GÖTEBORGS UNIVERSITET

Turner karyotype and childbirth

Doktorsavhandling 2013

Anna Hagman

Sahlgrenska akademin

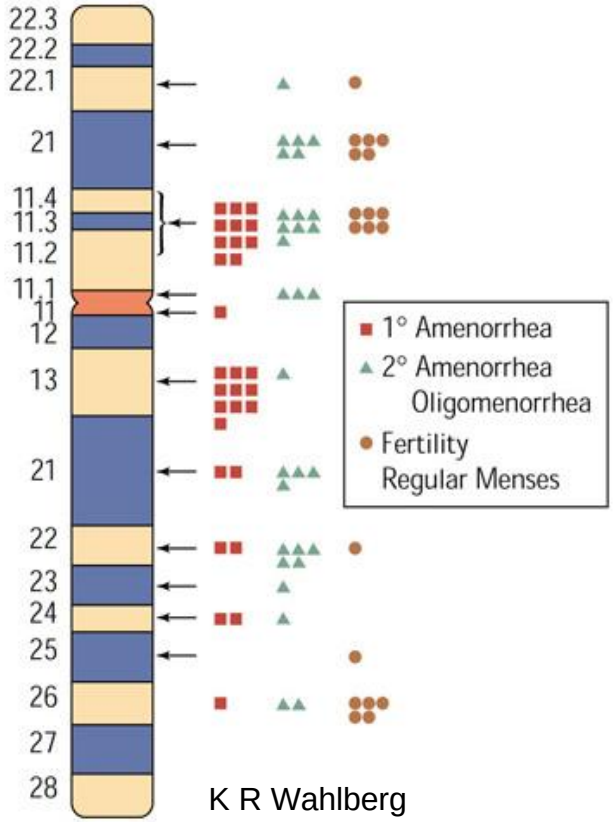
Turners syndrom (TS)

Könskromosomavvikelse 1:2500

Kortvuxenhet, infertilitet 95-100%

Ökad morbiditet och mortalitet framför allt i kardiovaskulär sjukdom

X-kromosom



K R Wahlberg

Turners syndrom, diagnos:

Karyotyp och kliniska kännetecken

missing X- or Y-chromosome

- 45,X monosomi
- Mosaik
- Strukturella avvikelser

TS och graviditet

Hög komplikationsfrekvens under graviditet

- 2% estimerad mödramortalitet
- >30% graviditetshypertoni och preeklampsi
- Förtidsbörd upp till 50%
- Ökad frekvens missbildningar och kromosomavvikelser (7-20%) samt intrauterin fosterdöd (2-7%)

Tarani et al., 1998
Karnis et al., 2003
Chevalier et al., 2011
Bryman et al., 2011

Studie 1

Karaktäristika hos mödrarna till flickor med Turners syndrom (TS)

Dotter
med TS

Human Reproduction, Vol.25, No.6 pp. 1553–1560, 2010
Advanced Access publication on March 17, 2010 doi:10.1093/humrep/deq060

human reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive epidemiology*

Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics

A. Hagman [1,*], U.-B. Wennerholm [1], K. Källén [2], M.-L. Barrenäs [3], K. Landin-Wilhelmsen [4], C. Hanson [1], and I. Bryman [1]

[1]Department of Obstetrics and Gynaecology, Sahlgrenska University Hospital at Sahlgrenska Academy, East, S-416 85 Gothenburg, Sweden [2]Tornblad Institute, Lund University, Lund, Sweden [3]Department of Paediatrics, Sahlgrenska University Hospital at Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Sweden [4]Section for Endocrinology, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital at Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Sweden

Syfte

Att karaktärisera mödrar som fött döttrar med TS

Att beskriva flickor med TS som nyfödda

Metod

Samkörning: Svenska Genetiska Turnerregistret med Svenska Medicinska Födelseregistret (MFR) 1973-2005

Kontrollgrupp: Övriga kvinnor och nyfödda flickor under samma tidsperiod i Sverige

Utfall: Mors ålder, paritet, längd, rökning, förlossningssätt, graviditetslängd, barnens vikt och längd (SD score), Apgar score

Resultat

494 mödrar hade fött en dotter med TS under åren 1973-2005

Resultat
Mödrarnas ålder

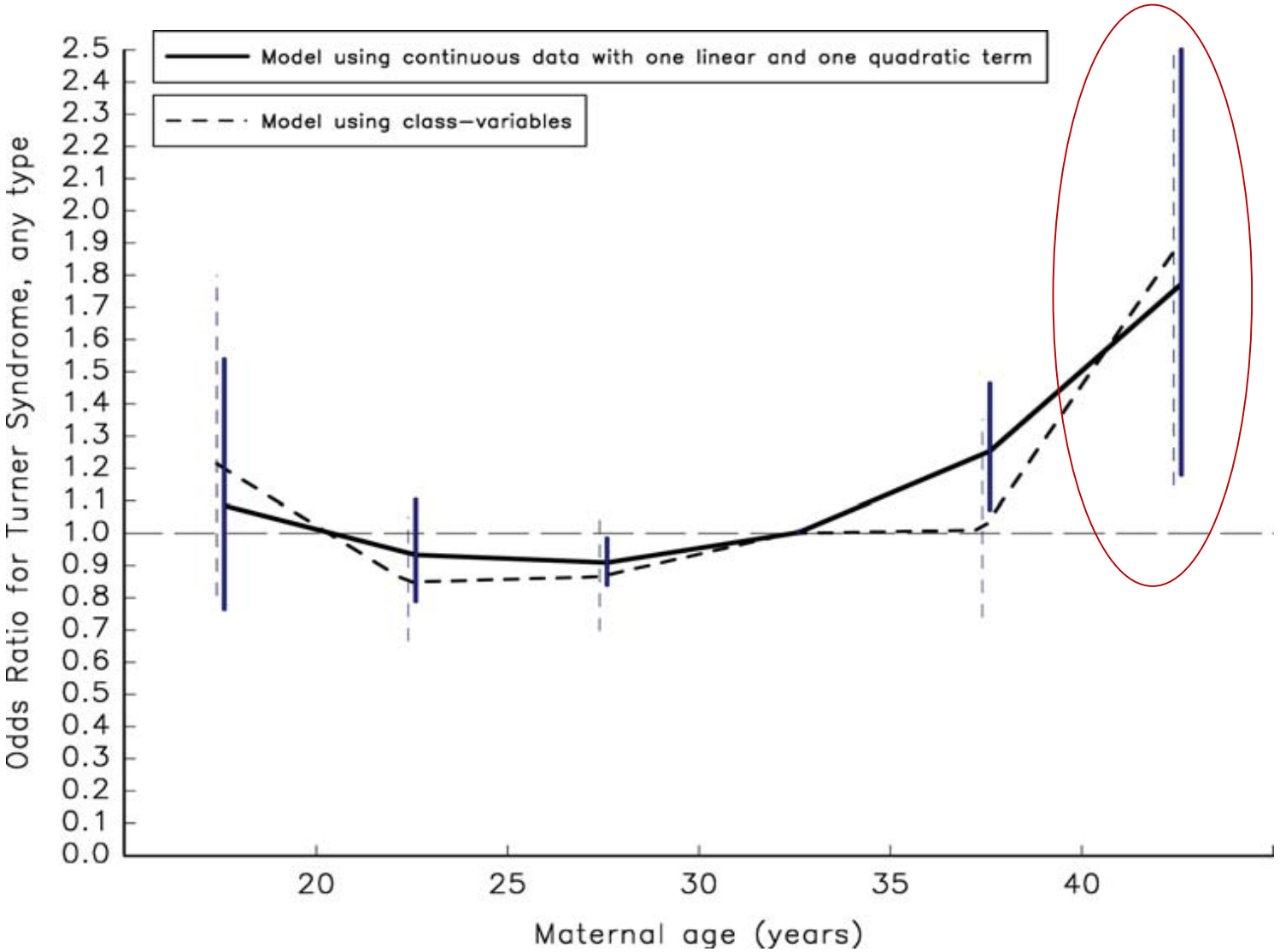
Kvinnor som föder flickor med TS var i högre frekvens **äldre än 40 år**

3.2 % jämfört med **1.8%** i normalpopulationen

4 kvinnor med TS hade fött flickor med TS (exkluderades)

Mödrarnas ålder och OR för att få en flicka med TS

(alla karyotyper n=490) Ref.grupp 30-34 år



Resultat
Mödrarnas längd

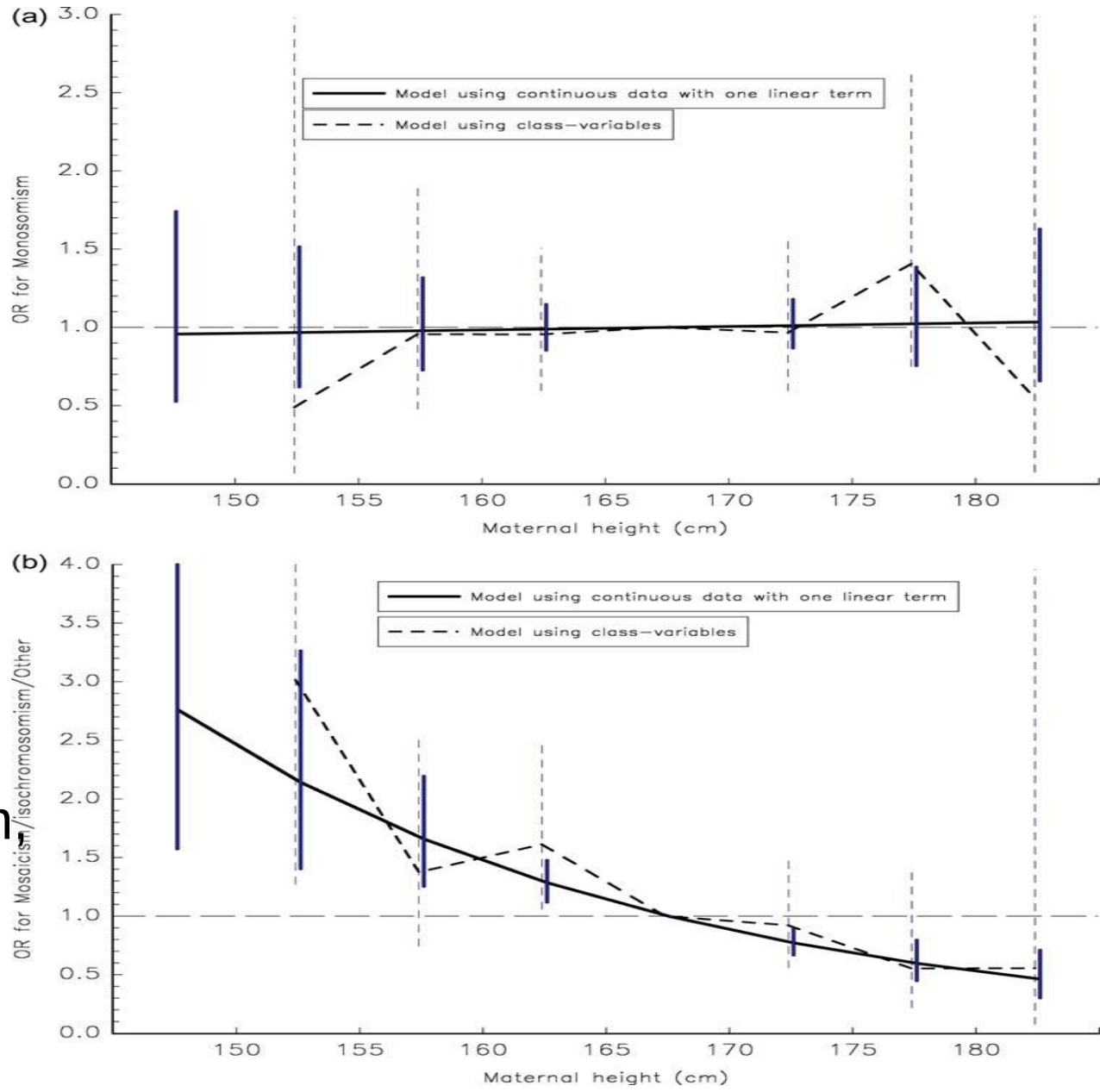
Mödrarna var kortare (p=0.005)

-gällde inte mödrar till flickor med monosomi 45,X, som hade samma längd som populationen

Mödrarnas längd

Monosomi 45,X

Övriga karyotyper (mosaik, isokromosom, övriga)



Mödrar till flickor med TS

Ingen skillnad i paritet

Ingen skillnad i rökning

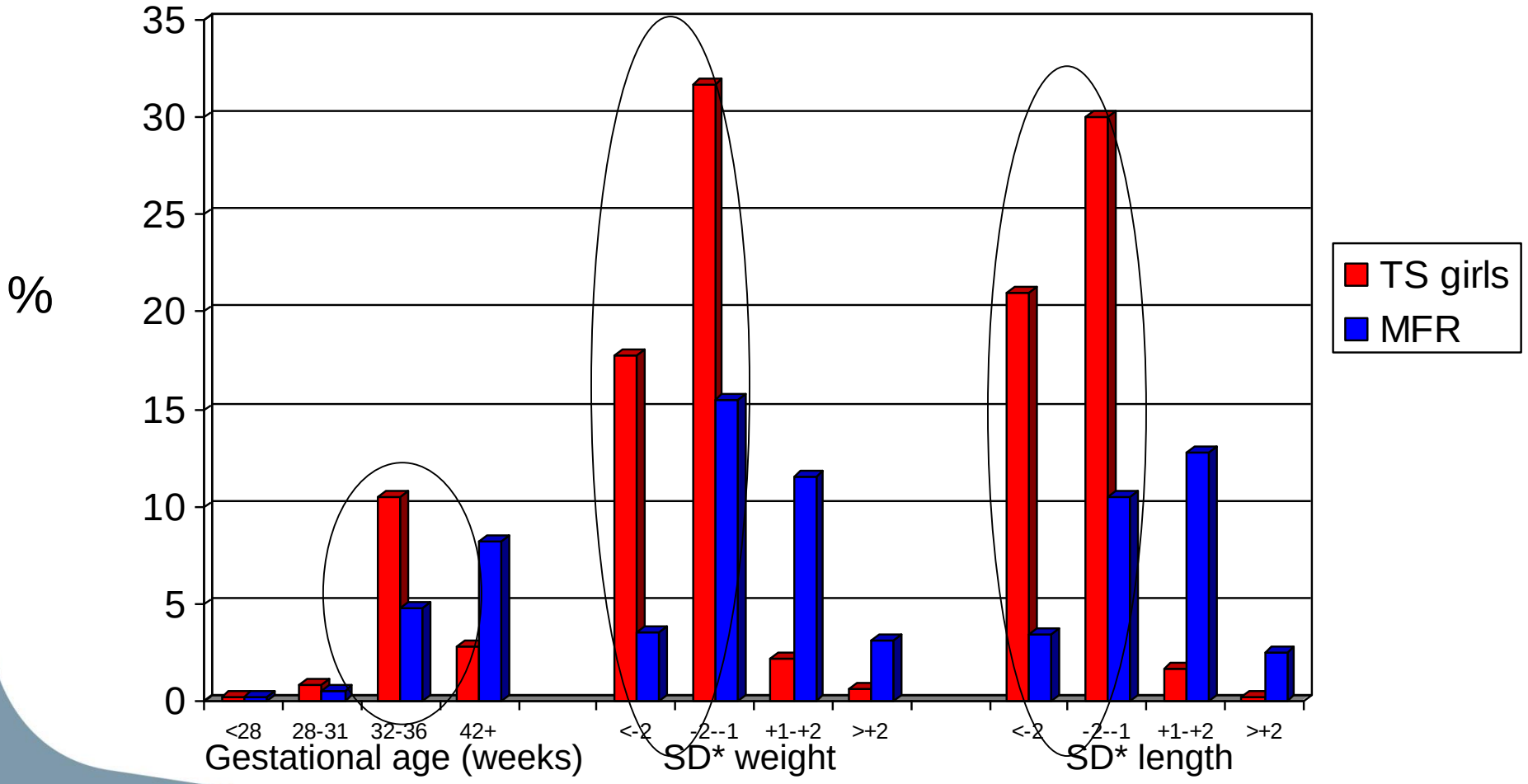
Nyfödda flickor
med TS

Resultat döttrarna med TS

Diagnosålder (median) för flickor med TS:

-alla karyotyper	**7.9 år**
-monosomi	5.4 år
-mosaik	7.5 år
-isokromosom	9.7 år
-övriga	9.7 år

Graviditetslängd, vikt och längd (SD score) hos flickor med TS (n=494)



*SD standard deviation

Slutsats studie 1

Ålder över 40 år och kort längd var associerat med att föda flicka med TS

TS flickor föddes mer ofta för tidigt (vecka 32-36) och var kortare och lättare vid födseln

Studie 2

J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print August 24, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-1421

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Research

Obstetric Outcomes in Women with Turner Karyotype

A. Hagman, K. Källén, M.-L. Barrenäs, K. Landin-Wilhelmsen, C. Hanson, I. Bryman, and U.-B. Wennerholm

Institution of Clinical Sciences (A.H., C.H., I.B., U.-B.W.), Department of Obstetrics and Gynecology; Institution of Clinical Sciences (M.-L.B.), Department of Pediatrics; and Section for Endocrinology (K.L.-W.), Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, S-416 85 Gothenburg, Sweden; and Department of Reproduction Epidemiology (K.K.), Tornblad Institute, Institution of Clinical Sciences University of Lund, S-221 00 Lund, Sweden

Syfte

Obstetriskt utfall hos kvinnor med TS i Sverige:

-spontan graviditet och graviditet efter oocytdonation (OD) eller IVF

Metod

Samkörning: Svenska Genetiska Turnerregistret och Svenska Medicinska Födelseregistret (MFR) 1973-2006

Kontrollgrupp: 500 MFR kontroller/TS kvinna, matchade för förlossningsår

Utfall: Mödrakomplikationer,prematuritet, låg födelsevikt, SGA, missbildningar

Resultat

115 kvinnor med TS som fött barn (MFR)

Median ålder vid TS diagnos **33 år** (8-65)

208 barn**, 202** enkelbörd, **3** tvillingpar

MFR kontrollgrupp

56 000 kvinnor

112 330 enkelbörd

Karyotyp hos kvinnor med TS n=112

Monosomi 45,X	10 (8.9%)
Mosaicism 45,X/46,XX	38 (**33.9%)**
Övriga (ex. ring-, isokromosom, deletion)	52 (**46.5%)**
Låggradig mosaicism (<6% 45,X)	12 (10.7%)

TS var **okänt** hos **52% före** första barnet

Maternella karaktäristika

	TS kvinnor	MFR referens grupp	P-värde
Ålder vid första barnet, år	30 (18-41)	26 (13-48)	<0.001
Ålder vid andra barnet, år	32 (21-43)	28 (16-47)	<0.001
BMI, kg/m^2	24.5 (18.0-39.4)	23 (13.7-61.3)	<0.01
Längd, cm	161 (140-180)	166 (120-190)	<0.001

Maternella karaktäristika

	TS vs MFR kontroller
Paritet (medel)	1.8 vs 2.0
Rökning	15.2% vs 18.9%
Endokrin sjukdom	1.8% vs 0.1%
Diabetes	0.9% vs 0.3%
Hypertoni	0.9% vs 0.4%

Komplikationer under graviditet

Preeklampsi 6,3% vs 3.0% (OR1.9, 95% CI 0.9-3.9)

Få fall med andra graviditetskomplikationer (graviditetsdiabetes, placentaavlossning, placenta previa)

Aorta dissektion hos en kvinna med TS

Inga maternella dödsfall hos kvinnor med TS

Förlossningssätt, enkelbörd

	Kvinnor med TS n=202	MFR kontrollgrupp n=112 330	P-värde
Kejsarsnitt n (%)	72 (35.6)	13209 (11.8)	<0.001
VE/tång n (%)	11 (5.4)	4916 (4.4)	ns
Spontan n (%)	119 (58.9)	94205 (83.9)	<0.001

Neonatalt utfall vid enkelbörd graviditetslängd

	Kvinnor med TS n=202	MFR kontrollgrupp N=112 330	P-värde eller OR (95% CI)
Graviditetslängd, dagar median (range)	273 (168-294)	280 (154-315)	<0.01*
≥42 veckor, n (%)	5 (2.5)	8935 (8.0)	0.3 (0.1-0.7)**
32-36 veckor, n (%)	21 (10.5)	5003 (4.5)	2.4 (1.5-4.9)**
<32 veckor, n (%)	4 (2.0)	814 (0.7)	3.2 (1.4-7.2)**

*justerat för mödraålder
** justerat för mödraålder och paritet

Neonatalt utfall, enkelbörd vikt och längd

	Kvinnor med TS n=202	MFR kontrollgrupp n=112330	P-värde eller OR (95% CI)
Födelsevikt, g median (spridning)	3425 (550-5090)	3540 (366-9905)	<0.01*
vikt i SD*** avvikelse median (spridning)	-0.1 (-3.8 - 3.0)	-0.1 (-5.0 - 5.0)	NS
SGA (<-2SD), n (%)	9 (4.5)	3110 (2.8)	NS
LGA (>2SD), n (%)	7 (3.5)	3610 (3.2)	NS
längd SD avvikelse median (spridning)	-0.1 (-3.3 - 3.0)	0.1 (-4.9 - 4.9)	NS

*Justerad för mödraålder **justerat för mödraålder och paritet
***1 SD = 12% avvikelse från medel (Marsal 1996)

Neonatalt utfall, enkelbörd

	Kvinnor med TS n=202	MFR kontrollgrupp 112330	P-värde
Pojke/flicka	0.84	1.06	NS
Apgar score < 7 vid 5 min, n (%)	4 (2.1)	1.3 (1.2)	NS
Peri/neonatal mortalitet n (%)	2 (1.0)	617 (0.5)	NS
Intrauterin fosterdöd n (%)	1 (0.5)	386 (0.3)	NS
Spädbarnsmortalitet (<1 år), n (%)	1 (0.5)	361 (0.3)	NS

Medfödda missbildningar och kromosomavvikelser

9/202 4.5 % vs 3.8 % i MFR, p=0.6

Major

*1.kromosom*avvikelse med muskel-skelett deformitet

*2.kromosom*avvikelser (trisomi 21) med VSD

3.hjärtmissbildning

4.VSD

5.ansiktsmissbildning (näsa)

6.urogenital avvikelse

7 polydaktyli

8/9 mödrar med mosaik karyotyp

Minor

8 höftledsluxation

9 höftledsluxation

Slutsats studie 2

1 fall av aortadissektion
högriskgraviditet

Majoriteten ovetande om TS vid första barnets födelse

Barnens storlek vid födseln var **jämförbar** med kontrollgruppen

Ingen ökad mortalitet eller missbildningsfrekvens

Studie 3

Oocytdonation hos kvinnor med TS

Bakgrund

Fallrapporter har påvisat allvarliga komplikationer efter OD hos kvinnor med TS med en hög dödlighet i aortadissektion (~2%).

Karnis et al., 2003

Chevalier et al., 2011

Alvaro Mercadal et al., 2011

Syfte

Maternellt och neonatalt utfall efter OD hos kvinnor med TS i Sverige, Danmark och Finland

1992-2011

Metod

110 kvinnor identifierades via IVF-klinikerna

106 kvinnor deltog i studien

122 förlossningar

131 barn, 113 enkelbörd, 18 tvillingar

Data från patientjournaler, i Danmark även från register

Karaktäristika hos kvinnorna

Monosomi 45,X	44% (44/100)
Känd hjärtsjukdom	9% (10/106)
Single embryo transfer	70% (83/118)
Tvillingförlossning	7% (9/122)

Obstetriskt utfall

Hypertensiva komplikationer		**35%**
-Preeklampsi		**20%**
Livshotande komplikation	**4/122**	**3.3%**

-aorta dissektion

-vänsterkammardilatation med insufficient trikuspid- och mitralklaff

-mekanisk klaff (aortastenos) och HELLP*

-placenta accreta, stor blödning, hysterektomi

HELLP Haemolys, elevated liver enzymes, low platelet

Neonatalt utfall, enkelbörd

Förtidsbörd (<37v)	8%
Låg födelsevikt (<2500g)	9%
Perinatal mortalitet	0,8%

Jämförbart med neonatalt utfall hos barn födda efter IVF och OD i allmänhet i Norden.

Sazonova et al., 2011

Malchau et al., 2013

Obstetriskt utfall, flerbörd

9 förlossningar, 18 tvillingar

Hypertensiva komplikationer	50%
Förtidsbörd (<37v)	67 %
< 2500g	72 %
Perinatal mortalitet	2/18 partus v 25

Barn med missbildning

Allvarlig missbildning 3.8% (5/131)

1. ASD och polydaktyli
2. transpostion av de stora kärlen
3. anal atresi
4. missbildning av ögonlock
5. retentio testis

Slutsats studie 3
Kvinnor med TS och förlossning efter OD

Riskgraviditet med hög frekvens av hypertensiva komplikationer 35%

Livshotande komplikationer i 3.3% inkl en aorta dissektion

Neonatalt utfall gott vid enkelbörd

Studie 4

Hum. Reprod. Advance Access published April 11, 2013

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–13, 2013

doi:10.1093/humrep/det113

human reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive epidemiology*

Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype

Anna Hagman[1,*], Karin Källén[2], Inger Bryman[1], Kerstin Landin-Wilhelmsen[3], Marie-Louise Barrenäs[4], and Ulla-Britt Wennerholm[1]

Bakgrund

-förkortad livslängd vid TS

-medfödda hjärtmissbildningar

bicuspid aortaklaff 20-30%

coarctatio aortae 10-20%

-hypertoni 30-50%

-aortadilatation 30%

-aortadissektion 2%

Inga uppföljande studier efter graviditet!

Gravholt et al., 1998-2012, Bondy
Carlson et al., 2008, Ho et al., 2004

Syfte

Mortalitet och morbiditet hos kvinnor med TS **efter** barnafödande

-kardiovaskulär sjukdom

-övrig

Metod

Svenska Genetiska

Turner registret

Samkörs med:

-MFR

-slutenvårdsregistret

-dödsorsaksregistret

-cancerregistret

Metod

TS med förlossning
124 kvinnor
födda 1957-1987
förlösta 1973-2010

TS kvinnor utan förlossning
378 kvinnor
födda 1957-1987

Kontrollgrupp:

1230 kvinnor från **MFR**
matchade för maternell ålder, antal barn och födelseår för första barnet

Karaktäristika

	Kvinna med TS och förlossning	Kvinna med TS utan förlossning
Diagnosålder	31 år	12 år
Medianålder vid studiens slut	42 år	33 år

Uppföljning efter förlossning median 10 år (1-34)

Resultat mortalitet

Inga dödsfall noterades bland kvinnor med TS som fött barn

Mortaliteten var 5-faldigt ökad hos kvinnor med TS utan barn vs. MFR populationen:

3.7% vs 0.7%

Dödsorsaker
-kvinnor med TS utan barn

7/14 dödsfall i kardiovaskulär sjukdom

varav 5 aortadissektioner (medianålder 29 år)

Morbiditet

Kardiovaskulär morbiditet

Alla kvinnor med TS < 40 år vs MFR

Total	9.6% vs 2.1%
-hjärtmissbildning	4.6% vs 0.2%
-klaffsjukdom	2.4% vs 0.1%
-aorta aneurysm	2.2% vs 0
Hazard ratio (HR)	4.59; 95% CI 2.75-7.66

Morbiditet

Kardiovaskulär morbiditet

Kvinnor med TS som fött barn vs MFR kontrollgrupp

	HR	95% CI
Totalt	2.82	1.53-5.21
Före graviditet	3.83	1.02-14.43
Under graviditet och <1 år efter förlossning	5.78	1.94-17.24
>1år efter förlossning	1.91	0.74-4.96

Övrig morbiditet

Kvinnor med TS som fött barn vs MFR kontrollgrupp

Endokrina sjukdomar, ffa hypotyreos var ökad före och under graviditet, men inte ett år eller mer efter förlossning

Ingen skillnad sågs i förekomst av **gastrointestinal sjukdom** eller **cancer**

Slutsats studie 4

Redan i **yngre åldrar, före och under graviditet** ses en ökad förekomst av kardiovaskulär morbiditet:

-medfödda missbildningar

-klaffsjukdom

-aortaaneurysm

Risken för hjärt-kärl sjuklighet ökade inte ett år eller senare efter förlossning.

Sammanfattning avhandling

- Inget dödsfall sågs hos kvinnor med TS som fött barn, även om graviditet innebar hög risk för komplikationer, ffa hypertensiva komplikationer och risk för aortadissektion.
- Ett år efter förlossning är inte risken för hjärt-kärlsjuklighet ökad.
- Barnutfallet var gott vid enkelbörd, även om förtidsbörd var vanligare.
- SET rekommenderas starkt vid OD
- Hög maternell ålder och kort längd var associerat med att få flicka med TS.
- Flickor med TS föddes mer ofta i graviditetsvecka 32-36 och var små för tiden

Rekommendationer vid OD hos kvinnor med Turners syndrom

- Centraliserad kardiovaskulär bedömning före graviditet
- OD bör inte utföras om det finns kardiovaskulär sjukdom eller annat allvarligt hälsoproblem
- Kontroll av tyroidea-och leverprover samt undersökning av njurar och för diabetes inför graviditet.
- SET rekommenderas starkt
- Graviditeter skall följas noggrant

  -håll blodtrycket under 140/90

  -Hjärtultraljud/MRI rekommenderas 2-3ggr under graviditeten
- Symtom måste tas på allvar

Graviditet är högrisk

Aorta dissektion är svårt att förutse!

SLUT

Framtidsperspektiv

- ✓ Graviditetsbehandlingar: Bevarande av oocyter och/eller ovarialvävnad hos unga TS flickor/kvinnor
- ✓ Placentakomplikationer vid OD: optimering av obstetriskt och neonatalt utfall
- ✓ Prevention av aortadissektion och risk scoring
- ✓ Implentering och utvärdering av riktlinjer för kvinnor med TS
- ✓ Internationella register för forskning

Table 2. Studies reporting obstetric and neonatal outcomes in women with Turner syndrome. Studies with only one or two case reports were excluded.

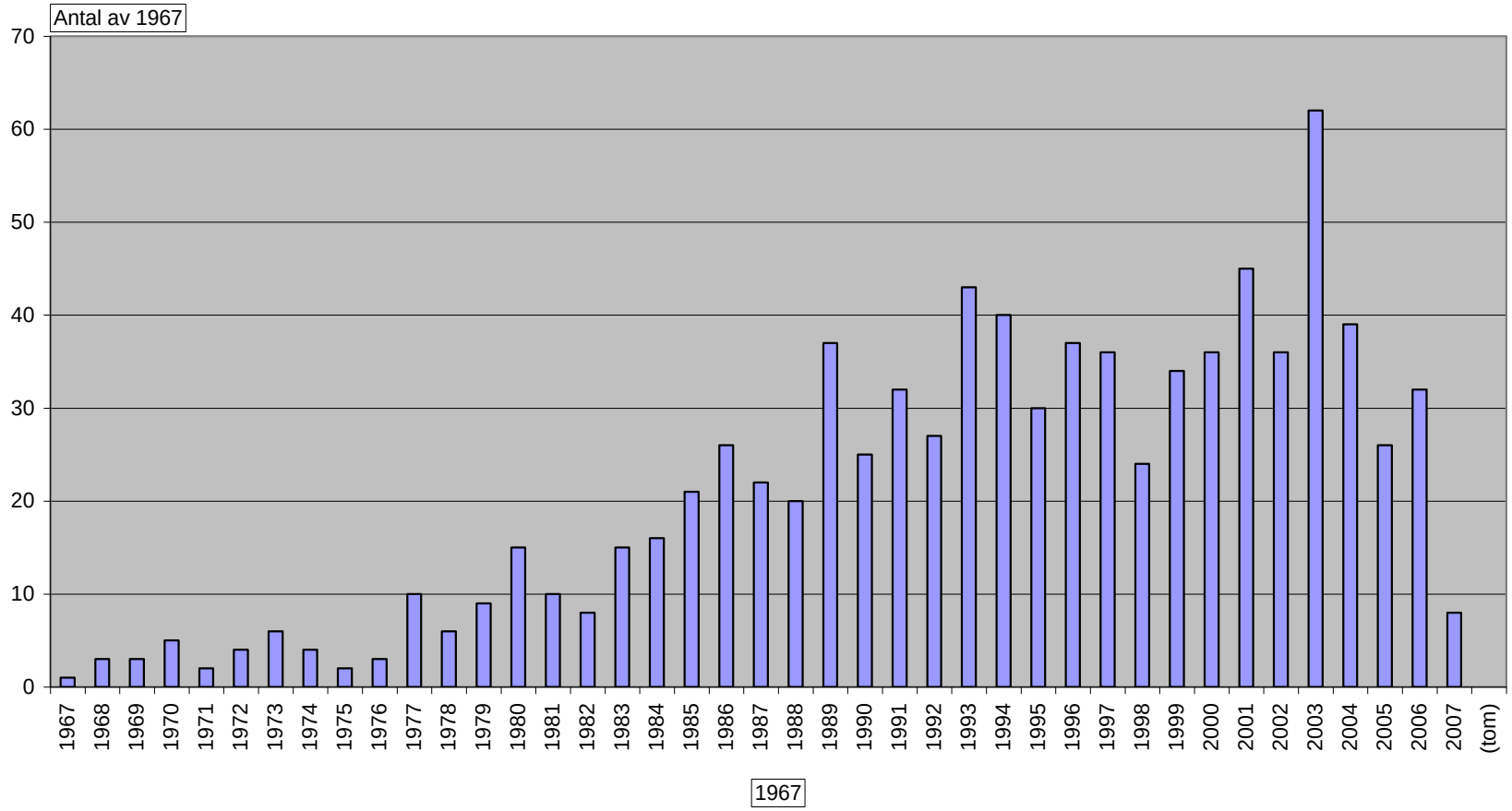
Author, country, study design, year of publication	Women, pregnancies, deliveries	Mode of conception	Miscarriages	Children	Gestational hyperten-sion	Pre-eclampsia	IUGR	PTB	IUFD	Malformations or chromosomal aberrations	Comments
Tarani *et al.*, Italy Literature review including six own cases	74 160 93	NA	29% (47/160)	94 live new-borns (92 singletons, 2 twins) + 9 with no information	NA	NA	NA	NA	7% (11/160)	34% (32/94, 21/32 TS or trisomy 21)	15 TS mothers gave birth to 15 TS daughters
Own case-reports, 1998	6 (included above) 13 8	6 SC	NA	8 (6 singletons 2 twins)	NA	NA	NA	NA	0	50% (4/8)	2 TS mothers gave birth to 2 TS daughters
Foudila *et al.*, Finland Retrospective study, 1999	18 20 11	OD	NA	12 (10 singletons+ 2 twins)	NA	54.5% (6/11)	1	9% (1/11) (twin)	0	0	1 hysterectomy (severe bleeding in a twin pregnancy)
Birkebaek *et al.*, Denmark, Register based study, 2002	33 ? 61	31 SC 2 ART (1 OD)	NA	64 (58 singletons+ 6 twins)	NA	NA	NA	NA	0	9% 6 /64 (including 3 siblings)	No maternal death
Karnis *et al.*, USA, Retrospective study and literature review, 2003	146 101 94	OD	NA	NA (16.8% twins)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	49.3% cardiac prescreened, 6 with abnormal result Estimated maternal mortality rate of 2%
Bodri *et al.*, Spain Retrospective study, 2006	21 17 8	OD (9 after 12 weeks, one not delivered)	47%	9 (7 singletons+ 2 twins) (1 triplet reduced to singleton)	62.5% (5/8)	37.5% (3/8)	55.5% (5/9)	50% (4/8)	11% (1/9) (33 gw, pre-eclampsia)	0	All women cardiac prescreened. One had mild aortic insufficiency and 1 chronic hypertension

Bodri *et al.*, Spain Retrospective case/control study, 2009	29 7 1	OD	86% (6/7) (including 2 biochemical)	1	0	0	0	0	0	0	All women cardiac prescreened, 2 controls/case
Alvaro Mercadal *et al.*, Belgium Retrospective case reports, 2011	23 18 10	OD	44% (8/18) (including 5 biochemical)	11 (9 singletons+ 2 twins)	10% (1/10)	40% (4/10)	40% (4/10) (<10th centile)	30% (3/10)	0	0	All women cardiac prescreened. (3 had hypertension and 3 had aortic coarctation). No maternal mortality
Bryman *et al.*, Sweden Retrospective multicenter study, 2011	57 124 67	Pregnancies : 82/124 own oocytes 42/124 OD (Deliveries: 36/67 own oocytes 31/67 OD)	45% (37/82) with own oocytes 26% (11/42) in OD	68 (66 singletons+ 2 twins)	NA	NA	NA	NA	NA	7% (5/68, 4 after SC) (2/5 birth defects; aortic coarctatio cleft lip and palate, 3/5 other serious disorders)	1 aortic dissection, no maternal mortality
Chevalier *et al.*, France Retrospective multicenter study, 2011	93 women 82 pregnancies with complete data 71 deliveries with complete data	OD	NA	90 with known outcome, 87 healthy new-borns (8.6% twin pregnancies)	17% (14/82)	20.7% (17/82 including 3 with eclampsia and 1 HELLP	27.5% (14/51) (<10th centile)	38.3% (28/73) (<35 gw)	3% (3/90, 2 twins in 27 gw due to TTTS.+ 1 singleton in 23 gw due to eclampsia)	0	37.6% cardiac prescreened. 2 fatal aortic dissections-2.2%. maternal mortality rate. Only 40% (33/82) uncomplicated pregnancies
Hadnott *et al.*, USA Case reports, 2011	10 13 13	7 SC 6 OD	NA	14 (12 singletons+ 2 twins (OD))	0	0 in SC 1/6 in OD	0 in SC 3/6 in OD	0 in SC 2/6 in OD	0	0 (1 cerebral palsy)	0 cardiac prescreened 1 BAV in SC

Table 3. Subgroups of karyotypes in girls and women with TS (Paper I-IV).

	Paper I	Paper II		Paper III	Paper IV		
Study population	Girls with Turner karyotype	Women with Turner karyotype, singletons	Women with Turner karyotype, all including twins	Women with TS and childbirth after OD	Women with TS, all	Women with TS and childbirth	Women with TS and no childbirth
All, n	494	112	115	106[#]	502	124	378
Monosomy 45,X, n (%)	221 (44.7)	10 (8.9)	10 (8.7)	44 (44.0)	180 (35.9)	20 (16.1)	160 (42.3)
Mosaicism 45X, 46,XX, n (%)	62 (12.6)	38 (33.9)	40 (34.8)	16 (16.0)	79 (15.7)	35 (27.6)	44 (11.6)
Isochromosome 45,X/46,Xi(X) 46,Xi(X), n (%)	78 (15.8)	Included in other	Included in other	Included in other	Included in other	Included in other	Included in other
Other*, n (%)	133 (26.9)	52 (46.4)	52 (45.2)	40 (40.0)	223 (44.4)	55 (44.7)	168 (44.3)
Low-grade mosaicism**, (%)	NA	12 (10.7)	13 (11.3)	0	21 (4.2)	14 (11.3)	7 (1.9)

Number of TS diagnosed per year



Årlig incidens av flickor födda med TS i Sverige 1973-2005

Patient, ICD code	Year of birth	Age at diagnosis of aortic aneurysm	Year of aortic aneurysm diagnose	karyotype	Diagnose age of Turner karyotype	Other ICD of importance before event	D=dead A=alive
I711	1971	28	1999	monosomy	25	0	**D**
I718	1969	36 (37)	2006	other	32	Aortic coarctation	**D**
I71	1977	29	2006	other	13	Epilepsy	**D**
I719	1981	25	2006	other	4	Multiple illness, 58 inpatient occasions 1988-2006****	**D**
I71	1979	29(30)	2009	monosomy	13	Aortic dilation 2005	**D**
I710	1977	26	2003	monosomy	0	Aortic coarctation**	**A**
I712 dilation	1976	30	2006	monosomy	0	Dilated cardiomyopathy, infection and endocarditis	**A**
I710	1975	34	2009	monosomy	11	0	**A**
I772*	1988	23	2011	monosomy	0	0,but same year: left cardiac insufficiency	**A**
Pregnant women							
I710 dissection	1961	37	1998	other	39	2-para Aortic coarctation** pheokromocytom**	**A**
I710 dissection	1981	28	2009	mosaic	10	Ooocyte donation Preeclampsia Bicuspid valves** 1-para	**A**
I712 dilation	1980	30	2010	monosomy	0	Nephrotic syndrome, B12 deficiency, Endocarditis (streptococcus) aortic dilation 41mm	**A**

Table 1

Characteristics of women who gave birth to a child with Turner syndrome between 1973 and 2005 as compared with all other women in the Swedish Medical Birth Register (MBR) during the same time period.

		All Turner n=494 (%)	Monosomy n=221 (%)	45,X/46,XXM osaic n=62 (%)	Iso-chromosome n=78 (%)	Other n=133 (%)	MBR n=1,610,754 (%)
Maternal age (ys)	< 20	21 (4.3)	12 (5.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (6.0)	56,005 (3.5)
	20-24	107 (21.7)	51 (23.1)	14 (22.6)	17 (21.8)	25 (18.8)	353,974 (22.0)
	25-29	165 (33.4)	71 (32.1)	16 (25.8)	28 (35.9)	50 (37.6)	581,583 (36.1)
	30-34	134 (27.1)	56 (25.3)	21 (33.9)	23 (29.5)	34 (25.6)	426,102 (26.5)
	35-39	51 (10.3)	25 (11.3)	6 (9.7)	7 (9.0)	13 (9.8)	163,686 (10.2)
	40+	16 (3.2)	6 (2.7)	4 (6.5)	3 (3.8)	3 (2.3)	29,404 (1.8)
Parity (n)	1	206 (41.7)	94 (42.5)	25 (40.3)	31 (39.7)	56 (42.1)	680,652 (42.3)
	2	170 (34.4)	71 (32.1)	25 (40.3)	24 (30.8)	50 (37.6)	581,066 (36.1)
	3	80 (16.2)	38 (17.2)	10 (16.1)	12 (15.4)	20 (15.0)	244,363 (15.2)
	4+	38 (7.7)	18 (8.1)	2 (3.2)	11 (14.1)	7 (5.3)	104,673 (6.5)
Maternal height (cm)	Unknown	n=219	n=92	n=22	n=43	n=62	639,864
	< 150	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0	0	358 (0.4)
	150-159	42 (15.3)	13 (10.1)	5 (12.5)	8 (22.9)	16 (22.5)	121,943 (12.6)
	160-169	160 (58.2)	72 (55.8)	31 (77.5)	19 (54.3)	38 (53.5)	548,405 (56.5)
	170-179	70 (25.5)	42 (32.6)	4 (10.0)	8 (22.9)	16 (22.5)	282,350 (29.1)
	180+	2 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)	14,608 (1.5)

Values are n (% of total with unknown excluded)

	45,X	45,X/46,XX	Others	45,X/46,XX low-grade mosaicism (<6%)	All TS women	All TS women excluding 45,X/46,XX low-grade mosaicism (<6%)	Medical Birth Register reference group[a]
n	10	38	52	12	112	100	56,000
Age at TS diagnosis (yr), median (range)	16 (10–36)	35 (13–65)	33 (8–46)	33 (8–44)	33 (8–65)	33 (8–65)	NA
TS known before first delivery [n (%)]	8 (80)	15 (39)	25 (48)	6 (50)	48 (43)	54 (54)	NA
Women's year of birth [n (%)]							
<1940	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	500 (0.9)
1940-1949	0	3 (7.9)	1 (1.9)	1 (8.3)	5 (4.5)	4 (4.0)	2,500 (4.5)
1950-1959	0	13 (34.2)	8 (15.4)	1 (8.3)	22 (19.6)	21 (21.0)	11,000 (19.6)
1960-1969	5 (50.0)	17 (44.7)	24 (46.2)	5 (41.7)	51 (45.5)	46 (46.0)	25,500 (45.5)
1970-1979	4 (40.0)	3 (7.9)	16 (30.8)	5 (41.7)	28 (25.0)	23 (23.0)	14,000 (25.0)
≥1980	1 (10.0)	1 (5.8)	3 (5.8)	0	5 (4.5)	5 (5.0)	2,500 (4.5)
Year of first delivery [n (%)]							
1973-1982	0	11 (28.9)	5 (9.6)	1 (8.3)	17 (15.2)	16 (16.0)	10,875 (19.4)
1983-1989	1 (10.0)	7 (18.4)	6 (11.5)	1 (8.3)	15 (13.4)	14 (14.0)	11,453 (20.5)
1990-1999	4 (40.0)	14 (36.8)	18 (34.6)	5 (41.7)	41 (36.6)	36 (36.0)	20,634 (36.8)
2000-2007	5 (50.0)	6 (15.8)	23 (44.2)	5 (41.7)	39 (34.8)	34 (34.0)	13,038 (23.3)
Maternal age at first delivery (yr), median (range)	28.5 (18–36)	30 (18–37)	28 (20–41)	31.5 (26.5–39)	30 (18–41)	30 (18–41)	26 (13–48)
Maternal age at second delivery (yr), median (range)	34.5 (32–37)	34 (21–42)	31.5 (22–43)	33.5 (22–38)	32 (21–43)	32 (21–43)	28 (16–47)
Parity[b] (n)							
1	8	15	24	6	53	47	17,405
2	1	14	19	4	38	34	25,509
≥3	1	9	9	2	21	19	13,086
Height[c] (cm), median (range)	157 (140–165)	162 (150–180)	161 (140–178)	166 (156–174)	161 (140–180)	160 (140–180)	166 (120[d]–190)
Smoking at first delivery[c] [n/N (%)]	2/10 (20.0)	2/26 (7.7)	6/45 (13.3)	4/11 (36.4)	14/92 (15.2)	10/81 (12.3)	8,035/42,566 (18.9)
BMI at first delivery (kg/m^2), median (range)	22.4 (19.8–29.7)	25.4 (19.7–33.4)	24.4 (18.5–39.4)	25.2 (18.0–35.1)	24.5 (18.0–39.4)	24.5 (18.5–39.4)	23.0 (13.7[d]–61.3[d])

NA, Not applicable.

[a] Reference group from Medical Birth Register (500 controls per TS woman) matched on year of birth.

[b] Seven TS women had deliveries before 1973.

[c] Smoking habits and height at first antenatal visit registered since 1983 in Medical Birth Register.

Outcome	All children born to women with any TS karyotype (n = 202)	All excluding children born to TS women with 45,X/46,XX low-grade mosaicism (<6%) (n = 190)	Medical Birth Register reference group[a] (n = 112, 330)	with any TS karyotype *vs.* Medical Birth Register reference group	
				Difference (95% CI)[b]	OR (95% CI)[c]
Gestational age (d), median (range)	273 (168–294)	273 (168–294)	280 (154–315)	−6.4 (−11.1 to−1.8)	
≥42 wk [n (%)]	5 (2.5)	5 (2.8)	8935 (8.0)		0.3 (0.1–0.7)
32–36 wk [n (%)]	21 (10.5)	18 (10.1)	5003 (4.5)		2.4 (1.5–4.0)
<32 wk [n (%)]	4 (2.0)	4 (2.2)	814 (0.7)		3.2 (1.4–7.2)
Unknown (n)	2	2	237		
Birth weight (g), median (range)	3425 (550–5090)	3440 (550–5090)	3540 (366–9905)[d]	−208 (−333 to−82)	
<2500 g [n (%)]	17 (8.5)	15 (8.4)	3865 (3.5)		2.5 (1.4–4.4)
<1500 g [n (%)]	4 (2.5)	3 (1.7)	675 (0.6)		3.1 (1.1–8.4)
SD weight, median (range)	−0.1 (−3.8–3.0)	−0.1 (−3.8–3.0)	−0.1 (−5.0–5.0)	−0.1 (−0.3–0.1)	
SD weight <−2 [n (%)]	9 (4.5)	7 (3.9)	3110 (2.8)		1.6 (0.8–3.0)
SD weight >2 [n (%)]	7 (3.5)	6 (3.4)	3610 (3.2)		1.4 (0.7–2.8)
Unknown	3	2	397		
Birth length					
SD length, median (range)	−0.1 (−3.3–3.0)	−0.1 (−3.3–2.5)	0.1 (−4.9–4.9)	−0.1 (−0.2–0.1)	
SD length >2 [n (%)]	7 (3.6)	7 (4.0)	2896 (2.6)		1.3 (0.6–2.8)
SD length >2 [n (%)]	7 (3.6)	6 (3.4)	2453 (2.2)		1.6 (0.9–2.9)
Unknown	5	4	1716		
Male/female ratio	92/110 (0.84)	81/100 (0.81)	57,773/54,557 (1.06)		0.8 (0.6–1.1)
Mode of delivery [n (%)]					
Cesarean section	72 (35.6)	68 (37.6)	13,209 (11.8)		2.9 (1.9–4.3)
Vacuum extraction/ forceps	11 (5.4)	9 (5.0)	4,916 (4.4)		0.9 (0.5–1.7)
Apgar score <7 at 5 min [n (%)]	4 (2.1)	4 (2.3)	1,331 (1.2)		3.1 (0.8–12.5)
Unknown (n)	12	10	4,352		
Mortality[e] [n (%)]	3 (1.5)	2 (1.1)	978 (0.9)		1.8 (0.6–5.6)
Children with any birth defect [n (%)]	9 (4.5)	9 (5.0)	4,267 (3.8)		1.2 (0.6–2.3)

OR, Odds ratio.

[a] Reference group from Medical Birth Register: the children of 500 controls per TS woman. The control women were matched on year of birth.

[b] ANOVA, adjusted for maternal age, robust variance.

[c] Multiple logistic regression analyses, adjusted for maternal age and parity; robust variance.

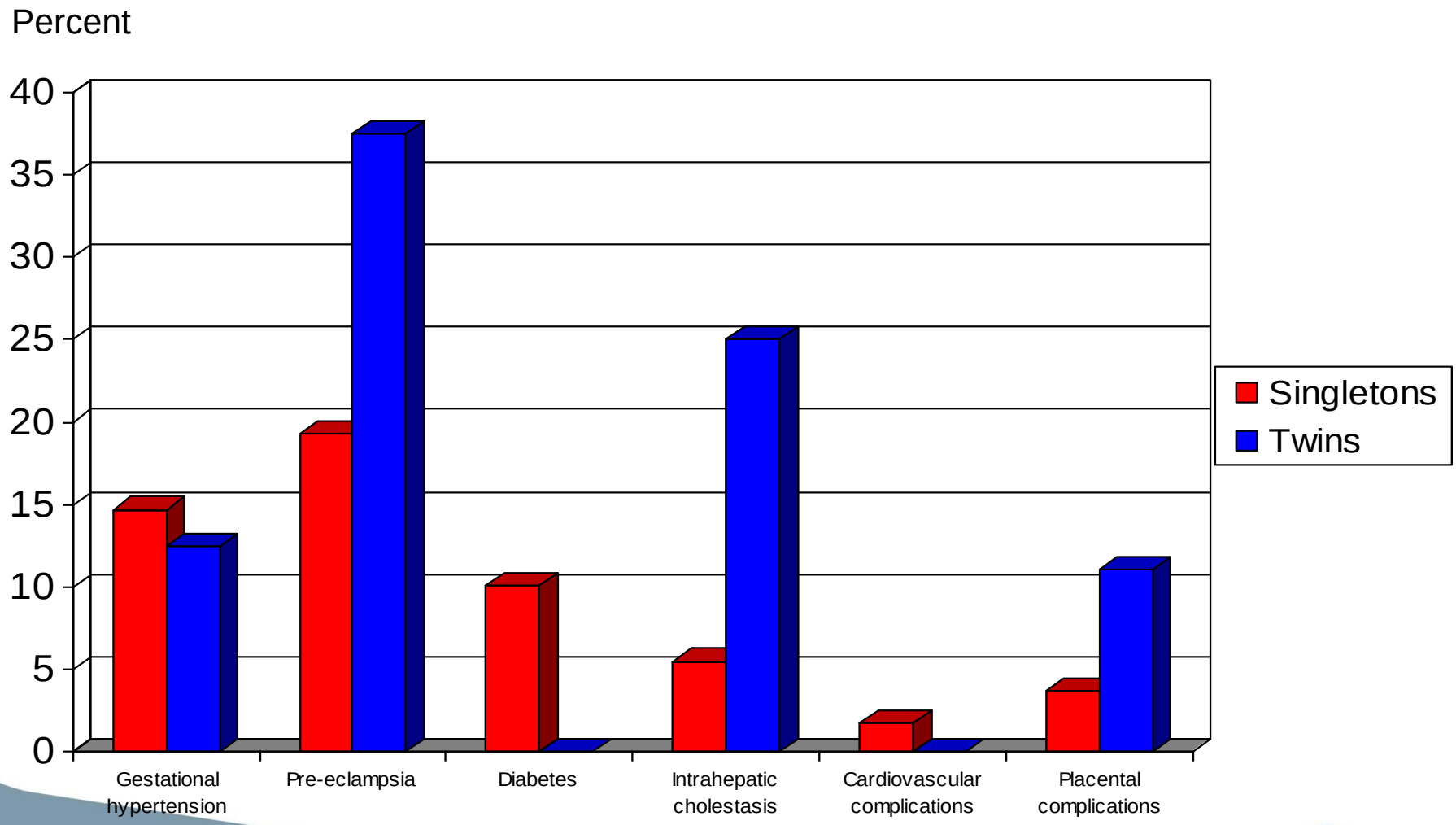
TABLE 3. Birth defects in singletons born to women with TS karyotype in Sweden from 1973–2007

Maternal karyotype	Gender, year of birth	Birth defect
45X[3]/46XX[27]	Girl, 1986	Facial defect (nose)
45X[8]/46XX[92]	Boy, 1987	Cardiac defect
46X,der[X]t(X:3) (p26:q11)	Girl, 1992	Chromosome aberration with musculoskeletal defect
45X[3]/46XX[32]	Girl, 1993	Ventricular septal defect
45X/46XX[a]	Boy, 1999	Hip dislocation
45X[3]/46XX[22]	Boy, 2001	Urogenital defect
45X[2]/46XX[47]/ 47XXX[1]	Girl, 2003	Trisomy 21 with ventricular septal defect
45X[4]/46XX[81]	Boy, 2005	Hip dislocation
45X[5]/46XX[95]	Girl, 2006	Polydactyly

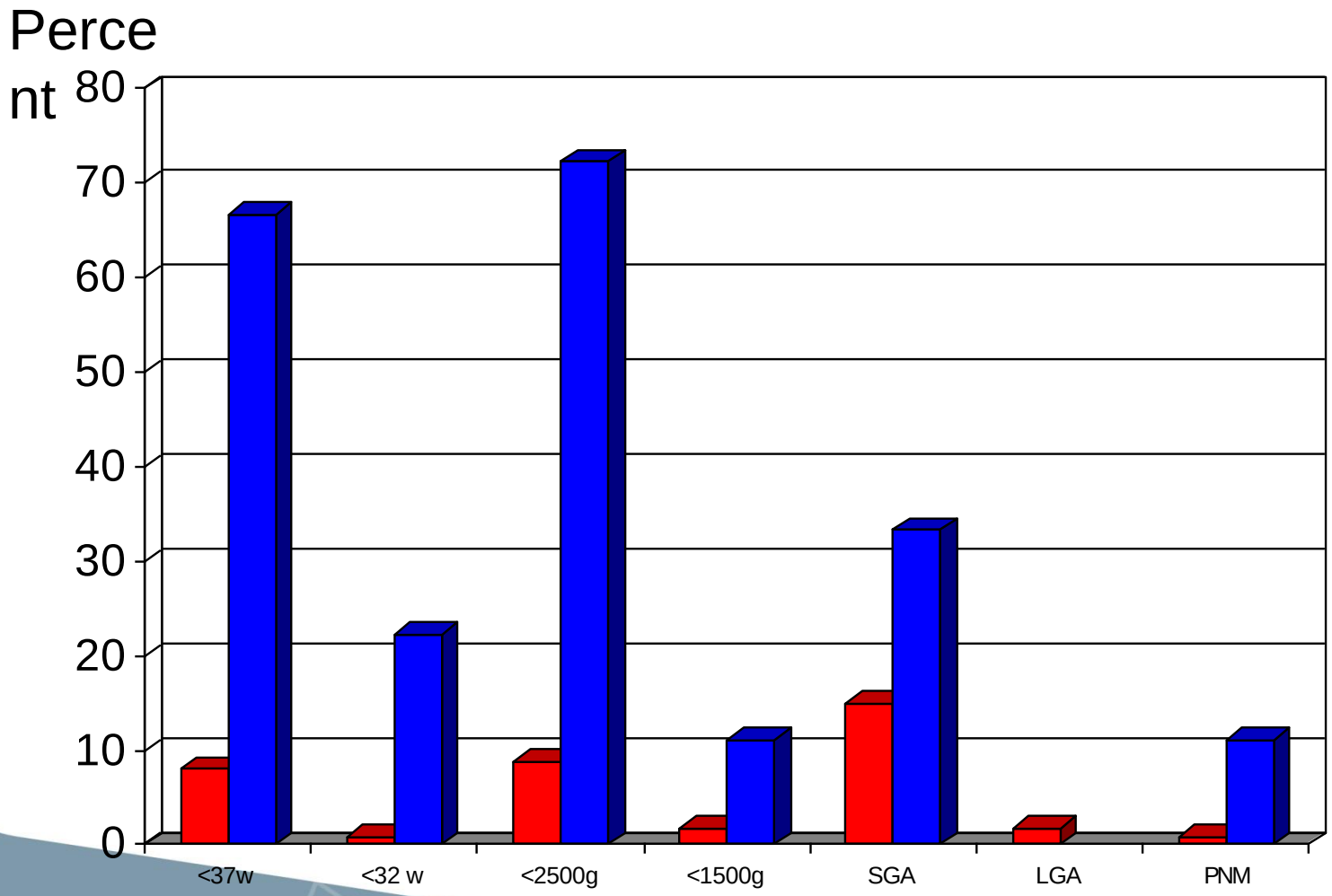
[a] Fifteen cells counted, amount of 45X unknown.

GÖTEBORGS UNIVERSITET

Pregnancy complications in singletons (n=113) and twins (n=9 pregnancies) in women with TS and OD



Neonatal outcomes in singletons (n=113) and twins (n=18 children) in women with TS and OD



	Sweden (2003-2011)	Sweden, Finland, Denmark
Women with TS, n	32	106
Karyotype		
Monosomy, n (%)	14/30 (46.7)	44/100 (44.0)
Mosaic, n (%)	3/30 (10.0)	16/100 (16.0)
Other TS karyotypes[b], n (%)	13/30 (43.3)	40/100 (40.0)
Age at diagnosis, median (range)[a]	12.0 (0-22)	13.0 (0-42)
Height, cm median (range)		
Unknown, n	156 (140-164)	154 (138-170)
BMI[a], median (range)	25 (19-33)	24 (18-42)
Smoking, yes, n (%)[c]	1/32 (3.1)	14/100 (14.0)
Chronic hypertension[d], n (%)	1/32 (3.1)	4/106 (3.8)
Diabetes mellitus[d], n (%)	1/32 (3.1)	4/106 (3.8)
Thyroid disease[d], n (%)	14/32 (43.8)	23[e]/106 (21.7)
Renal disease[d], n (%)	5/32 (15.6)	6[f]/106 (1.9)
Hepatic disease[d], n (%)	1/32 (3.1)	2[g]/106 (1.9)
Congenital heart defects, n (%)	2/32 (6.3)	10/106[h] (9.4)
Cardiovascular examination before pregnancy[i], n (%)	31/31(100)	73/115 (63.5)
Cardiovascular examination <2 years before pregnancy[i], n (%)	22/31 (71.0)	56/115 (48.7)
Cardiovascular examination with ECG/MRI during pregnancy[i], n (%)	17/26 (65.4)	35/122 (28.7)
Age of mother at first OD delivery, median (range)	31.5 (23-40)	32.0 (22-46)
Nulliparity at first OD delivery, n (%)	32/32 (100)	105/106 (99.1)
Women with 1 OD delivery, n (%)	29/32 (90.6)	90/106 (84.9)

BMI body mass index, ECG echocardiography, MRI magnetic resonance imaging

(a) there are missing data on some outcomes

(b) Other=45,X/46X,i(X) 46X,i(X) 45,X/46,XY 45,X/46,XY/47,XXX 45,X/47,XXX 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX 45,X/46der(X) (including ring chromosomes, deletions, inversions and translocations)

(c) at first antenatal appointment at first OD delivery

(d) a woman can have more than one disease

(e) hypothyroidism (n=21), hyperthyroidism (n=2)

(f) bilateral double renal pelvis (n=1), nephrotic syndrome (n=1), renal transplant due to haemolytic uremic syndrome (n=1), unilateral congenital renal atresia (n=1)

(g) elevated liver enzymes

(h) bicuspid aortic valve (n=1), aortic coarctation (n=1), small ventricular septal defect (n=1), aortic regurgitation (n=1), aortic coarctation (n=1), aortic and tricuspid regurgitation (n=1), aortic stenosis (n=1), hereditary cardiac valve disease (n=1) aortic stenosis with mechanical heart valve (n=1), small ventricular septal defect (n=1)

(i) per delivery