

Syndroom van Turner

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en Opleiding Klinische Genetica, Erasmus MC

Introductie

In 1922 associeerde Rossle een vrouw met een kleine lengte en een gebrekkige ontwikkeling van de ovaria. In 1938 beschreef Turner bij zeven vrouwen een kleine lengte, seksuele infantiliteit, webbed nek en cubitus valgus (uitstaande ellebogen). [1]

Prevalentie

Het Turner syndroom heeft een prevalentie van 1: 2000-5000 meisjes. [2]
20% wordt voor of bij de geboorte gediagnosticeerd, 13% gedurende de kinderjaren, 30% tijdens de puberteit en 37% tijdens volwassenheid.

Genetica

Het karyotype is 45,X; 70% wordt veroorzaakt door paternale non-disjunctie en 30% door maternale non-disjunctie. 50% van meisjes met Turner syndroom heeft als karyotype 45,X, 20-30% heeft een mozaïek 45,X met 46,XX/46,XY en 20-30% heeft structurele chromosoomafwijkingen. [3]

Uiterlijke kenmerken

Meisjes/vrouwen met het Turner syndroom hebben naast een kleine lengte bij zorgvuldig lichamelijk onderzoek een aantal opvallende dysmorphe kenmerken: epicanthusplooien, hypoplasie van de maxilla/mandibula, laagstaande/ dysplastische oren, webbing van de nek met een lage haargrens, cubitus valgus, verkorting van de 4e straal van de handen, naevi, een brede thorax met wijduitstaande tepels, nagelhypoplasie en lymfoedeem. [1,2]

Diagnostiek

Middels karyotypering: minimaal 25 cellen tellen en minimaal 5 cellen analyseren. Bij 45,X of mozaïek in <10% cellen: 100 interfases in wangslimvlies/huidbiopt.

Erfelijkheid

Voor ouders van een meisje met het Turner syndroom is het herhalingsrisico laag. 45,X vrouwen zijn meestal infertiel, bij mozaïek is er kans op 45,X conceptie.

Symptomen per leeftijd:

Prenataal:

De meeste 45,X concepties overlijden vroeg (99% miskraam of IUVD). De grote afwijkingen aan het hart en aorta zorgen voor een hoge mortaliteit van foetussen met een 45,X.

Ongeveer 3% wordt prenataal gediagnosticeerd. Op een prenatale echo kan het volgende worden gezien: polyhydramnion, oligohydramnion, verdikte nekplooi, cardiovasculaire afwijkingen, nierafwijkingen en groeivertraging. [3]

Postnataal:

Overtollige huid / webbed nek (25%), klein (<p3, dysmaturiteit), cardiale afwijkingen (50%, linkszijdig: bicuspide aortaklep 14-34%, coarctatio aortae 7-14%, hypoplastisch linker hart en overige (aorta)afwijkingen), perifeer lymfoedeem hand- en voetrug (25%, door afwijkende lymfe aanleg/drainage), hygroom cyste, nierafwijkingen (23-40%: misvormingen verzamelbuis systeem, vaker bij mozaïek), hoefijzernier, malrotatie en andere positionele afwijkingen) en heupdysplasie. [2,4]

Kind:

De groeisnelheid neemt af. Lengte is onder het 5e percentiel bij 1,5 jaar. De kleine lengte is het meest voorkomende en gemakkelijk herkenbare klinische kenmerk. Het IQ is over het algemeen gemiddeld, maar er kan een vertraging zijn in de cognitieve en psychosociale functies, in visueel-motorische vaardigheden (zoals schrijven), ruimtelijk inzicht, visuele

geheugen en executieve functies (zoals plannen + problemen oplossen). Performaal IQ ligt gemiddeld 12-15 punten lager dan verbaal IQ. Hyperactiviteit, concentratieproblemen en slaapstoornissen komen regelmatig voor en nemen af met de leeftijd. Regelmatig faalangst. Chronische otitis media komt vaker voor (door abnormale anatomie) waardoor er een verhoogde kans is op geleidingsgehoorverlies. Verder strabismus en hypermetropie 25-35% en cardiale problemen. [2, 5] Hypertensie bij 7-17%, metabool syndroom kan al ontstaan, tevens kans op schildklierproblemen en coeliakie en scoliose/kyfose. [2,6] Bij mozaïek 45,X/46,XY 15-40% verhoogd risico op gonadoblastoom. [7]

Puberteit:

Gonadale insufficiëntie in 90%: Geen groei spurt (eindlengte is 20 cm korter dan die van leeftijdgenoten, behandelde individuen komen tot een gemiddelde). Geen mamma ontwikkeling in > 50%, spontane menses in 2-5% (met name mozaïek). Spontane puberteit in 10-20% maar vaak stagnatie. Daarnaast vaak leefstijlproblemen en moeite met sociale aansluiting en ontstaan van depressieve klachten. [2,5,6]

Volwassenen:

Premature Ovarian Failure (POF): infertiliteit in 95-98%, aandacht voor zwangerschapswens. In 50-80% komt osteoporose voor; tevens vaak autoimmuunziekten: DM, coeliakie 5%, hypothyreoïdie 25-30% (Hashimoto). Daarnaast een hoortoestel in 25%, problemen met beroepskeuze en depressieve klachten. [2,6]

De levensverwachting is tot 13 jaar verkort: Aortadissectie (fataal: 1-2%, gem. bij 35 jaar), ≥ 2x verhoogde kans op ischemisch hartlijden en CVA, dyslipidemie in 50%, obesitas, hypertensie en DM. [8]

Management

1. Groeihormoon therapie is standaard zorg voor meisjes met Turner syndroom. Start GH vanaf 4 of 6 jaar afhankelijk van mate groeivertraging.
2. Oestrogeen substitutie t.b.v. normalisering ontwikkelingsstoornissen in secundaire geslachtskenmerken, botgroei en minerale opbouw, cardiovasculaire functie, ontwikkeling van hersenen en andere oestrogeen afhankelijke processen.
3. Cardiaal: afhankelijk van congenitale afwijking. Controles middels ECG en MRI (aorta).
4. Bijkomende problemen behandelen als gebruikelijk. Eventueel operatieve correcties.

Health Watch [2]

	Bij diagnose	Tot 18 jaar	Volwassenen baseline	Volwassenen follow-up
Kennis ouders / patiënt evalueren	X	Regelmatig	X	
•Fenotype / follow up	X			
•Chromosomen / screening Y chromosoom	X			
•Puberteit	X			
•Fertiliteit/AC/vroege menopauze	X			
Psychosociale ontw. / educatie	X	1x/jaar	X	X
Motorische evaluatie	X	6 en 12 jaar	X	X
Patiëntenvereniging / infoklapper	X	x	X	x
Groei en puberteit evalueren	X	1-4x/jaar	X	
Bloeddruk	X (L+R arm)	1x/jaar vanaf 6 jaar	X	1x/1-2 jaar
BMI / middel-/heup omtrek	X	1x/jaar	X	1x/1-2 jaar
Scoliose / kyfose evaluatie	X	1x/jaar tijdens puberteit		
Dysplastische heupontwikkeling	Lft 3 mnd			
Schildklierfunctie (TSH)	x (>4 jaar)	1x/ jaar	X	1x/1-2 jaar
Coeliakie screening (tTG IgA Ab + IgA) (tenzij HLA-DQ2/8 neg.)	x	1x/ 3-5 jaar	X	1x/ 3-5 jaar
Leverfunctie (ASAT)	x (>10 jaar)	1x/ 3-5 jaar	X	1x/1-2 jaar
Glucose, HbA1c	x (>10 jaar)	1x/ 3-5 jaar v.a. puberteit	X	1x/1-2 jaar

Lipiden (TG, chol, HDL, LDL)	x (>10 jaar)	1x/ 3-5 jaar v.a. puberteit	x	1x/1-2 jaar
Ovarium functie (FSH; AMH)	x (>10 jaar)	1x/ jaar bij laag FSH	x	Op indicatie
Echo nieren	x		x	1x/ jaar sediment bij congen. afw.
Botdichtheidsmeting (DEXA-scan)	Alleen op indicatie wel anamnese: vit D en Ca		x	•Indien geen suppletie: FU afh van uitgangswaarde •Herhalen bij 40-50 jaar of bij plan stop HRT •Indien uitgangswaarde verlaagd: 1x/ 3-5 jaar Op indicatie
Consult ervaren klinisch geneticus / kinderendocrinoloog	X			
Consult orthodontist	X (>4 jaar)	Op indicatie	Op indicatie	1x/ 3-5 jaar
Consult oogarts	12-18 mnd			
Consult KNO + audiologisch oz	X	1x/ 1-5 jaar	x	1x/ 3-5 jaar
Consult logopedist		Op indicatie		
Consult fysiotherapeut	Op indicatie / 6 en 12 jr			
Consult psycholoog		Op indicatie		Op indicatie
Consult orthopedisch chirurg		Op indicatie		Op indicatie
Consult cardioloog	X	•1x/ 1-5 jaar		•1x/ 1-5 jaar
•Aangeboren hartafwijking		indien geen hartafw.		•Zwangerschaps wens / zwangerschap
•Aortadilatatie		•Indien hartafw/HT: op advies cardio		•Indien hartafw/HT: op advies cardio
hypertensie				
Groeihormoon behandeling		>4 jaar bij <-2,5 SD >6 jaar bij <-1,5 SD		
Puberteit inductie bij kinderen		Vanaf 11 jaar	x	HRT/OAC
Oestrogeen substitutie bij volwassenen				Staken: ca. 50 jaar

Referenties

1. Smith's, Recognizable Patterns of Human Malformation. Jones, sixth edition.
2. Klinische Richtlijn Turner Syndroom. Nederlands-Vlaams Multidisciplinair Netwerk Turner Syndroom, Oktober 2012
3. Davenport ML. Approach to the Patient with Turner Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95(4):1487-1495
4. Ho VB, Bakalov VK, et al. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome, Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. Circulation 2004; 110:1694-1700
5. McCarthy K, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. Expert Rev Endocrinology Metabolism 2008; 3(6):771-775
6. Chacko E, Graber E, et al. Update on Turner and Noonan Syndromes. Endocrinol Metab Clin N Am 2012; 41:713-734
7. Lau et al. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. Birth defects research 2009;114-122
8. Turtle E, Sule AA et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. Clin Endocrin 2013; 78:639-645