

# God kontroll krävs inför och under graviditet vid Turners syndrom

Kvinnor med Turners syndrom har i dag goda möjligheter att bli gravida med hjälp av äggdonation. Obstetriskt och neonatalt utfall är oftast gott, men det föreligger en hög risk för hypertensiva komplikationer.

**ANNA HAGMAN**, med dr, vårdens- hetsöverläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjuk-

huset, Göteborg  
anna.c.hagman@vgregion.se

Turners syndrom är en av de vanligaste könskromosomavvikelsena. Den ses hos ca 1/2 500 levande födda flickor. I Sverige fanns ca 900 kvinnor/flickor med Turners syndrom diagnostiserade på svenska cytogenetiska laboratorier under åren 1967–2007, men det är troligt att det finns flera [1, 2].

Turners syndrom orsakas av en total eller partiell avsaknad av en könskromosom. Det kan också orsakas av en strukturell avvikelse hos en X-kromosom. Avvikelsen kan finnas i kropsens alla celler, så kallad monosomi (45,X), eller i en del av cellerna, så kallad mosaik (45,X/46,XX). Graden av mosaicism har hos de flesta betydelse för antalet kännetecken på Turners syndrom och deras allvarlighetsgrad [3].

Diagnosen ställs med ledning av genotyp och fenotyp. Genotypen fås genom kromosomodling och/eller fluorescent in situ-hybridisering (FISH). I de flesta fall odlas lymfocyter från ett vanligt blodprov, men det går bra att undersöka celler från annan vävnad som munslemhinna eller ovarialvävnad. Diagnosen kan också ställas genom fosterdiagnostik, via fostervattens- eller moderkaksprov. Minst 30 celler ska analyseras för säker diagnos.

De vanligaste tecknen på Turners syndrom är kortvuxenhet och infertilitet, som ses hos 85–95 procent, men flickor och kvinnor med Turners syndrom kan ha många andra kännetecken och symtom, se Fakta 1.

Det allvarligaste symtomet är den höga förekomsten av hjärtmissbildningar, som ses hos upp till 40 procent av personer med Turners syndrom [7]. De vanligaste missbildningarna är koarktation av aorta, bikuspida aortaklaffar och aortadilatation. Dessa avvikelser ökar risken för aortadissektion och ses redan i unga åldrar hos kvinnor med Turners syndrom. Medianåldern för dissektion är ca 32–35 år [4, 5]. Risken för hypertoni och övrig hjärt-kärlsjuklighet är också förhöjd. Detta sammantaget är starkt bidragande till den förkortade livslängden, över ett decennium, hos kvinnor med Turners syndrom [5, 6]. Aortadissektion kan också uppträda hos kvinnor med Turners syndrom utan kända riskfaktorer. Mekanismen bakom aortadissektion är inte helt känd; en ökad frekvens av cystisk medianekros liksom en ändrad komposition av elastinfibrer kan vara av betydelse [7].

I vuxen ålder drabbas kvinnorna av framför allt hypotyreos, och risken för diabetes och osteoporos ökar. Njurmissbildningar av alla de slag kan förekomma. Turners syndrom är inte förknippat med psykiska svårigheter eller försämrad begåvning, men det finns en stor spridning i gruppen.

Flickor med Turners syndrom blir oftast diagnostiserade i barndomen eller under tonåren på grund av typiska kännetecken och/eller dålig längdtillväxt respektive utebliven pu-

bertet. Ett fåtal kvinnor med Turners syndrom genomgår en normal pubertet och får diagnosen i vuxen ålder, oftast i samband med utredning på grund av primär eller sekundär infertilitet eller till följd av prematur menopaus. I en svensk studie av drygt 900 kvinnor med Turners syndrom fann man i Medicinska födelseregistret 115 kvinnor med Turners syndrom som fött 208 barn mellan 1973 och 2007. Av dessa hade 52 procent fått diagnosen Turners syndrom efter första barnets födelse [1].

Flickor med Turners syndrom behandlas i barndomen med tillväxthormon och vid tiden för pubertet med östrogen för pubertetsutveckling. I vuxen ålder fortsätter de med östrogensubstitution med tillägg av gestagen (hormonersättnings-terapi, HRT). I Sverige finns vid varje universitetssjukhus ett Turnercentrum. Det finns också ett vårdprogram med riktlinjer och rekommendationer för handläggning av flickor och kvinnor med Turners syndrom [8].

## Fertilitet hos kvinnor med Turners syndrom

Infertilitet är ett av de största problemen för kvinnor med Turners syndrom. Flickor med Turners syndrom har normalt utvecklade vagina och uterus, men ovarierna ses hos de flesta som tunna bindvävsstråk. Ovarierna är normalt utvecklade i början av fosterstadiet, men vid födseln är endast ett fåtal oocyter kvar då antalet har minskat till följd av en accelererad apoptos redan i fosterlivet. Tillväxt och bildande av folliklar är kraftigt minskat och apoptosen fortsätter, vilket leder till ovarialsvikt redan tidigt i livet. Ovarierna övergår i bindvävsstråk (ovarian streaks), oftast redan vid födseln eller under de första åren av livet. Enligt olika studier genomgår 5–17 procent av flickorna med Turners syndrom pubertetsutveckling, men endast 2–8 procent blir fertila [9–11]. Det är framför allt kvinnor med mosaikkaryotyp som genomgår pubertet och lyckas bli spontant gravida. Enstaka fallrapporter finns om kvinnor med 45,X-monosomi som blivit gravida och fött barn.

Hos det fåtal kvinnor som blir spontant gravida är missfallsfrekvensen hög: enligt en svensk studie från 2011 var missfallsfrekvensen 45 procent jämfört med 26 procent vid äggdonation [10].

## Graviditet och äggdonation

Då möjligheterna till graviditet på naturlig väg är minimala

### SAMMANFATTAT

**Turners syndrom ses hos ca 1/2 500 födda flickor och är den vanligaste könskromosomavvikelsen, 45,X. Syndromet innebär i de flesta fall kortvuxenhet och utebliven pubertet samt hög risk för hjärtmissbildningar.**

**Graviditet hos kvinnor med Turners syndrom förekommer sällan spontant. De flesta kvinnorna är hänvisade till äggdonation, vilket lyckas i samma utsträckning som hos andra kvinnor.**

**Obstetriskt och neonatalt utfall är i de flesta fall gott, men**

det föreligger en hög risk för hypertensiva komplikationer, speciellt efter äggdonation. Aortadissektion är en allvarlig komplikation hos kvinnor med Turners syndrom, och risken ökar under graviditet.

**Rekommendationer vid graviditet innebär att kvinnor med Turners syndrom vårdas av specialintresserade kollegor och betraktas som högriskgraviditeter. Kardiologisk utredning ska göras inför graviditet.**

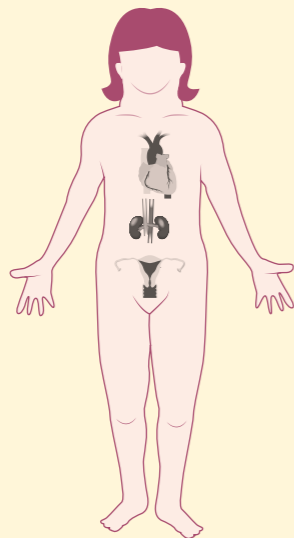
**FAKTA 1. Vanliga kännetecken hos flickor och kvinnor med Turners syndrom**

**Yttre tecken**

- Kortvuxenhet (>85 procent)
- Lågt hårfäste
- Nackveck
- Avsaknad av bröstutveckling
- Ökat intermamillaravstånd, bred bröstorg
- Fot- och handlymfödem
- Ögon: epikantus, ptos, strabism
- Mun: arcus palatum
- Öron: nedsatt hörsel, lågt sittande öron
- Hud: multipla nevus, keloid
- Skelett: genu valgum, cubitus valgus, kort metacarpale IV, skolios

**Inre tecken**

- Dysplastiska äggstockar
- Hjärtmissbildningar (ofta vänstersidiga): bikuspida aortaklaffar, aortakoarktation, aortadilatation



- Njurmissbildningar: renal aplasi, hästskonjure, dubbla njurbäcken/uretärer

har kvinnor med Turners syndrom varit hänvisade till äggdonation. Detta blev tillåtet enligt lag i Sverige 2003. Dessförinnan åkte många kvinnor med Turners syndrom utomlands för att erhålla denna behandling, vilket sedan 1992 varit möjligt i bland annat Danmark, Finland och Island.

Chansen till graviditet vid äggdonation är i dag lika god hos kvinnor med Turners syndrom som för kvinnor som genomgår äggdonation av andra skäl [12]. Äggdonation i sig innebär en 2–3 gånger ökad risk för graviditetshypertoni och preeklampsi [13], och hos kvinnor med Turners syndrom är denna risk ytterligare ökad. Frekvensen hypertensiva komplikationer hos kvinnor med Turners syndrom som är gravida efter äggdonation är så hög som 35–63 procent [14, 15]. Det rapporterades 2003 om en estimerad risk på 2 procent för död i aortadisektion i anslutning till graviditet efter äggdonation vid Turners syndrom [16]. Därefter har det kommit ytterligare rapporter om ökad risk för aortadisektion i anslutning till graviditet vid Turners syndrom [14]. I Sverige har inte aortadisektion varit lika vanlig som tidigare rapporterats i litteraturen. Fram till 2011 fanns två fall av aortadisektion under graviditet hos kvinnor med Turners syndrom i Sverige. Den ena graviditeten var spontan och den

**FAKTA 2. Rekommendationer för kvinnor med Turners syndrom och graviditet**

- Centraliserad kardiovaskulär bedömning måste göras före graviditet.
- Äggdonation bör inte utföras om det finns kardiovaskulär sjukdom eller annat allvarligt hälsoproblem.
- Tyroidea-, glukos- och leverprov samt undersökning av njurar rekommenderas inför graviditet.
- Återförande av ett ägg (single egg transfer, SET) rekommenderas starkt.

- Graviditeter ska följas noga. Blodtrycket bör hållas under 140/90 mm Hg. Ultraljudsundersökning av hjärta/MR-undersökning av hjärta och aorta rekommenderas 2–3 gånger under graviditeten.

**Tänk på att**

- symtom måste tas på allvar vid Turners syndrom
- graviditet är ett högriskstillstånd
- aortadisektion är svår att förutse.

andra resultatet av äggdonation. Båda mödrarna och barnen överlevde traumat [15]. Inget dödsfall hos kvinnor med Turners syndrom i anslutning till graviditet finns rapporterat i Sverige.

I en samnordisk studie av 106 kvinnor med Turners syndrom som fött barn efter äggdonation i Sverige, Finland och Danmark noterades graviditetshypertoni och preeklampsi hos 35 procent. Fyra fall av livshotande komplikationer noterades: den kvinna med aortadisektion som nämns ovan, en kvinna med hjärtsvikt, en kvinna med stor blödning på grund av placenta accreta som medförde hysterektomi och en kvinna med mekanisk hjärtklaff som utvecklade svår havandeskapsförgiftning och HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) i graviditetsvecka 29. Det fanns inga maternella dödsfall [15].

Utmärkande för gravida kvinnor med Turners syndrom är den ökade risken för aortadisektion. Graviditet i sig och medföljande hypertensiva komplikationer som graviditetshypertoni och preeklampsi kan förstärka risken för aortadisektion. Det är av yttersta vikt att man inför en graviditet hos en kvinna med Turners syndrom gör en noggrann utredning, framför allt med avseende på hjärtmissbildningar och aortadilatation. Aortadiameter bör relateras till kvinnans kroppsstorlek genom beräkning av ASI (aortic size index). Kvinnor med koarktation av aorta, bikuspida klaffar eller aortadilatation (aortadiameter >35 mm eller ASI >20–25 mm/m<sup>2</sup>) bör bestämt avrådas från graviditet.

De flesta kvinnor med Turners syndrom förlöses med kejsarsnitt. I den nordiska studien av kvinnor med Turners syndrom som blivit gravida efter äggdonation förlöstes 82 procent med kejsarsnitt. I den svenska studien som även inkluderade alla spontana graviditeter var kejsarsnittsfrekvensen 36 procent [1, 15]. De flesta kejsarsnitten var planerade och i de fall de var akuta berodde de oftast på en misslyckad induktion.

**Neonatalt utfall**

Det har tidigare rapporterats att kvinnor med Turners syndrom har ökad risk att föda barn med missbildningar och kromosomavvikelse samt ökad risk för intrauterin fosterdöd. Man har i flera fall hos kvinnor med strukturell genital avvikelser och spontan graviditet noterat att det fötts en dotter med samma typ av kromosomavvikelse som hos modern, men detta får ses som undantag [17].

Någon generellt ökad risk för missbildningar eller kromosomavvikelse hos barn till mödrar med Turners syndrom har inte kunnat bekräftas vare sig i den nyligen genomförda svenska studien eller i den nordiska studien, där det neonatala utfallet var gott och andelen barn med kromosomavvikelse och missbildningar var helt jämförbar med det som rapporteras i det svenska Missbildningsregistret [1, 15].

En förhöjd risk för prematurbörd och låg födelsevikt noteras, men i samma storleksordning som för andra barn födda efter in vitro-fertilisering i de nordiska länderna. Den största risken noterades för tvillingar, där prematurbörd, låg födelsevikt och tillväxthämning var vanligt.

**Rekommendationer vid graviditet**

Kvinnor med Turners syndrom har i dag goda möjligheter att bli gravida med hjälp av äggdonation. För att minimera riskerna vid en graviditet ska en noggrann utredning av framför allt hjärtat göras med hjälp av ultraljudsundersökning av hjärta och/eller MR-undersökning med frågeställning koarktation av aorta, bikuspida aortaklaffar och aortarotsdilatation. Ultraljudsundersökning av njurarna rekommenderas. Allmänna prov inkluderande tyroideafunktion, leverstatus och fasteglukos bör också tas inför en graviditet. Kvinnor med hjärtmissbildning bör starkt avrådas från graviditet.

Vid äggdonation ska alltid återförande av ett ägg (single egg

transfer, SET) användas för att undvika tvillinggraviditet och de ökade risker detta innebär.

Graviditeten bör följas av en väl insatt obstetriker och vid behov kardiolog. Noggranna kontroller avseende blodtryck och eventuell utveckling av preeklampsi förordas. Vid tecken på komplikation bör förlossning övervägas. Om kvinnan inte är förlöst vid 40 graviditetsveckor rekommenderas i de flesta fall planerat kejsarsnitt, då induktion oftast misslyckas [18], se Fakta 2.

**Framtida möjligheter**

Kryopreservation av ovarialvävnad och frysning av oocyter är framtida möjligheter för kvinnor med Turners syndrom. Kryopreservation av ovarialvävnad kräver att man tar en bit ovarialvävnad från den unga flickan med Turners syndrom. Det har visats att framför allt flickor med mosaicism har oocyter i upp till 50 procent av fallen [19]. Detta förfarande är förknippat med flera etiska överväganden då biopsin måste tas hos den unga flickan innan hon har uppnått mogen ålder och själv kan förstå risker och konsekvenser. Det är också en komplicerad teknik. Frysning av oocyter är en mer lovande teknik på grund av ett enklare kliniskt förfarande. Här kan man hos flickor med Turners syndrom och spontan pubertet stimulera ovarierna och bevara oocyter för framtida bruk. Lyckade fall finns nu beskrivna [20].w

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**SUMMARY**

Turner syndrome (TS) is a sex chromosome aberration and occurs in 1/2 500 live born girls. TS is characterized by short stature, ovarian failure and often cardiac defects. Aortic dissections are one of the most important causes of mortality in young women with TS. Pregnancies in women with TS are rare, but have increased owing to oocyte donation. Pregnancies in general in women with TS are to be considered as high risk, mostly because of the increased risk of aortic complications. The obstetric outcomes after oocyte donation in women with TS are in general good, but with an accompanying high risk of hypertensive disorders. The neonatal outcome is reassuring. Pregnancies in women with TS should be monitored and carefully followed up. A centralized cardiovascular assessment before pregnancy is mandatory.

**REFERENSER**

- Hagman A, Källén K, Barrenäs ML, et al. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3475-82.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):3897-902.
- El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. Clin Endocrinol. 2007;66(5):744-51.
- Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. Cardiol Young. 2006;16(05):430-6.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4735-42.
- Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, et al. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol. 2001;54(1):69-73.
- Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner Syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. Endocr Rev. 2012;33(5):677-714.
- Internetmedicin. Vårdprogram vid Turners syndrom. 2012. <https://www.yumpu.com/sv/document/view/18396727/vardprogram-vid-turners-syndrom-2012-internetmedicin>
- Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J, et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. Clin Genet. 2002;61(1):35-9.
- Bryman I, Sylven L, Berntorp K, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. Fertil Steril. 2011;95(8):2507-10.
- Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. Pediatr Endocr Rev. 2012;2:713-7.
- Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. Hum Reprod. 1999;14(2):532-5.
- Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(3):23-31.
- Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient pregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E260-E7.
- Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. Hum Reprod. 2013;28(6):1598-609.
- Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a national survey. Fertil Steril. 2003;80(3):498-501.
- Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: Six new cases and review of literature. Gynecol Endocrinol. 1998;12(2):83-7.
- Hagman A. Turner karyotype and childbirth. Göteborg: Göteborgs universitet; 2013.
- Borgström B, Hreinsson J, 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.
- Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. Fertil Steril. 2010;94(2):26.