

University of Groningen

Klinische richtlijn 'Turner Syndroom'

van den Akker, Erica L.T.; van Alfen, A. A.E.M.Janiëlle; Sas, Theo J.; Kerstens, Michiel;
Cools, Martine; Lambalk, Cornelis B.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van den Akker, E. L. T., van Alfen, A. A. E. M. J., Sas, T. J., Kerstens, M., Cools, M., & Lambalk, C. B. (2014). Klinische richtlijn 'Turner Syndroom'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 158, ???articleNumberLabel??? A7375.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Klinische richtlijn 'Turner Syndroom'

Erica L.T. van den Akker, A.A.E.M. (Janiëlle) van Alfen, Theo C.J. Sas, Michiel N. Kerstens, Martine Cools en Cornelis B. Lambalk*

Het turnersyndroom komt voor bij vrouwen die één X-chromosoom te weinig hebben. De meest in het oog springende symptomen zijn een kleine gestalte en ovarieel falen.

Turnerpatiënten hebben een verhoogd risico op een groot aantal aandoeningen en moeten daarom levenslang onder controle blijven.

In de richtlijn zijn recente inzichten verwerkt met betrekking tot het patiëntenbeleid. Patiënten worden steeds meer bij hun eigen behandeling betrokken.

Bij karyotype 45,X wordt in een groter aantal cellen en/of in een ander weefsel actief gezocht naar Y-chromosomaal materiaal, met behulp van FISH.

Puberteitsinductie, indien nodig, wordt op adequate leeftijd gestart.

Donatie of vitrificatie van eicellen behoort nu tot de mogelijkheden bij een fertiliteitsbehandeling.

Er wordt vaker gecontroleerd op hart- en vaatziekten door middel van echografie en MRI, onder andere in verband met het risico op aortadissectie.

De zorg voor patiënten met het turnersyndroom is geconcentreerd in gespecialiseerde centra in Nederland en België.

* Namens het Nederlands-Vlaams Multidisciplinair Netwerk Turner Syndroom. Alle auteurs van de richtlijn worden genoemd aan het eind van dit artikel.

Erasmus MC, Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde-Endocrinologie, Rotterdam.

Dr. E.L.T. van den Akker, kinderarts-endocrinoloog;

dr. T.C.J. Sas, kinderarts-endocrinoloog (tevens Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht).

Radboudumc, afd. Kindergeneeskunde-Endocrinologie, Nijmegen.

Dr. A.A.E.M. van Alfen, kinderarts-endocrinoloog.

Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde-Endocrinologie, Groningen.

Dr. M.N. Kerstens, internist-endocrinoloog.

Universitair ziekenhuis Gent en Universiteit Gent,

afd. Kindergeneeskunde-Endocrinologie, Gent.

Prof.dr. M. Cools, kinderarts-endocrinoloog.

VU medisch centrum, afd. Gynaecologie en

Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam.

Prof.dr. C.B. Lambalk, gynaecoloog.

Contactpersoon: dr. E.L.T. van den Akker

(e.l.t.vandenakker@erasmusmc.nl).

Het turnersyndroom is een aandoening van meisjes en vrouwen die één X-chromosoom missen en kan zich voordoen met of zonder mozaïcisme. De meeste patiënten hebben een disproportioneel kleine lengte en gonadale insufficiëntie; andere symptomen zijn uiterlijke dysmorphieën, aangeboren hartafwijkingen en aortadilatatie, recidiverende oortontstekingen, gehoorstoornissen en psychomotorische defecten. De symptomen variëren echter sterk in frequentie en ernst, en dat kan de diagnose aanzienlijk vertragen.

Het turnersyndroom heeft een incidentie van 1 op de 2000-5000 levendgeboren meisjes. Het is dus een relatief zeldzame aandoening, maar toch krijgen veel (para) medici ermee te maken doordat het scala van symptomen zo breed is en doordat de patiënt levenslang gevolgd moet worden.

Bij de behandeling en monitoring van meisjes en vrouwen met het turnersyndroom zijn verschillende disciplines betrokken, met name de (kinder)endocrinoloog, de gynaecoloog, de (kinder)cardioloog, de kno-arts, de (kinder)fysiotherapeut en de (kinder)psycholoog. Andere disciplines, zoals oogarts, orthodontist, logopedist, klinisch geneticus, orthopedisch chirurg en plastisch chi-

	Bij diagnose	tot 18 jaar	Volwassenen baseline	Volwassenen Follow-up
Kennis bij ouders/patiënt evalueren	X	regelmatig evalueren	X	
➤ fenotype+follow-up	X			
➤ chromosomen+screening Y-chrom	X			
➤ puberteit	X			
➤ Fertiliteit/ anticonceptie/ vroege menopauze	X			
Psychosociale ontwikkeling / educatie	X	1x/ jaar	X	X
Motorische evaluatie	X	Bij 6 en 12 jaar	X	X
Patientenvereniging en informatieklaapper	X	x	X	x
groeï en puberteit evalueren	X	1-4x/jaar	X	
bloeddruk	X (L+Rarm)	1x/jaar (R arm) 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	Bij 3mnd oud			
schilddklierfunctie (TSH)	x (>4 jaar)	1x/ jaar	X	1x/1-2 jaar
coeliakie screening (tissue TG IgA Ab+ IgA) Bij HLA-DQ2 of DQ8 negatief: geen serologie	x	1x/ 3-5 jaar	X	1x/ 3-5 jaar
leverfunctie (ASAT)	x (>10 jaar)	1x/ 3-5jaar	X	1x/1-2 jaar
glucose, HbA1c	x (>10 jaar)	1x/ 3-5 jaar vanaf puberteit	X	1x/1-2 jaar
lipiden (TG, chol, HDL, LDL)	x (>10 jaar)	1x/3-5 jaar vanaf puberteit	x	1x/1-2 jaar
ovarium functie (FSH; AMH)	x (>10 jaar)	1x per jaar bij laag FSH	x	op indicatie
echo nieren	x		x	indien congenitale afwijkingen nieren: 1x/jaar sediment
botdichtheidsmeting (DEXA-scan)	alleen op indicatie wel anamnese: vitD en Ca		x	<ul style="list-style-type: none"> ➤ indien geen suppletie: FU afhankelijk van uitgangswaarde ➤ herhalen bij 40-50 jaar of bij plan stop HRT ➤ indien uitgangswaarde verlaagd; 1x/3-5 jaar
Consult ervaren klinisch geneticus / kinderendocrinoloog	x			op indicatie
consult orthodontist	x (>4 jaar)	op indicatie	op indicatie	1x/3-5 jaar
consult oogarts	bij 12-18mnd			
consult KNO+ audiologisch onderzoek	x	1x/ 1-5 jaar	x	1x/3-5 jaar
consult logopedist		op indicatie		
consult fysiotherapeut		op indicatie/ bij 6 en 12 jaar		
consult psycholoog		op indicatie		op indicatie
consult orthopedisch chirurg		op indicatie		op indicatie
consult cardioloog:	X		x	
➤ aangeboren hartafwijking		➤ 1x/1-5 jaar Indien geen hartafwijking		➤ 1x/ 1-5 jaar
➤ aortadilatatie		➤ Indien hartafwijking/ hypertensie: op advies cardioloog		➤ Bij zwangerschapswens
➤ hypertensie				➤ Tijdens zwangerschap
				➤ Indien hartafwijking of hypertensie: op advies cardioloog.
groeïhormoon 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: circa 50 jaar

FIGUUR Tabel uit de 'Klinische Richtlijn Turner Syndroom', met een overzicht van de adviezen voor diagnostiek en follow-up van patiënten met het turnersyndroom, uitgesplitst naar levensfase.

rurg, worden op indicatie bij de behandeling betrokken (figuur).

In oktober 2012 heeft het Nederlands-Vlaams Multidisciplinair Netwerk Turner Syndroom de multidiscipli-

naire 'Klinische Richtlijn Turner Syndroom' gepubliceerd, op basis van de internationale richtlijn uit 2007. Naast de samenwerkende beroepsgroepen in het Nederlands-Vlaamse netwerk was ook de patiëntenvereniging

Turner Contact betrokken bij de totstandkoming. Doel van de Nederlands-Vlaamse richtlijn is een praktische leidraad te bieden aan medisch specialisten die de zorg hebben voor turnerpatiënten. Bekendheid met de richtlijn is van belang voor iedere medicus en paramedicus die een turnerpatiënt in de praktijk heeft.

De aanbevelingen zijn waar mogelijk gebaseerd op klinisch-wetenschappelijke literatuur. Waar wetenschappelijk bewijs ontbrak, zijn ze gebaseerd op 'expert opinion'. In dit artikel bespreken wij de belangrijkste onderwerpen, met name op die gebieden waar het beleid inzake monitoring en behandeling veranderd is.

DIAGNOSTIEK

Bij chromosomenonderzoek van bloedlymfocyten worden bij meer dan de helft van de turnervrouwen twee chromosomaal verschillende cellijnen gevonden (mozaïek). Bij 6-11% is de tweede cellijn er een met een Y-chromosoom. Omdat 45,X- en 46,XY-meisjes een verhoogde kans hebben op gonadoblastoom, wordt bij hen doorgaans een electieve gonadectomie op de kinderleeftijd verricht. Door met fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) een groter aantal cellen (> 100) te onderzoeken en ook een tweede weefseltype te screenen, bijvoorbeeld wangslimvlies of huidfibroblasten, neemt de kans op het vinden van mozaïcisme toe. De richtlijn adviseert om in alle gevallen van 45,X-monosomie een tweede cellijn te screenen.

BEHANDELING MET GROEIHORMOON

Meisjes met het turnersyndroom hebben doorgaans een kleine lengte, gemiddeld 20 cm minder dan de verwachte lengte berekend op basis van de lengte van de ouders. Hoewel het syndroom niet leidt tot een tekort aan groeihormoon, kan groeihormoonsuppletie zorgen voor betere groei en uiteindelijk voor een grotere volwassen lengte. De suppletie kan worden gegeven aan meisjes vanaf 4 jaar bij een lengtegroei < -2,5 SD en aan meisjes vanaf 6 jaar bij een lengtegroei < -1,5 SD.

PUBERTEITSINDUCTIE, HORMOONSUBSTITUTIE EN ANTICONCEPTIE

De externe genitaliën, uterus en eileiders van turnervrouwen hebben een normale anatomie, maar meer dan 90% van de vrouwen ontwikkelt gonadale insufficiëntie, hoewel bij een klein deel de puberteit nog wel spontaan start. Meestal is een oestrogeenbehandeling geïndiceerd, niet alleen om de puberteit te induceren maar ook vanwege de gunstige effecten op botopbouw, hart en bloedvaten en cognitief functioneren.

Als spontane puberteit uitblijft, start de puberteitsinductie bij ongeveer 11-12 jaar. Dit is beduidend vroeger dan voorheen geadviseerd werd, omdat de vrees voor een negatief effect op de eindlengte ongegrond is gebleken. Wel is het van belang te starten met een lage dosis en

deze langzaam, over een periode van 3-4 jaar, op te hogen naar een volwassen substitutiedosis.

Ook voor volwassen patiënten is oestrogeensubstitutie-therapie aangewezen. Van de diverse preparaten heeft 17- β -estradiol, oraal of transdermaal, de voorkeur. Bij ovarieel falen is continue oestrogeensuppletie (dus zonder stopweek) geïndiceerd, waarbij onttrekkingsbloedingen geïnduceerd worden door cyclisch toevoegen van progestagenen. Bij vrouwen zonder ovarieel falen is het belangrijk dat de anticonceptie besproken en eventueel geregeld wordt.

FERTILITEIT EN ZWANGERSCHAP

Van de vrouwen met het turnersyndroom komt 2-6% spontaan in de puberteit. Deze vrouwen – het zijn voornamelijk vrouwen met een 45,X/46,XX mozaïek – hebben een menstruele cyclus en dus kans op een spontane zwangerschap. Turnervrouwen die ongewenst kinderloos blijven, krijgen voorlichting over diverse mogelijkheden, zoals adoptie, pleegzorg of eiceldonatie. Een mogelijkheid is ook eicelpreservatie van een chromosomaal normale moeder of zuster, maar dit kan ethische vragen oproepen. Voor reproductief gebruik van gevitricificeerde eicellen geldt de binnen de beroepsgroep aanvaarde leeftijdsgrens van maximaal 45 jaar. Voor uitgebreidere informatie verwijzen wij naar het NVOG-standpunt inzake vitrificatie. Preservatie van de eicellen van kinderen met het turnersyndroom is het experimentele stadium nog niet ontgroeid.

Een zwangerschap brengt voor turnervrouwen grote risico's met zich mee. De kans op eclampsie of pre-eclampsie is fors verhoogd (38-62%), evenals de kans op vroeggeboorte (40-50%) en foetale groeivertraging (28-56%). In verband met foetopelviene disproportie wordt de bevalling vrijwel altijd (90-100%) per keizersnede gedaan. De meest gevreesde complicatie is aortadissectie, die zich voordoet bij naar schatting 2% van de zwangeren en die een zeer hoge maternale mortaliteit heeft van 86%. Uitgebreid onderzoek van hart en vaten voordat men besluit zwanger te worden is daarom essentieel. Bij patiënten met het turnersyndroom is de aanwezigheid van een structurele afwijking zoals een gedilateerde aorta-boog een formele contra-indicatie voor zwangerschap.

HART EN BLOEDVATEN

Ongeveer 30% van de zuigelingen met een turnersyndroom heeft een aangeboren hartafwijking. Vaak is het een afwijking aan de linker harthelft, zoals een bicuspide aortaklep of een coarctatio aortae. Bij de meeste meisjes zijn de afwijkingen goed operabel, maar zij moeten onder controle blijven van de cardioloog.

Een zeldzame, maar levensbedreigende complicatie is aortadissectie. Deze heeft bij volwassen vrouwen met het

turnersyndroom een incidentie van 1-2%, dat is veel hoger dan in de algemene bevolking. Van de aortadissecties doet 56% zich voor in de leeftijdsgroep 20-40 jaar; de gemiddelde leeftijd is 35 jaar. Steeds meer turnervrouwen worden regelmatig met ecg en MRI gecontroleerd om deze levensbedreigende complicatie te voorkomen. Vanwege hun gemiddeld kleinere gestalte moet de daarbij gemeten aortadiameter gecorrigeerd worden voor hun lichaamsoppervlak.

De cardiovasculaire mortaliteit onder vrouwen met het turnersyndroom is leeftijdsafhankelijk, maar gemiddeld driemaal zo hoog als in de algemene bevolking. Naast structurele afwijkingen aan hart en aorta spelen ook andere risicofactoren een rol, waaronder een verhoogde kans op ischemisch hartlijden en CVA, hypertensie, dyslipidemie, overgewicht en diabetes mellitus. Het is dan ook erg belangrijk deze risicofactoren al in een vroeg stadium te behandelen.

OOR EN GEHOOR

Recidiverende otitis media komt bij kinderen met het turnersyndroom vooral in de vroege kinderjaren veel voor. De oorontstekingen zijn vrij goed te behandelen. Die behandeling is niet alleen nodig vanwege het conductieve gehoorverlies, dat de kans vergroot op een achterstand in de ontwikkeling van spraak en taal, maar ook om ernstigere afwijkingen zoals atelectase en cholesteatoom te voorkomen.

Bij perceptief gehoorverlies is tijdig aanmeten van een hoortoestel geïndiceerd. Om gehoorproblemen tijdig te diagnosticeren wordt regelmatige audiometrie om de 2-3 jaar aanbevolen. Meer dan de helft van de vrouwen met het turnersyndroom lijdt aan perceptief gehoorverlies; ongeveer een kwart van de volwassen vrouwen met het turnersyndroom heeft een hoortoestel.

PSYCHOLOGISCHE EN MOTORISCHE ONTWIKKELING

De meeste meisjes en vrouwen met het turnersyndroom hebben een normale intelligentie. Slechts een klein percentage heeft een verstandelijke beperking (IQ < 70), maar leerstoornissen komen frequent voor. Het betreft dan met name de performale en verbale ontwikkeling, maar ook aandacht- en concentratieproblemen worden gesignaleerd. Het sociaal-emotioneel functioneren past vaak niet bij de leeftijd en de motorische ontwikkeling is vaak vertraagd. Net als bij de medische problematiek is er echter een grote individuele variatie in de aard en ernst van motorische en psychologische problemen.

Wanneer men ontwikkelingsproblemen vermoedt, moet een fysiotherapeut of psycholoog met specifieke kennis van deze problematiek geconsulteerd worden en moet op school worden gezocht naar passende begeleiding en eventuele aanpassingen.

PATIËNTENPERSPECTIEF

Mensen met het turnersyndroom presenteren zich met een grote diversiteit aan klachten. Algemeen geldende aanbevelingen zijn daardoor moeilijk te geven. De controles en behandelingen worden zo veel mogelijk afgestemd op de individuele patiënt. Doordat bij de follow-up vaak meerdere specialisten betrokken zijn, hebben veel patiënten behoefte aan een coördinerend behandelaar die het overzicht houdt. Patiënten worden steeds meer bij hun eigen behandeling betrokken, en de toegenomen behandel mogelijkheden en nieuwe technische ontwikkelingen maken het nodig dat de behandelaar het verschil aangeeft tussen behandelingen die medisch noodzakelijk zijn (cardiale afwijkingen, hypothyreoïdie, oestrogeen-substitutie) en behandelingen die optioneel zijn (eiceldonatie).

Via het multidisciplinaire netwerk en via de patiëntenvereniging is voor ouders en patiënten een informatieklapper verkrijgbaar, 'Leven met Turner'. Het is goed patiënten en ouders al in het eerste gesprek op de hoogte te brengen van het bestaan van een patiëntenvereniging. Deze patiëntenvereniging, Turner Contact (in Nederland www.turnercontact.nl, in Vlaanderen www.turnerkontakt.be), voorziet in informatieverstrekking en belangenbehartiging voor patiënten met het turnersyndroom en hun ouders. Ook kunnen patiënten en betrokkenen in alle levensfasen via de vereniging in contact komen met lotgenoten.

VERWIJZING

Vanwege het verhoogde risico op verschillende medische aandoeningen, de betrokkenheid van diverse disciplines en de noodzaak voor levenslange monitoring is in Nederland en België de zorg voor deze patiënten in gespecialiseerde centra geconcentreerd. In deze centra zijn de diverse disciplines beschikbaar en is een gestructureerde transitie mogelijk van kindergeneeskunde naar zorg voor volwassenen.

Patiënten met het turnersyndroom moeten verwezen worden naar een kinderarts-endocrinoloog of naar een internist of gynaecoloog met de juiste expertise. Deze specialist is meestal werkzaam in een van de academische ziekenhuizen en ziet de vrouwen laagfrequent in een gespecialiseerde 'turnerpoli'. In de praktijk echter blijken lang niet alle turnerpatiënten onder medische controle te staan. Dit is een belangrijk punt van aandacht.

CONCLUSIE

Meisjes en vrouwen met het turnersyndroom behoeven levenslange begeleiding en behandeling vanuit meerdere disciplines. Kennis en ervaring met het ziektebeeld zijn

essentieel om (toekomstige) ziektelast te voorkomen. De multidisciplinaire klinisch richtlijn Turnersyndroom geeft handvatten voor een eenduidig beleid betreffende diagnostiek en behandeling.

De 'Klinische Richtlijn Turner Syndroom' werd geschreven door dr. E.L.T. van den Akker, dr. A.A.E.M. van Alfen-Van der Velden, dr. L.N.A. van Adrichem, drs. J.H.J.M. Bessems, dr. Y. van Bever, Prof M. Cools, dr. A.B. Dessens, dr. K. Fleischer, drs. K. Freriks, dr. L.C.P. Govaerts, Prof W.A. Helbing, dr. L.J. Hoeve, dr. M.N. Kerstens, prof.dr. J.S.E. Laven, dr. C.B. Lambalk, drs. A.G.M.G.J. Mulders, Prof M.W.G. Nijhuis-Van der Sanden, dr. B. Otten, Prof J.W. Roos, dr. E.F.C. van Rossum, dr. T.C.J. Sas, dr. H. Timmers, dr. C.M. Verhaak.

De volledige tekst van de richtlijn en informatie over gespecialiseerde turnercentra is te vinden op www.erasmusmc.nl/turnerpolikliniek, www.umcn.nl en www.vumc.nl.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaring zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A7375; klik op 'Belangenverstremeling').

Aanvaard op 13 januari 2014.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7375

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**