

# Turner syndrom 1999

Dagfinn Aarskog<sup>1</sup>, Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,  
Haukeland Sykehus, 5021 Bergen

## Innledning

I relasjon til pediatrik endokrinologi inntar Turner syndrom en særstilling blant alle syndromer med vekstsvikt, ikke minst fordi Turner syndrom er en offisielt godkjent indikasjon for behandling med veksthormon i de fleste vestlige land inklusive vårt eget. Det var derfor ingen tilfeldighet at Turner syndrom ble presentert som det første av "Kvartalets syndromer" i det aller første hefte av *Pediatrik Endokrinologi* i 1987 (1). Alt tre år senere ble temaet tatt opp påny i en bredere oversikt som representerte "state of the art" anno 1992 (2). I denne artikkelen presenterte vi også spesifikke vekst- og tilvekstkurver for Turner syndrom.

I 1992 forelå de første preliminnære resultater av korttidsbehandling med veksthormon fra en rekke land. Selv om alle studiene viste en oppmuntrende initial god respons på veksthastigheten, reflekterte de foreløpige konklusjonene den store usikkerhet som rådet når det gjalt effekten av behandlingen på den endelige voksne høyde. Nå er en rekke av disse studiene ført frem til avsluttet vekst slik at behandlingsresultatene kan evalueres. Det er nesten samstemt enighet om at veksthormonbehandling fører til økt voksen høyde ved Turner syndrom, men behandlingseffekten er sterkt varierende i de ulike studiene. Foreløpig råder det også ulike oppfatninger om når behandlingen med veksthormon bør startes, hvor lenge behandlingen bør gis, hvilke doser som bør brukes, når østrogen substitusjonen bør startes og endelig om det bør brukes kombinasjonsbe-

handling med veksthormon og et anabolt steroid, og i så fall når det bør gis tillegg av anabolt steroid.

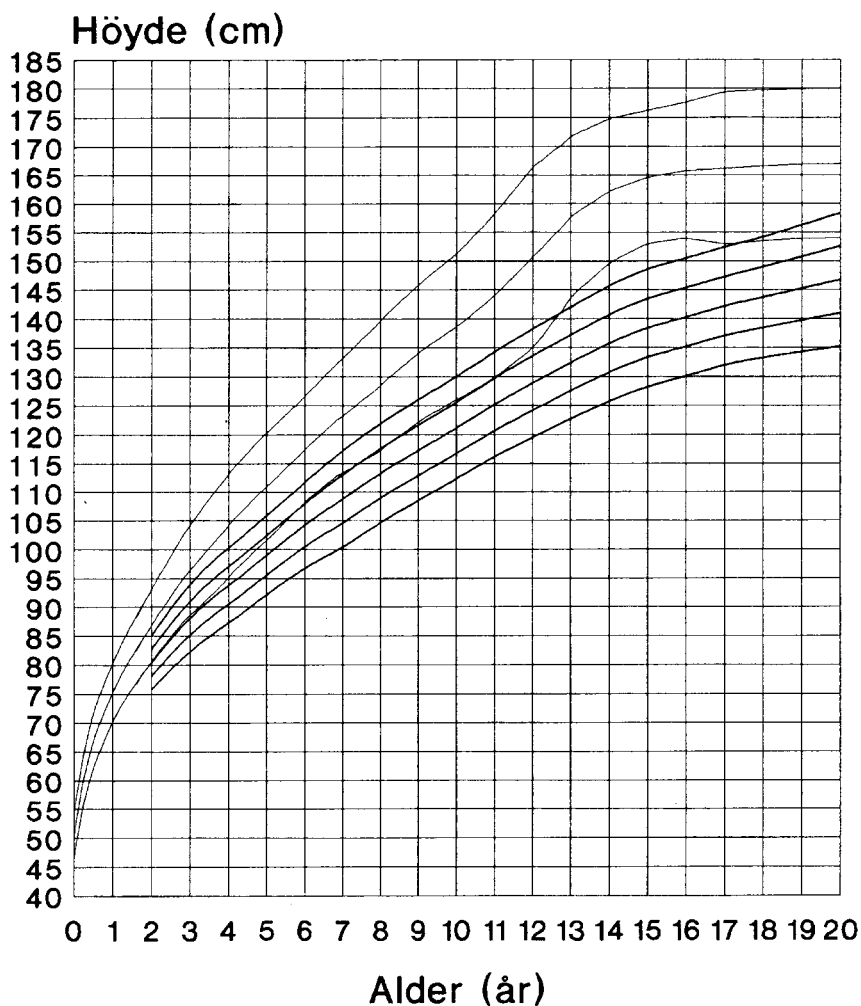
Hensikten med denne artikkelen er å gi en oppsummering av de mest sentrale publiserte og ennå upubliserte studier, og på basis av en samlet vurdering av behandlingsresultatene gi veiledende retningslinjer for behandlingsstrategi.

## Spontan vekst ved Turner syndrom

Det finnes historiske vekstdata for Turner syndrom fra mer en 15 ulike land (3). På grunnlag av slike data, er det laget spesifikke vekstkurver og tilvekstkurver. For skandinaviske forhold anbefaler vi kurver basert på vekstdata fra danske og svenske piker med Turner syndrom (4,5) utarbeidet av Rune Weis Næraa (Figur 1 og 2). Kurvene viser det karakteristiske vekstmønster ved Turner syndrom med noe nedsatt fødselslengde, progressiv nedsatt tilvekst etter 4 – 5 års alder og manglende eller svak vekstspurt i pubertetsalderen. Den endelige voksne høyde for voksne kvinner med Turner syndrom ligger omlag 20 cm under gjennomsnittshøyden for kvinner i de enkelte land, men i alle materialer understrekes den store individuelle variasjonen. For den enkelte pike påvirkes slutt høyden av foreldrenes høyde, og det er visse holdepunkter for at morens høyde er av størst betydning. Slutt høyden for ubehandlede skandinaviske piker synes å ha ligget på et gjennomsnitt av  $146 \pm 5,8$  cm.

I klinisk arbeid, både for å bedømme den enkelte pasients vekststatus og effekt av vekststimulerende behandling, bør man bruke spesifikke percentilkurver for Turner syndrom, og helst de som er utarbeidet på grunnlag av skandinaviske data. Selv om det kanskje ikke spiller noen avgjørende rolle for hverdagens kliniske vurdering, bør man likevel være oppmerksom

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Dagfinn Aarskog  
Seksjon for endokrinologi og metabolisme  
Barneklubben, Haukeland Sykehus  
50 21 Bergen  
Tlf: 55975200  
Fax: 55975159



**Figur 1.** Vekstkurver for Turner syndrom. Kurven viser høyden til ubehandlede piker med Turner-syndrom (tykke linjer, gjennomsnitt,  $\pm 1$  S.D. og  $\pm 2$  S.D.) og for norske piker uten kromosomfeil (fra 73), tynne linjer, gjennomsnitt og  $\pm 2$  S.D.).

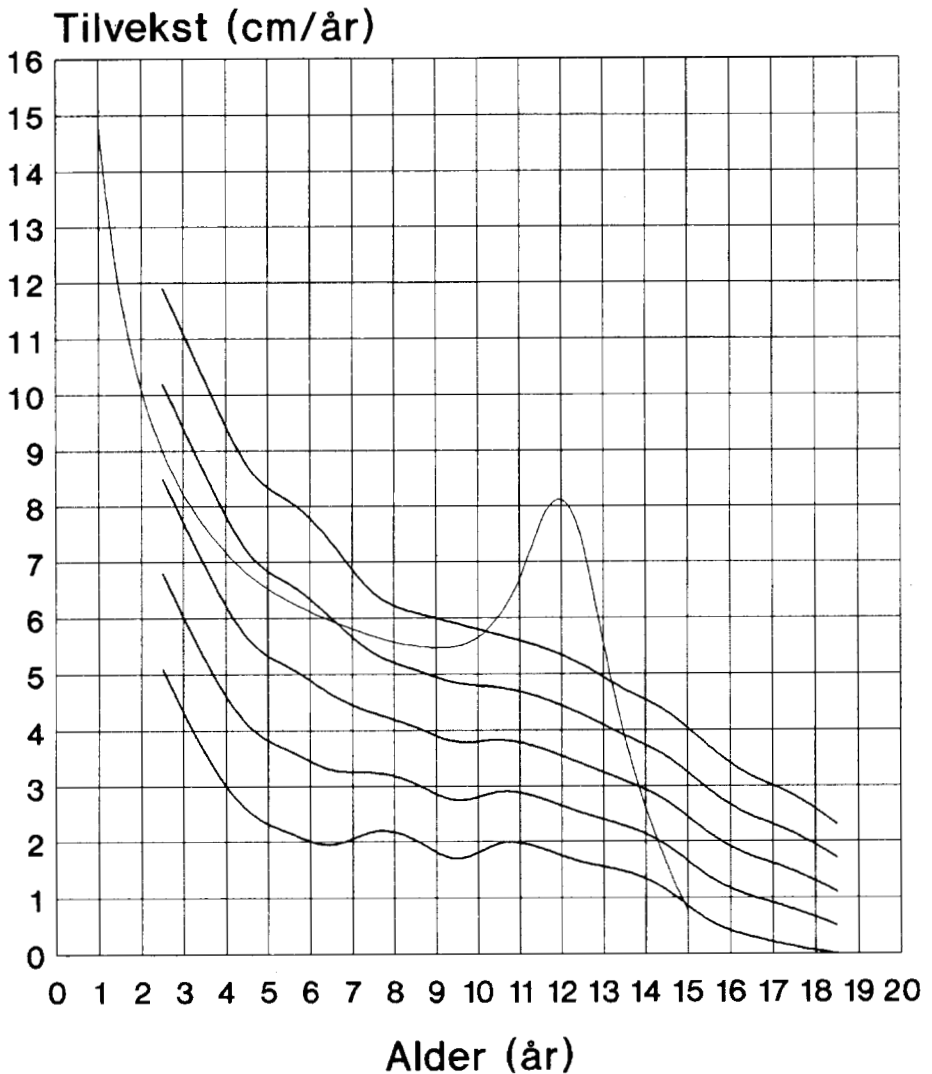
på at kurvene er utarbeidet på grunnlag av historiske data som ikke tar hensyn til den sekulære trend i barns vekst og utvikling, og at ubehandlede piker med Turner syndrom fortsetter å vokse langsomt helt frem til begynnelsen av 20-årene på grunn av sen lukning av epifysenes vekstsoner.

#### **Predikering av sluthøyde**

Beregning av sluthøyde på grunnlag av aktuell høyde, skjelettmodning og benkjernealder etter metodene til Greulich - Pyle eller Tanner - Whitehouse er egentlig ikke holdbare, fordi

begge metodene er utarbeidet for barn uten dysmorfiske syndromer eller skjelettdysplasier. Et annet kompliserende moment er at det ofte byr på problemer å bedømme skjelettalderen hos piker med Turner syndrom, og særlig når de når tidlig pubertetsalder.

Den anbefalte og vanligste måte å predikere sluthøyden på er nå å anvende den såkalte "Projected Adult Height" (PAH)-metoden. Den baserer seg på at den enkelte ubehandlede pike med Turner syndrom vil fortsette å vokse i sin percentilkanal gjennom barne- og pubertetsalder frem til avsluttet vekst. Dette gir grunnlag



**Figur 2.** Vekstkurve for Turner syndrom. Kurven viser høydetilveksten ved Turner syndrom (tykk-ndrom i ke linjer, gjennomsnitt,  $\pm 1$  S.D. og  $\pm 2$  S.D.) sammenlignet med gjennomsnittet for høydetilvek-øydertil sten til piker uten kromosomfeil etter data fra Tanner (tynn linje).

for å ekstrapolere sluthøyden ut fra den aktuelle høydepercentil (6). De fleste studier har ikke vist noen sammenheng mellom sluthøyde og karyotype verken hos behandlede eller ubehandlede pasienter.

#### Spontan pubertetsutvikling

Primær amenorré og manglende pubertetsutvikling, bortsett fra adrenarke, har fra gammelt av vært ansett som kardinaltegn på Turner syndrom hos piker i pubertetsalder. Nyere

undersøkelser tyder imidlertid på at spontan pubertetsutvikling med menstruasjoner ikke er så uvanlig som tidligere antatt (7 - 9). Disse undersøkelser viser at anslagsvis 15 - 20 % av piker med Turner syndrom får menarke. I en nylig offentliggjort italiensk retrospektiv studie av 522 pasienter med Turner syndrom som var over 12 år, ble det funnet at 84 av pikene (16,1 %) hadde spontan pubertetsutvikling med menarke. Menarke opptrådte ved en kronologisk alder  $13,2 \pm 1,5$  år og en benkjernealder på

12,9 ± 1,9 år. Tolv av piken fikk sekundær amenorré 1,6 ± 2,0 år etter menarke, men hele 30 pasienter hadde regelmessig menstruasjon etter 9,2 ± 5,0 år. I tillegg til de 84 piken som viste komplett pubertetsutvikling var det 34 (6.5 %) som på undersøkelsestidspunktet bare hadde brystutvikling. Behandling med veksthormon syntes ikke å ha noen betydning verken for alderen ved starten eller prevalensen av spontan pubertetsutvikling (9).

Hormonanalyser viste progressiv økning av gonadotropiner og østradiol fra prepubertet og gjennom puberteten hos de av piken som fikk spontan menarke på samme måte som ved normal pubertet, men med markert høyere gonadotropinverdier (9). Piken som ikke fikk spontan pubertetsutvikling hadde signifikant høyere prepubertale gonadotropinverdier enn de som senere fikk menarke. På grunn av stor spredning i gonadotropinnivåene var den prediktive verdi av gonadotropinmåling hos den enkelte i prepuberteten av begrenset klinisk betydning, men denne og lignende undersøkelser viser at det er et bredt spekter av ovariesvikt ved Turner syndrom.

Ultralydundersøkelse av uterus og ovarier hører nå med til en standard undersøkelse av en pike med Turner syndrom i prepubertet/pubertetsalder. Hos piker som senere viser spontan menarke, finner det sted en progressiv økning av uterinvolument som tegn på østrogenpåvirkning. Også volumet av ovariene er høyere hos de som viser spontan menarke (9).

Funnene i den italienske studien bekrefter den tidligere kliniske erfaring at spontan pubertetsutvikling forekommer oftere hos piker med en mosaikk karyotype enn hos de som har en ren X-monosomi. Således opptrådte pubertetsutvikling hos 14 % av piken med ren X-monosomi mot 32 % av piken med en mosaikk karyotype med en X-monosomi cellelinje og en cellelinje med mer enn et X-kromosom (9).

I Pediatrisk Endokrinologi har vi tidligere fremhevet at det er god klinisk praksis å gjøre en kromosomanalyse av alle piker med vekstretardasjon av ukjent årsak selv om de frembyr sparsomme eller ingen fenotypiske manifestasjoner på Turner syndrom. Den relativt høye prevalens av pubertetsutvikling med eller uten menarke tilsier at Turner syndrom på ingen måte kan utelukkes hos en kortvokst pike selv om menarke har inntrådt.

## Veksthormonbehandling

Kort etter at ubegrensede mengder av rekombinant veksthormon ble tilgjengelig på midten av 80-tallet, kom det mange rapporter om en gunstig effekt på veksthastigheten hos piker med Turner syndrom behandlet med veksthormon alene eller i kombinasjon med anabole steroider. På veksthormon alene økte veksthastigheten gjennomgående fra 3-4 cm pr. år til 6-8 cm pr. år under første behandlingsår. Responsen var størst hos de yngste pasientene, men i alle aldersgrupper ble det registrert avtagende effekt i andre og senere behandlingsår. Fra enkelte hold ble det derfor reist tvil om behandlingen ville ha en signifikant effekt på den endelige voksne høyde.

For å få et svar på denne problemstillingen ble det på slutten av 80-årene startet en rekke internasjonale multisenterstudier med målsetting om å føre behandlingen frem til en nærmere definert "avsluttet vekst" eller slutt høyde. I de senere år er en rekke av disse studiene slutført, og vi vil i det følgende trekke frem et representativt utvalg der effekten av behandlingen er angitt som forskjellen mellom PAH og den målte høyde ved avsluttet vekst.

Det beste publiserte resultat med en konvensjonell standard dose veksthormon er oppnådd i den amerikanske multisenterstudien som omfattet 60 pasienter, hvorav 17 ble behandlet med veksthormon alene i gjennomsnittlig 7,6 år og 43 med en kombinasjon av veksthormon og det anabole steroidet oxandrolon i 6,1 år (10). Pasientene som fikk kombinasjonsbehandling oppnådde en gjennomsnittshøyde på 152,1 ± 5,9 cm, hvilket var 10,3 ± 4,7 cm mer en gjennomsnittlig PAH. Gruppen som fikk veksthormon alene nådde en gjennomsnittshøyde på 150,4 ± 5,5 cm som var 8,4 ± 4,5 cm høyere enn PAH. Til sammenligning hadde en historisk kontrollgruppe av voksne kvinner med Turner syndrom en voksen høyde på 144,2 ± 6,0 cm. Som i alle andre studier, var det stor spredning i behandlingsresultatene, men hele 94% oppnådde en voksen høyde over PAH, og alle hadde slutt høyde over 50 percentilen for Turner syndrom (10).

Den svenske multisenter undersøkelsen inkluderte en gruppe på 17 piker som ble behandlet med en kombinasjon av veksthormon og oxandrolon (11). De oppnådde en

gjennomsnittlig slutthøyde på  $154 \pm 6,6$  cm, som svarte til  $8,5 \pm 4,6$  cm over PAH. Forskjellen mellom de amerikanske og svenske resultatene kan forklares med at gjennomsnittsalderen i det amerikanske materiale var  $9,7$  år mot  $12,1$  år i det svenske, og at den gjennomsnittlige behandlingstid var  $6,1$  år i den amerikanske studien mot  $4,6$  år i den svenske. I forhold til PAH resulterte det amerikanske opplegget i en økning av høyden på  $1,8$  cm mer enn det svenske, men da med gjennomsnittlig  $1,5$  år lengere behandlingstid (10,11). Det må sies å være en svært beskjeden vinning, særlig tatt i betraktning av de betydelige kostnader av  $1,5$  års behandling i de høyere dosenivåer av veksthormon som blir nødvendige i sluttfasen av behandlingen.

I den europeiske studien som omfattet pasienter fra England, Frankrike, Nederland, Norge og Tyskland, ble de samlede behandlingsresultater dårligere, med en gjennomsnittlig økning på  $3,1$  cm over PAH (12). Den gjennomsnittlige alder på  $12,9$  år var imidlertid høyere enn i den amerikanske og svenske studien, og alle pikene var  $10$  år eller mer ved starten av behandlingen. Ingen fikk tillegg av anabole steroider. De  $16$  norske pasientene hadde en gjennomsnittsalder på  $13$  år og oppnådde en gjennomsnittlig slutthøyde på  $151,7$  cm, hvilket i gjennomsnitt var  $4,5$  cm over PAH.

Den kanadiske multisenterstudien er av spesiell interesse fordi den representerer et prospektiv, randomisert, non-placebo behandlingsforsøk. Studien er ennå ikke avsluttet, men de foreløpige resultater ble lagt frem under møtet til European Society of Pediatric Endocrinology i Firenze i september 1998 (13). Frem til dette tidspunkt hadde  $41$  piker som fikk behandling nådd slutthøyde, definert som tilvekst mindre enn  $2$  cm pr. år eller skjelettalder på  $14$  år eller mer. Disse ble sammenlignet med en komparabel kontrollgruppe på  $21$  piker som ble fulgt opp på samme måte, men som ikke fikk veksthormon. Alderen på pikene ved starten varierte mellom  $7$  og  $13$  år med et gjennomsnitt på  $11,1$  år i veksthormongruppen og  $11,3$  år i kontrollgruppen. Dosen av veksthormon var  $3,86$  IE/m<sup>2</sup>/d, og det ble ikke gitt tillegg av anabole steroider. Piker som viste tegn til ovariesvikt fikk østrogen substitusjonsbehandling fra  $13$  år. Så langt viser resultatene en oppnådd gjennomsnittlig slutthøyde på

$146,1 \pm 6,5$  cm hos de som fikk veksthormon mot  $141,4 \pm 4,7$  cm i kontrollgruppen. Ved å korrigere for stratifisert utgangshøyde ble det beregnet en gjennomsnittlig behandlingseffekt på  $6,3 \pm 1,1$  cm (13).

Det kan på basis av dette konkluderes med at behandling av pasienter med Turner syndrom som gruppe med veksthormon i konvensjonelle doser har vist en klar effekt på den endelige voksne høyde slik at en økning i PAH i størrelsesordenen  $6 - 8$  cm kan anees for et rimelig behandlingsmål. Alle studier viser imidlertid store individuelle variasjoner i behandlingsresultatene med enkeltindivider som har oppnådd slutthøyder i området  $155 - 160$  cm, mens andre har endt opp med slutthøyder i området  $140 - 145$  cm. Det er for tiden ingen metoder til å predikere relativ behandlingsresistens, og man bør derfor være varsom med å skape for store forventninger hos den enkelte pasient når det blir gitt et behandlingstilbud.

Resultatene fra en rekke undersøkelser har vist at det vanligvis ikke foreligger veksthormonsvikt ved Turner syndrom bedømt ut fra veksthormon stimulasjonstester eller nattlig spontansekresjon av veksthormon. Behandling med veksthormon er derfor i prinsippet en farmakologisk behandling. Det er derfor en viss logikk i å forsøke høyere dose enn den vanlige substitusjonsdosen som blir brukt ved klassisk veksthormonmangel.

I en nylig publisert fransk undersøkelse fikk en gruppe på  $14$  pasienter ( $10,2 \pm 2,5$  år) en initialdose veksthormon på  $0,1$  IE/kg/d som gradvis ble øket med  $0,1$  IE/kg opp til  $0,3$  IE/kg/d ettersom veksthastigheten viste tegn til avflating (14). Til sammenligning fikk en gruppe på  $17$  pasienter ( $11 \pm 1,3$  år) konvensjonell behandling med en fast dose veksthormon på  $0,13$  IE/kg/d. Etter  $4$  års behandling var PAH økt med  $10,6 \pm 3,8$  cm i gruppen som fikk adapterte doser mot  $5,2 \pm 3,7$  cm i gruppen som fikk fast konvensjonell behandling (14). Det var ingen forskjell i progresjonen av benkjernealder i de to gruppene som etter  $4$  år var progrediert respektive  $3,6 \pm 1,2$  år og  $3,3 \pm 1,2$  år. Substitusjonsbehandling med østrogen ble startet relativt sent i begge gruppene ved en alder på henholdsvis  $15,3 \pm 2,3$  år og  $14,0 \pm 1,4$  år.

Preliminære resultater fra en større dose-respons undersøkelse fra Nederland ble lagt frem på "The XVIIth International Symposium

**Tabell 1**

Veksthormonbehandling av piker med Turner syndrom. Preliminære resultater fra dose-respons undersøkelsen referert i (15)<sup>1</sup>.

Pasienter	Antall	Sluttlengde <sup>2</sup>	Beregnet høydeøkning utover PAH <sup>2</sup>
Gruppe I <sup>3</sup>	8	159,1 cm (148,3 - 172,4)	12,5 cm (7,8 - 15,7)
Gruppe II <sup>4</sup>	8	161,8 cm (152,8 - 176,2)	14,6 cm (8,1 - 20,3)
Gruppe III <sup>5</sup>	9	162,7 cm (154,3 - 170,3)	16,0 cm (10,2 - 24,8)

<sup>1</sup>: Resultatene er basert på resultater fra 25 av 63 pasienter som etter en gjennomsnittlig behandlingsperiode på 83,2 måneder hadde nådd sluttlengde. Østrogen substitusjonsbehandling ble startet ved en gjennomsnittsalder på 12,9 år. Behandlingen ble stoppet når tilveksten hadde vært mindre enn 1 cm de siste 6 mnd.

<sup>2</sup>: Gjennomsnitt (spredning).

<sup>3</sup>: Veksthormondosen var 4 IE/m<sup>2</sup>/d (svarer til 0,135 IE/kg/d eller 0,047 mg/kg/d) gjennom hele behandlingsperioden.

<sup>4</sup>: Veksthormondosen var 4 IE/m<sup>2</sup>/d det første året og deretter 6IE/m<sup>2</sup>/d.

<sup>5</sup>: Veksthormondosen var 4 IE/m<sup>2</sup>/d det første året, 6 IE/m<sup>2</sup>/d det andre året og deretter 8 IE/m<sup>2</sup>/d.

on Endocrinology and Development" i Amsterdam i mars 1999 (15). I alt 68 pasienter var med i studien, og de ble delt i tre like grupper. Første gruppe fikk veksthormon i en dose på 4 IE/m<sup>2</sup>/dag (svarende til 0,135 IE/kg/dag). Den andre gruppen fikk 4 IE/m<sup>2</sup>/dag første året og deretter 6IE/m<sup>2</sup>/dag. Tredje gruppe fikk 4 IE/m<sup>2</sup>/dag første året, 6 IE/m<sup>2</sup>/dag andre året og deretter 8 IE/m<sup>2</sup>/dag. Alderen ved behandlingsstart varierte mellom 2 og 11 år, med et gjennomsnitt på ca. 6,5 år i de enkelte gruppene. Østrogen-substitusjonsbehandling ble startet ved en gjennomsnittsalder på 12,9 år, og behandlingen ble stoppet når tilveksten hadde vært mindre enn 1 cm de siste 6 måneder. Behandlingsresultatet ble bedømt i forhold til en modifisert PAH, beregnet som et gjennomsnitt utregnet etter to metoder basert på benkjernealder. Etter en gjennomsnittlig behandlingsperiode på 83,2 mnd hadde 25 pasienter nådd den definerte endelige voksne høyde. Gjennomsnittlig voksen høyde og beregnet økt høyde over PAH er vist i Tabell 1. Som i den franske studien var det størst sluttlengde i den gruppen som hadde fått de høyeste dosene veksthormon, med en sluttlengde på 12,5 – 16,0 cm over PAH.

Det er vanskelig å foreta en direkte sammen-

likning mellom disse resultater og de som er oppnådd i andre studier, pga. forskjell i alder på pasientene, veksthormondose og behandlingstid. I Rosenfeld og medarbeideres studie fra USA var det 17 pasienter i alderen  $9,1 \pm 2,1$  år som ble behandlet med veksthormon alene i  $7,6 \pm 2,2$  år (10). Disse oppnådde en gjennomsnittshøyde på  $150,4 \pm 5,5$  cm, en sluttlengde som var  $8,4 \pm 4,5$  cm høyere enn PAH. Veksthormondosen var noenlunde den samme som den laveste dosering i den hollandske studien (15), men gjennomsnittsalderen på de amerikanske pikene var betydelig høyere. Ved vurderingen av resultatene må det også tas i betraktning at normale hollandske barn er verdens høyeste slik at hollandske piker med Turner syndrom generelt sett har en gunstig genetisk bakgrunn for vekst.

Dersom vi legger den gjennomsnittlige endelige voksne høyde til grunn, var det ikke så overveldende stor forskjell i de 3 doseringsgruppene i den nederlandske studien (Tabell 1) (15). I samtlige grupper fantes pasienter som oppnådde en høyde på 170 cm eller mer. Økningen i høyde over PAH viste som i andre studier, ganske stor spredning, og interessant nok, økt spredning med økt dosering. Dette kan kanskje tyde på at de som i utgangspunktet

hadde det beste vekstpotensiale, var de som profiterte mest på en økt dosering.

Uansett viser den hollandske studien en klar dose-respons effekt, og bekrefter således at veksthormonbehandling av piker med Turner syndrom er en farmakologisk behandling. Flere av pikene fortsatte behandling i relativt høye doser etter at de hadde passert 50 percentilen for normale hollandske piker. På møtet i Amsterdam ble det reist spørsmål om hvilke endelig voksne høyde som skulle ansees som "høyt nok" som et behandlingsmål. Selv om ingen kunne gi et eksakt svar på dette, er det vår oppfatning at en fortsatt behandling utover en oppnådd høyde på omkring 160-165 cm i alle fall klart må ansees som kosmetisk behandling til svært høy kostnad for helsevesenet. Det ble for øvrig opplyst at noen av de hollandske pikene hadde bedt om å få avslutte behandlingen etter at de hadde oppnådd en høyde som de var fornøyd med. Den påviste dose-respons effekten kan gi et rasjonelt grunnlag for å forsøke en høyere dosering hos pasienter som av ukjent årsak viser en relativ behandlingsresistens på en vanlig veksthormondose.

Det har blitt hevdet at tidlig behandling med veksthormon kunne motvirke lav selvfølelse og sosial umodenhet på grunn av kortvoksthet. En fersk undersøkelse fra Belgia evaluerte persepsjon av kortvoksthet, den psykososiale mestring og behandlingsaksept i relasjon til alderen hos 31 piker med Turner syndrom før og etter behandling med veksthormon (16). Før 6 års alder oppfattet pikene ikke sin høyde som noe problem, og de hadde vansker med å akseptere daglige injeksjoner med veksthormon. Derimot oppfattet pasientene i aldersgruppen 7 – 12 år kortvokstheten som et problem og var derfor motivert for behandling. Ut fra en forutsetning om en vanlig behandlingstid på omkring 5 år kan en litt pragmatisk tilnærming tilsi at behandling til de yngste pasientene kan vente til foreldrene eller piken selv føler at kortvokstheten er blitt et problem. Etter vår erfaring vil denne situasjonen oppstå omkring 6-års alder, om lag på samme tid som høyden faller under 2,5-percentilen for friske piker.

Vanligvis kommer pasientene imidlertid langt senere til behandling, og da blir problemstillingen hvor lenge behandlingen skal fortsette. I forhold til det som var vanlig praksis på

begynnelsen av 90-årene, er det nå en klar tendens til å utsette substitusjonsbehandlingen med østrogen (10 – 14). I de større studiene det er referert til i denne oversikten, er behandlingen med veksthormon stoppet ved en benkjernealder på 14 – 15 år og/eller en tilvekst på mindre enn 2 cm pr. år. For den individuelle pasient må avslutningen av behandlingen vurderes i sammenheng med den høyde som er oppnådd, pasientens preferanse mellom noen ekstra cm eller noe tidligere induksjon av pubertet og endelig pasientens motivasjon for fortsatt veksthormonbehandling.

For en så kostbar behandling som det blir tale om mot slutten av behandlingsperioden, blir det også nødvendig å foreta en cost-benefit vurdering. Med en benkjernealder på 14 – 15 år har normale piker oppnådd 98 – 99 % av endelig voksen høyde, slik at det blir svært begrenset hva som kan oppnås med fortsatt behandling med relativt store (vektrelaterte) doser av veksthormon.

### **Anabole steroider**

Før veksthormon ble tilgjengelig i større mengder behandlet vi piker med Turner syndrom med fluoxymestron (Halotestin®) i en dose på 0.1 mg pr. dag. Fluoxymestron ble foretrukket fremfor oxandrolon fordi studier på 70-tallet hadde vist at fluoxymestron hadde noe bedre vekststimulerende effekt, men samtidig også noe sterkere viriliserende effekt. Våre behandlingsresultater med fluoxymestron hos 12 pasienter med Turner syndrom viste ikke noen sikker effekt på sluthøyden i forhold til PAH, og en gynekologisk undersøkelse etter behandlingen viste varierende grad av forstørret klitoris hos de fleste pasientene (2).

Kombinasjonsbehandling med veksthormon og oxandrolon har vært brukt i en rekke studier, men frem til nå har det vært vanskelig å trekke noen sikker konklusjon med hensyn til effekten på sluthøyden. Spesielt har det rådd usikkerhet om behandlingen kunne føre til en uforholdsmessig sterk progresjon av skjelettmodningen med en ugunstig effekt på sluthøyden (17).

Resultatene fra den amerikanske multisenterstudien tyder imidlertid på at kombinasjonsbehandlingen gav klart bedre resultat enn veksthormon alene (10). Også i den svenske multisenterundersøkelsen ble de beste resultatene

oppnådd i den gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med veksthormon og oxandrolon (11). Verken i den amerikanske eller den svenske studien kunne det påvises uheldig akselerasjon av skjelettmodningen hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling. Den vanlig brukte dose av oxandrolon har vært 0,0625 mg/kg/d. En noe høyere dose på 0,1 mg/kg som ble brukt initialt i den svenske studien, gav lette tegn til virilisering hos noen piker (11). De fleste har valgt å starte opp oxandrolonbehandlingen ved 8 – 9 års-alder som samsvarer med alder for inntreden av normal adrenarke. Det synes da mest rasjonelt å relatere til benkjernealder, og i den svenske undersøkelsen antydes det at et passende tidspunkt kan være ved en benkjernealder på 9 år (11).

### **Substitusjonsbehandling med østrogen**

Nesten alle pasienter med Turner syndrom vil trenge substitusjon med østrogen. Selv en lavdosebehandling med østrogen kan svekke veksthastigheten og akselerere skjelettmodningen spesielt ved en tidlig start. I den svenske undersøkelsen hadde ethinyløstradiol i en dose på 25 ng/kg/dag initialt en positiv effekt på veksthastigheten, men resulterte i akselerert skjelettmodning i det andre behandlingsåret (11).

En dansk undersøkelse viste at 17 $\beta$ -østradiol i en dose på 10mg/kg/d gitt til piker med Turner syndrom ved en skjelettalder på 10,6 år akselererte skjelettmodningen fra 0,8 til 1,9 år pr. kronologisk år. Etter reduksjon av dosen til 7mg/kg/d falt modningstempoet til det normale. Undersøkelsen viste ellers at det var stor individuell variasjon i følsomheten for østrogen, og at monitorering av skjelettmodning og pubertetsutvikling under behandlingen derfor er viktig (18).

Målsetningen med behandlingen må være å oppnå serumkonsentrasjoner av østrogen som mest mulig svarer til de som finnes i de forskjellige stadier av en normal spontan pubertet (18). Imidlertid er der meget store individuelle variasjoner i både progresjonen og varigheten av puberteten. Den gjennomsnittlige varighet er således på 3 – 3,5 år med en variasjon mellom 2 og 5-6 år. Selv om det er bedre korrelasjon mellom skjelettalder og pubertetsutvikling, vil det uansett være vanskelig å angi presise normale serumkonsentrasjoner enten de blir relatert til kronologisk- eller skjelettalder (18).

Under behandlingen av piker med østrogen vil det på forhånd økte serumnivå av FSH falle. I forløpet av behandlingen er det imidlertid ikke uvanlig at FSH stiger litt igjen, og dette må da ikke nødvendigvis tas som et tegn på underdosering av østrogen da det lett kan føre til overdosering og aksellerering av skjelettmodningen. Det finnes ikke noe enkelt og sikkert parameter til å styre østrogenbehandlingen. Den kliniske vurderingen av pubertetsutviklingen etter Tanners stadieinndeling og pikens egen oppfatning av behandlingseffekten blir derfor en viktig rettesnor. Hos piker med Turner syndrom kan det være vanskelig å bedømme de tidlige stadier av brystutvikling.

Det vanligste har vært å gi østrogen i tablettform enten som det syntetiske ethinyløstradiol (11,12) eller konjugerte (ekvine) østrogen (10). Etter mønster fra Danmark har vi i de senere år brukt det naturlige humane 17 $\beta$ -østradiol i mikronisert form (18). En stor del av peroralt tilført østradiol metaboliseres i tarm og lever til østron og andre metabolitter som er mindre biologisk aktive. For å unngå dette har det vært forsøkt med transdermale preparater (plastre) der østradiol tas direkte opp gjennom huden til den systemiske sirkulasjon slik at det unngår metabolisme i tarm og lever. Lavdoseplastre gitt 3 ganger ukentlig var forsøkt som induksjonsbehandling hos 9 piker med Turner syndrom med godt resultat (19). Behandlingen er imidlertid kostbar og erfaringene begrenset. I en nylig rapport som også omfattet 9 piker med Turner syndrom var det forsøkt lavdose østrogen induksjonsbehandling med månedlige intramuskulære injeksjoner av et østradiol depotpreparat (20). Resultatene av behandlingen ble sammenlignet med de som ble oppnådd i en komparabel gruppe på 37 pasienter som fikk konvensjonell peroral behandling. Etter to års behandling hadde de som fikk depotpreparatet vokst gjennomsnittlig 2,6 cm mer enn kontrollgruppen uten at det hadde skjedd noen akselerasjon av skjelettmodningen. På dette grunnlag ble det antydnet at intramuskulær behandling med et depotpreparat kunne ha en gunstig effekt på sluthøyden (20). En slik effekt trenger imidlertid å bekrefte i et større materiale.

Det synes være ganske stor samstemmighet om at østrogenbehandlingen bør starte opp noe senere enn det som var vanligvis foreslått tidligere. Gjennomgående blir det nå anbefalt å



starte behandlingen ved 13 – 15 års-alder, og i tilfeller der diagnosen blir stillet sent, bør pasienten om mulig få 3 års veksthormonbehandling før det startes med østrogensubstitusjon.

### **Oppsummering med veiledende retningslinjer for behandling**

Selv om der fortsatt ikke foreligger noen bred

konsensus for hvordan veksthormonbehandlingen og pubertetsinduksjonen best kan gjennomføres, finner vi, på bakgrunn av resultatene av representative publiserte behandlingsforsøk fra de siste år, at det er grunnlag for å modifisere våre tidligere retningslinjer for behandling av Turner syndrom (2):

**Tabell 2**

Anbefalinger ved induksjon av pubertet hos piker med Turner syndrom eller annen årsak til ovariesvikt<sup>1</sup>

#### **Behandlingsindikasjon**

- sikre tegn på ovariesvikt (klart forhøyet FSH)
- skjelettalder minst 11 år

#### **Oppfølging**

- kontroll 2-4 ganger årlig (høyde, vekt, blodtrykk, pubertetsstadier, LH, FSH, Østradiol).
- skjelettalder bestemmes årlig.
- evt. gynekologisk vurdering ved blødningsforstyrrelser.

#### **Medikamentell behandling – dosering**

- første behandlingsår 17β-østradiol 5 mg/kg/d (Det fås tablett på 0,1 og 1,0 mg fra Novo Nordisk Pharma).
- dosen økes gradvis med 5 mg/kg/d hver 6.-12. måned til voksendose 20 mg/kg/d.
- den samlede tid fra start av behandling til voksen vedlikeholdsdose er nådd bør ikke overstige 4-5 år.
- det bør maksimalt gis 3-4 års behandling uten samtidig tilskudd av gestagen.

#### **Ved gjennombruddsblødning**

- syklisk behandling med østradiol i samme dose; dvs. en ukes opphold hver måned; eller
- supplerende behandling med gestagen (for eksempel norethisteron 1 mg/d) på dag 10-21; eller
- kontinuerlig behandling med gestagen for å hindre ytterligere blødning.

#### **Ved avsluttet pubertetsutvikling**

- overgang til sekvenspreparat med kombinasjon av østrogen/gestagen.

1: Modifisert fra (18).

## Veksthormonbehandling

- Etter en grundig informasjon til piken og foreldrene om PAH og hva som kan oppnås med behandling må det fortsatt være en mulighet til å avstå fra behandling. I den forbindelse må piken og foreldrene få tilbud om at de gjerne må bruke noen uker eller måneder til å tenke seg om, og samtidig informeres om at en slik utsettelse ikke vil få nevneverdig betydning for sluttresultatet av en eventuell behandling.
- Veksthormonbehandlingen bør om mulig startes i 6 – 7 års alder. Ved sen diagnose bør det tas sikte på minst 3 års behandling med veksthormon før start av pubertetsinduksjon.
- Det anbefales en dose av veksthormon på 0,1 – 0,125 IE/kg/d (tilsvarer 3 – 3,7 IE/m<sup>2</sup>/d).

## Referanser

1. Knudtzon J, Aarskog D. Turner syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1987 ; 1 : 10 – 3.
2. Knudtzon J, Aarskog D. Turner syndrom 1992. *Pediatrisk Endokrinologi* 1992 ; 6 : 70 – 82.
3. Rochiccioli P, David M, Malpeuch G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turners syndrome, ethnic and genetic influence. *Acta Paediatr* 1994; 83 : 305 – 8.
4. Næraa RW, Nielsen J. Standards for growth and final height of Turners syndrome. *Acta Paediatr* 1990 ; 79 : 182 – 90.
5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Næraa RW. The infancy-childhood – puberty (ICP) model of growth for Turner girls. I : Ranke MB, Rosenfeld RG, red. *Turner Syndrome: Growth promoting therapies*. Amsterdam: Excerpta Medica 1991: 101- 6.
6. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curves for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985 ; 60 : 932 –35.
7. Hibi I, Tanae A, Tanaka T, Yoshizawa A, Miki Y, Ito J. Spontaneous puberty in Turners syndrome, its incidence, influence on final height and endocrinological features. I: Ranke MB, Rosenfeld RG, red. *Turner*

Ved dårlig respons første behandlingsår (< 3 – 4 cm tilvekst) kan høyere dose vurderes.

- Veksthormonbehandlingen avsluttes når den årlige tilvekst er < 2 cm.
- Ved betydelig avflating av tilveksten under veksthormonbehandling kan tillegg av oxandrolon (0,0625 mg/kg/d) vurderes ved oppnådd benkjernealder på 9 år.

## Pubertetsinduksjon

- Puberteten induseres med 17 $\beta$ - $\text{ø}$ stradiol pr. os fra en kronologisk alder omkring 13 år.
- Ved sen diagnose kan pubertetsinduksjonen i samråd med piken utsettes 1 – 2 år slik at det om mulig blir gitt 3 års behandling med veksthormon før  $\text{ø}$ strogen.
- Startdosen av 17 $\beta$ - $\text{ø}$ stradiol bør være rundt 5 $\mu$ /kg/d. Dosen økes gradvis etter retningslinjene i Tabell 2.

syndrome: *Growth promoting therapies*.

Amsterdam: Excerpta Medica 1991: 117 – 22.

8. Lippe B, Westca SJ, Boechat MI. Ovarian function in Turner syndrome: Recognizing the spectrum. I: Hibi J, Tanako K, red. *Basic and clinical approach to Turner syndrome*. Amsterdam: Excerpta Medica 1993: 117 – 22.
9. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turners syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 1810 – 3.
10. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turners syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998 ; 132: 319 – 24.
11. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafson J, et al. Improved final height in girls with Turners syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 635 – 40.
12. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain J-L, Price DA, et al. Final height after long term hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 729 – 35.
13. Canadian Growth Hormone Advisory

- Board. Growth Hormone treatment to final height in Turner syndrome: A randomized controlled trial. (Abstract P7) *Horm Res* 1998;50(suppl 3):25.
14. Carel J-C, Mathivon L, Gendrel C, Ducret J-P, Chaussin J-L. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turners syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1462 – 6.
  15. Muinick Keizer-Schrama S. A prospective hGH dose-response study in Turner syndrome: 7 years results. Proceedings of the XVII International Symposium on Endocrinology and Development. Amsterdam: March 18 – 20, 1999.
  16. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine J-P, Malvaux P, Bourguignon J-P. Age-related perception of stature, acceptance of therapy, and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turners syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1494 – 1501.
  17. Joss EE, Mullis PE, Werder EA, Partsch CJ, Sippel WG. Growth promotion and Turner-specific bone age after therapy with growth hormone in combination with oxandrolone: When should therapy be started in Turner syndrome? *Horm Res* 1997; 47 : 102 – 9.
  18. Kastrup KW, Næraa RW. Pubertetsinduksjon hos piger. *Pediatrisk Endokrinologi* 1994; 8 : 36 – 9.
  19. Illig R, DeCampo C, Lang-Maritano MR, Prader A, Torresani T, Werder EA, et al. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17- $\beta$ -estradiol. *Eur J Pediatr* 1990; 150 : 86 – 91.
  20. Rosenfeld RL, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshag T, Root AW, Sy JP. Optimizing estrogen replacement in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: 486 – 8.