalitet. Der var ingen forskel mellem kvinderne med og uden Turner. Gengivet med tilladelse fra Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.



Ligeledes fandtes i en klinisk undersøgelse i Holland afBannink et al. (4), lignende pointtal hos 49 kvinder med Turner syndrom og hos en kontrolpopulation ved brug af SF-36 og et andet værktøj kaldet TAAQOL. Disse kvinder var blevet behandlet med væksthormon og de havde fået østrogen inden puberteten med start ved en gennemsnitsalder på $12,9 \pm 1,1$ år og var $19,6 \pm 3,0$ år gamle i gennemsnit.

Evaluering af depression og angst

Mange undersøgelser har præsenteret kontroversielle resultater om depression og angst, og nogle har konkluderet, at depression øges (5–6), andre at den mindskes (7) og endnu andre, at den svarer til kontrolpersonerne (8).

I undersøgelsen StaTur blev der detekteret mindre psykiatiske tilstande som for eksempel angst og depression ved brug af General Health Questionnaire 12 (GHQ-12). Vi fandt, at andelen af kvinder med sådanne problemer var lavere hos kvinder med Turner syndrom (24%) end hos normale kvinder i samme alder (31%) (3). Vi kan derfor klart konkludere, at i det mindste angst og depression ikke er øget i vores population af patienter.

Selvfølelse

Selvfølelsen var mindre hos kvinderne med Turner syndrom i adskillige undersøgelser (9). I StaTur-undersøgelsen brugte vi Coopersmith Self-Esteem Inventory (SEI) (10) og fandt tyde-

Figur 2

Selvfølelse hos kvinder med Turner syndrom i StaTur-undersøgelsen (1).

Coopersmith Self-Esteem Inventory (SEI) (10) blev benyttet. Resultaterne er udtrykt i forhold til en kontrolpopulation i standardafvigelsespoint. "Normalresultaterne" er tæt på 0 ± 1 . Her er alle resultaterne dog betydeligt lavere.

Selvfølelsens dimensioner	Selvfølelsespoint udtrykt i standardafvigelsespoint
Generelt	$-1,3 \pm 1,5$
Familiemæssigt	$-0,3 \pm 1,1$
Socialt	$-0,8 \pm 1,4$
Arbejds-mæssigt	$-0,3 \pm 1,3$
Globalt	$-1,1 \pm 1,5$

ligt nedsatte pointtal sammenlignet med den almene befolkning (Figur 2). Lignende konklusioner blev draget af den hollandske gruppe med brug af Harter selvopfattelsesprofil (8). Infertilitet er absolut en vigtig faktor, der bidrager til mindre selvfølelse. I en undersøgelse, hvor kvinder med Turner syndrom og kvinder med primær ovariesvigt af andre årsager blev sammenlignet, blev der registreret tilsvarende lave selvfølelses- og angst- og generthedspointtal (11–12).

Konklusionen i nylige undersøgelser af unge kvinder, der er blevet behandlet af pædiatriske endokrinologer og har fået væksthormon og kønshormoner, er, at helbredsrelaterede livskvalitetspoint er identiske med den almene befolknings, men at selvfølelsespointtallet er lavere. Det bør dog nævnes, at vi indtil nu kun har drøftet gennemsnitspointtal, og at kvinder med Turner syndrom er ligesom alle andre i populationen: nogle er glade og nogle er kede af det, nogle har succes og har høj selvfølelse, og andre er depressive og har lav selvfølelse. Vores mål som pædiatriske endokrinologer er ikke blot at beskrive situationen for at karakterisere kvinder med Turner syndrom, men snarere at prøve at analysere de faktorer, der påvirker situationen med særlig fremhævelse af faktorer, der direkte påvirkes af sundhedssektoren, og som derfor kan modificeres.

Determinanter for livskvalitet

Der blev benyttet statistiske modeller til at tyde de faktorer, som har indflydelse på ovennævnte pointtal.

Hjerte- og øreproblemer

Turner syndrom øger risikoen for hjerte- og øreproblemer, og vi ønskede at vide, om disse problemer påvirker livskvaliteten. I StaTur-undersøgelsen havde 26% af kvinderne (149 ud af 568) øreproblemer (høretab, tilbagevendende mellemørebetændelse), som blev associeret med en betydelig forringelse af den helbredsrelaterede livskvalitet og selvfølelse (3). Ligeledes blev hjerteproblemer (12% af patienterne) knyttet til ringere livskvalitet (3).

Højde

En af forudsætningerne for væksthormonbehandling af patienter med Turner syndrom og af små patienter i det hele taget er, at en øget højde vil være gavnlig for den enkeltes velbefindende. Forskning inden for dette område har dog mest affødt negative resultater (13). Den gennemsnitlige voksenhøjde i StaTur-undersøgelsen var $150,9 \pm 5,6$ cm, og den gennemsnitlige forøgelse efter behandling med væksthormon var estimeret til 8,9 cm (14). Voksenhøjden er i gennemsnit et par cm under den nederste grænse for en normal højde hos franske kvinder (153 cm), hvilket betyder, at mere end halvdelen af kvinderne forblev små

på trods af væksthormonbehandlingen. Da vi søgte efter en relation mellem højde eller øget højde som følge af væksthormonbehandling og en række aspekter i livskvalitet, fandt vi absolut ingen relation. Lignende resultater blev fundet i den canadiske randomiserede undersøgelse (15), hvor 12 kvinder uden behandling (gennemsnitshøjde $143,7 \pm 6,1$ cm) og 21 med behandling (gennemsnitshøjde $148,9 \pm 5,7$ cm) blev sammenlignet i 20 års alderen og havde nøjagtig samme pointtal for helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af SF-36.

Andre faktorer med betydning for livskvalitet

Som forventet påvirkes pointtallene for livskvalitet ikke kun af faktorer, der er specifikke for Turner syndrom (højde, pubertet), men også af en række ikke-specifikke faktorer, for eksempel forældres socioøkonomiske klasse, uddannelsesniveau, erhvervssituation og overvægt (tendens til fedme) (1; 3).

Pubertet, sexualitet og fertilitet

Turner syndrom har en grundlæggende indflydelse på puberteten og fertiliteten, og det er væsentligt at finde ud af, om disse komponenter påvirker livskvaliteten, og at bruge

informationen til at forbedre pubertetsbehandlingen og fertilitetsrådgivningen. Det er velkendt, at kvinder med Turner syndrom har sværere ved at finde kærester, at blive gift og at have seksuelle forhold end kvinder uden Turner (16–17). Vi har derfor indlagt spørgsmål om seksualliv i vores spørgeskema. Svarene på disse spørgsmål vises i figur 3 i afsnittet om pointtal for selvfølelse og social tilpasning. Selv om vi ikke får normgivende svar på det samme spørgeskema til kvinder uden Turner syndrom, er det klart, at seksuel erfaring falder senere i denne population af kvinder med Turner syndrom. Desuden havde kvinder med mindre seksuel erfaring lavere selvfølelse og ringere social tilpasning i både univariante og multivariante analyser.

Vi har også analyseret starten på pubertetsudvikling i StaTur-kohorten (Figur 4) (1). Hos mere end 75% af kvinderne skulle puberteten igangsættes med kønshormoner, mens der i en eller anden grad forekom en spontan pubertetsudvikling hos de resterende 25%, selv om halvdelen af disse senere måtte tage kønshormoner for at sætte en menstruationscyklus i gang. Det er vigtigt at nævne, at gennemsnitsalderen var 15 år ved start på behandling med kønshormoner for at igangsætte brystudvikling hos de kvinder, hvis pubertet var meget forsinket.

Med hensyn til virkningen af seksuel erfaring og den naturlige relation mellem pubertetsmodenhed og seksuel erfaring analyserede vi determinanterne for seksuel erfaring i StaTur-kohorten med særlig vægt på indflydelsen af pubertetsbehandling. En vanskelighed ved

Figur 3

Sexualerfaring, selvfølelse og social tilpasning i StaTur-undersøgelsen (1)

Spørgsmål vedrørende sexualerfaring blev besvaret af 568 kvinder med Turner syndrom over 18 år ($22,6 \pm 2,6$ år i gennemsnit). De svarede også til Coopersmith Self-Esteem Inventory (SEI, højere værdier, større selvfølelse) (10) og til Social Adjustment Scale Self-Report (SAS-SR, lavere værdier, bedre social tilpasning). Resultaterne er vist i forhold til en kontrolkategori, der blev tilfældigt udvalgt, idet disse ikke havde nogen seksuel erfaring, dvs. kvinder med erfaring i samleje har i gennemsnit 2,7 flere point i selvfølelseskalaen, der går fra 0 til 50. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Sexualerfaringstype	n (%)	Globalt selvfølelsespointtal (0–50)	Global socialt tilpasningspointtal (0–5)
Gift	42 (8%)	$2,9 \pm 1,4$	$-0,22 \pm 0,06^{**}$
Samleje	172 (30%)	$2,7 \pm 0,9^{**}$	$-0,22 \pm 0,04^{**}$
Kys og dating	165 (29%)	$0,8 \pm 0,9^{*}$	$-0,18 \pm 0,04^{**}$
Ingen erfaringer	187 (33%)	0	0

Figur 4

Pubertetsudvikling i StaTur-kohorten.

	Spontan pubertet		Behandlingsrelateret pubertet
	Ingen sekundær østrogenbehandling	Sekundær østrogenbehandling	
Antal patienter (%)	69 (10%)	84 (12%)	522 (77%)
Alder ved pubertetsstart (år)	$12,5 \pm 1,6$	$13,6 \pm 1,7$	$15,0 \pm 1,9$
Total pubertetsvækst (cm)	$15,0 \pm 5,9$	$12,5 \pm 6,7$	$8,7 \pm 5,9$

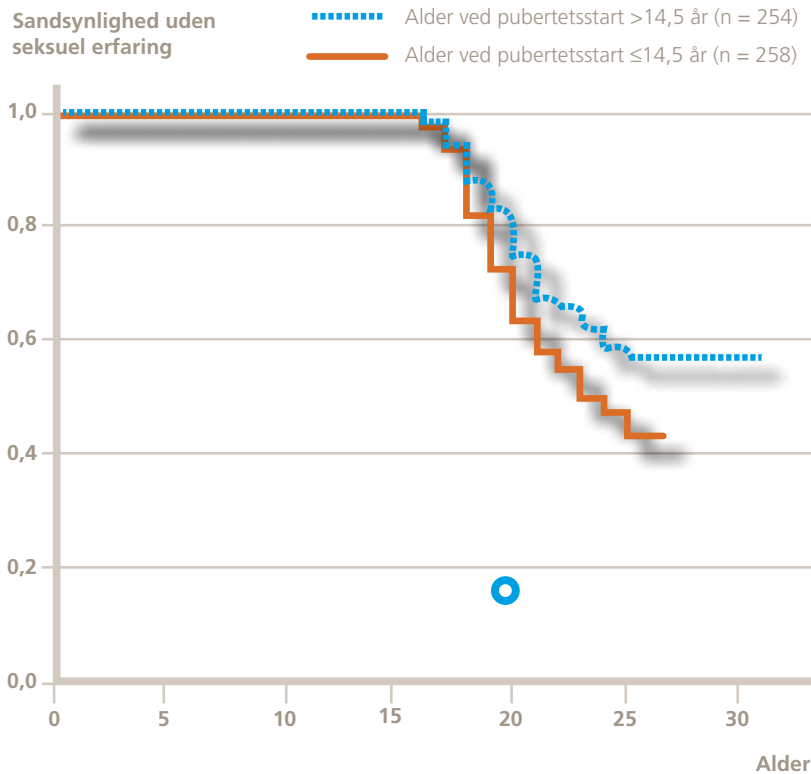
Figur 5

Ud fra StaTur-undersøgelsen gældende for pubertetsbehandling vises alderens betydning for alderen ved første samleje hos kvinder med Turner syndrom. Kaplan-Meier kurverne vises for at inddrage det faktum, at alle kvinderne ikke var af samme alder, da de besvarede spørgeundersøgelsen. Kurverne viser muligheden for, at deltagere forbliver uden seksuel erfaring (jomfruer) ved en given alder i forhold til den alder, hvor der blev ordineret østrogener for at starte en pubertetsudvikling.

.....) Pubertetsstart efter en alder på 14,5 år.

—) Pubertetsstart før en alder på 14,5 år.

●) Andel af kvinder uden samlejeerfaring i en alder af 18,5 år hos almenbefolkningen i Frankrig.
Gengivet med tilladelse fra Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.



analysen var det faktum, at alle kvinderne samlet ikke havde samme alder (spændte fra 18 til over 30 år), og at seksuel erfaring naturligvis afhænger af alderen (mere seksuel erfaring med alderen). Vi udarbejdede derfor "statistiske kurver", der viser andelen af kvinder med eller uden erfaring i en bestemt alder, sådan som det er vist på Figur 5.

Disse kurver gav os mulighed for at detektere fire faktorer knyttet til forsinket første seksuelle erfaring eller første date: tilstedeværelse af en hjertefejl med tilknytning til Turner syndrom, medlem af en familie, hvor faren har fysisk arbejde, med medicinsk fremmede behandling af pubertet (i modsætning til spontan opstået) og endelig medicinsk fremmede behandling af pubertet på et sent tidspunkt (1). Hver af disse faktorer kræver en separat kommentar, men alderen ved pubertetsbehandling er absolut en af de vigtigste for os, fordi det er den eneste faktor, der kan ændres. Som vist i figur 5 skelnede vi mellem kvinder, der fik pubertetsbehandling før og efter alderen 14,5 år (middelværdi for hele populationen). Det første resultat er den markerede forsinkelse på det første samleje i forhold til det samme hos kvinder uden Turner, hvor ca. 85% af kvinderne har erfaringen, når de er 18,5 år. Derudover er kurven for dem med senere pubertetsbehandling forsinket til højre, og forskellen er stadig synlig i 25 års alderen.

Konklusioner

Konklusionerne i vores undersøgelser af forskellige aspekter af livskvaliteten hos en stor population af unge kvinder med Turner syndrom er generelt beroligende og informative for alle, der arbejder med piger eller kvinder med Turner syndrom.

For det første bør højden ikke have første prioritet i behandlingen, selv om denne faktor ofte nævnes først som det aspekt i syndromet, der bør ændres. Øreproblemerne er meget vigtigere på langt sigt, og besøg hos øre-, næse- og halsspecialister bør foretages lige så hyppigt som besøg hos den pædiatriske endokrinolog.

For det andet er sexulivet i ungdommen og den tidlige voksenalder anderledes (højere alder ved første seksuelle erfaring), end det er for andre piger. Dette indikerer rådgivning af de unge piger om normal udvikling i pubertet og sexuliv, så det er muligt at tackle infertiliteten bedre. Det er også vigtigt at ordinere en progressiv kur med kønshormoner på det normale pubertetstidspunkt, dvs. med start ikke senere end 12 års alderen som beskrevet i detaljer i kapitel 5. Den ene del af dette er at overbevise forældrene om, at ordinering af østrogener ikke vil mindske deres barns endelige højde, men i stedet bevirke, at barnet når sin voksenalder tidligere, hvilket nu bliver dokumenteret i flere publikationer (18).

For det tredje vil forsinkelse af starten på pubertet og første menstruation hos unge med Turner syndrom få langvarig betydning for sexuellevet og livskvaliteten med sigte på tidlig behandling, når puberteten skal igangsættes, idet der vil forekomme uigenkaldelige skader såfremt denne behandling udskydes til en betydelig senere alder.

Tak

Forfatteren ønsker hermed at takke Professor Joel Coste for inspirerende diskussioner om det emne, der er behandlet i dette kapitel.

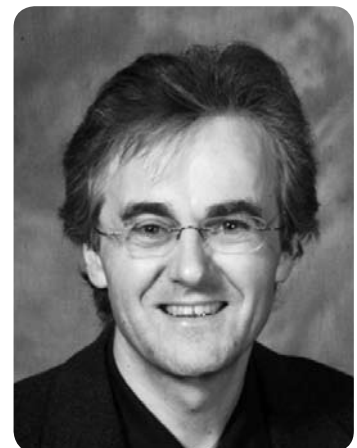
Referencer

1. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2972-9.
2. Lepage A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998 1998;51:1013-23.
3. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1992-7.
4. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr*. 2006 Jan;148(1):95-101.
5. McCauley E, Sybert VP, Ehrhardt AA. Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clin Genet*. 1986 Apr;29(4):284-90.
6. Pavlidis K, McCauley E, Sybert VP. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin Genet*. 1995 Feb;47(2):85-9.
7. Downey J, Ehrhardt AA, Gruen R, Bell JJ, Morishima A. Psychopathology and social functioning in women with Turner syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1989 Apr;177(4):191-201.
8. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res*. 2005;63(5):238-44.
9. Boman UW, Moller A, Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1998 Mar;19(1):1-18.
10. Coopersmith S. *SEI (Self-Esteem Inventories)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1981.
11. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Jama*. 2006 Mar 22;295(12):1374-6.
12. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A*. 2005 Dec 1;139(2):57-66.
13. Sandberg DE, Colman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res*. 2005;63(6):275-83.
14. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5197-204.
15. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3360-6.
16. Rolstad SG, Moller A, Bryman I, Boman UW. Sexual functioning and partner relationships in women with Turner syndrome: some empirical data and theoretical considerations regarding sexual desire. *J Sex Marital Ther*. 2007 May-Jun;33(3):231-47.
17. Hettmer E, Hoepffner W, Keller E, Braehler E. Studies on sexual development, sexual behavior and ability to experience sex of young women with Ullrich-Turner syndrome. *Ther Umsch*. 1995 Feb;52(2):146-9.
18. Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3793-4.

KAPITEL 21

Psykologiske og psykiatriske aspekter ved Turner syndrom

DAVID H. SKUSE
Læge, Professor
Behavioural and Brain Sciences Unit
Institute of Child Health
London, England



Social tilpasning og adfærd

Turner syndrom kan give vanskeligheder for et mindre antal børn og voksne med hensyn til deres evne til at tilpasse sig den uddannelsesmæssige og sociale verden. Vi ved ikke med sikkerhed, hvor almindelige disse problemer er, for der er ikke gennemført nogen omfattende undersøgelse af et repræsentativt udvalg af kvinder med Turner syndrom. De tilfælde, der ikke identificeres ved fødslen, registreres normalt først af lægen på grund af det tilknyttede vækstproblem, eller fordi den spontane indledning på de sekundære kønskarakterer i puberteten udebliver. Det officielle tal for forekomst ligger omkring 4 pr. 10 000 levende fødte piger. Der er ca. 20 millioner kvinder i Storbritannien under 50 år, hvilket betyder, at der må være 8 000 med Turner syndrom. Kun nogle af dem, der tilses af læger for deres tilstand, bliver henvist til psykolog eller psykiater. I forskning udført af vores gruppe under Institute of Child Health i London i løbet af de sidste 15 år eller deromkring har vi forsøgt at identificere alle kendte børn og voksne med Turner syndrom fra specialklinikker for pædiatrisk og voksen endokrinologi i Storbritannien. Lidt overraskende kunne vi ikke finde mere end 2 000, hvilket antyder, at det er langt fra alle kvinder med dette syndrom, der bliver diagnosticeret. Der er en risiko for, at konklusioner på baggrund af en denne undergruppe af alle med Turner syndrom giver grobund for konstate-

ringer på forkert grundlag (ascertainment bias), hvilket resulterer i, at kun de personer med de tydeligste tegn eller symptomer bliver identificeret. Det kan betyde, at de psykologiske problemer, der behandles her, kun gælder for en minoritet af patienterne med denne sygdom. Det er muligt, at der findes mange andre med mindre signifikant social og kognitiv funktionshæmning, der vil blive betragtet som værende inden for det normale område i personlighed og temperament. På den anden side var det sjældent i vores udsnit af kvinder med Turner syndrom, at den psykologiske eller adfærdsmæssige faktor var den største vanskelighed. Intellectuel svækkelse i forbindelse med ringkromosomer er undtagelsen (5). Generelt var der i vores case-serier ikke sammenhæng mellem graden af den fysiske tilstand og de tilknyttede psykologiske problemer.

Genetiske og hormonelle virkninger

X-kromosomet besidder en større koncentration af gener, der er vigtigere for udviklingen af vores hjerner og vores mentale formåen end noget andet kromosom. Mens der stadig er uenighed om, hvilke gener der regulerer "den sociale del af hjernen" (specifikke områder med tilknytning til sociale funktioner), er der ikke nogen tvivl om, at hvis man har et forkert antal kønskromosomer, vil hjernens fysiske og funktionelle udvikling blive forstyrret. Det skyldes, at genetisk dosering normalt er meget nøjagtig, og vores evne til at kompensere for kun at have ét enkelt X-kromosom, når vi ville forvente to, er begrænset. Da hankønnet

er bestemt ved tilstedeværelsen af et komplet Y-kromosom, og specifikke gener på Y-kromosomet sætter en kaskade af begivenheder i gang, der resulterer i udviklingen af testikler og mandligt kønshormon, så vil ethvert foster med kun ét X-kromosom udvikle sig som en pige. I sjældne tilfælde har kvinder med Turner syndrom fragmenter af et Y-kromosom, men det gør dem ikke mere "mandige" end kvinder med et enkelt X-kromosom.

Et problem, der er så kompliceret, at det ikke er muligt at yde det fuld retfærdighed her, er den rolle, som genetisk mosaicisme spiller i de psykologiske egenskaber påvist hos kvinder med Turner syndrom (7). Med mosaicisme mener vi den observation hos mange patienter med Turner syndrom, at visse celler (sædvanligvis afledt af blodet) lader til at have en anderledes kromosomsammensætning end andre celler. Der er en hårfin forskel i de psykologiske egenskaber hos kvinder, der er monosomiske for X-kromosomet (dvs. 45,X, nemlig at alle observerede celler har et enkelt X-kromosom), og kvinder der har ét normalt kønskromosom, mens det andet X er strukturelt unormalt i nogle celler eller i alle (for eksempel et isokromosom). De to situationer er ikke identiske genetisk, for kvinder med et enkelt X har kun én kopi af alle de gener, der er udtrykt fra kromosomet.

Hos 46,XX-kvinder er et af de to kønskromosomer inaktiveret. Men det er ikke helt inaktiveret, og der er op til nogle hundrede gener udtrykt fra begge X-kromosomer – der effektivt fordobler deres dosering. Regulering af den genetiske dosering er af afgørende be-

tydning for den normale udvikling. En for lille mængde genetisk produkt fra et stort antal X-linkede gener forklarer alle symptomerne på Turner syndrom, enten direkte eller indirekte. Det kan være tilfældet indirekte, idet den hormonelle styring af udviklingen påvirkes af tilstanden.

I tilfælde af et isokromosom er der effektivt tre identiske dele af et X-kromosom i alle påvirkede celler (selv om det er almindeligt for sådanne tilfælde at være mosaisk, hvor visse celler kun indeholder et enkelt X – 45,X). De eneste varianter, der sandsynligvis har stor indflydelse på det udviklingsmæssige forløb, er: for det første mosaicisme, hvori der er en normal cellelinje (46,XX), i hvilken symptomerne på Turner syndrom er meget mildere, hvis en overvejende del af cellerne er normale med hensyn til antallet af X-kromosomer. For det andet, hvor det unormale andet X er ringformet. Dette kaldes et "ring-X", og hvis det er lille, kan det associeres med ikke-inaktivering og dermed udtryk fra mange gener, der burde være tavse. Doseringssubbalance fører i næsten alle tilfælde til mental retardering. Det er vigtigt at bemærke, at dette er den eneste variant af Turner syndrom, hvor der efter al sandsynlighed vil være betydelige indlæringsvanskeligheder inden for alle områder, herunder sproglig udvikling.

Hos praktisk taget alle kvinder med Turner syndrom udvikler ovarierne sig ikke normalt. Det medfører utilstrækkelig produktion af det kvindelige kønshormon østrogen og manglende udvikling i puberteten. Muligvis er østrogen også nødvendigt for visse dele af

hjernens udvikling, også før puberteten, og det er muligt, at mange piger med Turner syndrom har utilstrækkelige mængder allerede som spædbørn og i barndommen. Da dette er en teoretisk risiko, er der ikke noget, der tyder på, at tidlig behandling med hormoner vil være nogen væsentlig fordel for adfærden eller den kognitive udvikling, og en sådan behandling kan have store ulemper. Normalt indledes østrogenbehandling omkring 12-årsalderen.

Når de potentielle medicinske komplikationer af sygdommen er afhjulpnet (meget ofte associeret med medfødte hjertefejl) lægges vægten på vækst. Den mest almindelige grund til, at børn med Turner syndrom overhovedet bliver identificeret, bortset fra tilfælde med prænatal screening eller i den neonatale periode (hvor den opmærksomme fødselslæge bør bemærke de perifere ødemer), er, at barnet ikke vokser normalt. Det er vigtigt at understrege, at grundbogens billeder af kvinder med Turner syndrom med karakteristiske hudfolder i nakken, lavtsiddende ører og knogleabnormiteter under ingen omstændigheder er typiske for personer med Turner syndrom, der ses til dagligt i lægens praksis. Mindre end 50% har disse karakteristika, selv om størsteparten har et specielt udseende ansigt, som en erfaren læge vil være i stand til at identificere. Med det formål at øge væksten er behandling med hormoner standard praksis, og behandlingen fortsætter i mange år, indtil de lange knogler er sammenvokset, og der ikke er mulighed for yderligere vækst. Behandlingen giver normalt en større endelig

højde, men der er ikke nogen dokumentation på, at denne øgede højde har nogen stor indflydelse på livskvaliteten.

I over 20 år har det været kendt, at mange (måske de fleste) kvinder med Turner syndrom har problemer i deres sociale relationer med andre, ikke kun i barndommen, men også som voksne. Disse problemer er relativt lette og vil kun sjældent fremstå tydeligt i løbet af en pædiatrisk eller anden medicinsk konsultation. De er dog ofte hovedårsag til de bekymringer familien har, efter at der er etableret medicinsk behandling. Hvis forældrene nævner deres bekymring for en rådgiver, er svaret sædvanligvis, at sådanne vanskeligheder er forståelige set i lyset af tre faktorer: for det første barnets ringe højde i forhold til hendes jævnaldrende. For det andet det faktum, at hun har et anderledes udseende. For det tredje, at hun føler sig anderledes end sine jævnaldrende på grund af sin manglende fertilitet. I de nyeste undersøgelser af Turner syndrom og behandling deraf (f.eks. 1; 6; 11–12) bliver problemer med sociale opfattelse og velvilje kun nævnt i forbindelse med de tre faktorer, der er skitseret ovenfor (dvs. lille statur, usædvanligt udseende og manglende fertilitet). Der er ingen tvivl om, at problemerne for en stor minoritet af personer med Turner syndrom skyldes misforståelse af andre menneskers sociale signaler og manglende evne til at reagere rigtigt ifølge de sociale koder. Det er primært fordi hjerner hos personer med Turner syndrom behandler sociale informationer anderledes. Det er ikke et resultat af den indirekte betydning af lille statur eller af manglende selvsikkerhed i forbindelse med infertilitet.

Barndom

Sprogudvikling

De centre i hjernen, der bruges til at udtrykke og forstå sprog, ligger normalt i venstre side (i venstre hjernehalvdel). Hos personer med Turner syndrom er disse centre muligvis mindre "lateraliserede" og virker ikke så effektivt, som de burde. Hjernen kræver normalt, at sproget behandles i venstre side i specifikke områder. Hvis disse specielle hjerneregioner ikke udvikler sig normalt, så sproget bliver behandlet i et mere bredt fordelt netværk – måske ved at inddrage højre hjernehalvdel – kan resultatet blive forsinkelse og dysfunktion. Normalt vil et barns første ord (bortset fra "mor" eller "far", der temmelig effektivt kan pludres frem) vise sig omkring 12- til 18-måneders alderen, men hos næsten halvdelen (40%) af pigerne med Turner syndrom er der en forsinkelse i sprogudviklingen. Tale med hele sætninger, der normalt sker omkring 36-måneders alderen, er forsinket ud over dette tidspunkt hos en ud af fem piger. Verbale færdigheder vil sædvanligvis med tiden blive relativt mere kompetente end de non-verbale evner (f.eks. konstruktion eller numeriske egenskaber), der bliver negativt påvirket i fire ud af fem tilfælde.

Vi kan klassificere det talte sprog på mange forskellige måder, men den enkleste er at trække en skillelinje mellem "strukturelle" (brug af korrekt grammatik, forståelse af ordenes betydning, erindring om hvad en anden person lige har sagt og afgivelse af et relevant

svar) og såkaldte "pragmatiske" egenskaber. Sidstnævnte betegnelse omfatter aspekter af sproget, der er afgørende for den sociale kommunikation. Som små lærer vi at bruge sproget for at kunne gøre opmærksom på vores behov, men når vi bliver større, vil vi også gerne være i stand til at involvere os i almindelige sociale samtaler.

Børn med Turner syndrom har visse vanskeligheder både med at udtrykke socialt accepteret sprog og med at tolke det, selv om sprogets "bolte og møtrikker" generelt er intakte. De berørte domæner er:

- Upassende indledninger.
- Afbrydelse af personer, der taler med andre, hvilket er knyttet til en tendens til at være impulsiv.
- Problemer med at konstruere en sammenhængende forklaring såsom en beskrivelse, der nemt kan forstås af den, der lytter.
- Tendens til at fokusere på ét yndlings-emne og til at bringe samtalen hen på det emne igen og igen.
- Ikke at sørge for en kontekst til det, der bliver talt om, for eksempel nævne navne på personer, som den anden part ikke kender, uden at forklare det yderligere, eller nævne et emne, der ikke har relation til den forudgående samtale, "helt ud af det blå".
- Mangel på rapportering og mangel på relativ følsomhed over for non-verbale og verbale signaler fra den person, vedkommende taler med, hvilket er knyttet til en mere generel tendens til mangel på indsigt.

Omkring 25% af kvinder med Turner syndrom har visse vanskeligheder, hvad angår brugen af sprog til social kommunikation.

Ud over de ekspressive sprogkarakteristika hos piger med Turner syndrom kan de også have en bogstavelig opfattelse af sproget og en begrænset "verbal funktionshukommelse". Forældre lærer hurtigt, at deres datter finder det svært at forstå en besked, hvis den ikke forklares meget præcist, eller hvis den ikke er meget specifik. Betegnelsen "funktionshukommelse" refererer til vores evne til at holde oplysninger klar til brug, mens vi bearbejder dem. Denne færdighed udvikles i barndommen. På det tidspunkt, hvor børn når skolealderen, vil de fleste rimelig nemt være i stand til at huske tre sammenkædede instruktioner ("gå op ovenpå, find dit vaske-tøj og kom ned til mig med det"). Omkring tre ud af fem piger med Turner syndrom vil have problemer med disse opgaver. Problemerne vil ofte i første omgang blive knyttet sammen med manglende opmærksomhed over for instruktionen. Men selv om de kan gentage opgaven nøjagtigt, lige efter at den er afgivet, kan de ikke nødvendigvis udføre den. Efter et minut kan de kun huske den første instruktion og har glemt resten. Det er afgørende at opdele instruktioner i simple elementer for at sikre, at de bliver udført i den rigtige rækkefølge. Lærere såvel som forældre skal være opmærksomme på dette. Vanskeligheder med at holde oplysningerne "klar til brug" har især betydning ved forsøg inden for mental aritmetik. Det er en stor udfordring for kvinder med Turner syndrom, både i skolen og senere i livet.

Anden autismelignende adfærd

Nogle piger med Turner syndrom har temmelig begrænsede interesser. De tenderer til at dvæle ved det samme emne i deres samtaler, og i stedet for at være opfindsomme optræder de mærkeligt formelt. En tendens til at klæbe ved stive rutiner kan både være en styrke og en svaghed. Mange piger med Turner syndrom (ca. en tredjedel) bliver typisk urolige ved ændringer i rutinerne og foretrækker den stive tidsmæssige opdeling af dagen (f.eks. ved at tage af sted til skole præcis på samme tid) eller organisering af steder (f.eks. ved at tage den samme rute til skolen og altid sidde ved det samme bord). Generelt er deres gentagne adfærd, deres begrænsede interesser, deres manglende fleksibilitet og deres dyrkelse af ritualer ret milde, og vi ser ikke den stereotype motoriske adfærd, som vi forbinder med autistiske børn. Dette aspekt af adfærden hos piger med Turner syndrom er dog aldrig blevet undersøgt tilstrækkeligt systematisk, så vi kan ikke være sikre på, at symptomerne er sjældne. De kan blot forekomme forskellige fra autistiske adfærdskarakteristika, der findes blandt børn inden for det autistiske spektrum. Der er ingen tvivl om, at der generelt er større risiko (på mindst 5%) for autistiske forstyrrelser, end der er hos den generelle population af piger med normal intelligens (Creswell and Skuse, 2000).

Sociale færdigheder

Mange piger med Turner syndrom er populære hos deres jævnaldrende og har ikke svært ved at finde venner. De har en indtagende personlighed og er usædvanlig tillidsfulde. Som

følge af deres ringe højde har de en tendens til at blive gjort til babyer af de andre piger i skolen, og det kan have negativ indvirkning på deres sociale udvikling. De kan dog også blive drillet, og de voksne tilskriver dette drilleri deres lille størrelse. Drilleri er et problem for mange børn i skolealderen, og det er slet ikke sikkert, at piger med Turner syndrom drilles mere end andre børn på grund af deres størrelse eller deres særlige udseende. Vi har en mistanke om, at upassende social opførsel kan være en mere fremtrædende risikofaktor.

En af de mest almindelige historier, som forældre kan fortælle om deres datter med Turner syndrom er, at de har observeret, at hun meget nemt finder venner, men at hun også mister dem nemt igen af grunde, som de ofte har svært ved at finde ud af. Der er mange karakteristika i dette fænomen. For det første er det svært for mange piger med Turner syndrom at finde relationer i grupper. De føler sig meget mere sikre med en enkelt særlig ven, og det kan ske, at denne særlige ven præsenterer dem for andre piger og beskytter dem i gruppesituationer, hvor de let kan føle sig på dybt vand. Dette fænomen synes at være grundet i en kombination af faktorer: bearbejdning af social information sker langsommere, mangel på evne til at afkode sociale signaler såsom gestik og fine nuancer i sproget, problemer med at forstå de små forskelle i et socialt hierarki. De bliver ofte afhængige af denne ene ven, og hvis dette venskab afbrydes (måske fordi vennen finder relationen for intens), kan det have store følelsesmæssige konsekvenser. Alle disse faktorer har betydning for den enkeltes

selvtillid: det er en forenkling at henvise selvtillidsproblemer til bekymringer om lille statur eller infertilitet.

Med hensyn til specifikke problemer med sociale relationer, som for voksne kan føre til tilbagetrækkethed og depression, har ca. et ud af fem børn med Turner syndrom oplevet abnormiteter i deres gensidige sociale relationer af sandsynlig klinisk sværhedsgrad. De er ikke knyttet til intellektuelle funktionshæmninger, men lader til at have størst forbindelse med den relative mangel på forståelse for andre menneskers tanker og følelser. Helt op til en fjerdedel består i at fortælle folk ting, de allerede ved. Det er over dobbelt så mange som tilfældet er med almindeligt udviklede børn, og det er en karakteregenskab, der irriterer andre mennesker. Piger med Turner syndrom er opmærksomme på deres egen mangel på sociale evner, og de vil måske forsøge at tilpasse deres adfærd over for en søster eller deres nærmeste veninde i et forsøg på at blive accepteret. Én tendens er helt at undlade eller kun sjældent at se på den person, man taler med. Den tendens er karakteristisk for næsten en ud af fem kvinder med Turner syndrom, men den findes kun hos mindre end 5% af den generelle befolkning. Det er en faktor, der også modarbejder udviklingen af normale sociale relationer (4; 8). Næsten en ud af seks kvinder med Turner syndrom har ikke engang en eller to nære venner.

Motoriske færdigheder

Der kan være visse afvigelser fra de fleste andre piger af samme alder med hensyn til deres motoriske færdigheder, dvs. både finmotoriske bevægelser og større motoriske evner. Deres hånd-øje-koordination er ikke udviklet normalt, og deres rumopfattelse er dårlig. Alt dette betyder, at mange børn med Turner syndrom ikke er repræsenteret på sportshold. Deres relative kluntethed og lille statur kan være et handicap, men en medvirkende årsag til det faktum, at børnene ikke udtages til skolens hold, er snarere deres manglende evne til at bearbejde den sociale information. Når vi spiller med på et hold, skal vi kunne aflæse dets signaler og rette vores bidrag ind efter de andre på holdet hen imod et fælles mål. For mange piger med Turner syndrom kan den proces være en enorm udfordring. Næsten en tredjedel af kvinder med Turner syndrom kan ikke køre ordentligt på cykel, og ca. en ud af seks kan ikke spise korrekt med kniv og gaffel. Disse motoriske færdighedsmangler bliver kun sjældent behandlet i undersøgelser over "udfordringer" knyttet til Turner syndrom, men de kan klart have stor indflydelse på den sociale udvikling.

Kommunikation

Når vi kommunikerer med andre mennesker ansigt til ansigt, er vi nødt til at kunne afkode deres ansigtsudtryk, og vi skal selv kunne udtrykke os med ansigtet for at få en gensidig social relation i stand. Piger med Turner syndrom tenderer til ikke at beherske så mange ansigtsudtryk som andre på samme alder, og de bruger ikke spontant det sociale smil som

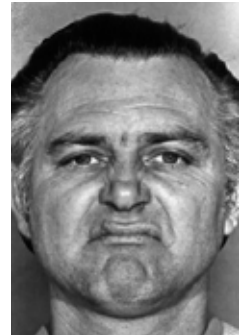
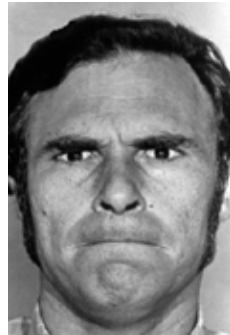
supplement til deres handlinger. De kan også have svært ved at aflæse andre menneskers humør: det kan især være et problem blandt jævnaldrende, der måske er mindre tolerante end voksne over for personer, der ikke ser ud til at være helt i overensstemmelse med dem selv. Evnen til at registrere, når andre begynder at kede sig, mens man taler om sit yndlingsemne, er meget vigtig, men det sker hyppigt, at disse piger bliver ved meget længere, end det er passende. Omkring 15% bruger ikke non-verbal gestik og andre non-verbale signaler til at illustrere deres tale, og 25% er relativt socialt udtrykssløse, idet de ikke bruger passende smil eller andre udtryksformer i samme udstrækning som typiske kvinder på samme alder (9).

Deres relativt ringe ressource af udtryksformer kan føre til vanskeligheder i deres sociale samvær med andre børn og potentielt til konflikter med lærerne. Hjemme kan forældre føle sig frustrerede over, at deres datter ikke reagerer normalt på deres humør, og at hun ser ud til at fokusere mere på sine egne interesser. På trods af disse karakteristika er piger med Turner syndrom typisk meget opsatte på at behage andre og virker overfladisk både charmerende og venlige.

Kvinder med Turner syndrom har typisk vanskeligt ved at aflæse følelsesmæssige ansigtsudtryk, især negative følelser som bedrøvelse, vrede, frygt og væmmelse, som billederne på figuren viser. Årsagen hertil er ukendt, men dette faktum skal sandsynligvis henføres til nedsat kommunikation mellem forskellige områder i hjernen, der normalt er forbundet

Figur

Ansigtstudtryk, taget fra en serie på 60 ansigter, udarbejdet af Paul Ekman (Pictures of Facial Affect) <http://www.paulekman.com/research.html>



med følelsesmæssig genkendelse. Det største problem findes i forbindelse med genkendelse af frygt: i gennemsnit er 45,X-kvinder mindre præcise i denne evne end over 90% af populationen generelt. Det er sandsynligt, at en medvirkende faktor ved denne mangel er, at de ikke kan bruge den information fra øjnene, der normalt er et signal på den underliggende følelse. Interessant nok er det selve oplevelsen af frygt, som mange kvinder med Turner syndrom ikke har, selv ikke i situationer, som de fleste mennesker ville betegne som angstfulde. Det er måske derfor de sjældent nyder følelsen af at "blive bange" ved at overvære underholdning som f.eks. film, der er designet til at fremkalde disse følelser.

Venskaber

Piger med Turner syndrom er ofte populære hos andre børn i underskolen, fordi de er tolerante og venlige over for andre børn, især børn der er yngre end dem selv. Senere i livet

foretrækker de voksne kvinder – ifølge vores erfaring – erhverv, der indbærer omsorg og pleje af småbørn, især sygeplejerske på en spædbørnsafdeling. Dette kan have mange mulige årsager, hvoraf deres infertilitet ikke er den mindste, men deres venlige og tolerante natur er en anden positiv faktor. En sådan stilling er desuden relativt struktureret og indebærer ikke komplicerede voksne mellem-menneskelige arbejdsrelationer.

De fleste børn med Turner syndrom er meget ivrige efter at få venner blandt de andre piger på samme alder. De virker mere stereotypisk kvindelige end de fleste piger. Grunden er, tror vi, at de er ivrige efter at iagttage kvindelig adfærd og prøve at efterligne den på deres egne måde, og det kræver bevidst påskønnelse af det, der gør kvinder til noget særligt. Det er svært for dem at lære sociale færdigheder og dermed få venner uden store anstrengelser. På grund af deres ringe højde ser de yngre ud end de er, og det kan på mange måder være

et handicap. Generelt har vi en tendens til at henvende os til børn på en måde, der passer til deres alder (og vi antager derfor deres alder ud fra de sociale signaler). Det betyder, at piger med Turner syndrom ofte af voksne behandles, som om de er yngre end de egentlig er.

Det kan give problemer, hvis de sociale færdigheder mangler af de anførte grunde, og forældre kan blive usikre på, hvorvidt den deraf følgende sociale isolation skyldes deres sygdom. Det bliver et endnu større problem i ungdommen, fordi den sociale verden bliver meget mere kompliceret. Det er sværere at bevare et særligt venskab med én "særlig ven", og det sker ofte, at pigerne fordeler sig i grupper. Der kommer også en spirende interesse for drenge hos de udviklede piger, men det bliver almindeligt for dem med Turner syndrom at distancere sig fra den kønsmæssige optagethed, der er typisk for piger på dette tidspunkt. Psykoseksual umodenhed anerkendes som en parameter i Turner syndrom, men manglen på interesse for det andet køn tilskrives ofte den lille højde og/eller infertiliteten. Dette lader til at være ret usandsynligt. Små kvinder, der ikke har Turner syndrom, er bestemt ikke uinteresserede i sex. Kvinder, der er infertile af andre grunde end Turner syndrom, er ligeledes seksuelt aktive. Det er sandsynligt, at forklaringen ligger i forskellene i udvikling af hjerneregioner, der normalt aktiveres af seksuel interesse, hos kvinder med Turner syndrom, og i manglen på disse hjerneregioners integration med højere hjerneområder (cortikale), der vender vækkelsen til handling.

Det skulle være muligt at behandle nogle af disse årsager til manglen på venskaber hos de få piger, der finder det vanskeligt at holde fast på venner, ved at lære dem nogle simple regler:

- Man er nødt til at lytte til andre mennesker og spørge dem, hvad der interesserer dem, i stedet for hele tiden at pådutte dem sine egne interessesemner.
- Dernæst skal man huske, at al social samtale går ud på, at man skiftes til at tale.
- At lære at aflæse andre menneskers kropssprog, så man kan vurdere, om de keder sig eller er irriterede på en.

Husk, at for børn med manglende sociale færdigheder vil disse træde stærkt frem i grupper: de fleste piger med Turner syndrom føler sig mere trygge ved kun at være sammen med et enkelt andet barn.

Manglende opmærksomhed, impulsivitet, hyperaktivitet

Opmærksomhedsproblemerne findes i hjemmet og skolen blandt børn med Turner syndrom i den tidlige og mellemste barndom. Alvoren i den tilknyttede hyperaktivitet tenderer til at mindskes, selv om dårlig opmærksomhedsevne kan strække sig ind i ungdommen og endda voksenalderen. Andelen af personer med betydelige opmærksomhedsproblemer i barndommen er mere end 75%, og perioden med manglende opmærksomhed, der er knyttet til Turner syndrom, kan også få indflydelse på uddannelsesforløbet. Det vides ikke, om den manglende evne kan ændres med stimulerende medicin som f.eks. Ritalin.

Matematiske og non-verbale kognitive færdigheder

De fleste kvinder med Turner syndrom har store vanskeligheder med matematiske evner. Der er mange grunde til dette. Den vigtigste er, at Turner syndrom af grunde, vi ikke forstår, associeres med et fundamentalt problem i forståelsen af talmængder. Normalt vil vi, hvis vi bliver spurgt, om et tal er større eller mindre end et andet, placere tallene på en "talrække" i tankerne. Vi har sandsynligvis lært det som børn, allerede før vi kom i skole. Men piger og kvinder med Turner syndrom kan normalt ikke bruge denne teknik til at løse basale spørgsmål om talstørrelser, fordi deres hjerne er udviklet på en måde, der ikke tillader dem at forestille sig en talrække. Derfor vil selv simple beslutninger om tal tage meget længere tid for dem end for enhver anden gennemsnitsperson. Problemet med udregningshastigheden er af enorm betydning, og der er ikke nogen vej udenom – piger med Turner syndrom skal have meget længere tid til rådighed, når de for eksempel går til eksamener, der kræver talbehandling. En anden grund til, at de har problemer med matematik er, at de ikke kan holde oplysninger klar til brug så nemt som andre mennesker, så hovedregning er næsten umulig, medmindre regnestykket er meget simpelt, eller de kan lære det udenad. Den tredje grund hænger

sammen med den kognitive udvikling inden for de færdigheder, der er nødvendige for, at man kan vurdere de rumlige forhold mellem genstande. Ud over hele rækken af non-verbale færdigheder er kvinder med Turner syndrom oftest langt dårligere end andre kvinder på samme alder.

Det er muligt at få en fornemmelse af, i hvilken grad kvinder med Turner syndrom oplever problemerne, ved at se på resultaterne af en kopieringsopgave ved at bruge en kompliceret figur, der er almindeligt anvendt i neuropsykologisk forskning. Opgaven består ganske enkelt i, at man skal kopiere det, man ser. Der bruges farvede blyanter, så den rækkefølge, de forskellige elementer i figuren kopieres i, kan bestemmes bagefter. Derefter bliver personen efter en ventetid på 30 minutter bedt om at reproducere figuren efter hukommelsen. Eksempler på figurer tegnet af kvinder med Turner syndrom og normalt verbalt intelligente personer vises herunder sammenlignet med figurer tegnet af typisk udviklede børn.

Rey-Osterrieth kompleks figur

I figuren herunder er der eksempler på kopieringsevnen hos typisk udviklede børn mellem 6 og 10 år, både kopieret direkte og efter en forsinkelse. Der findes standardmetoder til at finde ud af, hvor nøjagtigt figuren er reproduceret af den person, der testes.

I figuren a) har en pige med Turner syndrom på 7½ år kopieret den komplicerede figur, og i b) har hun reproduceret den igen efter en

forsinkelse på 30 minutter. Hun har en normal verbal og non-verbal intelligens. Hendes kopi er ikke så detaljeret som eksemplet ovenfor, og hendes hukommelse er ringere, end vi ville forvente ud fra den betragtning, at hun i en IQ-test næsten lå på gennemsnittet. Bemærk, at den sædvanlige måde at begynde at tegne figuren i den første kopieringsfase er at skabe rammen, der ligner en raket, der ligger på siden, med en lyserød blyant. De fleste børn i eksemplerne ovenfor gør dette, men hverken barnet (a og b) eller den voksne med Turner syndrom (c og d), der er beskrevet her, gør dette. Det giver det indtryk, at de ser figuren som en sum af individuelle dele i stedet for at se figuren som en hel form med nogle ekstra detaljer. Vi ved ikke præcis, hvorfor personer med Turner syndrom har disse visuelle rumopfattelsesproblemer, men det indikerer, at de kritiske regioner af hjernen, der beskæftiger sig med bearbejdelsen af visuel information, ikke kommunikerer med hinanden. Tendsensen til at fokusere på detaljerne og derved gå glip af det store billede, kan have indflydelse på andre aspekter af personligheden hos personer med Turner syndrom.

Dette figurpar (c og d) blev tegnet af en voksen med Turner syndrom, da hun var i midten af 20'erne. Hun har en normal verbal og non-verbal intelligens, der ligger tæt på gennemsnittet. Hendes første kopi af figuren er relativt god, selv om den ikke er så nøjagtig, som man kunne forvente i betragtning af hendes evner. På den anden side er hendes hukommelse for figuren meget dårlig, idet der mangler mange

detaljer. Denne figur er dårligere end de erindrede figurer tegnet af typiske 12-års børn i illustrationen ovenfor.

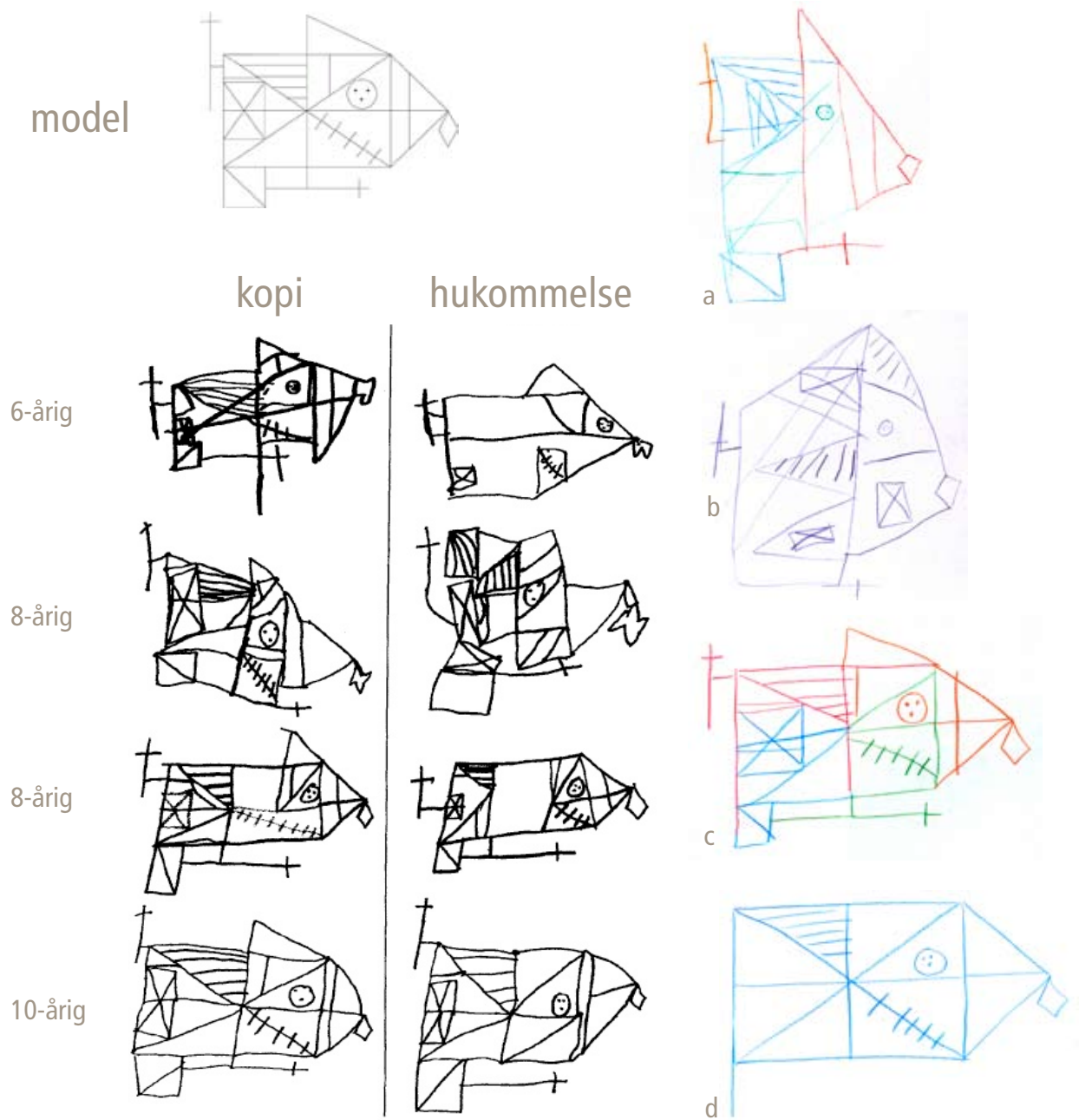
Voksensalder

Mange med Turner syndrom går rundt og er udiagnosticerede. Derfor skal kommentarer om deres adfærd generelt modereres i forhold til den viden, at de relativt få, der har talt højt om deres sociale problemer, kun repræsenterer en lille del af dem, der findes. Trods arbejdet med at rekruttere fra alle specialistiklinikker i landet var vi ikke i stand til at identificere mere end 20% eller deromkring af de voksne tilfælde, der er mistanke om har Turner syndrom. En væsentlig grund til denne manglende succes kan være, at kvinder med Turner syndrom i UK ikke kommer tilbage til endokrinologerne for at få medicin, når de først har forladt pædiatrien. Det kan være, at kvinder, der fortsætter med at få behandling, er mere alvorligt ramt på visse områder, og dette kan føre til konstateringer på forkert grundlag (ascertainment bias).

Et ofte nævnt problem er mangel på selvhævdelse og en overdreven tilbøjelighed til at tro på andre. På arbejde betyder det problemer med at afvise en forespørgsel med eller at arbejde for sine rettigheder. Dette kan relateres til det faktum, at følelsesmæssig regulering er ret vanskelig i Turner syndromet, og dermed at skulle konfrontere nogen i en overordnet

Figure

Rey-Osterrieth kompleks figur. Repræsentative tegninger, der viser aldersrelaterede ændringer i produkterne og processen mellem kopierings- og hukommelsesbetingelserne. <http://www.cogsci.ucsd.edu/DCNL/research.normal.htm>



position og argumentere fornuftigt for sit lille hjørne kan være svært at overveje. Mens denne mangel på selvhævdelse ofte uforvarende bliver henført til den lille statur, er der ikke nogen tegn, der støtter det synspunkt, at kvinder, der er små, er mindre selvhævdende end kvinder, der er gennemsnitlige i højden. Det er meget mere sandsynligt, at problemet ligger i udviklingen af de af hjernens vindinger, der er knyttet til selvhævdelse. Kombinationen af at have et enkelt normalt X-kromosom og østrogenmangel har en negativ virkning på udviklingen af hjernen, der er afgørende for normal følelsesmæssig regulering og social perception.

Nogle af de sociale problemer, der er relevante i barndommen, fortsætter med at udgøre problemer i voksenalderen. Det kan være svært at få nære venner, fordi man skal kunne være "på bølgelængde med" andre mennesker. Selv om genkendelse af følelsesmæssige ansigtsudtryk bliver bedre med alderen, kan det stadig være et stort problem at skulle afgøre, om en anden person er irriteret eller vred. Den relativt langsomme behandling af non-verbale og verbale (prosodiske) signaler i samtaler, og vanskelighederne der opleves, når kvinden forsøger at koble det sagte til følelsesmæssige indikatorer inden for de verbale og non-verbale domæner (stemmeleje, kropssprog), kan desuden gøre det vanskeligt at aflæse andre menneskers intentioner helt nøjagtigt. Det gør det ikke nemmere, at der er en tendens til, at mennesker ikke har direkte øjenkontakt, når de taler sammen (10).

Mange kvinder med Turner syndrom vælger at arbejde med børn. Det er der en god grund til som angivet heri tidligere. Det, at man skal kunne tackle et komplekst socialt miljø bestående af voksne, kan lægge et pres på kvinder med Turner syndrom, fordi de bevidst er nødt til at bearbejde informationer om deres arbejdskolleger på en måde, som ingen andre skal. Derfor kan de udvikle sansefærdigheder, der er nær normale, men det er på bekostning af den mentale energi.

Mentale helbredsproblemer

Typisk har kvinder med Turner syndrom et højt niveau af social ængstelse, der kan blive forværret af bekymringer om deres egen kvindelighed og infertilitet. Ikke overraskende bukker nogle af dem under i social tilbagetrækning og ind i en depression. Der er kun offentliggjort få undersøgelser med systematiske evalueringsmetoder om forekomsten af betydelige psykiatriske sygdomme knyttet til Turner syndrom. På Institute of Child Health i London har vi ved hjælp af standardiserede procedurer gennemført en af de få systematiske undersøgelser af dette emne, hvor over 50 kvinder med Turner syndrom langt om længe blev interviewet om deres nuværende og tidligere mentale tilstand. Resultaterne er lærerige, selv om de mangler at blive evalueret i lyset af det faktum, at det ikke var muligt at opnå tilsva-

rende oplysninger fra kvinder fra den almindelige population i samme alder. Derfor kan vi ikke være sikre på, i hvor høj grad disse kvinder med Turner syndrom afveg fra den generelle population. Vi havde håbet, at vi ved at interviewe en sammenligningsgruppe af kvinder med præmatur ovariesvigt kunne komme til at stille spørgsmålet, hvorvidt kendskabet til kvindernes egen infertilitet var relevant for de mentale helbredsproblemer, men det viste sig ikke gennemførligt. En sådan sammenligningsgruppe blev dog brugt af Schmidt et al (2006) i en undersøgelse, hvor vægten var lagt på, hvorvidt Turner syndrom blev associeret med personlighedsegenskaber som skyhed og social angst. Interessant nok fandt de temmelig enslydende resultater i begge populationer, der var lige sky og angst. De resultater, der foreligger til dato, understreger den pointe, at vi ikke bør antage, at forekomsten af mentale helbredsproblemer er specielle for kvinder med Turner syndrom, selv om deres grunde til at have mentale helbredsproblemer måske er anderledes end andres.

Vi interviewede kvinder, der havde indvilliget i at deltage i undersøgelsen, og som stod i en database over de kvinder med Turner syndrom, der følges af voksne endokrinologer i nogle klinikker i Storbritannien med særlig interesse i syndromet. Hvor repræsentative disse kvinder, der indvilligede i at deltage i vores undersøgelse, var i forhold til alle med diagnosen Turner syndrom på et tidspunkt i deres levetid, ved vi ikke. De var dog sandsynligvis mere repræsentative end dem, der er beskrevet i det eneste andet projekt, som brugte en standardiseret metode til at påvise mentale

helbredsproblemer (3). I denne undersøgelse skulle de rekrutterede forsøgspersoner nemlig indvillige i at blive på et forskningscenter i USA i 4–5 dage. Dette har sandsynligvis resulteret i en skæv opfattelse, fordi kvinder med alvorlig social angst og sociale fobier ikke blev rekrutteret. Forfatterne fandt, at andelen af denne type kvinder var overraskende lav i deres gruppe af interviewede forsøgspersoner. I vores undersøgelse blev kvinderne interviewet i deres eget hjem.

I en nyligt gennemført undersøgelse i vores forskningsgruppe havde næsten 40% af kvinderne nuværende eller tidligere betydelige mentale helbredsproblemer. Generelt, jo senere diagnosen Turner syndrom blev stillet, desto alvorligere var deres problemer. De forekom hyppigst hos kvinder, der først havde fået stillet diagnosen midt i puberteten.

Mentale helbreds sygdomme falder i to store kategorier. Første kategori: mange kvinder havde en eller anden form for intens angst. Dette viste sig i de fleste tilfælde som agorafobi (frygt for offentlige steder og dermed utilbøjelighed til at forlade hjemmet) og associeret social angst (10%). De havde ikke lyst til at forlade deres hjem eller at blive blandet ind i nogen sociale situationer. Andre kvinder havde specifikke fobier og intens tilknyttet angst, der var ensbetydende med panikangst-anfald (5%) eller en mere generel angst. De sociale fobier havde relation til manglen på sociale færdigheder og manglende selvtillid i sociale situationer på grund af deres selver-

kendelse, en erkendelse af, at de gør "noget" forkert, men de har ikke nogen fornemmelse af, hvad det er.

Anden kategori: den anden hovedkategori af sygdomme var depression. Én ud af fem kvinder var deprimerede på det tidspunkt, hvor vi havde kontakt med dem, eller de var blevet behandlet for depression. Denne var ofte kombineret med angst. Et par kvinder var blevet behandlet med antidepressiv medicin i flere år. Nogle havde også en spiseforstyrrelse, herunder anorexia nervosa og bulimia nervosa. Det er ikke muligt at identificere nogen klare fremmede faktorer for denne depression hos de kvinder, der blev interviewet. Ingen af dem nævnte spontant infertilitet som værende en vigtig faktor, men flere var bekymrede over deres manglende sociale relationer. Sen diagnose betød større vanskelighed med at løse dette problem, og det forekom at være en medvirkende faktor. Kun få kvinder nævnte deres relativt lille størrelse, og det virkede ikke sandsynligt, at dette faktum havde nogen stor selvstændig relevans for deres mentale tilstand. Vores resultater viste, at 13% var ramt af en nuværende depression, og at yderligere 7% havde haft en afgørende depressiv periode. Andelen af kvinder med en nuværende depression er lig med den, der er rapporteret af Cardoso et al (2004), selv om de fandt mange flere (36%), der havde haft en stor depression på et tidspunkt i deres liv. I en undersøgelse af kvinder med Turner syndrom af Sutton et al (2006) var andelen identificeret med en depression meget lavere. I den undersøgelse var der en mindre systematisk vurdering af det mentale helbred, men forfatterne spurgte de-

res forsøgspersoner (børn og voksne) om deres bekymringer i forbindelse med diagnosen Turner syndrom. Infertilitet blev nævnt mange gange som den største bekymring sammen med den lille statur. Vi kunne indvende, at forskellene i optagethed mellem det, der blev fundet i vores undersøgelse, og resultaterne af undersøgelsen af Sutton et al (2005) hovedsageligt kan tilskrives kulturelle forskelle. Der er ikke tvivl om, at lav voksen højde er et mere fremtrædende problem for både mænd og kvinder i USA, end det er i Storbritannien. Der er tegn fra andre kilder på, at begge køn i USA anser en ideel voksen højde for at være adskillige centimeter højere end det ideal, der bliver citeret af befolkninger alle andre steder i verden. Vi ved ikke, hvorfor kvinder med Turner syndrom i Storbritannien øjensynlig er mindre optaget af deres infertilitet, end de er i USA, men det kan være, at de får større støtte fra jævnaldrende grupper her, og at der lægges mindre kulturel vægt på behovet for at leve op til et særligt kvindeideal.

Konklusion

Personer med Turner syndrom har oftest en helt normal intelligens, og de er i stand til at opnå succes inden for mange forskellige felter i livet, hvad angår deres personlige relationer og akademiske udfordringer såvel som deres erhverv. Der er to hovedområder af sårbarhed, der næppe erkendes af professionelle, som har med piger og kvinder med Turner syndrom at gøre, selv om de er kendt for forældre og

andre personer med dette syndrom. Først er der problemet med social sårbarhed. Dette skyldes ikke primært lille statur eller bekymringer i forbindelse med fertilitet. Det har at gøre med forskellige udviklinger af nøgleområder i hjernen, der behandler social og følelsesmæssig information hos personer med Turner syndrom. De sociale vanskeligheder, de står over for, kan ofte tilskrives deres manglende evne til at aflæse præcise sociale signaler (og til at udtrykke en passende række af sociale signaler til andre). En konsekvens af dette er, at mange kvinder med Turner syndrom er for tillidsfulde over for andre mennesker, og det kan føre til store problemer både i barndommen og i teenageårene. Den manglende evne til at fastholde venskaber, hvilket i øvrigt også er et problem for andre børn og især unge, kan føre til manglende selvtillid og i sidste ende til social angst og depression eller til en spiseforstyrrelse. Generelt er psykiske problemer mere almindelige hos kvinder, der har fået stillet diagnosen sent, især hvis den ikke blev stillet før teenageårene eller de senere ungdomsår.

Det andet hovedområde af sårbarhedsproblemer handler om behandling af visuel rumopfattelse og numeriske informationer. Årsagen til, at disse problemer rammer næsten alle kvinder med Turner syndrom, er de udviklingsmæssige forskelle mellem de dele af hjernen, der skal behandle denne information. Hvis disse problemer ikke erkendes i skolen (måske fordi skolen ikke er opmærksom på, at barnet har dette syndrom, eller fordi de ikke er blevet orienteret om de associerede specifikke indlæringsproblemer), vil piger måske opleve, at de

ikke præsterer godt nok i de fag, der trækker på disse evner – og de kan blive bebrejdet, at de ikke arbejder tilstrækkelig hårdt. I praksis bliver forældrene opmærksomme på, hvor let deres datter kan blive desorienteret et ukendt sted, og på at læsning af et kort kan udgøre en kæmpe udfordring. Aritmetiske beregninger som f.eks. "hvor mange penge skal jeg have tilbage efter dette køb?" kan tage meget længere tid for en Turner-pige end for en typisk pige på samme alder. Alle disse faktorer kan modarbejde udviklingen af social tilfredshed og hos nogle sårbare piger og kvinder føre til agorafobi og tilbagetrækning fra samfundet. Det er afgørende vigtigt, at børnelæger og voksen-endokrinologer, der tilser kvinder med Turner syndrom, anerkender deres sårbarhed og den potentielle risiko, der er knyttet til den. Så længe deres angst og sociale fobier, der hyppigt angives fra kvinder med Turner syndrom, udelukkende tilskrives deres lille statur eller deres bekymringer for infertilitet, vil de ikke modtage ordentlig hjælp.

Referencer

1. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Hormone Research*. 2009;71 Suppl 1:52-6.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):10-25.
3. Cardoso G, Daly R, Haq NA, Hanton L, Rubinow DR, Bondy CA, Schmidt P. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2004;19(6):313-9.
4. Elgar K, Campbell R, Skuse D. Are you looking at me? Accuracy in processing line-of-sight in Turner syndrome. *Proc Biol Sci*. 2002 Dec 7;269(1508):2415-22.
5. Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet*. 2000 Jul;64(Pt 4):295-305.
6. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin*. 2008; 86:77-93.

7. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997 Nov;61(Pt 6):471-83.
8. Lawrence K, Campbell R, Swettenham J, Terstegge J, Akers R, Coleman M, Skuse D. Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia.* 2003a;41(8):894- 05.
9. Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, Campbell R, Skuse D. Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology.* 2003b Jan;17(1):39-49.
10. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci.* 2006;1(3-4):259-69.
11. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician.* 2007;76(3):405-10.
12. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Journal of the American Medical Association.* 2006;295(12):1374-6.
13. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics A.* 2005;139A(2):57-66

KAPITEL 22

Fertilitet, spontan graviditet og ægdonation

OUTI HOVATTA
Læge, Professor
Karolinska Institutet
Karolinska University Hospital
Stockholm, Sverige



Fertilitet

Ovariesvigt (manglende funktion af æggestokkene) er et af de karakteristiske symptomer i Turner syndrom.

Hos pigefostre med Turner syndrom ses et normalt antal æg, der udvikler sig i løbet af fostertilstanden op til 18. uge af graviditeten. Fra den sidste halvdel af fostertilstanden begynder der at ske et massivt stigende tab af ovariefollikler med de små umodne æg (1–2). En antaget årsag til dette tab har været, at det er direkte koblet sammen med det manglende X-kromosom eller mere specifikt med det heterologe X-kromosompar hos 45,X-fostre, samt mangel på meiotisk overkrydsning (3–4), når det ene X-kromosom mangler. Sådan pardannelse af ens kromosomer (for eksempel parring af de to kromosomer nummer 5) finder sted i alle celler, når de deler sig. Det har hidtil ikke været kendt, i hvilken alder æggene forsvinder totalt fra ovarierne, før vores nye resultater (5) afslørede, at 15 ud af 57 (26%) piger med Turner syndrom i alderen 8–19,8 år, der blev henvist til vores hospital med henblik på evaluering af deres fertilitetspotentiale, havde follikler i små biopsiprøver af ovariecortex (æggestokvæggen), mere indgående beskrevet senere i dette kapitel. Der blev på samme måde fundet follikler hos piger mellem 12 og 16 år, men det var efter, at der var konstateret et klart fald i antallet af disse.

Af alle Turner syndrom-pigerne i vores undersøgelse havde 39% visse tegn på spontan pubertet, mens tidligere undersøgelser har vist, at godt 30% havde tegn på pubertetsudvikling (6). Det øgede andel af piger med

Turner syndrom med i det mindste nogle tegn på spontan pubertet skyldes sandsynligvis syndromets forbedrede diagnostik. Nu bliver også piger med en mild fænotype eller fysisk præsentation identificeret, og det er dem, der efter al sandsynlighed har bevaret ovariefunktionen.

Godt 2–5% af piger med Turner syndrom gennemgår spontan menarche (menarche = den første menstruation) (6–8), og de har mulighed for spontan graviditet. Denne andel vil sandsynligvis også stige på grund af den bedre genkendelse af syndromet. Uden medicinsk hjælp eller adoption vil 95% af de voksne kvinder med Turner syndrom forblive barnløse. Infertilitet blev anset for at være den værste konsekvens af syndromet hos kvinder med Turner syndrom, der blev interviewet som voksne (9).

Muligheder for bevarelse af fertiliteten

Siden de første rapporter over vellykket cryobevarelse (frysning) af humant ovariecortikalt væv er fertilitetsbevarelse hos kvinder med præmatur eller tidlig ovariesvigt blevet en standardmulighed for piger og unge kvinder, der står over for kemoterapi (10). Cryobevarelse er en teknik, der omfatter en biopsi af ovariecortex fulgt af nedfrysning af vævet og derefter, når det bliver relevant, indtransplantation af vævet efter optøning i den kvinde, der i første omgang fik taget biopsien. Der er blevet født sunde børn efter transplantation af frosset og optøet ovarievæv til ovarierne. I øjeblikket er godt 30% af de retransplanter-

rede blevet gravide. Retransplantationer på en kvinde kan gentages flere gange efter behov, hvis der blot er en tilstrækkelig mængde frosset væv til rådighed.

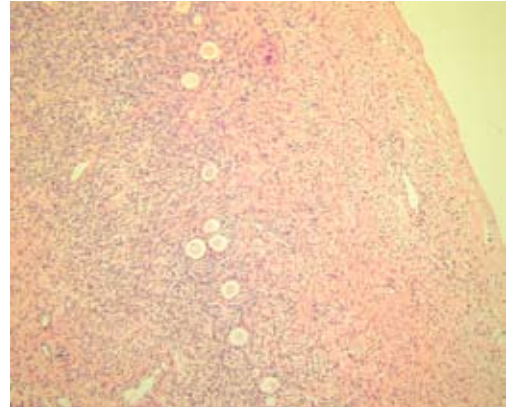
De umodne æg ligger som et tyndt lag på én mm under overfladen inden i ovariet – cortex (Figur 1). Det er nemt at tage stykker af dette lag ved hjælp af laparoskopi, der kan foretages ambulant. Vævsstykkerne kan derefter fryses ned og opbevares til det tidspunkt, hvor en graviditet ønskes.

Set i dette lys var det naturligt at undersøge mulighederne for en fertilitetsbevarelse i forbindelse med Turner syndrom (11). I den først nævnte undersøgelse fandt vi, at mange unge piger faktisk havde follikler i deres ovarier (11) (Figur 2). I den anden og større undersøgelse, der blev foretaget med støtte af flere svenske pædiatriske endokrinologer, var vi i stand til at definere nogle prognosefaktorer for at finde follikler i ovarierne (5) (Figur 3).

Vi kan nu anbefale cryobevarelse af ovarievæv for 12–16-årige piger med Turner syndrom, der har Turner syndrom-mosaicisme, og/eller som har det mindste tegn på spontan pubertet. Normale serumkoncentrationer af det anti-müllerske hormon (AMH) og follikelstimulerende hormon (FSH) er også positive prognosetegn. Disse hormoner er involveret i ovariernes hormonelle kontrol. Brugen af disse prognosefaktorer udelukker dog ikke helt muligheden for, at der er eksisterende follikler. Der kunne undertiden findes follikler i ovarierne hos piger med karyotype 45, X og

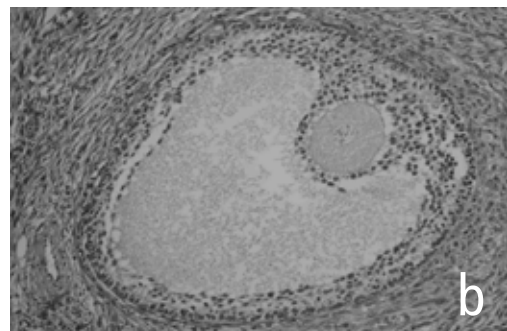
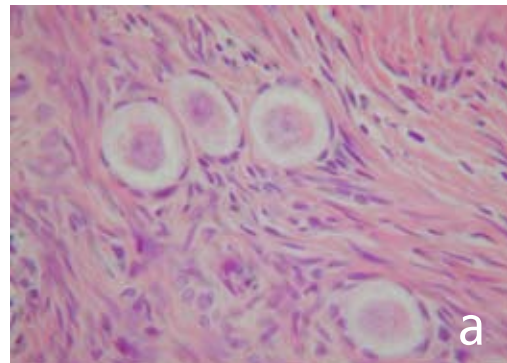
Figur 1

Placering af de umodne æg under ovariets overflade.



Figur 2

a) primitive (umodne) æg i en 12-års Turner-piges ovarie.
b) en næsten moden ægfollikel i en 12-års Turner-piges ovarie.



i ovarierne hos piger, der ellers ikke havde nogen tegn på pubertet, og som havde høje FSH- og lave AMH-serumkoncentrationer.

Under en ovariebiopsi er det ofte muligt at indsamle modne eller umodne æg, der kan frys ned og senere, når det er tid, befrugtes med sperm (11–13). Desuden er der rapporteret om, at æg fra mødre til piger med Turner syndrom, er blevet nedfrosset med henblik på, at pigen senere kan blive gravid med disse æg. (13).

Sandsynligheden for graviditet efter transplantation af ovarievæv til en kvinde med Turner syndrom kan være lavere end blandt kvinder, der har gennemgået kemoterapi, fordi antallet af æg i ovarierne hos kvinder med Turner syndrom er lavere. Fertilitetsbevarelse blandt kvinder med Turner syndrom anses stadig for at være på eksperimentstadiet, og den hører ikke med blandt standardanbefalingerne endnu.

Det anbefales at råde menstruerende og menseske kvinder med Turner syndrom til ikke at udskyde graviditet alt for længe uden en god grund, fordi præmatur ovariesvigt før den gennemsnitlige menopausealder er så almindelig. Under fertilitetsrådgivningen er det også vigtigt at fortælle om de risici, der er forbundet med graviditet hos kvinder med Turner syndrom, og om hvordan de kan undgå mulige komplikationer.

Spontane graviditeter

Der er set spontane graviditeter hos Turner-kvinder. De er nævnt som case rapporter og i mindre undersøgelser (7–8; 14). Nogle tidlige case rapporter har givet anledning til mistanke om hyppige kromosomanomalier hos børn født af kvinder med Turner. Dette er helt klart i visse former for strukturelle anomalier i X-kromosomet (8). Muligheden for øget risiko for trisomi 21 (Downs syndrom) er netop baseret på én case rapport og bør ikke give anledning til bekymring. Spontane aborter er nok hyppigere hos de spontant gravide Turner-kvinder (7). Man antog, at de skyldtes kromosomfejl. Men aborter var imidlertid også hyppigt forekommende i forbindelse med graviditeter med donerede æg i de første år, hvor denne behandling blev udført. Abortantallet er på det seneste mindsket, og det antages, at der snarere er livmoderrelaterede grunde med utilstrækkelig østrogenforsyning (8; 15; 16). Med andre ord, det lader til, at de estradioldoser, der er givet ikke har været tilstrækkelige til at muliggøre normal vækst af livmoderen, der mange gange ikke har nået en normal voksen størrelse.

Uanset om graviditeterne har været spontane eller er kommet i stand med donerede æg, er de altid forbundet med høj risiko, og de kræver omhyggelig og speciel behandling (17). Før en planlagt graviditet anbefales kraftigt en helbredsundersøgelse udført af et team, der er vant til at følge kvinder med Turner syndrom.

Den mest alvorlige komplikation under graviditet er aortadissektion (18–19). Aortadissektion er også almindeligt forekommende hos kvinder med Turner, der ikke er gravide (6). Da det er muligt at behandle dissektion, og da det ikke er klogt at udsætte en kvinde for risiko for forøget kredsløbsbelastning, bør der foretages en MRI-scanning af en radiolog eller kardiolog, som har erfaring med sygdommen, i det mindste én gang under graviditeten. En ekkokardiografi for at diagnosticere eventuel bikuspid klap er også nødvendig. Det er nødvendigt at være særligt omhyggelig med kvinder med hypertension og tidligere coarctatio af aorta. Skjoldbruskkirtlens tilstand og glukosetolerancen skal også overvåges. Alt dette følges bedst op af et tværfagligt team (17).

Ægdonation

I dag er ægdonation en god og egnet mulighed for kvinder med Turner syndrom til at få børn. I starten af denne behandling var graviditetsfrekvensen lavere end hos andre kvinder med præmatur ovariesvigt. Den er senere steget til et tilsvarende niveau som hos andre grupper af kvinder, og det er sandsynligvis på grund af de forbedrede kønshormonbehandling (Figur 4). I løbet af de seneste år har graviditetsfrekvensen varieret mellem 40 og 67%. Abortfrekvensen var først høj, dvs. op til 50%, men den er nyligt kommet ned på 25–40%. Det rapporterede antal levende børn har dog været lavt.

Før ægdonationsbehandlingen er det nødvendigt at foretage en omhyggelig helbreds-kontrol (se ovenfor), og graviditetsopfølg-

ningen skal være omhyggelig og overladt til eksperter. Der har også været beskrevet aortarupturer i forbindelse med graviditeter med ægdonation (19).

Højt blodtryk, hvilket er almindeligt hos ikke-gravide kvinder med Turner syndrom, kan øge risikoen for graviditetshypertension og præeklamsi (8; 15–16). Dette er hovedårsagen til den ofte forekommende lave fødselsvægt hos nogle børn, der fødes af mødre med Turner syndrom. Ellers har børn født af Turner-mødre været sunde.

Figur 3

Gode prognosetegn på, at der er æg i ovarierne, men ingen af disse tegn er eksklusive.

Gode prognosetegn på, at der er æg i ovarierne

Start på spontan pubertet

Mosaik Turner syndrom

Normal serumkoncentration af FSH

Normal serumkoncentration af AMH

Alder 12–16 år

Kejsersnit har været meget almindeligt hos kvinder med Turner syndrom, hovedsageligt på grund af bækkenets form som følge af den lille statur (8; 17). Kvinder med Turner syndrom er også udsat for graviditetsrelateret glukoseintolerance, der kan udvikle sig til svangerskabsdiabetes.

Tvillingegraviditeter og graviditeter med flere børn indebærer altid en risiko for komplikationer for enhver kvinde. Der bør ikke arbejdes for tvillingegraviditet hos kvinder med Turner syndrom på grund af den øgede risiko, der allerede er ved graviditet blandt dem. Det kan fuldstændigt undgås uden at ødelægge muligheden for, at kvinden bliver gravid, ved kun at overføre ét enkelt embryo ad gangen. De resterende embryoer kan fryseopbevares og derefter overføres ét ad gangen (20).

Det er nødvendigt at kvinden modtager passende hormonal erstatningsbehandling i flere måneder, før den planlagte ægdonation og embryo-overførsel finder sted med det formål at opnå en velfungerende livmoder med tilstrækkelig blodforsyning og modtageligt endometrium (6; 15).

Figur 4
Graviditeter efter ægdonation i Turner syndrom. ET: embryooverførsel, dvs. overførsel af ét befrugtet æg til livmoderen.

Article	Antal kvinder	Antal ET	Embryo'er /ET	Graviditeter	Aborter
Rogers et al. (21)	6	–	–	2	–
Yaron et al. (22)	22	58	3,1	14 (23%)	5 (36%)
Press et al. (23)	11	25	–	6 (24%)	3 (50%)
Khastgir et al. (24)	29	68	Op til 3	28 (41%), 2 trillinger	14 (50%)
Foudila et al. (15)	18	33	1,5	22 (67%), 1 tvillinger	8 (36%)
Delbaere et al. (25)	9	15	–	5	2 (40%)
Bodri et al. (16)	21	30	1-4	12 (40%)	3 (25%)
Hovatta et al., 2006	7	10	1	3 (30%)	0 (0%)

Referencer

1. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155(3):369-383.
2. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smits J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril* 2004; 81(4):1112-1119.
3. Speed RM. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X-chromosome pairing in germ cell survival. *Chromosoma* 1986; 94(2):115-124.
4. Houge G, Boman H, Lybaek H, Ness GO, Juliusson PB. Lack of meiotic crossovers during oogenesis in an apparent 45,X Ullrich-Turner syndrome patient with three children. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10):1092-1097.
5. Borgstrom B, Hreinsson JG, Rasmussen C et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):74-80.
6. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.
7. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1810-1813.
8. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31(2):106-110.
9. Sylven L, Magnusson C, Hagenfeldt K, von Schoultz B. Life with Turner's syndrome—a psychosocial report from 22 middle-aged women. *Acta Endocrinol Copenh* 1993; 129:188-194.
10. von WM, Donnez J, Hovatta O et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy - A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009.
11. Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3618-3623.
12. Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med* 2008; 53(3):223-226.
13. Lau NM, Huang JY, MacDonald S et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reprod Biomed Online* 2009; 18(2):290-295.
14. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(6):229-230.
15. Foudila T, Soderstrom A, V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(2):532-535.
16. Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillen JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 21(3):829-832.
17. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.
18. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani 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(3):498-501.
19. Chevalier N, Bstandig B, Galand-Portier MB, Isnard V, Bongain A, Fenichel P. [Oocyte donation in patients with Turner syndrome: A high-risk pregnancy.]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009.
20. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C et al. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16(9):1900-1903.
21. Rogers PA, Murphy CR, Leeton J, Hoise MJ, Beaton L. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992; 7:883-885.
22. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowki A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1249-1252.
23. Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril* 1995; 64:995-998.
24. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latarche L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997; 12(2):279-285.
25. Delbaere A, Englert Y. [Turner's syndrome and oocyte donation]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30(12):970-978.

del

4

Personlige historier

Dortes historie

Jeg er født for 43 år siden, i 1965, på Glostrup Hospital. Egentlig var min ankomst planlagt til at foregå på en fødeklinik, men da min mor fik en blodstørning 3 uger før termin, blev hun kørt med ambulance til Glostrup Hospital, hvor jeg så dagens lys den næste dag. Min mor syntes, at mine fødder var meget blå lige efter fødslen, men det mente personalet på hospitalet ikke.

Jeg havde store trivselsproblemer de 2 første år af mit liv og gylpede næsten al min mad op igen. Min mor måtte give mig mad hver anden time døgnet rundt, og sundhedsplejersken kom jævnligt og vejede mig, hvor jeg den ene gang havde tabt mig og den næste gang taget lidt på. Da jeg var godt to år, turde min egen læge og sundhedsplejersken ikke tage ansvaret mere, og jeg blev indlagt på Dronning Louises Børnehospital. Efter 7 ugers indlæggelse blev min mor kaldt til samtale og fik at vide, at jeg havde en kromosomfejl og en hjertefejl, som jeg måske senere skulle opereres for. Navnet Turners Syndrom blev ikke nævnt på det tidspunkt.

Efter jeg kom hjem fra hospitalet, forsvandt opkastningerne som ved et trylleslag, og jeg begyndte faktisk at spise al mad. Jeg voksede og trivedes og kom regelmæssigt til kontrol, først på Dronning Louises Børnehospital og



senere, da det lukkede, på Fuglebakken Børnehospital. På et tidspunkt gled jeg ud af systemet på Fuglebakken, men det tog mine forældre ikke så tungt, da jeg jo havde det godt. De mente at Fuglebakken ville reagere, hvis der var noget.

Da jeg var 13 år, var jeg til kontrol på Tandlægehøjskolen. De opfordrede os til at tage kontakt til Fuglebakken og få en tid der.

På Fuglebakken ville lægen gerne have, at jeg kom derud igen for at tale med en hjertespecialist, og jeg glemmer aldrig den dag, jeg fik at vide, at jeg skulle opereres. Min mor havde sagt til mig, at det var os selv der bestemte, om jeg skulle opereres eller ej, men da jeg hørte lægens argument, (jeg ville højest

blive 30 år, hvis jeg ikke blev opereret), var jeg gammel nok til at vide, at der ikke var nogen vej udenom. Jeg havde næsten intet blodtryk i benene og tårnhøjt blodtryk i hovedet og overkroppen, fordi jeg havde en forsnævring på hovedpulsåren. Jeg græd og skreg, at jeg ikke ville dø. Det elektrokardiogram, de efterfølgende tog på mig, har nok set noget mærkeligt ud.

I skolen havde jeg lagt mig ud med de stærke piger i klassen, og jeg havde også psyke til at klare mig selv, indtil jeg fik at vide, at jeg skulle opereres. Lige pludselig havde jeg ikke overskud til at kæmpe på to fronter, drilleri-erne gik rent ind, og jeg oplevede de værste halvandet år i mit liv.

Ja, for der skulle gå halvandet år, og jeg var lige blevet femten, da jeg blev opereret for forsnævringen d. 12. maj 1980. Den forsnævring, lægerne troede, var ca. 1–2 cm lang, viste sig at være 6 cm lang, da de fik mig lukket op, så de måtte holde konference midt under det hele.

Nå, men efter operationen gik det egentlig meget godt. Jeg troede at kæden var gået af cyklen første gang, jeg prøvede at cykle, og blodtrykket blev pænt reguleret. Jeg var til efterkontrol, fordi man undrede sig over, at der stadig var en mislyd ved hjertet, og der fandt man ud af, at jeg havde en to-fliget hjerteklap. De ville dog ikke gøre noget ved den på daværende tidspunkt, men jeg gik til kontrol.

I de sidste klasser i folkeskolen begyndte jeg at få nogle flere venner, og jeg begyndte som 16-årig at få østrogen. Jeg er utrolig glad for, at Turner piger i dag får en meget bedre information (som regel) og behandling, end vi fik dengang. Fordi jeg først startede som 16-årig, (de ville først have overstået operationen), startede jeg på en meget stor dosis østrogen, og det bevirkede, at jeg allerede udviklede bryster efter ca. halvanden måned!!! Jeg kunne ikke ligge på maven, så ondt gjorde det nogen gange. Rent psykisk var det heller ikke godt. Jeg var skrubforvirret. Det hele gik så hurtigt, at jeg faktisk ikke kunne følge med psykisk.

Mine forældre og jeg havde i alle årene spurgt lægerne på Fuglebakken. om der var mulighed for, at jeg kunne komme i kontakt med andre piger med Turners Syndrom, men fik hver gang den besked, at de på grund af deres tavshedspligt ikke kunne skabe forbindelse til andre. Efter jeg var startet i østrogen-behandling, var jeg tit til kontrol og fik taget blodprøver. En laborant, som var den eneste, der fik lov til at røre min arm, forbarmede sig over mig og sagde, at hun skulle tage blodprøve på en anden Turner pige lige før mig. Jeg gik hen og smugkiggede – og hvad så jeg: mit spejlbillede!!! Det var en mærkelig oplevelse. Jeg talte ikke med hende, men fik lusket ud af personalet, at hun var krodatter fra Fyn. Derhjemme havde vi tilfældigvis en pjece over danske kroer med telefonnumre. Jeg ringede op efter at have gået frem og tilbage over gulvet nogle gange og spurgte: "Har De en datter med Turners Syndrom". Der blev helt

stille i den anden ende af røret, men datteren kom til telefonen, og vi blev pennevenner gennem nogle år.

Da jeg gik i 2. g, var min far på vej hjem fra arbejde og kørte over broen fra Amager til Sjælland. Han hørte tilfældigvis i radioen, at Johannes Nielsen og Bente Konradsen søgte medlemmer, der allerede havde dannet en netværksgruppe i Århus, også ville prøve at oprette en på Sjælland. Han kørte, mens han med en fri arm skrev nummeret ned på Bente Konradsen. Atter nogle ture frem og tilbage over gulvet foran telefonen: turde man ringe. Efter mange opfordringer fra mine forældre ringede jeg op og talte med Bente, og vi aftalte, at jeg skulle deltage i den næste møde, der blev afholdt på Sjælland. Jeg svævede næsten fra det møde. Nu var jeg ikke længere alene!

Jeg fik studentereksamen i 1985 og kom derefter en tur på højskole for at udvikle mig og blive lidt mere selvstændig. En weekend, hvor jeg tilfældigvis var hjemme fra højskolen, faldt jeg om, og da jeg kom til mig selv, kastede jeg op. Vi havde vagtlæge der sagde, at det var influenza, han glemte i øvrigt også at tage mit blodtryk og puls. Han rådede mig til at få fremskyndet tiden hos min hjertespecialist.

Da jeg blev mere og mere dårlig, ringede min mor til min egen læge om mandagen, der med det samme sagde, at det lød som en indlæggelse. Min mor ringede til min hjertespecialist, og jeg fik en tid samme dag. Da jeg kom ind på Rigshospitalet, skete der en hel masse meget hurtigt efter hinanden. Det viste

sig, at jeg havde et brud på hovedpulsåren, og jeg blev opereret om natten. De satte også en ny hjerteklap ind med det samme, og den har været min trofaste følgesvend i 23 år.

I dag bor jeg i et lille rækkehus og er uddannet lægesekretær. Jeg har arbejdet fuld tid i mange år, men er nu på flexjob, mest pga. af min hørelse. Jeg er glad for at have noget at stå op til om morgenen, men nyder også at have lidt mere overskud til andre ting end arbejde. Jeg har engageret mig i Høreforeningen og har et stort netværk.

Ja, det var altså min livshistorie. Det lyder jo alt sammen meget dramatisk og som om, jeg har haft det forfærdeligt, men det skal man ikke tro. Jeg har haft et rigtig godt liv. Det har dog ikke været nogen dans på roser, men hvis liv har været det? Har vi ikke alle været ude for nogle ting, vi gerne ville have undværet? Jeg tror det. På trods af alt det jeg har været igennem, er jeg taknemmelig for, at jeg fik lov til at overleve. Mit største problem i øjeblikket er ikke mit hjerte, som jeg faktisk ikke mærker noget til, det er min hørelse! Musik har altid været en meget stor del af mit liv, så det har været forfærdeligt for mig at miste en stor del af min hørelse. Så – det er ikke altid at andre mennesker kan dømme, om et liv er godt eller dårligt, det er den person der lever det.

DORTE BRODERSEN

Mathildes historie

Jeg hedder Mathilde, jeg er 18 år gammel og går i 2. g. Da jeg var 8 år gammel, fandt man ud af, at jeg havde Turner syndrom og lavt stofskifte – skjoldbruskkirtlen fungerede ikke, og jeg var næsten ikke vokset årene forinden og var meget træt. Efter at være kommet i behandling med stofskiftehormon og have taget væksthormon i en årrække, har jeg det nu fint – er 161 cm høj – tænker ikke på Turner syndrom til dagligt. Jeg er engageret i min skole, i samfund og politik, interesserer mig meget for sprog og spiller klaver i min fritid.

At have Turner syndrom

At få at vide at jeg har Turner syndrom, har på nogle punkter været en lettelse. Før jeg fik det at vide, var mine forældre og jeg bekymrede over, hvorfor jeg ikke voksede og var træt, men at det blev opdaget, så jeg vidste præcis, hvad jeg havde at forholde mig til, gjorde mange ting en del nemmere. Jeg har aldrig set det som en undskyldning for ikke at kæmpe for præcis, hvad jeg gerne ville opnå.

At være Turner pige er noget særligt, har mine forældre altid fortalt mig, man er dobbelt vinder: ikke nok med at man er blevet født, man kunne slet ikke eksistere som dreng med kromosomfejlen, så det er to mirakler på samme tid. Som Turner pige er man nødt til

at kæmpe lidt ekstra; man skal ofte til lægen, man skal tage medicin, og man kan ikke få børn biologisk. Mange Turner piger har skrøbelige ører; jeg har for eksempel altid haft problemer med høj musik og har haft brug for, at mine venner forstod og respekterede det. For nogen Turner piger er disse fysiske fakta meget overvældende. At jeg ikke kan få børn bruger jeg som undskyldning for, at jeg gerne vil adoptere, fordi jeg har været bange for at føde, men selvfølgelig er det et faktum som man er nødt til at forholde sig til, og selvfølgelig er det svært og hårdt at måtte indse. Noget af det værste for mig at erfare har været, at næsten 80% af Turner fostre bliver aborteret (danske data viser at 70–80% af forældre med et Turner syndrom foster vælger abort). For mig føles det meget forkert.

Når jeg taler med mine venner om Turner syndrom, er de tit meget nygerrige og interesse-rede i, hvad fejlen egentlig består i, og hvorfor jeg er nødt til at tage medicin, for umiddelbart er jeg jo bare en almindelig, lille pige, som oven i købet er højere end to af mine klasse-kammerater og får gode karakterer i skolen. Hos de fleste Turner piger fungerer hjernen uproblematisk, måske på nogle punkter en smule bedre end hos jævnaldrende (i hvert fald teenagere), og man vokser generelt 5–15 ekstra, hvis man tager sin medicin, så højden behøver ikke være et problem. I en periode, da jeg var omkring otte år, holdt jeg fuldstændig op med at vokse og var utrolig træt. Jeg kom til nogle læger, og det blev opdaget blandt andet af overlæge Knud Kastrup, at jeg havde Turner syndrom og lavt stofskifte. Jeg

fik medicin mod for lavt stofskifte (Eltroxin) og væksthormon og fik det hurtigt bedre og begyndte at vokse igen.

Denne tid påvirkede mine forældre, min søster og mig selv meget. Det er altid svært at skulle indstille sig på at nogle ting skal være anderledes. Men jeg erfarede, at man sagtens kan leve et fuldstændigt normalt liv med Turner syndrom.

Konsekvenser

At have Turner syndrom betyder, at man skal tage medicin, der er nogle ting man skal holde øje med og tjekkes for, og de fleste Turner kvinder kan ikke få børn biologisk. Det er vigtigt at huske, at der er andre muligheder for at få børn, blandt andet forsker man meget i kunstig befrugtning, måske endda med kvindens egne æg.



Turner syndrom er en kromosomfejl. Det er ikke en "sygdom", man er ikke "syg", men man er skabt anderledes, fordi kromosomerne i den tidlige celledeling lavede en form for fejl. Der er mange Turner piger i hele verden, og der er gode muligheder for at komme i kontakt med andre.

Påvirkning af familien

Påvirkningen for familien af at have et barn med Turner syndrom er for mig selv svær at beskrive, da jeg ikke kan sætte mig fuldstændig i en andens sted, men jeg har altid oplevet kærlighed fra mine omgivelser og hjælpsomhed. Jeg tror nogle gange, at man som forældre eller søskende skal passe på med at pakke en Turner pige for meget ind og beskytte. Mine venner og omgivelser spørger til, hvad det er, og hvordan det er at have Turner syndrom, og tit er min opfattelse, at de føler en omsorg og et ønske om at hjælpe, men i virkeligheden kan jeg ikke lide, at folk har ondt af mig, for det giver mig dårligere selvtillid. En Turner pige skal nok bede om den nødvendige hjælp til hvad hun har brug for.

Skolegang og selvtillid

Skolegangen er for mig at se lige så forskellig for Turner piger som for alle andre. Nogen har det nemt og nogen sværere, og nogen er gode til bestemte fag og så videre. For mit vedkommende har det været vigtigt, at lærerne var opmærksomme på de ting der foregik, så de ikke troede at jeg for eksempel var uengageret, når jeg skulle til lægen i stedet for at tage i skole, eller blev hjemme, fordi jeg havde

brug for det. Selvtillid som Turner pige kan være et problem, som jeg ser det. Det man er nødt til som omgangskreds, er at støtte op om Turner pigen på den måde, at hun ikke skal føle at andre har ondt af hende. Det er vigtigt at være der, hvis hun har brug for det, men samtidig ikke gøre et stort nummer ud af væksthormonbehandlingen for eksempel. Mange af mine venner og familie var meget interesserede i at høre om det, tale om det og se hvordan jeg gjorde og så videre. Det er ikke rart for en Turner pige, som måske selv er ked af at hun skal tage det, og måske igen føler, at de andre synes det er synd for hende og derfor selv synes det er synd.

Mine venner både i folkeskolen og gymnasiet har altid været utrolig dygtige til at hjælpe mig med ikke at falde uden for fællesskabet. Det er vigtigt, at man ved at de er der, selvom man på et tidspunkt har svært ved at overskue tingene. Jeg havde for eksempel lavt stofskifte og derfor ikke noget overskud i en lang periode, og der var det rart, at de andre stadig talte med mig, lavede ting med mig og inviterede mig med, da jeg blev ældre og havde bedre overskud igen. Jeg har selv altid været genert, stille og blandt andet haft svært ved at se andre mennesker i øjnene. Jeg ved ikke om dette er et normalt tegn, hvis man har Turner syndrom, men det er bare noget der skal kæmpes og arbejdes med. Jeg er i dag meget mere udadvendt og har specielt altid elsket, når samtaler foregik på engelsk, fransk eller spansk, fordi jeg følte mig på hjemmebane, fordi jeg følte at jeg var god til det.

Uafhængighed fra familie

Det at bliver uafhængig af sine forældre kan være svært for en Turner pige, fordi man bliver endnu mere knyttet til dem, i og med at man på nogle punkter er afhængig af deres støtte mere end andre og får brug for, at de er der. Jeg har altid savnet mine forældre, når jeg har været væk alene, selv da jeg var på sprogrejse i Oxford og highschool ophold i Cincinnati, ringede jeg meget hjem og talte med mine forældre. Mit bud på, hvordan forældre skal tackle det, er, at de skal give det tid, kun hjælpe når det er nødvendigt og igen ikke pakke barnet for meget ind. Som søskende til et barn, der på denne vis kræver noget speciel opmærksomhed, kan det også være svært at blive hørt, og derfor er det også vigtigt at man tager sig tid til det.

Jeg vil selv beskrive mit forhold til mine forældre som noget meget særligt. De har altid været der for mig, når jeg havde brug for det, og har lavet ting med mig, når jeg ikke har haft så meget overskud til at se venner; de er altid taget med mig på hospitalet, fordi de har kunnet fornemme, at jeg har haft brug for det, og de har hentet mig de mærkeligste steder, fordi jeg har haft brug for at komme hjem fra kolonier med fritidshjem som lille og så videre.

Mine råd

Som Turner pige synes jeg man skal passe godt på sig selv. Turner piger er lige så forskellige som alle andre mennesker. Nogle Turner piger har sværere ved for eksempel at tage væksthormon end andre og er mere påvir-

kede af det end andre, og man skal bare bede forældre om at hjælpe og tale med dem om det, hvis man er ked af det. Man skal huske på, at det er vigtigt for at vokse, og at det gør tusind gange mere ondt at falde og slå sig. Jeg syntes faktisk ikke selv, at det gjorde ondt at tage væksthormon generelt. Jeg synes, det er vigtigt at man lægger mærke til, hvordan man har det med forskellige situationer og prøver at finde ud af hvorfor man egentlig har det sådan.

MATHILDE ANDRUP

Sarahs
historie

Vores fortælling tager sin begyndelse en dejlig forårsdag i 1996 på sygehuset, hvor vi, Sarahs forældre, spændte og forventningsfulde er til scanning i 18. graviditetsuge. Godt inde i scanningen siger jordemoderen, "nu må I ikke blive nervøse", men jeg henter lige en kollega, som jeg gerne vil have kigger med på scanningen. De kigger og de kigger og fortæller/viser os på skærmen, at fostret har et lille uforklarligt væskefyldt hulrum i maven. Vi får besked på at sætte os ud i venteværelset og afvente en tilkaldt læge fra børneafdelingen, som skal deltage i en ny scanning.

Det er nok den længste time, vi nogensinde har ventet, man når at tænke mange tanker om, hvad der kan være galt. Jeg havde følelsen af at sidde i et eller andet mærkeligt tomrum. Vi sad der i venteværelset og kunne se det ene forventningsfyldte par efter det andet blive kaldt ind til scanning, komme stolte ud igen med det første billede af baby i maven. Jeg kan tydeligt huske den fornemmelse af pludselig ikke at være en del af det fællesskab mere. Faktisk må jeg vist tilstå, at jeg sad og var lidt fornærmet over, at vi skulle sidde og se på dem alle sammen hente deres overtøj i venteværelset og tage hjem.

Men det hele endte nu meget godt alligevel den eftermiddag. Børnelægen kunne forsikre os om, at vi med 99,9% sikkerhed ventede et sundt og velskabt barn. Lægen bad os om lige at stikke hovedet indenfor igen i uge 30 til en opfølgende scanning. Vi tog hjem efter et par lange timer, mentalt fuldstændigt udbrændte og meget trætte. De følgende uger gik fint, men der var stadig lidt tvivl tilbage. Var alt nu som det skulle være, den ene 0,1% fyldte stadig meget i tankerne.

Ved scanningen i uge 30 var tvivlen pist væk, og vi blev sendt hjem med beskeden om, at vi nok kunne genbruge en del af det lyserøde babytøj fra storesøster født i 95. Det var en meget dejlig dag, og lettelsen var ubeskrivelig.

Den dag i dag ved jeg ikke, om lægen havde mistanke om noget. Jeg synes bestemt, at man som læge skal lægge alle kort på bordet. Omvendt ved jeg nu, at verden ikke er sort/hvid, når det kommer til en diagnose som Turner syndrom. Følelser, etik og egne forventninger, omgivelsernes forventninger og lægelig kunnen stiller alle os kvinder/par i nogle næsten umenneskelige dilemmaer.

Skal jeg se tilbage på forløbet, er jeg dybt taknemmelig over, at børnelægen ikke tilbød mig en fostervandsprøve. Det kunne han jo godt have valgt, også på en måske lille mistanke.

Resten af graviditeten gik fint, og 15 dage over tiden blev den lille spilopmager Sarah født, hun var godt nok lidt mere buttet, tæt bygget og knap så lang som hendes storesøster var, da hun blev født, men hun var en fin pige.

I 1996, da vi ventede Sarah, var storesøster lidt over 1 år gammel. Den modenhed og viden og det overskud vi i dag har som forældre til 3 dejlige, halvstore børn, havde vi jo slet ikke dengang. Havde en læge fortalt os, at vi måske ventede et barn med en kromosomfejl, havde vi måske ikke haft modet eller overskuddet til at kæmpe for projektet. Hurra for, at vi fik lov at leve de første år med Sarah i lykkelig uvidenhed. Pigerne fik en dejlig lillebror to år senere. Vi fik lov at løse problemerne og mysterierne omkring Sarah efterhånden, som de dukkede op. Vi kan sige, at vi har fået diagnosen serveret i små puslespilsbrikker. Den sidste brik fandt på plads, da Sarah var 7 år.

Storesøster Charlotte blev født i 1995, 11 dage over terminen, hun vejede 3 890 g, og var 53 cm lang.

Sarah blev født i 1997, 15 dage over termin, hun vejede 3 820 g og var 50 cm lang.

Lillebror Simon blev født i 1999, 11 dage over termin, han vejede 4 350 g og var 55 cm lang.

Den eneste fysiske uregelmæssighed ved Sarah, som vores gode, erfarne sundhedsplejerske fandt, var, at hendes tånegle var meget korte. Vækstkurverne var flotte, og diverse prøver blev bestået med glans. Når vi i dag ser på gamle billeder af vores tre kønne børn og sammenligner dem på samme alderstrin, kan man godt se, at storesøster og lillebror i kropsbygning ser anderledes ud end Sarah.



Sarah er den lille tætte i forhold til de to lange tynde søskende. Men ellers var de bare så forskellige, som søskende nu engang er.

Alle vore tre børn har døjet med øreproblemer som små. Da vi havde været gennem flere mellemørebetændelser med vores ældste datter samt ilægning af dræn flere gange, bestemte vi sammen med ørelægen at lægge dræn i Sarahs ører, så snart hun var stor nok til at komme i narkose.

Det er en beslutning, vi tror, har været rigtig god, da alle de små i familien har haft meget hyppige forkølelser.

Da Sarah var 1½ år gammel, fik hun fjernet ret store polypper, som i lang tid havde givet hende vejtrækningsproblemer, især når hun sov. Seks måneder senere fik Sarah igen fjernet polypper, og i en alder af 4 år fik hun fjernet mandlerne.

Vi lyver ikke, hvis vi siger at Sarah havde et *meget* anstrengt forhold til ørelægen og folk i hvide kitler i månederne efter, det var dybt traumatisk for hende, hver gang hun skulle til kontrol-undersøgelse hos vores egen ørelæge. Sarah var så lille, og vi kunne ikke forklare hende, at en kontrol ikke gjorde ondt. I en lang periode kunne vi faktisk ikke gå på almindelig indkøbstur i det lokale indkøbscenter, hvor vores ørelæge havde klinik, Sarah begyndte simpelthen at skrike, når vi nærmede os indkøbscentret.

Da lillebror blev født, tog vi Sarah ud af vuggestuen; hun gik så hjemme et års tid sammen med mor og lillebror på barsel. Det blev et dejligt år med masser af tid til sjov og hygge. Da hun fyldte tre år, startede hun i storesøsters børnehave.

I 2001 flyttede vi fra Århus til Djursland, og jeg bestemte mig for at bruge al den børnepasnings-orlov jeg havde til gode. Jeg sagde mit job op og blev hjemmegående, det blev til tre dejlige år hjemme.

Det blev vendepunktet og starten på en helt anderledes hverdag. Tre gange om ugen kørte jeg og børnene i legestue – her havde vi mange herlige timer. Når vi var i legestuen, kunne jeg godt se, at Sarah ikke interesserede sig så

meget for jævnaldrende børn og deres lege. Sarah legede meget ved siden af de andre og for sig selv. Hun kunne godt starte op med at være en del af en leg, men faldt i løbet af kort tid ud af legen.

Da Sarah rigtig begyndte at tale meget, kunne vi høre, at hun af og til stammede, så vi kontaktede kommunens talepædagog. Hun besøgte os ret hurtigt efter vores henvendelse, og efter godt en times besøg var hun ikke i tvivl om, at Sarah var stammer.

Efter en nærmere undersøgelse blev vi sammen med Sarah tilbudt et ophold på taleinstituttet i Århus, en uges intensiv foredrag og samvær med andre forældre og børn som var stammere. På taleinstituttet var blandt andet en psykolog tilknyttet. Jeg luftede min mistanke over for hende om, at jeg troede, Sarah ikke helt var som andre børn. Ved ugens slutning havde hun gjort sig lidt iagttagelser omkring Sarah og var kommet til den konklusion, at hun havde "semantisk/pragmatiske vanskeligheder", hvad det så betød. Det kunne i hvert tilfælde ikke skade at lade Pædagogisk, Psykologisk Rådgivning, PPR i vores hjemkommune, udrede Sarah.

Og så skal jeg ellers love for vi gik et par spændende år i møde. Sarah startede igen i børnehave da hun var

4½ år gammel og PPR besøgte Sarah i hendes ny børnehave på Djursland. Børnehaven var med på ideen om at få hende undersøgt lidt nærmere, de havde nemlig også bemærket, at Sarah på nogle områder ikke altid opførte sig,

som man kunne forvente sig af en 4–5-årig. Sprogligt var Sarah meget langt foran andre børn, men at forstå en kollektiv besked voldte hende ret store problemer. At klæde sig på for at gå ud kunne tage en halv dag. Til gengæld kunne hun charmere alt og alle med sit kærlige og humoristiske væsen. På trods af at Sarah i perioder døjede en del med sin stammen, var hun ikke hæmmet af det, tværtimod: Sarah taler gerne meget og er særdeles god til at argumentere meget længe og meget vedholdende.

Udredningen hos PPR forvirrede alle lidt, ingen af de prøver, der blev lavet, gav svar på, hvorfor Sarah var som hun var, hun passede ikke rigtig ind i nogen kasser.

Sarah klarede de fleste opgaver i PPR prøverne alderssvarende, men hun faldt igennem, når opgaver blev abstrakte. Prøverne viste at hun helt klart lå under middel, når det gjaldt evnen til holde koncentrationen, at sætte sig i andres sted, at se verden lidt ud fra et større perspektiv. Mangel på situationsfornemmelse var et andet typisk træk, og så manglede hun også den naturlige generthed over for fremmede.

Vi var også lige en tur omkring en neurolog, der heller ikke fandt noget usædvanligt ved Sarah. Men PPR undersøgelsen gav både os, børnehaven og siden hen skolen et rigtigt godt arbejdsredskab, nu vidste vi jo, hvor og i hvilke situationer Sarah havde brug for støtte.

Udredningen endte med tre måneders ophold på taleinstituttet, denne gang på et kursus for børn med semantisk/pragmatiske van-

skeligheder, det ophold gav både Sarah og os og børnehaven en masse gode redskaber at arbejde med. Sarah blev to dage om ugen hentet i børnehaven og kørt ind til Århus i taxa, det syntes hun var lidt sejt og spændende. Vi fandt alle ud af, at Sarah havde det godt med struktur, korte forklaringer og billeder at støtte sig til. Billeder af overtøj i garderoben hjalp Sarah til at klæde sig hurtigere på om vinteren.

Spørger man Sarah i dag, om hvad det værste ved tiden i børnehaven var, vil hun så afgjort svare gåture og formiddagsfrugt. Sarah elsker at udforske nye omgivelser, men turen frem og tilbage er bestemt ikke hendes kop te. En gåtur bare for at gå en tur kan Sarah overhovedet ikke se noget formål med, så er der da så afgjort mange andre spændende ting, man kan finde på. Det sidste halve år i børnehaven bød på mange udflugter i nærmiljøet, her kunne man ofte se Sarah og hendes, til gåturen tildelte, pædagog komme travende 10–20 meter bag resten af flokken.

I den fornøjelige afdeling finder vi så afgjort også "æblekrigen". Når man spiser frugt i børnehaven, går det jo ikke an kun at spise banan, aftalen var, at Sarah først fik banan, når hun havde spist et stykke æble. Efterfølgende har vi af personalet i børnehaven fået op til flere historier om kreative gemmesteder til uspiste æblestykker.

Vi besluttede sammen med børnehaven at give Sarah et ekstra år i børnehave, den ekstra støtte Sarah fik tildelt allerede i børnehaven fulgte med og fortsatte i børnehaveklassen, hvilket gav Sarah en super skolestart.

Ved det obligatoriske besøg hos skolelægen i børnehaveklassen blev Sarah målt, og lægen fandt ud af, at Sarah ikke var vokset en eneste millimeter siden hendes sidste børneundersøgelse ved vores egen læge, vi var kommet til at springe en årlig undersøgelse over. Så nu sad skolelægen altså der med en vækstkurve så flad som en pandekage og tænkte "her er noget galt".

Hun sendte os straks til vores egen læge, der henviste til en speciallæge i børnesygdomme i Århus. Speciallægens mistanke var glutenallergi. Blodprøver blev undersøgt, og allergi udelukket. I mellemtiden havde vi selv på nettet søgt på "mangelfuld vækst" og var blandt andet stødt på Turner syndrom. Da vi ved næste besøg hos speciallægen spurgte hende, om Sarah kunne være Turner, mente hun det ikke, Sarah lignede ikke en pige med Turner syndrom, mente hun, men da hun ikke helt kunne udelukke en mosaik, var der ikke andet for end at tage en ny tur til ambulatoriet og få taget nye blodprøver.

Den dag lukkede ambulatoriet i Århus tidligt, så vi hoppede i bilen og kørte til Randers, der havde længere åbent. Vi kunne bare ikke holde tanken ud, om at vente en dag længere. Vi havde allerede fået den næste tid hos speciallægen 6 uger senere.

Men efter kun to uger ringede hun en eftermiddag kl. 17.00, jeg kan stadig høre hendes stemme for mig. Jeg har fået resultatet, og jeg er selv meget overrasket, Sarah er en pige med Turner syndrom (45,X). Mit svar var "Ja, men det vidste jeg da godt, og Gud hvor er jeg lettet."

Da jeg havde lagt røret, løftede vi Sarah op, satte hende midt på spisebordet og fortalte hende, at hun havde Turner syndrom, og at det var derfor, hun ikke voksede. Og at det var derfor lillebror var ved at vokse hende over hovedet. Fra det øjeblik blev Sarah en anden pige. Allerede næste morgen fulgte vi med Sarah hen i Skolefritidsordningen, og hun fik lov at fortælle nyheden selv til personalet. Hun var bare så glad og lettet, tror jeg. Min mand og jeg havde i mellemtiden læst en del om Turner syndrom på nettet og var derfor rimeligt forberedte.

Vi er så heldige, at bo i en rigtig god kommune, hvor man prioriterer samarbejde imellem PPR, børnehave, skole, talepædagog og forældre højt, det mærkede vi rigtigt, da Sarah i en alder af 6 år skulle starte i børnehaveklasse. Vi fik naturligvis en sagsbehandler ved kommunen, en dygtig specialrådgiver, som faktisk tidligere havde været rådgiver for en nu voksen Turnerpige.

Der, hvor Sarah har måttet kæmpe mest i skolen, er med koncentrationen, hun blev let afledt af ting omkring hende. Men med støttelærertimer lykkedes det faktisk Sarah at følge fint med de første par år. I slutningen af 2. klasse blev Sarah meget skoletræt, større

krav til skrivning og matematik tog fuldstændig pusten fra hende. I en periode var hun meget ked af at hun ikke kunne følge med klassens tempo, hun nægtede simpelt hen at tage bøger op af tasken derhjemme. Vi havde rigtig mange konflikter omkring lektier, som hun ikke fik lavet. Til sidst tog vi en aften en beslutning om, at vi ikke ville være støttelærere for Sarah mere. Vores fornuftige skoleleder foreslog, at Sarah kunne starte i miniklasse straks, en fantastisk løsning. I en lang periode valgte vi ikke at lave lektier med Sarah og det nød især lillebror og storesøster godt af, de var i en lang periode blevet glemt og overset. Sarah havde fyldt utroligt meget i en lang periode.

Aftalen fungerede på den måde, at Sarah i starten tilbragte alle matematik- og de fleste dansktimer i miniklassen. Klassen rummer mellem 3 og 5 børn, der har brug for intensiv læring i en kortere eller længere periode. I de øvrige fag var Sarah sammen med stamklassen. Sarahs lærere var meget opmærksomme på de områder og på de situationer, hvor Sarah havde brug for ekstra hjælp. Hun havde tit brug for hjælp til at gå til en opgave og få hul på den.

I forbindelse med opstart i miniklasse bad vi skolen bestille en ny PPR udredning af Sarah. Den udredning blev afsluttet efteråret 2008

og viste tydeligt de punkter hvor Sarah, også i årene fremover, fortsat har brug for støtte. Sarah klarer sig nu så godt i dansk, at hun igen kan hænge på i stamklassens i de fleste dansktimer. I matematik fortsætter hun



Charlotte 10 år, Sarah 8 år og Simon 6 år. August 2005.

i miniklasse. Sarah går nu i 4. klasse med 16 elever på vores lokale skole, skolen har kun til og med 6. årgang. Når Sarah skal starte i 7. klasse, kommer der altså et helt naturligt skoleskift til en noget større skole med større klasser. Alt den støtte hun nyder godt af nu, er vi sikre på vil ruste hende godt til den videre skolegang, uanset hvilken skole/skoletilbud hun skal fortsætte i.

Vi har valgt at være meget åbne i familien og vores nærmiljø om Sarahs diagnose. Vi skrev et brev om Sarah og Turner syndrom. Brevet blev delt ud til både Sarahs klasse, parallel-

klasse samt til alle venner og bekendte, kort sagt til alle der er sammen med Sarah. Vi har fået ros alle vegne fra for vores åbenhed.

Da vi havde fået diagnosen i 2005, startede Sarah i væksthormonbehandling. I de tre år der nu er gået, er Sarah vokset rigtig fint. Vi hænger os ikke så meget i, om Sarah bliver 150 eller 165 cm høj, det vigtigste er, at hun bliver en pige, der er glad for livet. Fysisk set er Sarah i fin form, hun har en meget lille delvis sammenvoksning af to hjerteklapper, så hun følges hver 3–4 år med en hjertescanning.

I vores familie fylder Sarahs diagnose naturligvis noget, og det gør den fordi vi har valgt at leve med diagnosen, den er flyttet ind i familien med en række udfordringer for alle, og det må vi så forholde os til. Vi er meget bevidste om at Sarahs søskende også har brug for opmærksomhed.

Vi har valgt at være aktive i Landsforeningen for Turner syndrom kontaktgrupper, ikke for at dyrke Sarahs diagnose, men for at give Sarah et netværk og hele tiden holde os orienteret om, hvad der rører sig inden for forskningen omkring Turner syndrom. Kort tid efter at vi havde fået vores datter diagnosticeret, blev vi kontaktet af forældregruppen. Vores første forældreweekend var en fantastisk oplevelse, vi har gennem de sidste 4 år mødt og talt med en masse fantastiske familier. At høre om andres erfaringer og høre deres historier har for os været meget givende.

ILSE, JOHN,
CHARLOTTE, SIMON
og SARAH CLAYRE

Egne noter

Turner syndrom

... er en kompleks tilstand, som kan og bør ansues fra mange vinkler; kun ved en holistisk tilgang får man det hele menneske at se. Ses og anerkendes alle aspekter af syndromet, kan piger og kvinder med Turner syndrom leve et liv der er meget tæt på et "normalt liv".

Turner – kend din krop er et resultat af danske, europæiske og amerikanske forskeres engagerede arbejde med Turner syndrom.

Turner – kend din krop er inspiration, oplysning og hjælp til alle med interesse for Turner syndrom og formidling af den nyeste videnskabelige viden til lægfolk. Turner – kend din krop kan læses fra ende til anden eller som kapitler om medicinske, psykologiske og personlige aspekter.



C.H. Gravholt

CLAUS H. GRAVHOLT

REDAKTØREN, CLAUD HØJBERG GRAVHOLT, er læge, ph.d., dr.med. og speciallæge i endokrinologi og intern medicin. Claus H. Gravholt er læge og seniorforsker ved Århus Universitetshospital, medicinsk afdeling M. Han har gennem de seneste 17 år arbejdet klinisk og forskningsmæssigt med Turner syndrom og har gennemført kliniske, genetiske, epidemiologiske og eksperimentelle studier, og har skrevet mere end 100 originale artikler og review-publikationer fra hans hånd. Desuden er Claus H. Gravholt aktiv deltager i det internationale forskningsmiljø omkring Turner syndrom og medlem af flere nationale og internationale organisationer.