

Forslag til retningslinjer for kardiologisk utredning og oppfølging av pasienter med Turner syndrom

Ansgar Berg^{1,2}, Gottfried Greve³

¹Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus og
³Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen, Bergen

Innledning

Turner syndrom skyldes at et X-kromosom mangler helt, delvis eller er forandret. Syndromet forekommer hos rundt 1 av 2000 jenter (1). Fenotypen varierer men medfører som regel kortvokstheter og uteblitt pubertet. Dette er også de symptomene som oftest fører til utredning og diagnose (2). X-kromosom haploinsuffisiens hos jenter har en signifikant og multifaktoriell påvirkning av det kardiovaskulære system som medfører økt risiko for ulike malformasjoner i hjertet og aorta. De siste årene har en også blitt klar over at Turner syndrom er forbundet med elektrofysiologiske forstyrrelser som kan gi økt risiko for utvikling av alvorlige hjerterytmeforstyrrelser (3).

Strukturelle hjertefeil – hjerteutredning og oppfølging

De vanligste kardiovaskulære strukturelle forandringer hos jenter med Turner syndrom er koarktasjon av aorta og bicuspid aorta klaff. Prevalensen av disse tilstandene varierer noe i ulike undersøkel-

elser, men omtrent 11% har koarktasjon og 16% har bicuspid aortaklaffer (4, 5, 6). Auskultasjon av hjertet, blodtryksmålinger begge armer og minst ett ben og ekkokardiografi bør derfor inngå i primærutredning av jenter med Turner. Det er viktig å være klar over at en normal ekkokardiografisk undersøkelse i tidlige barneår ikke utelukker utvikling av en signifikant koarktasjon senere i livet. Dette betyr at hvis en har mistanke om koarktasjon i barneårene eller i voksen alder (BT målinger, hjertebilyd) bør fornyet ekkokardiografisk undersøkelse gjennomføres. Ekkokardiografi bør vanligvis suppleres med MR undersøkelse av aortabuen når undersøkelsen kan gjennomføres uten narkose (7, 8, 9).

Forekomst av bicuspid aortaklaff gir som regel ikke kliniske funn eller symptomer i barneårene. Bicuspid aortaklaff øker imidlertid risikoen for utvikling av aortastenose og/eller insuffisiens hos pasienter med Turner syndrom. Ved eventuell utvikling av aortastenose og/eller insuffisiens skal profylaktisk antibiotikabehandling gis ved kirurgiske inngrep, inklusiv blodig tannbehandling.

Pasienter med Turner syndrom har en betydelig øket risiko for aortadilatasjon og mer enn 100 ganger øket risiko for akutt aorta disseksjon fra tenårsalder og opp over (10). Disseksjon kan komme uten tidligere påvist utvidelse av aorta. Både dilatasjon og akutt disseksjon av aorta fore-

³: Korrespondanse til:
Professor Ansgar Berg
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
E-post: ansgar.berg@pedi.uib.no

kommer hyppigere hos dem med bicuspid aortaklaff en (11, 12). Ekkokardiografi anbefales derfor gjennomført rutinemessig hvert 5 år hos pasienter med Turner. Ved akutte, uklare magesmerter eller brystmerter skal alltid dissekerende aortaanurisme være en aktuell differensialdiagnose.

Med dagens mulighet for eggdonasjon har det dukket opp en ny problemstilling. Det er fortsatt usikkert hvilken risiko pasienter med Turner syndrom har under graviditet. Tett kardiologisk oppfølging før, under og like etter eventuelle svangerskap er anbefalt pga antatt økt risiko for aortadisseksjon (13) og risiko for kardiale hendelser hos pasienter med forlenget QT-tid de første 9 månedene post partum (14).

Elektrofysiologiske forstyrrelser - diagnose og oppfølging

EKG analyse av jenter med Turner syndrom er en viktig rutineundersøkelse ved etablert diagnose og ved senere oppfølging. Pasienter med Turner har økt risiko for venstre bakre fasikel blokk, økt AV overledningshastighet og T-bølge abnormalitet sammenliknet med aldersjusterte kontroller (15). Disse endringene er av ukjent klinisk betydning,

men tyder på at Turner syndrom påvirker hjertets elektrofysiologiske egenskaper.

Mer alarmerende er studiene som rapporterer økt forekomst av forlenget korrigert QT-tid (QTc) i hvile EKG (3, 15-17) i denne populasjonen. I disse studiene har opp til 20 % av kvinner med Turner syndrom lengre QTc enn 440ms og som er den øvre grense for normal QTc. Denne verdien brukes også som grenseverdi i epidemiologiske studier der en undersøker betydningen av økt QTc på kardiovaskulær mortalitet (18, 19). Det er ingen statistisk sammenheng mellom kroppsmasse, kammerdimensjoner, andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom eller metabolske parametre og forlengelse av QTc hos pasienter med Turner syndrom. Dette tyder på at hjertets de- og repolariserings egenskaper er knyttet opp mot det manglende andre kjønnskromosom. Den kliniske betydning av forlenget QTc hos denne pasientgruppen er likevel usikker og bekymringer skyldes erfaringer med risiko for alvorlige arrytmier hos pasienter med lang QT syndrom. Denne tilstanden forekommer hos 1:10000 i en normalpopulasjonen (20). Hos pasienter med lang QT-tid-syndrom er behandling med betablokkere og hos selekterte pasienter implantasjon av intrakardial defibrillator, en god terapi for å forebygge plutselig død (21, 22).

Tabell 1

Kardiovaskulær utredning og oppfølging av jenter med Turner syndrom

Rutineundersøkelse ved diagnosetidspunkt

Barnekardiologisk vurdering

- Klinisk undersøkelse med BT målinger i alle ekstremiteter
- Ekkokardiografi
- MR undersøkelse av hjertet vurderes hos eldre barn som et supplement til ekkokardiografisk undersøkelse
- 12 avlednings EKG

Kardiologisk oppfølging

Ved normal screeningundersøkelse ved diagnosetidspunkt

- BT årlig
- Ny ekkoundersøkelse ved mistanke om hjertesykdom
 - o Hypertensjon
 - o Bilyd
- Fornyet vurdering før svangerskap
- EKG før og etter oppstart av østrogen terapi
- Ekkokardiografi eller MR hjerte hvert 5. år

Ved kardiovaskulær sykdom ved diagnosetidspunkt

- Følges opp av kardiolog avhengig av tilstand

En rekke medikamenter, også reseptfrie, kan forlenge QT intervallet (23) og listen over medikamenter kan en finne ved bruk av ulike databaser på internett (24, 25). Disse oppdateres jevnlig. Medikamentinteraksjoner kan også føre til forlenget QT-tid selv om de ulike medikamentene hver for seg ikke har vist å føre til forlenging av QT-tiden (26). En del naturmedisiner som epedra og ma huang inneholder samme forbindelser som mange av de medikamentene som kan føre til forlenget QT-tid. Slike urteekstrakter bør derfor unngås hos personer med forlenget QT-tid (24). Det er imidlertid ikke holdepunkter for å begrense livsførsel hos jenter med Turner som har forlenget QT-tid slik en gjør med pasienter med lang QT tid syndrom. Østrogen tilskudd hos Turner jenter har vist å øke QT tiden slik at det er foreslått at EKG bør tas før og etter pubertetsinduksjon (16). Veksthormon behandling har ikke vist å forlenge QT-tiden (16).

Konklusjon

Oppfølging av jenter med Turner syndrom er livslang og omfatter fokus på ulike organsystemer. Den kardiovaskulære oppfølging som er en viktig del har tidligere i hovedsak vært rettet mot en morfologisk karakteristikk av hjerte og aorta. Nyere studier viser at pasienter med Turner syndrom har økt risiko for forlenget QT-tid. Dette gjelder både barn og voksne. Et forlenget QT-intervall er en risikofaktor for ventrikulær takykardi (torsade de pointes) og plutselig død (27) også hos antatt friske personer (28). En anbefaler derfor at EKG tas som rutineoppfølging av pasienter med Turner syndrom, ved diagnositidspunkt, og etter oppstart av eventuell østrogen substitusjons-terapi. Hos Turner jenter med forlenget QT tid bør medikamenter som ytterligere forlenger QT-intervallet unngås.

Referanser

1. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990; 26: 209-23.

2. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet.* 2001; 358: 309-14.
3. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics.* 2006; 118: 1220-5.
4. Gotzsche C, Krag-Olsen B. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 433-6.
5. 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.* 1998; 43: 25-31.
6. Volkl TM, Degenhardt K, Kock A, Simm D, Dorr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome: the Erlangen experience. *Clin Cardiol.* 2005; 28: 88-92.
7. Castro AV, Okoshi K, Riberio SM, Barbosa MF, Mattos PF, Pagliare L, Bueno NF, Rodrigues DA, Haddad AL. Cardiovascular assessment of patients with Ullrich-Turner's syndrome on doppler echocardiography and magnetic resonance imaging. *Ar Qbras Cardiol.* 2002; 78: 51-8.
8. Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick PT, Wilson DM, Rosenfeld RG. Cardiovascular evaluation in Turner syndrome: utility of MR imaging. *Australas Radiol.* 1992; 36: 204-9.
9. Ostberg JE, Brooks JAS, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. Comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5966-71.
10. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:519-26.
11. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilatation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics.* 1998; 102: E12.
12. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in woman with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 69-73.

13. Karnis MF, Zimon AE, Lalwanti SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril.* 2003; 80: 498-501.
14. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Long QT-syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007. 49:1092-8.
15. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, Rosing DR. Prolongation of the cardiac QTc interval on Turner syndrome. *Medicine.* 2006; 85: 75-81.
16. Pozza R, Bechtold S, Kaab S, Buckl M, Urschel S, Netz H, Schwarz HP. QTc interval prolongation in children with Ulrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 831-7.
17. Price WH, Lauder IJ, Wilson J. The electrocardiogram and sex chromosome aneuploidy. *Clin Genet.* 1974; 6: 1-14.
18. Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS. The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Am J Med.* 2003; 115: 689-94.
19. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risk of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population; a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 943-8.
20. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* 2006; 259: 39-47.
21. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Cramton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrew ML. Effectiveness and limitation of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2000; 101: 616-23.
22. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrew M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovascular Electrophysiol.* 2003; 14: 337-41.
23. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med.* 2001; 110: 385-98.
24. www.qtdrugs.org/
25. www.torsade.org/
26. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999; 354: 1625-33.
27. Algra A, Tijssen J, Roelandt J, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12 lead electrocardiogram is an independent risk factor for sudden death. *Circulation.* 1991; 83: 1888-94.
28. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kolk FJ, Vanderbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population. *Circulation.* 1991; 84: 1516-23.