Klinische Richtlijn Turner Syndroom

Nederlands-Vlaams Multidisciplinair Netwerk Turner Syndroom

Oktober 2012

Inhoudsopgave **pagina nummer**

1. Ontwikkeling van de richtlijn 4

2. Achtergrond 4

3. Overzicht diagnostiek en follow up 7

4. Chromosomen en diagnose 12

5. Risico op gonadale tumoren 15

6. Postnataal fenotype 17

7. Groei 19

8. Puberteit , ovariële functie en behandeling bij kinderen 20

9. Ovariële functie en behandeling bij volwassenen 24

10. Fertiliteit en zwangerschap 27

11. Hart- en vaatziekten 28

12. Oor en gehoor 33

13. Diabetes Mellitus en obesitas 34

14. Lipiden 35

15. Botten en orthopedie 35

16. Auto-immuun ziekten 39

17. Lever en Nier 40

18. Gebit, ogen huid 41

19. Operatieve correcties aan het uiterlijk 42

20. Psychologische en motorische ontwikkeling 44

21. Patiëntvereniging 58

22. Dankwoord 58

23. Ledenlijst 59

24. Literatuur 62

Bijlagen 74

Colofon

Auteurs

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

Eindredactie

Dr E.L.T. van den Akker
e.l.t.vandenakker@erasmusmc.nl

Jaar 2012

1. Ontwikkeling van de richtlijn

Het doel van deze klinische richtlijn Turner syndroom is een leidraad te maken voor de dagelijkse praktijk van medisch specialisten die patiënten met Turner syndroom behandelen. De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn waar mogelijk gebaseerd op klinisch wetenschappelijke literatuur (evidence based). Deze richtlijn kwam tot stand door de bijdragen van de leden van het Nederlands-Vlaamse multidisciplinaire netwerk voor Turner syndroom de patiëntenvereniging.

2. Achtergrond

- **Turner syndroom** is een aandoening bij meisjes/vrouwen met (partiële) X-chromosoom haploïnsufficiëntie met of zonder mozaïcisme. Dat wil zeggen: karyotype 45,X, met geheel of gedeeltelijk ontbreken van het tweede X-chromosoom. Een syndroom is een combinatie van aangeboren afwijkingen met een gemeenschappelijke oorzaak. Niet alle symptomen zijn bij alle patiënten aanwezig. Uiterlijke kenmerken van Turner syndroom zijn in sterk wisselende mate aanwezig: gedrongen gestalte, brede thorax, webbing van de nek, cubitus valgus. De meest aanwezige afwijkingen zijn kleine disproportionele lengte, en gonadale insufficiëntie. De **incidentie** van Turner syndroom is 1 in 2.000-5.000 levend geboren meisjes[1].

- Vanwege het verhoogde risico op een aantal medische aandoeningen is **levenslange monitoring** aanbevolen is[2] [3-7]. Deze monitoring staat samengevat in tabel 1 van de richtlijn. In de behandeling en monitoring van meisjes en vrouwen met Turner syndroom zijn een aantal disciplines betrokken. De volgende disciplines zijn bij de behandeling van Turner syndroom betrokken: (kinder) endocrinoloog, gynaecoloog, (kinder)cardioloog, KNO arts, klinisch geneticus, fysiotherapeut en (kinder)psycholoog[8]. Andere medisch specialisten zoals de oogarts, orthodontist, logopedist, orthopedisch chirurg en plastisch chirurg zijn op indicatie betrokken. Daardoor wordt op diverse plaatsen in Nederland en België de zorg voor deze patiënten in gespecialiseerde centra geconcentreerd. In deze

centra zijn de diverse disciplines beschikbaar en bestaat de mogelijkheid voor gestructureerde transitie van kindergeneeskunde naar volwassen zorg[2, 9, 10].

- Vanuit het **patiëntenperspectief** wordt dat wat afwijkt van de norm voor de patiënt niet altijd als een probleem ervaren en andersom. Patiënten met Turner syndroom presenteren zich met een grote diversiteit aan klachten. Algemene regels zijn daardoor moeilijk te stellen. De controles en behandeling worden zo veel mogelijk op het individu afgestemd. Doordat vaak veel specialisten betrokken zijn in de follow up is er behoefte aan een coördinerend specialist die het overzicht houdt. Patiënten worden steeds meer bij hun eigen behandeling betrokken. Vanuit de patientenvereniging wordt benadrukt dat patiënten behoefte hebben aan begeleiding door een specialist met specifieke expertise in Turner syndroom en een goede afstemming van de diagnostiek en controles waardoor die in één bezoek geclusterd kunnen plaatsvinden. Met de toename van behandel mogelijkheden en nieuwe technische ontwikkelingen is het van belang dat de specialist het verschil aangeeft tussen behandelingen die *medisch noodzakelijk* zijn (zoals cardiale afwijkingen, hypothyreoidie en oestrogeen substitutie) en behandelingen die een *optie* zijn (zoals groeihormoon behandeling of eiceldonatie).

- **Recente ontwikkelingen** hebben geleid tot veranderingen in beleid ten aanzien van monitoring en behandeling van Turner syndroom.
  - De leeftijd waarop met hormoon substitutie behandeling wordt gestart is leeftijdsadequaat geworden. Oestrogeen behandeling kan nu met diverse preparaten in verschillende regimes, waarvan toekomstige studies verschillen in de effecten op de gezondheid en veiligheid zullen moeten bestuderen. [11]
  - Fertiliteitsbehandelingen met behulp van eiceldonatie nemen toe waarbij een toename van maternale morbiditeit te verwachten is. [11]
  - Nieuwe therapeutische opties voor fertiliteitsbehandeling, zoals oöcyt vitrificatie zijn beschikbaar gekomen.
  - Hart- en vaatziekten monitoring middels MRI en ECG wordt steeds vaker gebruikt ter voorkoming van potentieel levensbedreigende complicaties[11].

- In Nederland en Vlaanderen zijn op diverse plaatsen multidisciplinaire Turner poliklinieken in gespecialiseerde centra.

3. Overzicht diagnostiek en follow-up per levensfase

Als praktische leidraad voor de begeleiding van meisjes met Turner syndroom is een indeling naar leeftijdsfase geschikt[12]. In het hieronder volgende overzicht vatten we de mogelijke problemen per leeftijdsfase samen, waarbij we met (H.) verwijzen naar het betreffende hoofdstuk in de richtlijn. Verder wordt in tabel 1 de diagnostiek en follow-up schematisch weergegeven per leeftijdsfase.

Prenatale fase

Indien de diagnose Turner syndroom antenataal gesteld wordt is goede counseling van ouders essentieel (H4). De diagnose Turner syndroom wordt prenataal vaak bij toeval gevonden of naar aanleiding van intra-uteriene groeivertraging, polyhydramnion of suggestieve afwijkingen bij prenatale echografie. Goede voorlichting aan ouders door een kinderarts endocrinoloog of een kinderarts met expertise op het gebied van Turner syndroom is belangrijk in deze fase. Postnataal is het altijd noodzakelijk om het karyotype te bevestigen.

Neonatale fase

Na de geboorte wordt de diagnose soms gesteld in verband met uiterlijke kenmerken of dysmaturiteit (H6). Van de meisjes met Turner syndroom wordt een deel herkend door het typische beeld van lymfoedeem met dikke handjes en voetjes en een webbing van de nek. Anderen presenteren zich na de geboorte met cardiale pathologie zoals een coarctatio aorta of een aortastenose (H11). Aangezien het risico op congenitale heupdysplasie verhoogd is, wordt een echo heupen verricht op de leeftijd van 3 maanden (H15).

Het eerste levensjaar

In deze fase treden frequent voedingsproblemen op waarvoor logopedische begeleiding zinvol kan zijn. Na het eerste levensjaar zijn de grootste voedingsproblemen over het algemeen voorbij, hoewel sommige meisjes met Turner syndroom ‘lastige eters’ blijven. Herhaaldelijke KNO-infecties komen vaak voor en ontstaan vaak al in het eerste levensjaar (H12). Intensieve behandeling door een kinderarts en KNO-arts is noodzakelijk om complicaties zoals

groeivertraging, gehoorsverlies en cholesteatoomvorming te voorkomen. Niet zelden is antibiotische profylaxe aangewezen.

Peuterleeftijd

De kleine lengte is op deze leeftijd meestal de reden voor verwijzing naar de kinderarts. Op de peuterleeftijd worden taal-spraakproblemen frequent door ouders gerapporteerd en hebben veel meisjes logopedische begeleiding hiervoor nodig (H22). Recidiverende KNO-infecties kunnen hierbij een negatieve rol spelen en blijven daarom een belangrijk aandachtspunt (H5). Hyperreactiviteit, concentratieproblemen en slaapstoornissen komen met name voor bij jonge meisjes(H22). Deze problemen nemen af met de leeftijd. Hoewel motorische mijlpalen vaak later worden gehaald hebben ouders hierover in deze fase meestal geen hulpvraag. Dit komt waarschijnlijk mede doordat het kind klein is, waardoor er vaak minder eisen worden gesteld.

Basisschoolleeftijd

Op deze leeftijd is afbuigende lengtegroei vaak het meest opvallende fenomeen. Vanaf de leeftijd van 4 jaar kan worden gestart met groeihormoonbehandeling indien er sprake is van een lengte onder de -2.5 SD (H7). Gedurende de groei is het belangrijk de rug regelmatig te onderzoeken voor scoliose of kyfose (H15). Bij een aantal kinderen blijven KNO-infecties gedurende de gehele basisschoolleeftijd problemen geven (H12). Bij ongeveer één derde van de Turner meisjes met ontstaat hypertensie (H6), soms al op de kinderleeftijd (H11). Daarom is het belangrijk de bloeddruk vanaf jonge leeftijd jaarlijks te volgen. Vanaf de leeftijd van ongeveer 10 jaar dient er aandacht te zijn voor eventuele spontane puberteitsontwikkeling. Bij meer dan de helft van de meisjes met Turner syndroom is er geen sprake van spontane borstontwikkeling. Indien de puberteit wel spontaan start, zet deze veelal niet goed door. In dat geval wordt rond de leeftijd van 11-12 jaar begonnen met opklimmende dosis oestrogeen substitutie behandeling (H8). In de loop van de basisschoolperiode wordt de motorische ontwikkelingsachterstand meestal duidelijker. Naast de gebrekkige grove motoriek, zien we ook regelmatig problemen met de fijne motoriek (H22). Evaluatie en zo nodig begeleiding van de motorische ontwikkeling is belangrijk en sport dient gestimuleerd te worden. Faalangst kan op deze leeftijd ook een rol gaan spelen (H22).

Op school kunnen problemen ervaren worden op het gebied van plannen of verschillende taken tegelijk uitvoeren. De psychosociale ontwikkeling verloopt soms vertraagd en meisjes met Turner syndroom vinden niet altijd goed aansluiting bij leeftijdsgenoten (H22).

Middelbare schoolleeftijd

Sommige meisjes presenteren zich pas op de middelbare schoolleeftijd in verband met het uitblijven van de puberteit of de puberteitsspurt. Meisjes die al langer bekend zijn met Turner syndroom zijn in deze fase vaak al gestart met oestrogeenbehandeling (H8). Indien de eindlengte is bereikt, wordt de groeihormoonbehandeling gestaakt en kan worden overgegaan op continu oestrogeen substitutiepreparaten met een volwassen dosering oestrogenen (H9). Regelmatige audiologische controle blijft van belang omdat slechthorendheid veel voorkomt bij meisjes en vrouwen met Turner syndroom en kan verslechteren met de tijd (H12). Aandacht voor gezonde leefstijl is nodig vanwege het verhoogde risico op obesitas en metabool syndroom. Vanaf de adolescentie fase, of eerder bij obesitas, vindt routinematige screening op het metabool syndroom plaats. De helft van de vrouwen met Turner syndroom ontwikkelt dyslipidemie (H13) en diabetes mellitus komt regelmatig voor (H14).
Aandacht voor problemen met betrekking tot planning en organisatie van schoolse activiteiten blijft belangrijk evenals begeleiding in beroepskeuze (H22). Jonge vrouwen met Turner syndroom kunnen sociaal kwestbaar zijn, daarnaast komen depressies regelmatig voor. Aandacht voor signalen en symptomen hiervan is gewenst (H22).

Volwassen leeftijd

Een goede transitie van de kinderarts naar de internist-endocrinoloog en gynaecoloog is essentieel om het aantal ‘drop-outs’ te minimaliseren (H2). Structurele communicatie en samenwerking tussen de kinderarts en internist-endocrinoloog en gynaecoloog maakt een soepele overgang mogelijk en kan de kans op uitval verkleinen. Daarnaast is terugkoppeling tussen behandelaar en huisarts en vice versa gewenst. Op de volwassen leeftijd blijft screening naar geassocieerde problematiek zoals schildklierproblematiek, leverfunctiestoornissen en metabool syndroom, een terugkerend punt van aandacht (zie tabel 1). Cardiale follow-up is noodzakelijk om een aortadilatatie vroegtijdig op te sporen (H11). De gynaecoloog speelt een

belangrijke rol als het gaat om oestrogeensubstitutie en eventuele kinderwens (H9, 10). Gehoorsproblemen komen ook op volwassen leeftijd vaak voor en ongeveer een kwart van de volwassen vrouwen met Turner syndroom heeft een hoortoestel nodig (H12).
Vrouwen met Turner syndroom kunnen moeilijkheden ondervinden in het aangaan van sociale relaties, planning van werkzaamheden en beroepskeuze. De infertiliteit is voor veel vrouwen met Turner syndroom een punt van zorg. Ook komen bij deze vrouwen vaker depressieve klachten voor (H22).

Tabel 1. Overzicht diagnostiek en follow up

	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 informatieklapper	X	x	X	x
groei 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			
schildklierfunctie (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	➢ 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	➢ 1x/1-5 jaar Indien geen hartafwijking	x	➢ 1x/ 1-5 jaar
➢ aangeboren hartafwijking		➢ Indien hartafwijking/ hypertensie: op advies cardioloog		➢ Bij zwangerschapswens
➢ aortadilatatie				➢ Tijdens zwangerschap
➢ hypertensie				➢ Indien hartafwijking of hypertensive: op advies cardioloog.
groeihormoon behandeling		>4 jaar bij <-2,5 SD >6 jaar bij <-1,5 SD		
puberteit inductie bij kinderen		vanaf 11 jaar	x	
oestrogeen substitutie bij volwassenen				HRT/OAC staken:circa 50 jaar

4. Chromosomen en diagnose [13]

De overgrote meerderheid van de zwangerschappen met 45,X chromosomenpatroon eindigt in een spontane miskraam[14, 15]. Chromosomenonderzoek in eerste trimester miskramen (< 13 w) : 20 % betreft karyotype 45,X zwangerschappen[8].

Bij een doorgaande zwangerschap wordt door prenataal chromosomenonderzoek voor de indicatie echo-afwijkingen of op maternale leeftijd een aantal diagnoses al prenataal gesteld en ouders gecounseld met daarbij een optie tot zwangerschapsafbreking. Bij deze counseling krijgen ouders informatie over mogelijke symptomen waarbij gewezen wordt op de grote variëteit van onderlinge verschillen. Er is een verschil in de frequentie van chromosoompatronen, afhankelijk van de aanleiding voor de diagnose, diagnose na echo afwijkingen of diagnose als toevalsbevinding[16].

Tabel 2. Prenatale diagnose : genotype, fenotype[17, 18]:

Karyotype	Diagnose n.a.v. echo afw	toevalsbevinding (maternale leeftijd)
45,X	90 %	63 %
45,X/46,XX	6 %	29 %
Aard echo afwijkingen		
cystic hygroma	60 %	9 %
hartafwijking	64 %	36 %
hydrops foetalis	19 %	18 %
nierafwijking	29 %	25 % (#)
Prognose		
TOP	79 %	41 %
doodgeboren	13 %	5 %

levend geboren	8 %	54 %

(#) was niet statistisch significant verschillend, TOP = termination of pregnancy

Advies bij prenatale diagnose naar aanleiding van invasieve prenatale diagnostiek door middel van een vlokkentest of vruchtwateronderzoek:

Prenataal:

- consult klinisch geneticus

  Bij structurele afwijking van het X chromosoom is er een indicatie voor chromosomenonderzoek bij de ouders

- overweeg consult psycholoog en / of consult kinderendocrinoloog voor beslissingstraject over al dan niet continuren van de zwangerschap

geavanceerd ultrageluid onderzoek bij 20 weken en 28 weken voor de aangeboren hart-afwijkingen. (NB: ongeveer 50 % van de hartafwijkingen zijn aantoonbaar prenataal, met name bicuspide aortaklep en coarctatio aortae kan gemist worden) Indien het foetale hart normaal is, is ernstig congenitaal hartlijden voldoende uitgesloten.

- consult orgaan specialist (bijv kindercardioloog) bij (verdenking) afwijkingen
- partus in (perifeer) ziekenhuis (in verband met kans op hartafwijking)

Postnataal:

- Herhaling chromosomenonderzoek op gekweekte lymfocyten (opvangen navelstrengbloed in heparinebuis)
- Consult kinderarts postpartum
- Kinderarts controleert op aanwijzingen voor cardiale afwijkingen (met name coarctatio aortae of aortastenose): souffle, arteriële pulsaties en tensie aan armen en benen.
- Consult kindercardioloog (inclusief echocardiogram) in de eerste 1-3 maanden indien geen afwijkingen bij eerste lichamelijk onderzoek door de kinderarts.
- Consult kinderendocrinoloog (postnataal) of kinderarts met expertise in Turner syndroom de eerste levensweek.

Advies bij postnatale diagnose bij levendgeboren meisjes met Turner syndroom **:**

Tabel 3 Genotype : chromosoompatronen[19]

standaard monosomie		45,X	40 %
X mozaicisme	45,X/46,XX	45,X/47,XXX	7 %
iso(Xq)	45,X/46,X,i(Xq)	46,X,i(Xq)	18 %
ring	45,X/46,X,r(X)		16 %
deletie	45,X/46,X,del(Xp)	46,X,del(Xp)	5 %
overig			14 %

SCREENING NAAR 2DE CELLIJN BIJ 45,X KARYOTYPE

Bij 55% van de Turner vrouwen wordt door middel van routine cytogenetisch onderzoek een 2de cellijn gevonden, bij 6-11% gaat het om een Y cellijn. Bij 40% wordt dus monosomie X vastgesteld na routine karyotypering. Door middel van aanvullend onderzoek (PCR, FISH) wordt bij 30% van deze vrouwen alsnog een 2de cellijn gevonden: 20% procent met 46,XX of 46,Xder(X) en 6-10% met 46,XY [20]. De incidentie van gonadoblastoom bij 45,X/46,XY vrouwen zonder manifeste virilisatie wordt maximaal geschat op 9-11% [21-31], maar is wellicht aanzienlijk kleiner (<5%) indien bij klinisch onderzoek met grote nauwkeurigheid ook milde virilisatie wordt uitgesloten. FISH met centromeer probes voor X en Y is betrouwbaarder dan PCR, wat veel vals positieve resultaten oplevert. Door een 2de weefseltype te onderzoeken (bijvoorbeeld wangslijmvlies of huidfibroblasten) neemt de kans op het vinden van een 2de cellijn toe. De multidisciplinaire richtlijn “Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development”, opgesteld in 2010 als resultaat van een nationaal Nederlands overleg, stelt als richtlijn om in alle gevallen van 45,X monosomie te screenen naar een 2de cellijn, bij voorkeur op wangslijmvlies door middel van FISH onderzoek op ten minste 100 interfase kernen[32]. Het onderzoek van ten minste 200 interfase kernen is meest betrouwbaar [20].

- Bij patiënten met 45,X en een markerchromosoom (al dan niet in mozaïekvorm) dient de samenstelling van het chromosoom middels FISH of array bepaald te worden.
- Additioneel onderzoek is aangewezen als op 30 getelde cellen (perifeer bloed) monosomie 45,X blijkt. Dit dient te gebeuren dmv FISH met probes voor centromeer Y op

ten minste 100 en bij voorkeur 200 interfase kernen bij voorkeur afkomstig van wangslijmvlies, of bij het ontbreken hiervan van perifeer bloed. [20]

- Deze richtlijn dient opnieuw te worden bekeken in functie van de resultaten van komend onderzoek naar het voorkomen van maligne tumoren bij 45,X/46,XY meisjes zonder virilisatie.

5. Risico op gonadale tumoren

Bij 45,X monosomie en 45,X/46,XX mosaicisme is er geen verhoogd risico op maligne ontaarding in de gonaden. Meisjes met een 45,X/46,XY karyotype hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van een kwaadaardige kiemceltumor (gonadoblastoom, invasief dysgerminoom) in de gonaden. Gonadoblastomen zijn in hoog-risico weefsel beschreven vanaf de leeftijd van 4 maanden, maar het risico wordt groter met toenemende leeftijd en stijgt met name sterk in de puberteit. Dit risico is gekoppeld aan de aanwezigheid van het zogenaamde GonadoBlastoma on the Y chromosoom (GBY) regio in het genoom van de kiemcel, waarbij het *TSPY* gen (proximaal op Yp) de meest belangrijke kandidaat is. TSPY stimuleert mitotische proliferatie van kiemcellen en komt abnormaal sterk tot expressie in dysgenetische gonaden [33]. De grootte van het risico op kwaadaardige transformatie hangt af van de mate van gonadale differentiatie: Een streak gonade, wat veruit het meest frequent is (>95%) bij 45,X/46,XY meisjes, bevat per definitie geen kiemcellen en kan dus geen aanleiding geven tot kiemceltumor ontwikkeling. Heel zelden (veel minder frequent dan bij 45,X of 45,X/46,XX karyotypes) treft men bij deze meisjes ovarieel weefsel aan mét follikels[1], vermoedelijk heeft dit weefseltype geen verhoogd ontaardingsrisico. De kans op tumorontwikkeling is daarom klein (wellicht <5%) bij meisjes met 45,X/46,XY karyotype zonder virilisatie. Vooralsnog is het onduidelijk of, bij die gevallen in de literatuur waarbij toch een tumor werd beschreven, het fenotype voldoende werd nagekeken voor de aanwezigheid van - eventueel zeer milde -clitoromegalie.

Vooral bij 45,X/46,XY meisjes mét virilisatie (vergrote clitoris bij de geboorte, eventueel partiële fusie van de labia) kan de gonade, naast streak, geheel of gedeeltelijk bestaan uit

[1] NB: Deze situatie mag geenszins verward worden met de term “ovarieel stroma”, welke door pathologen vaak gebruikt wordt om een streak gonade te beschrijven , of ongedifferentieerd gonadaal weefsel.

dysgenetisch testisweefsel of immatuur, ongedifferentieerd weefsel. Vooralsnog is het nog onduidelijk of deze gonadale histologie ook teruggevonden kan worden bij meisjes waarbij volstrekt geen virilisatie opgemerkt wordt bij nauwkeurige inspectie (zie hierboven). Het risico op een maligne ontaarding is waarschijnlijk omgekeerd evenredig aan de mate van gonadale rijping en differentiatie, en is dus hoger in een sterk dysgenetische, immature gonade dan in een goed ontwikkelde testis. [34]. De localisatie van de gonade kan een aanwijzing geven voor de histologie: Een streak gonade en een ovarium zijn steeds abdominaal aanwezig, ongedifferentieerd gonadaal weefsel en dysgenetische testis kunnen abdominaal, inguinaal of labioscrotaal voorkomen. Een niet-abdominale gonade heeft dus altijd een verhoogd tumorrisico. Streak gonaden hebben, in tegenstelling tot ovaria, geen endocriene functie, door het uitvoeren van bilaterale gonadectomie gaat dus geen functioneel weefsel verloren. Indien er toch androgeen producerend weefsel (testisweefsel) aanwezig zou zijn bij 45,X/46,XY meisjes is dit uiteraard ongewenst en is er een dringende reden voor gonadectomie.

45,X/46,XY MEISJES ZONDER VIRILISATIE

Rekening houdend met het lage maar volgens de literatuur niet afwezige tumorrisico en de zeer kleine kans op de aanwezigheid van ovarieel weefsel gaat de voorkeur uit naar electieve gonadectomie op kinderleeftijd. Indien ouders en kind toch wensen rekening te houden met de kleine kans op aanwezigheid van ovarieel weefsel: Spontaan puberteitsbegin afwachten en gonadectomie als op de leeftijd van 13 - 14 jaar nog geen spontane puberteit begonnen is, én er sprake is van hypergonadotroop hypogonadisme.
Indien er toch spontane puberteit optreedt: Geen gonadectomie bij abdominaal gelegen gonaden tot zolang er ovariële activiteit klinisch en in het bloed aantoonbaar is. Bij elke niet abdominaal gelegen gonade dient zonder twijfel gonadectomie te gebeuren

45,X/46,XY MEISJES MÉT VIRILISATIE

- Advies: bilaterale gonadectomie

Aanvullende diagnostiek ter overweging: a). Bepaling van AMH en Inhibine B om de aanwezigheid van testiculair weefsel op te sporen leert enkel iets bij waarden in de normale

mannelijke range. In die gevallen verwacht je ook belangrijke virilisatie (ambigu of mannelijk genitaal). Lage waarden kunnen passen bij dysgenetisch testis weefsel, streak, of ovarieel weefsel en zijn dus niet of onvoldoende discriminatief.

b). Een pregnyltest = HCG test kan uitsluitsel geven over de aanwezigheid van androgeen producerend weefsel maar houdt theoretisch het gevaar van (milde) virilisatie in bij een sterke respons.

c). Pathologisch onderzoek van gonadale specimen dient te gebeuren in een centrum met ervaring op dit gebied. Momenteel het Josephine Nefkens Instituut, ErasmusMC Rotterdam, het centrum met de meeste ervaring op het gebied van histologisch en immuunhistochemisch onderzoek bij gonadoblastoom. Het uitvoeren van translationeel onderzoek, waarbij de histologische en immuunhistochemische bevindingen worden gekoppeld aan het klinische fenotype verdient sterke aanbeveling om op die manier uitsluitsel te verkrijgen over het al dan niet voorkomen van kiemceltumoren bij 45,X/46,XY meisjes zonder virilisatie[35]. De resultaten van dergelijk onderzoek kunnen in de toekomst het hier voorgestelde beleid nuanceren.

*6. Postnataal fenotype**[36, 37]***

Postnataal: Lengte < P3, lymfoedeem (passagère aan hand- en voetruggen), korte nek met webbing, lage achterste haargrens, hoog/smal palatum, hypertelorisme, epicanthus, ptosis, wijde tepelstand, brede thorax, cubitus valgus, Madelung deformiteit, relatief grote handen en voeten, verhoogde zithoogte/lengte ratio.

Tabel 3. Symptomen en incidentie bij Turner Syndroom

Symptoom	incidentie (%)
Geboortelengte klein, te kleine lengte	95-100
Gonadale insufficiëntie, uitblijvende puberteit	> 90
Infertiliteit	95-98%
IQ : normaal met dysharmonisch profiel (verbaal beter)	
Aangeboren hart-/vaatafwijking, met name linkszijdige afw	50
Gehoorsverlies	> 50
Oorschelp : afwijkende vorm en/of inplanting	20 - 80
Elleboogafwijking(en) zoals cubitus valgus	50
Nierafwijkingen (hoefijzernier, unilaterale nieragenesie)	23-40
Lage achterste haarlijn; korte hals	40
Lymfoedeem van hand- en voetrug bij geboorte	25
Webbing van de nek	25
Te korte metacarpale IV	35
Multipele gepigmenteerde naevi	25
Neuropsychologische problemen	Variabel percentage
Schildklier pathologie (auto-immuun)	25-30
Hypoplastische, bolle, smalle, diepgelegen nagels	10
Diabetes mellitus type II	10
Coeliakie	5
Osteoporose/ dysplastische heupontwikkeling/ kyfose/ scoliose	10-20

7. Groei

Meisjes met Turner syndroom hebben doorgaans een kleine lengte. Gemiddeld is de eindlengte bij meisjes met Turner syndroom 20 cm korter dan de target lengte (= de verwachte lengte op basis van ouderlengte). Een deel van de kleine lengte wordt veroorzaakt door het ontbreken van een SHOX allel (aanwezig op X en Y chromosoom) door de afwezigheid van een (deel van het) X-chromosoom.

Groeihormoonbehandeling.

Hoewel meisjes met het syndroom van Turner niet groeihormoon (GH) deficiënt (GHD) zijn, geeft GH aanvankelijk een versnelling van de groei en uiteindelijk een grotere volwassenlengte. Behandeling met groeihormoon ter bevordering van eindlengte is mogelijk bij een lengtegroei <-2,5 SD vanaf 4 jaar en bij een lengtegroei <-1,5 SD vanaf 6 jaar[36]. De Nederlandse richtlijn voor groeihormoon behandeling schrijft groeihormoon in een dosering van 1.4 mg/m2/dag voor[36], in België wordt naar lichaamsgewicht gedoseerd: 0,05 mg/kg/dag. De lengtewinst op eindlengte die met groeihormoon behandeling wordt gehaald is 5-10 cm en is o.a. afhankelijk van de leeftijd waarop groeihormoon en oestradiol behandeling werden gestart[37-39]. Bij meisjes met een zeer kleine lengte of bij meisjes waarbij de diagnose laat is gesteld en er dus relatief laat met de GH behandeling wordt gestart kan een GH dosis van 2.0 mg/m2/dag overwogen worden[38]. Ook de toevoeging van oxandrolone (dosis 0.03 mg/kg) aan GH behandeling leidt gemiddeld tot 2 cm extra lengtewinst[39]. Omdat oxandrolone wel milde viriliserende effecten heeft met enige vertraging van de borstontwikkeling is op dit moment de plaats van oxandrolone in de behandeling van meisjes met het syndroom van Turner nog onduidelijk.

Bijwerkingen van groeihormoonbehandeling.

Tijdens GH behandeling worden weinig bijwerkingen gezien. De kans op benigne verhoogde hersendruk, epifysiolyse, pancreatitis, en scoliose zijn licht verhoogd bij meisjes met het syndroom van Turner die met GH worden behandeld[40]. GH behandeling heeft geen negatieve effecten op de dikte van de hart spier of de contractiliteit van het hart, geen negatief effect op

de aorta diameter and distensibiliteit, geen verhoging van de bloeddruk, glucose waarden, bloed lipiden en ook geen negatief effect op de botdichtheid. Ter voorkoming van bijwerkingen wordt gestreefd naar een IGF-1 concentratie binnen de normale range. Het is echter nog onduidelijk of tijdelijke verhoging van insuline en IGF-I waarden tijdens de behandeling effecten zullen hebben op de zeer lange termijn.

8. Puberteit , ovariële functie en behandeling bij kinderen

Tabel 4a. Oestrogeen substitutie therapie bij kinderen

Leeftijd	Beleid	Dosis
10-11 jaar	**Monitoring Tanner stadia en FSH**	
11-12 jaar	**Indien geen spontane puberteit start oestrogeen substitutie**	**17β-oestradiol (E2)** Oraal: 5 µg/kg/dag Transdermaal 6,25 µg/dag **ethynyl-oestradiol (EE)** Oraal: 0,05 µg/kg/dag
12,5-15 jaar	**Verhoog geleidelijk oestrogeen dosis over ± 2 jaar tot volwassen dosis**	**Volwassen dosis =** **E2** oraal 1-2 mg /dag Transdermaal E2 2x 50 µg/week **EE** oraal: 20 µg/ dag
14-16 jaar	**Voeg cyclisch progesteron toe (2 jaar na start oestrogeen Rx) of eerder bij doorbraak bloedingen**	**Oraal progesteron** Gedurende 10-14 dagen van de 1-maand-cyclus Of: dag 100-120 van 3-maand-cyclus

Bij Turner syndroom is er normale anatomie van de externe genitalia, uterus en tubae. Meer dan 90% van de Turner vrouwen hebben gonadale insufficiëntie. Een klein deel van de meisjes ontwikkelt spontane puberteit. In recente ontwikkeling is de leeftijd waarop met hormoon substitutie behandeling wordt gestart veel bediscussieerd. Vanwege de positieve effecten op welbevinden en cognitie en vanwege het ontbreken van evidence voor negatieve effecten op eindlengte wordt jonger gestart dan in het verleden[41]. Oestrogeen behandeling kan nu met

diverse preparaten in verschillende regimes, waarvan toekomstige studies verschillen in de effecten op de gezondheid en veiligheid zullen moeten bestuderen.

Puberteitsinductie start op de leeftijd van ongeveer 11-12 jaar. Deze startleeftijd kan op basis van individuele factoren eerder of later zijn. Voor de startleeftijd wordt balans gezocht tussen optimaal moment voor psychologie, voor botopbouw en voor lengtegroei. Voor het starten van puberteitsinductie worden LH en FSH bepaald ter uitsluiting van late rijping. Bij de start wordt begonnen met een lage dosis oestrogenen, die over een periode van 2-4 jaar wordt opgehoogd naar volwassen dosering. (zie tabel 4).

Voor oestrogeen substitutie zijn verschillende preparaten beschikbaar. Doorgaans wordt de orale vorm van 17ß oestradiol gebruikt. Dit preparaat is gelijk aan het natuurlijk voorkomend oestradiol en heeft de gunstige effecten van oestrogenen. Daarbij is het veilig in gebruik en geeft het geen bijwerkingen op metabole parameters of stollingsfactoren, terwijl high-density lipoproteine (HDL) spiegels en botdichtheid toenemen[42]. Het voordeel van het transdermale preparaat is dat het geen first-pass effect in de lever heeft, waardoor minder inductie van lever eiwitten plaatsvindt. Dit preparaat echter (nog) niet in lage dosis (voor inductieperiode) in Nederland of België beschikbaar. Er zijn transdermale patches in geregistreerd in Nederland in sterktes 50 mcg/etmaal, 75 mcg/etmaal en 100 mcg/etmaal. In het buitenland zijn transdermale patches van 25 mcg/etmaal verkrijgbaar (Evorel ®). Deze zijn op artsenverklaring te bestellen.

Orale toediening van 17ß-oestradiol

- Medicijn : Tabletten van 0.5 mg 17 ß -oestradiol (bijv. deelbare tabletten van Cetura ®**,** ACE Pharmaceuticals)
- Doseringsschema: jaar 1 5 µg/kg/dag
  jaar 2 7.5 µg/kg/dag
  jaar 3 10 µg/kg/dag
  jaar 4 15 µg/kg/dag
  volwassen dosis 1 - 2 mg/dag

Transdermale oestrogeen toediening[43]

- Medicijn**:** Systen ® (17ß-oestradiol pleister) Janssen en Cilag

Inductie puberteit i.p. met Pleister met gereguleerde afgifte '50 microgram patch oppervlakte van 16 cm²': deze in 2 helften knippen: je hebt dan een 8 cm^2 "25 ug pleister" dat in 24 uur 25 ug afgeeft.

- Doseringschema:

0 - 12 maanden startdosis aanbrengen vóór slapen volgende ochtend verwijderen

< 40 kg: 1/8 van "25 ug pleister" (= 3.1 ug)

40-55 kg: 1/6 van "25 ug pleister" (= 4.2 ug)

>55 kg: 1/4 van "25 ug pleister" (= 6.2 ug)

12 – 18 maanden: aanbrengen vóór slapen, volgende ochtend verwijderen

indien 1e jaar gestart met 1/8 dan overgaan op 1/6 van "25 ug pleister" (=4.2 ug)

indien 1e jaar gestart met 1/6 dan overgaan op 1/4 van "25 ug pleister" (=6.2 ug)

indien 1e jaar gestart met 1/4dan overgaan op 1/2 van "25 ug pleister" (=12.5 ug)

18 – 30 maanden:

indien 12-18 mnd 1/6, dan overgaan op 1/4 van "25 ug pleister" (= 6.2 ug)

indien 12-18 mnd 1/4 dan overgaan op 1/2 van "25 ug pleister" (= 12.5 ug)

indien 12-18 mnd 1/2 dan overgaan op 3/4 van "25 ug pleister" (= 18.8 ug)

N.B. vóór slapen "de juiste dosis in 2 gelijke delen knippen" en beide delen aanbrengen volgende ochtend 1 deel verwijderen en 1 deel pas vóór slapen verwijderen.

30 - 36 maanden: vóór slapen de hele "25 ug pleister" in 2 gelijke delen knippen en beide delen aanbrengen volgende ochtend 1 deel verwijderen en 1 deel pas vóór slapen verwijderen

36 mnd – verder:

2 x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen: hele 50 ug Systen patch

of 1x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen: hele 75-100 ug Systen patch

- Toedieningswijze: De pleister op een onbeschadigd deel van de huid plakken op een plaats die niet al te beweeglijk is (voorkeur: zijkant boven bil, anders buik, rug; niet op een borst!). Een nieuwe pleister moet op een ander huiddeel worden aangebracht.

- Twee jaar na het starten van de oestrogeenbehandeling progestageen de eerste 14 dagen van de maand toevoegen.

Orale toediening van ethinyl oestradiol

- Medicatie: **Ethinyl oestradiol capsules**
- Doseringsschema: jaar 1 0.05 µg EE/kg/dag
  jaar 2 0.075 µg EE/kg/dag
  jaar 3 0.10 µg EE/kg/dag
  jaar 4 0.15 µg EE/kg/dag
  volwassen dosis 20 µg EE/dag

BEHANDELING MET PROGESTATIVA

Medicatie alternatieven: start 2 jaar na het starten van de oestrogeenbehandeling (of eerder als er 'spotting' optreedt). Progestativa worden gedurende 10-14 dagen per maand gegeven, vooral als onttrekkingsbloedingen gewenst zijn.

- Dydrogesteron (Duphaston®) 10 mg/dag (= 1 tablet) toevoegen. De voorkeur gaat uit naar Duphaston, omdat dit het meeste overeenkomst met natuurlijk progesteron. Duphaston kan als bijwerking een opgeblazen gevoel geven.
- Norethisteron (Primolut®) 5 mg 2-3 dd .
  Uit dierproeven is gebleken dat norethisteron ook geringe androgene restwerking bezit. Het is derhalve niet volledig uit te sluiten dat er bij vrouwen die gevoelig zijn voor androgene impulsen, (lichte) virilisatieverschijnselen op zullen treden
- Progesteron (Utrogestan® , gemicroniseerd, identiek aan progesteron)
  De progesteron (Utrogestan®)dosering is in het algemeen 200 mg per dag 's avonds voor het slapen gaan, zo nodig aangevuld met 100 mg 's morgens.

.

Tabel 4b. Oestrogeen substitutie therapie bij volwassenen

	Stofnaam	Dosis
Hormonale substitutie: Primaire keuze in geval van POF- full blown phenotype	Estradiol/Dydrogesteron (oraal)	Tablet, omhuld '1/10 mg'; Bevat strip met 14 tabletten (wit) met estradiol (gemicroniseerd) 1 mg en 14 tabletten (grijs) met estradiol (gemicroniseerd) 1 mg, dydrogesteron 10 mg. Of tablet 2/10 mg'; Strip met tablet (steenrood) estradiol 2 mg.
Anticonceptie: Mozaiek Turner (zonder kinderwens/zonder POF)	Ethinylestradiol/levonorgestrel	Sub-50 pil. Strip met 21 tabletten bevattende ethinylestradiol 30 microg, levonorgestrel 150 microg per tablet

- Bij IOF en POF (FSH > 40 IU/L en een amenorrhoe) kan, ivm lage kans op zwangerschap (< 1 %), in overleg met patiënte hormoon substitutie therapie (HST) voorgeschreven worden. Orale anticonceptie heeft namelijk als nadeel dat er in de stopweek geen oestrogeen vervanging is.
- Bij hormonale substitutie therapie, kan in verband met het gebruikersgemak worden gekozen voor een preparaat waarbij het oestrogeen continu en het progestageen ten minste gedurende 10 dagen (op een cyclus van 28 dagen) wordt gegeven. Er is geen therapievrije week.
- Bij vrouwen met mozaïek Turner die een spontane puberteit hebben doorgemaakt en een eigen cyclus hebben (is zeldzaam) wordt orale anticonceptiva gebruikt als er geen kinderwens is. Indien in de stopweek overgangsklachten ontstaan zoals flushes en nachtzweten vindt evaluatie plaats van ovariële reservefunctie en wordt een switch naar continu preparaat overwogen.

- Bij anticonceptie wordt het oestrogeen cyclisch toegediend wat bij een cyclus van 28 dagen neerkomt op 21-24 dagen 1 actieve tablet met oestrogeen en 7-4 dagen geen werkzame stof (de stopweek). In deze stopweek treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op die meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet met werkzame stof begint.
- Onderzoeken naar risico's en bijwerkingen van hormonale anticonceptiva en hormonale substitutie therapie bij vrouwen met Turner syndroom ontbreken. Alle onderstaande adviezen zijn gebaseerd op onderzoeken in de normale bevolking. Bij een 45 XO – Turner patiënte zonder spontane puberteitsontwikkeling en menarche is de kans op zwangerschap uitermate klein, zo niet nihil. Derhalve bestaat na puberteitsinductie geen indicatie voor orale anticonceptie en wordt geadviseerd hormonale substitutie therapie voor te schrijven. Deze preparaten hebben een gunstiger risico- en bijwerkingsprofiel in vergelijking met orale anticonceptiva . Thans wordt een oestrogeenvrije (stop-) week voorkomen.

Orale anticonceptie (OAC)

Combinatiepillen met 30 microg ethinylestradiol geven meer cycluscontrole dan combinatiepillen met 20 microg ethinylestradiol, die een hoger risico geven op irregulaire bloedingen en metrorrhagie[44]. De nieuwe pil met estradiolvaleraat/dienogest heeft in vergelijking met een 20 microg ethinylestradiol/ levonorgestrel pil geen klinisch relevante voordelen ten aanzien van cycluscontrole[45].

Om een oestrogeenvrije week te vermijden kan ervoor worden gekozen om orale anticonceptie continu voor te schrijven. Een stopweek van 2-3x per jaar is aan te bevelen indien onregelmatig bloedverlies (doorbraakbloeding) ongewenst is.

Het risico op veneuze trombo-embolieën door orale anticonceptie bij jonge vrouwen is klein en verschilt per preparaat (absoluut risico door pil: 3,6 per 10.000 vrouwen per jaar). Het risico op veneuze trombose is onderverdeeld per type progestageen. Een preparaat met levonorgestrel en norethisteron (2e generatie-pil) geeft relatief de laagste kans op trombose

(OR 3,6 respectievelijk 3,9). Orale anticonceptie met andere progestagenen geeft een hoger risico op trombose: gestodeen (OR 5,6), lynestrenol (OR 5,6), norgestimaat (OR 5,9), drospirenon (OR 6,3), cyproteronacetaat (OR 6,8) en desogestrel (OR 7,3).[46] De 2e generatie orale anticonceptiva (levonorgestrel of norethisteron) met 30 microg ethinylestradiol geeft een lager risisco op veneuze trombose dan een pil met 20 microg ethinylestradiol en een 3e generatie gestageen (desogestrel, gestodeen, metabolieten)[47].

Hormonale substitutie therapie (HST)

Bij het voorschrijven van hormonale substitutie kan onderscheid worden gemaakt tussen bifasische (oestrogeen continu en progestageen gedurende 14 dagen per cyclus) en continu vormen (zowel oestrogeen als progestageen continu). Door continu gebruik van progestageen worden maandelijkse onttrekkingsbloedingen voorkomen. Echter is de kans op onregelmatig bloedverlies, met name gedurende het eerste jaar van gebruik circa 2x groter dan bij bifasische preparaten (12–22 vs. 8%)[48].

Hoe dichter het progestageen zich qua structuurformule bij het zuivere progesteron bevindt (C21-steroïden = dydrogesteron, medroxyprogesteron), hoe minder ongunstige beïnvloeding wordt gezien in glucose- en lipidenstofwisseling. Testosteronderivaten (C19-steroïden = lynestrenol, norethisteron) bezitten een wat hoger androgeen-anabool effect in vergelijking met het zuivere progesteron (Farmakotherapeutisch Kompas, CVZ 2011).

Behandeling van vrouwen met prematuur ovarieel falen met oestrogeen substitutietherapie laat geen verhoogd risico op borstkanker ten opzichte van spontaan menstruerende vrouwen[49]. Derhalve wordt geadviseerd om hormonale substitutie tot de gemiddelde menopauzeleeftijd van 50 jaar voor te schrijven. Het risico op veneuze trombo-embolieën is verhoogd bij het gebruik van hormonale substitutie, maar in absolute getallen zeer laag. De incidentie stijgt met gebruik van 1 naar 3 per 10.000 vrouwen per jaar[50]

10. Fertiliteit en Zwangerschap

Bij 2-6% van de vrouwen met Turner syndroom is spontane zwangerschap mogelijk[51]. Hier betreft het voornamelijk vrouwen met 45,X/46,XX mozaïek chromosomenpatroon met een normale cellijn[52]. De kans op een kind met een structurele chromosoomafwijking is verhoogd indien de zwangere een structurele chromosoomafwijking heeft. Of kinderen van moeders van een 45,X chromosoompatroon (evt in mozaïek) een verhoogd risico hebben op een numerieke chromosoomafwijking is (nog) niet statistisch onderbouwd. Er zijn enkele case reports van trisomie 21 (bij jonge zwangere met maternaal chromosomenpatroon 45,X). Bij zwangere vrouwen met Turner syndroom is er een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek.

Fertiliteitbehandeling

Bij kinderwens kan de patiënt worden voorgelicht over diverse mogelijkheden zoals adoptie, pleegzorg of eiceldonatie. Patiënten (zonder eigen eicelproductie) hebben een medische indicatie voor eiceldonatie. De kans op een miskraam bij eiceldonatie is ongeveer de helft zo groot als bij spontane zwangerschap[51, 53-55]. Oöcytpreservatie van een chromosomaal normale moeder of zus behoort tot de therapeutische opties. Voor reproductief gebruik van gevitrificeerde eicellen geldt de bestaande, binnen de beroepsgroep aanvaarde leeftijdsgrens van 45 jaar. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar het NVOG standpunt[56]. Oöcytpreservatie van een aangedane zuigeling/ kind met Turner syndroom is vooralsnog experimenteel.

Zwangerschap en complicaties

Tijdens een zwangerschap is het risico op (pre)eclampsie fors verhoogd; retrospectieve follow-up studies rapporteren frequenties variërend van 38-62%. De behandeling van hypertensie is zeker in deze periode van groot belang[*33,34][52-55].* Samenhangend met hypertensieve aandoeningen van de zwangerschap is er een vergrote kans op vroeggeboorte (40 en 50%) en foetale groeivertraging (28% en 56%)[54, 55]. Voor vrouwen met het syndroom van Turner bestaat er een hoge kans (90-100%) om te bevallen middels een sectio caesarea meestal op basis van foetopelviene disproportie[47-50]. Tijdens een zwangerschap is het risico op aortadissectie en dus op maternale sterfte toegenomen vooral door de hormonale invloed op de

vaatwand [57-60]. Retrospectieve studies noemen een risico van 2% op aortadissectie tijdens de zwangerschap; het risico op overlijden tijdens de zwangerschap is dan 100 keer verhoogd[52, 55]. Bicuspide aortaklep, coarctatio aortae en hypertensie zijn klassieke risicofactoren. De zwangerschap zelf lijkt een additionele risicofactor[55]. Cardiovasculaire diagnostiek dient te gebeuren vóór de zwangerschap inclusief afbeelding van de gehele aorta door middel van MRI of CT-scan[50-54]. Zwangerschappen bij patiënten met het Turner Syndroom zijn geassocieerd met maternale morbiditeit; het risico op maternale morbiditeit is in te schatten door gebruik te maken van WHO risicoclassificatie (WHO classificatie II-III*) [59]*.

Preconceptiecounseling van de patiënt samen met haar partner in multi-disciplinair verband (perinatoloog en cardioloog) is dus van groot belang om bovenstaande risico's op zwangerschapscomplicaties tijdig te bespreke*n.*
Specifieke aandachtspunten in tijdens de zwangerschap zijn adequate behandeling van hypertensie, follow-up van aortadiameter, partusmodus afhankelijk van aortadiameter.
Om zwangerschapscomplicaties gerelateerd aan meerlingen te verminderen wordt Single Embryo Transfer (SET) geadviseerd in geval van oöcytdonatie.

11. Hart- en vaat- ziekten

Een cardiovasculaire afwijking komt voor bij ongeveer 50% van de Turner vrouwen en dit vormt de belangrijkste oorzaak van mortaliteit in deze populatie. De grootste bedreiging vormt een aortadissectie of –scheur[61]. Hart- en vaatziekten monitoring met echocardiografie, MRI en ECG wordt steeds vaker gebruikt ter voorkoming van potentieel levensbedreigende complicaties[11].

AANGEBOREN HARTAFWIJKINGEN

Veel voorkomende hartafwijkingen bij patiënten met het Turner syndroom zijn een bicuspide aorta klep (14-34%), coarctatie van de aorta (7-14%), partieel abnormale longveneuze retour (±13%). Ook komen andere afwijkingen aan de aorta frequent voor: ongeveer 50% heeft een geëlongeerde aortaboog of een knik van de distale boog, 8% een abnormale oorsprong van de arteria subclavia en verder komt aortadilatatie voor bij 8-18%. De aorta dilatatie neemt toe met

de leeftijd maar kan al zichtbaar zijn vanaf 10 jarige leeftijd. Tenslotte heeft 1-2% van de Turner patiënten een septumdefect (ASD of VSD) of mitraalklepprolaps[62].

- Bij diagnose: een consult (kinder)cardioloog bij diagnose is er op gericht deze aandoeningen op te sporen of uit te sluiten. Hierbij moet opgemerkt worden dat een normaal echocardiogram na de geboorte een bicuspide aortaklep niet met zekerheid kan uitsluiten.
- Meisjes waarbij een aangeboren hartafwijkingen wordt geconstateerd dienen verwezen te worden naar een polikliniek voor aangeboren hartafwijkingen en is follow-up en behandeling volgens de richtlijnen geïndiceerd[63].
- Als er geen aangeboren afwijkingen van het hart worden gevonden zal vanaf de leeftijd van $\pm$ 10 jaar 1 x per 5 jaar cardiologische evaluatie inclusief echo onderzoek plaatsvinden.

AORTA DILATATIE / DISSECTIE *[64-67]*

Aorta dissectie is zeldzaam maar levensbedreigend. De incidentie bij volwassen patiënten is 1-2% en is daarmee veel hoger dan in de algemene bevolking. Meer dan de helft van de dissecties treedt op in de aorta ascendens[67]. Risicofactoren voor aortadissectie zijn de aanwezigheid van een bicuspide aortaklep, een coarctatio aortae, hypertensie en karyotype 45X[68]. Ook de geëlongeerde aortaboog en de 'pseudocoarctatie' worden geassocieerd met een toegenomen kans op aortadissectie [49, 48]. Patiënten met een bicuspide aortaklep tonen meer dilatatie van de aorta ascendens dan patiënten met een tricuspide klep. De dilatatie van de aorta is het meest uitgesproken in de aorta ascendens en minder op het niveau van de aorta sinus. De dilatatie lijkt geen snelle progressie te tonen[47-49]. Het is niet geheel duidelijk of Turner vrouwen zonder bicuspide aortaklep en met een volledig normale aorta en normale aortadiameters ook een verhoogde kans hebben op een aorta dissectie en of er sprake is van een aortopathy zoals bijvoorbeeld bij het syndroom van Marfan. Tijdens een zwangerschap is het risico op dissectie fors toegenomen, vooral door de hormonale invloed op de vaatwand. Dissectie komt vaker voor bij aortadilatatie, maar kan ook voorkomen bij een normale aortadiameter. Vrouwen met het 45X0 karyotype hebben vaker vasculaire afwijkingen en de meeste gevallen van aortadissectie komen ook bij deze vrouwen voor. De gemiddelde leeftijd bij aortadissectie is 35 jaar (4-64) en

56% van de aortadissecties treedt op in de leeftijdsgroep van 20-40jr[69]. Omdat Turner patiënten vaak klein zijn moet de aortadiameter bepaald worden in relatie tot het lichaamsoppervlak. Bij een aorta size index van > 2,0 cm/m2 (95e percentiel voor BSA gerelateerde aortadiameter bij leeftijd gematchte controle vrouwen) spreken we van dilatatie en patiënten met een aorta size index > 2,5 cm/m2 hebben hoog risico op aorta dissectie[48].
Tijdens een zwangerschap is het risico op dissectie fors toegenomen, vooral door de hormonale invloed op de vaatwand.
De echocardiografische beeldvorming bij Turnerpatiënten is vaak moeizaam en de aorta is moeilijk te beoordelen, waardoor MRI steeds vaker gebruikt wordt in de monitoring[50]. Voor het vervolgen van de aortadiameters kan een MRI zonder contrast worden verricht.

- **Controle van aorta diameters[67]:**

Bij meisjes zonder aangeboren hartafwijking en/of hypertensie wordt vanaf de leeftijd van ongeveer 10 jaar de diameter van de aorta bepaald om aortadilatatie op tijd aan te tonen en eventueel te behandelen en/of frequenter te vervolgen.
Hoewel er geen harde evidence is, lijkt het gebruik van de grenzen die aangehouden worden bij het syndroom van Marfan bij de relatief korte meisjes en vrouwen met het syndroom van Turner niet juist te zijn en wordt een (arbitraire) grens op basis van lichaamsoppervlak geadviseerd[46,48,49]:

Aorta size index < 2,0 cm/m2:	1x per 5 jaar controle echo /MRI, gedurende het hele leven
Aorta size index > 2,0 cm/m2:	frequenter controle (bijvoorbeeld 1 per 1-2 jaar).
Aorta size index > 2,5 cm/m2:	hoog risico op aorta dissectie

Naar analogie van andere erfelijke aorta syndromen lijkt het zinvol patiënten met aortadilatatie (> 2cm/m2) te behandelen met beta blokkers en mogelijk ook angiotensine receptor blokkers waarbij gestreefd wordt naar een zo laag mogelijke bloeddruk. Waarschijnlijk is preventieve aortachirurgie bij een verhoogde kans op aortadissectie ook zinvol hoewel hier geen gegevens over bestaan. Behalve de aorta diameter kan een snelle progressie van de aortadiameter met meer dan 0,5 cm/jr een indicatie vormen voor electieve aorta chirurgie (47).

Het advies is om analoog aan de controle bij andere patiënten met aorta aandoeningen gedurende de zwangerschap en tot 3 maanden na de bevalling de aortadiameters te monitoren 1x per 4-8 weken[70]. De bevalling moet plaats vinden in een centrum waar cardiothoracale chirurgie voorhanden is.

ECG. Patienten met het syndroom van Turner blijken vaak een sinustachycardie te hebben en aspecifieke repolarisatie stoornissen. Ook is de berekende QTc vaak verlengd. Vooralsnog is het niet bekend of dit klinisch relevant is[2]

CARDIOVASCULAIR RISICO*[4]*

Het syndroom van Turner gaat gepaard met een 3-voudig verhoogde leeftijds-afhankelijk cardiovasculaire mortaliteit[71]. De oversterfte wordt behalve door complicaties van structurele afwijkingen van hart en aorta verklaard door een minstens tweemaal verhoogde kans op ischemisch hartlijden en CVA. Behandeling van cardiovasculaire risicofactoren als hypertensie, dyslipidemie, overgewicht en diabetes mellitus is dan ook van groot belang.

Hypertensie

Hypertensie komt voor bij 7-17% van de meisjes met Turner en bij 50% van de jong volwassen patiënten [2, 72, 73]. Samenhang met nierproblemen of coarcatie van de aorta is gemeld bij 20%, maar meestal is de hypertensie primair[72]. Hypertensie geeft in geval van aortadilatatie en andere structurele cardiovasculaire afwijkingen een verhoogde kans op dissectie. In dit geval zijn de volgende streefwaarden bij volwassenen voor de systolische bloeddruk geopperd: bij tricuspide aortaklep <140 mmHg, bij bicuspide aortaklep <120 mmHg [74]. Bij structurele afwijkingen van de aorta gaat ter verlaging van de polsdruk de voorkeur uit naar een β-blocker, bijvoorbeeld atenolol. De bloeddruk dient 1x/1-2 jaar te worden gecontroleerd. Bij verdenking op 'witte jas' hypertensie wordt een 24u ambulante bloeddrukmeting of thuis zelfmeting verricht. De bloeddruk lijkt eerder gunstig dan ongunstig te worden beïnvloed door oestrogeensubstitutie[75].

Voor de behandeling van hypertensie wordt bij gebrek aan interventiestudies in het kader van het syndroom van Turner verwezen naar de CBO richtlijn "Cardiovasculair Risicomanagement" (www.cbo.nl). Naar de mening van de werkgroep is het gerechtvaardigd om bij de schatting van

het cardiovasculaire risico op basis van de CBO richtlijn de diagnose Turner toe te voegen aan de lijst van 'additionele risicofactoren'.

Hypertensie bij kinderen

Diagnostiek

De eerste stap is om hypertensie vast te stellen. Hiervoor dient te bloeddruk gemeten op de poli (3x met adequate band) vergeleken te worden met de p95 voor lengte naar leeftijd, zie hiervoor de tabel in de bijlage. [76]

Als er sprake is van een hypertensie bij een dergelijk polibezoek dan middels een 24 uurs bloeddruk meting deze bevestigen. Grenswaarden voor deze ambulatoire bloeddruk meting is terug te vinden in de tabel in de bijlage[77]

Indien hypertensie vastgesteld is dan diagnostiek afnemen. Deze diagnostiek kijkt selectief naar oorzaken voor hypertensie bij Turner syndroom:

a. Urinesediment, eiwit, kreat , eiwit-kreat ratio, natrium
b. Serum ureum, kreat, natrium, kalium en electrolieten
c. Echo nieren inclusief duplex niervaten. (uitsluiten urologische oorzaken en screening voor vasculaire oorzaken.
d. Consult cardio.
e. Bij specifieke symptomatologie gericht uit te breiden.
f. Bij hypokaliemie of indien verdenking op vasculaire oorzaak van hypertensie: renine en aldosteron.
g. Kindernefroloog in consult bij afwijkende bevindingen in de aanvullende diagnostiek.

Behandeling

Het doel van de behandeling is om de bloeddruk te verlagen tot een nivo rond de p50 –p75 voor lengte naar leeftijd. Algemene adviezen: Bewust met zout omgaan in dieet, dat wil zeggen, geen zout toevoegen aan de maaltijden, matig met zoute producten zoals chips, niet koken met pakjes/potjes. Voor medicamenteuze behandeling is het advies om met middel van eerste keus hydrochloorthiazide, te starten in dosering 12,5 mg en eventueel op te hogen naar 25 mg. Na

starten en op ophogen van hydrochloorthiazide wordt na 1 maand serum kalium en natrium gecontroleerd. De kindernefroloog wordt in consult gevraagd indien de hypertensie niet voldoende reageert op de 1e keus therapie. Indien de hypertensie adequaat behandeld wordt dan kunnen de controles elke 3-6 maanden plaatsvinden.

12. Oor en gehoor

KNO afwijkingen die bij het Turner syndroom veel voorkomen betreffen de oren en het gehoor.

Tabel 5. Oor- en gehoorafwijkingen bij het Turner syndroom[78].

Symptoom	incidentie (%)
Uitwendig oor: Lage inplant Naar achter geroteerde oorschelp Uitstaande oorschelp Driehoekig gevormde oorschelp Nauwe gehoorgang Ontbrekende vork antehelix	20-80%
Middenoor: Recidiverende otitis media Otitis media met effusie Tympanosclerose Trommelvliesperforatie Retractiepocket Incudostapedopexie Atelectase Cholesteatoom	50-90%
Perceptief gehoorverlies: hoge tonenverlies gehoorverlies in middenfrequenties	>50%

Afwijkingen aan de oorschelp komen vaker voor bij Turner syndroom dan in de algemene bevolking. Dit heeft meer cosmetische dan functionele gevolgen (zie paragraaf operatieve correcties van het uiterlijk).

Recidiverende otitis media en otitis media met effusie komen vooral in de vroege jeugd frequent voor en zijn vrij goed te behandelen. Behandeling ervan is niet alleen nodig vanwege het conductieve gehoorverlies, met kans op een achterstand in de ontwikkeling van spraak en taal[78-81], maar ook om ernstiger pathologie zoals atelectase en cholesteatoom te voorkomen.

Perceptief gehoorverlies komt in twee vormen voor: een verlies bij 1.5 tot 2 kHz, die al bij jonge kinderen kan worden gevonden, en meer bij volwassenen, een progressief hoge tonen verlies, dat lijkt op een vroege, ernstige vorm van presbyacusis[80, 82-85]. De internationale consensus beveelt aan om na het stellen van de diagnose bij alle patiënten, zowel kinderen als volwassenen[86], audiometrie te verrichten, bij jonge kinderen otoacoustische emissies en eventueel BERA of vrije veld audiometrie, bij oudere kinderen en volwassenen toonaudiometrie. KNO-onderzoek, tenminste bestaande uit otoscopie, en tympanometrie, zou jaarlijks moeten gebeuren bij kinderen tot 7 à 8 jaar oud, en als er afwijkingen zijn, ook daarna. Recidiverende otitis media of otitis media met effusie en eventuele conductieve gehoorverliezen, moeten intensief worden gevolgd en zonodig behandeld met middenoorbeluchting en/of adenotomie of onderhouds antibiotica, om spraakachterstand of complicaties van otitis media te voorkomen. Bij oudere kinderen en volwassenen zonder middenoorpathologie is audiometrie om de 2 à 3 jaar geïndiceerd. Perceptieve verliezen, die vooral bij volwassenen, maar soms ook al bij kinderen kunnen voorkomen, moeten tijdig met hoortoestellen worden behandeld.

13. Diabetes Mellitus en Obesitas

Diabetes mellitus type 1 en 2 komen respectievelijk 11 en 3-4 keer vaker voor bij het syndroom van Turner dan in de normale populatie[87]. De prevalentie van diabetes mellitus type 2 in een Amerikaans cohort van Turner vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 32 jaar en een BMI van 29 kg/m2 was 25% [88]. Nog eens 25% had een gestoorde glucosetolerantie. Vanuit Europese centra, wordt een veel lagere prevalentie van 3% gemeld[73, 89]. Dit hangt waarschijnlijk samen met een lagere BMI.

Centraal in de pathofysiologie van diabetes mellitus bij Turner staat een intrinsieke stoornis in de insuline secretie respons op glucose[75]. Voorts speelt insulineresistentie een belangrijke rol,

maar dit lijkt voornamelijk te worden bepaald door het overgewicht. Een- tot tweejaarlijkse controle van glucose (bij voorkeur nuchter) en HbA1c gehalte wordt aanbevolen.
Door de combinatie van verhoogd risico op obesitas, insulineresistentie, diabetes mellitus, dyslipidemie en hypertensie zijn vrouwen met Turner syndroom gevoelig voor ontwikkelen van het metabool syndroom[4]. Daarom is bevorderen van een gezonde leefstijl en preventie of vroege behandeling van obesitas voor deze patiënten van belang.

14. Lipiden[4]

Totaal en LDL cholesterol en triglyceriden zijn gemiddeld hoger bij meisjes en vrouwen met Turner[2, 72]. Dit effect is onafhankelijk van BMI. De prevalentie van dyslipidemie bij vrouwen met Turner >30 jaar is 40-50%. De stoornis in het lipidenmetabolisme wordt toegeschreven aan de X-deletie zelf en aan prematuur ovarieel falen. Er zijn geen lange termijn studies over het effect van oestrogeensubstitutie op lipiden in dit kader. Een- tot tweejaarlijkse screening in de vorm van een (nuchter) lipidenspectrum is aangewezen.

15. Botten[90]

Orthopedische afwijkingen.

Wervelkolom

Bij Turner syndroom is het risico verhoogd op scoliose / kyphosis, vooral tijdens snelle groei zoals bij de puberteit. Lichamelijk onderzoek, gericht op scoliose vindt plaats bij diagnose en tijdens de puberteit jaarlijks. Verwijzing naar een kinderorthopedisch chirurg is geïndiceerd bij een positieve buktest volgens Adams, verdenking op een lumbale deviatie/torsie/verstreken lordose of versterkte thoracale kyfose.
De prevalentie van scoliose bij Turner syndroom varieert. In een cross-sectionele studie met 49 Turner patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10.3 jaar (spreiding 1 tot 17 jaar, SD 4.65), werd een prevalentie van een milde vorm van scoliose (hoek van Cobb ≤ 20º, gibbus < 5 mm) van 59% gevonden[91]. De prevalentie nam toe met het stijgen van de leeftijd. Van de 29

patiënten (59%) met scoliose waren 8 patiënten (28%) jonger dan 10 jaar, 9 patiënten (31%) in de leeftijd van 10 tot 14 jaar en 12 patiënten (41%) ouder dan 13 jaar. Lengte bleek als enige onafhankelijk gerelateerd aan het voorkomen van scoliose. Het gebruik van groeihormoon kwam vaker voor bij de Turner patiënten met scoliose dan zonder scoliose (69% versus 35%). Dit verschil was echter niet significant. Van de 20 patiënten (41%) die bij de baseline meting géén scoliose hadden bleken er 9 (45%) bij 4 jaars follow-up wel een milde scoliose te hebben. Van de 29 patiënten hielden er 26 een milde scoliose en bij de overige 3 patiënten kon een scoliose klinisch niet meer geobserveerd worden. De prevalentie van 59% scoliose bij Turner syndroom in deze studie was hoger dan in andere studies[92-94]. Kim et al. vonden een prevalentie van 11.6% (95% CI 6.0-17.3%) in 43 Turner patiënten[95]. Van de 5 patiënten met scoliose uit zijn eigen groep van 43 patiënten hadden allen een thoracaal rechts convexe of S-vormige scoliose met allen een hoek van Cobb > 34º (spreiding 34-68º). Elder et al vonden een prevalentie van 20% scoliose (5 van de 25 patiënten, gemiddelde leeftijd van 12.0 ± 3.6 jaar) waarbij scoliose gedefinieerd was als een curvatuur > 10ºin het coronale vlak[93]. Tevens vonden zij een prevalentie van kyfose van 40%. Saenger noemt een incicentie van 10% scoliose meest voorkomend op adolescentenleeftijd[92].

De prevalentie van scoliose in de algemene bevolking bij op school gescreende kinderen is 1.7% voor jongens en meisjes samen (513/29.195) en 2.4% voor meisjes alleen (348/14.689)[96]

Bovenste extremiteit

Cubitus valgus is een bekende entiteit bij het syndroom van Turner. Alleen indien er klachten optreden van funtionele aard of van nervus ulnaris prikkeling is een verwijzing naar de kinderorthopedisch chirurg geïndiceerd.

Turner patiënten hebben een significant grotere kans op een distale radius fractuur ten opzichte van hun leeftijdsgenoten. De jaarlijkse incidentie in de Turner groep is 9.1/1000 t.o.v. 3.5/1000 gezonde meisjes ($p<0.003$). Het is niet duidelijk of dit gerelateerd is aan de lagere botdichtheid van de distale radius[95]. De Madelung deformiteit wordt veroorzaakt door een groeistoornis van de distale radius. Het anteromediale deel van de groeischijf fuseert vroegtijdig waardoor er een abnormale tilting van de distale radius epifyse plaatsvindt[97]. De Madelung deformiteit

wordt sterk met het fenotype van Turner syndroom in verband gebracht, maar is in de praktijk zeldzaam[98].

Heupen

Epifysiolysis capitis femoris is een zeldzame complicatie van groeihormoontherapie.. Bij Turner patiënten die mank lopen, klagen over pijn in de heup of knie moet aan deze diagnose gedacht worden. Verwijzing naar de kinderorthopedisch chirurg is dan aangewezen[99].

De incidentie van dysplastische heupontwikkeling bij Turner syndroom is niet precies bekend maar in de internationale guideline wordt screening hierop geadviseerd vanwege een verhoogd risico bij Turner syndroom[2]. Over de prevalentie van dysplastische heupontwikkeling bij Turner syndroom is echter geen literatuur beschikbaar.

Knieën

Genua valga ten gevolge van prominerende mediale femur- en tibiacondylen kunnen optreden. Er kunnen exostosen voorkomen aan de mediale zijden van de metafysen. Alleen indien er klachten bestaan is een verwijzing naar de kinderorthopedisch chirurg nodig.

In een cohort van 62 Turner patiënten met een gemiddelde chronologische leeftijd van 15.6 jaar (6.36-27.04 jaar) had 60% een abnormaal alignement, voornamelijk een valgusstand, van de knieën en had ook 60% een positieve voorste schuiflade test van de knieën ten teken van een mogelijke voorste kruisbandinsufficiëntie[100]. Tijdens de groei kan door middel van gestuurde groei een geleidelijke correctie verkregen worden. Hiertoe wordt aan de convexe zijde, bij genua valga de mediale zijde, een tijdelijke epifysiodese uitgevoerd door de kinderorthopedisch chirurg.

Voeten

De bekende korte vierde metatarsalia geven meestal geen functionele klachten maar kunnen wel esthetische bezwaren opleveren. Verlengingen van ossa metatarsalia zijn technisch mogelijk maar dienen terughoudend aangeboden te worden. Botverlengingen gaan vrijwel altijd gepaard met complicaties zoals pintract infecties, pijn en weke delen contracturen.

In het cohort van 62 Turner patiënten van Trzcińska et al had 60% afwijkingen van het lengtegewelf van de voeten, voornamelijk afvlakking, en 80% had afwijkingen van het dwarse voetgewelf, voornamelijk een toename in welving[100]. Alleen bij klachten is een verwijzing naar een orthopedisch chirurg met als aandachtsgebied enkel- en voetproblematiek aangewezen.

Fracturen en Osteoporose.

Een gestoorde botmineralisatie bij het syndroom van Turner wordt niet louter bepaald door oestrogeengebrek, maar tevens door een (onbekend) intrinsiek defect in de rijping van corticaal bot. Daarnaast hebben patiënten een verhoogde valneiging. Het relatieve risico's op fracturen bij volwassen patiënten worden geschat op 2-3[75]. Verlies van trabeculair bot door oestrogeendeficiëntie gaat gepaard met een verhoogd risico op wervelfracturen, terwijl verlies van corticaal bot de kans op fracturen van de lange pijpbeenderen verhoogt, met name de onderarm bij vrouwen met het syndroom van Turner[90]. Adequate oestrogeensubstitutie leidt bij de patiënten tot een volledig normale trabeculaire botdichtheid. Reeds op kinderleeftijd is de fractuurkans verhoogd. Van de volwassen patiënten ontwikkelt 50-80% osteopenie of osteoporose, gebaseerd op DEXA-metingen (dual-energy X-ray absorbtiometry). De interpretatie van de planaire DEXA meting wordt echter bemoeilijkt door een eventuele onderschatting van de botdichtheid wanneer T- en Z-scores op reguliere manier worden berekend t.o.v. een normale referentiepopulatie. Vanwege het twee-dimensionale karakter van de meting kunnen de resulaten worden gecorrigeerd voor de lichaamsgrootte. DEXA meting van 'kleine botten' leidt tot foutief verlaagde waarden, met name bij een lichaamslengte <150 cm[90]. Een volumetrische correctie (botmassa per volume in plaats van per oppervlak) kan in die situaties worden toegepast[101]. De botdichtheid dient te worden gemeten op volwassen leeftijd, bij voorkeur na transitie van kindergeneeskundige naar volwassenen zorg. Wanneer de (volumetrisch gecorrigeerde) botdichtheid normaal is kan een vervolgmeting worden uitgesteld tot het 40e-50e jaar of op het moment dat het staken van de oestrogeensubstitutie wordt overwogen[2]. In geval van een verminderde botdichtheid wordt de frequentie van vervolg DEXA metingen individueel bepaald (±3-5 jaarlijks). In het algemeen dient gestreefd te worden naar voldoende calciuminname (tenminste 1000-1200 mg per dag), een adequate vitamine D status en voldoende lichamelijke inspanning ('gewichtsdragende activiteiten). Het nut van vitamine-D

suppletie (ongeacht vitamine D spiegel) en bisfosfonaten is onbekend bij osteopenie in het kader van Turner. Bij bewezen osteoporose wordt wel de reguliere osteoporose behandeling geadviseerd (zie CBO richtlijn 'Osteoporose en Fractuurpreventie' op www.cbo.nl).

16. Auto-immuun ziekten: Schildklier en coeliakie[102]

Auto-immuunziekten vormen een prominente uiting van het syndroom van Turner, met name auto-immuun hypothyreoïdie (Hashimoto thyreoïditis) en coeliakie. Dit geldt in mindere mate voor type 1 diabetes mellitus (relatief risico 11), chronisch inflammatoire darmziekten (relatief risico 2-3, m.n. M. Crohn) en alopecia areata. M. Addison en pernicieuze anemie zijn daarentegen niet geassocieerd met het Turner syndroom. Bij 58% van de volwassen patiënten zijn auto-antistoffen gericht tegen de schildklier (anti-TPO), darmwand (coeliakie), pancreas (anti-GAD) aantoonbaar, of een combinatie hiervan[102]. De pathofysiologie is grotendeels onopgehelderd, maar er zijn discrete verstoringen in de humorale en cellulaire immuniteit gevonden. Auto-immuun fenomenen komen frequenter voor in geval van een isochromosoom Xq karyotype.

De prevalentie van auto-immuun **hypothyreoïdie** (Hashimoto thyreoïditis) is sterk verhoogd t.o.v. de algemene bevolking en neemt lineair toe met de leeftijd tot het 50e levensjaar[72]. De jaarlijkse incidentie bedraagt 3.2%[103]. Primaire hypothyreoïdie kan al ontstaan op kinderleeftijd, vanaf het 4e maar meestal na het 8e levensjaar. Op 15 jarige leeftijd zijn schildklierantistoffen aantoonbaar bij 22% en is 6% van de patiënten manifest hypothyreoot[72]. Vóór het 40e jaar heeft 25-40% van de vrouwen een hypothyreoïdie ontwikkeld[73] in vergelijking met 2% in de algemene bevolking. Hypothyreoïdie draagt bij aan een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel. De hypothyreoïdie gaat bijna altijd gepaard met een positieve anti-TPO auto-antistoftiter en komt met name vaak voor (57%) in geval van een isochromosoom Xq karyotype[104]. Er is een indicatie voor 1-2 jaarlijkse screening van de schildklierfunctie (TSH) vanaf het 4e jaar. De anti-TPO serologie dient tenminste eenmalig te worden bepaald op volwassen leeftijd. De kans op hyperthyeoidie (M.Graves) is hooguit licht verhoogd (2.5%). Bij afwezigheid van hyperthyreoïdie is er geen reden voor het bepalen van anti-TSH receptor

antistoffen. Behandeling van (sub)klinische hypothyreoidie vindt plaats volgend de NIV richtlijn schildklierfunctiestoornissen (http://www.internisten.nl/home/richtlijnen).

Coeliakie komt voor bij 5% van de volwassenen met Turner, versus 1% in de algemene populatie[102]. Coeliakie antistoffen zijn echter veel vaker aantoonbaar bij Turner patiënten (tot 18% op middelbare leeftijd). Er is een indicatie voor serologische screening op het 4e levensjaar op totaal IgA (cave fout-negatieve uitslagen bij IgA deficiëntie), op tissue transglutaminase antistoffen (tTGA) en bij positieve tTGA ter bevestiging endomysium antistoffen (EMA) (CBO richtlijn 'Coeliakie en dermatitis herpetiformis' op www.cbo.nl). Voorts wordt geadviseerd een HLA-DQ2 en -DQ8 typering te verrichten. Indien de HLA-DQ2 of DQ8 positief is en de serologie negatief zal elke twee tot vijf jaar bij kinderen en elke vijf jaar bij volwassenen serologische screening op minimaal tTGA moeten plaatsvinden. Indien screening op HLA-DQ2 of DQ8 negatief is (±60% van de algemene populatie) is verdere serologische screening overbodig. Bij een positieve serologie, ook bij het ontbreken van symptomen, wordt het verrichten van een distaal duodenumbiopt geadviseerd ter bevestiging van de diagnose met het oog op de behandeling met een glutenvrij dieet. Coeliakie geeft een 5x verhoogd risico op T-cel lymfomen, met name in de darm en met name bij patiënten met een symptomatische coeliakie.

17. Lever/ nieren

Nieren. Hoewel bij ongeveer 23-40% aangeboren structurele afwijkingen van de nieren (bijvoorbeeld hoefijzernier) wordt gevonden in Turner syndroom, is de nierfunctie meestal normaal.

Leverenzymstoornissen komen veelvuldig voor bij vrouwen met Turner syndroom,. In een Zweedse studie (n=218) werden bij 36% van de vrouwen met Turner syndroom afwijkende leverenzymen gevonden[105]. De etiologie van deze leverenzymstoornissen is niet goed bekend. Meestal is er geen sprake van progressieve hepatische ziekte. Bij progressie of onbegrepen leverenzymstoornissen (>2x de bovengrens van normaal) die meer dan 6-12 maanden persisteren is er een indicatie voor aanvullend onderzoek. In de literatuur zijn geen specifieke

aanbevelingen beschreven voor de analyse van leverenzymstoornissen bij vrouwen met Turner syndroom. Uiteraard dienen oorzaken als alcoholgebruik (anamnese, ASAT:ALAT ratio>2); non-alcoholische hepatitis (NASH) bij overgewicht en/of diabetes en hepatotoxische medicatie worden opgespoord. Bij verhoging van het serum transaminasen moet ook rekening worden gehouden met coeliakie als onderliggende oorzaak. Coeliakie komt vaker voor bij Turner syndroom en bij circa 40% van de patiënten met coeliakie wordt een verhoging van het serum transaminasen vastgesteld, die normaliseert door behandeling met een glutenvrij dieet[106]. Als leidraad voor de verdere diagnostiek stelt de werkgroep de volgende onderzoeken voor:

a. echografie lever, galwegen, milt
b. ASAT, ALAT, AF, GGT, bilirubines, LDH, totaal eiwit en albumine, stollingsonderzoek
c. auto-immuun serologie: ANA, evt. immuunglobuline subklassen G, A en M
d. hepatitis serologie: HBV, HCV
e. indien voorgaande testen negatief, overweeg: serum □1-antitrypsine, serum koper, ceruloplasmine, serum feritine en transferrinesaturatie
f. verwijzing naar hepatoloog:
    - indien voorgaand onderzoek een specifieke oorzaak oplevert
    - bij progressieve stijging leverenzymen en/of aanwijzingen voor cirrose

Bij milde leverenzymstoornissen zonder aantoonbare oorzaak is het beleid expectatief en worden de leverenzymen eenmaal per jaar bepaald. Oestrogeenbehandeling is niet gecontraïndiceerd bij leverenzymstoornissen. Wel moet er opgelet worden bij het gebruik van bijv. statines of andere potentieel hepatotoxische medicatie[37].

18. Gebit, ogen, huid[86]

Gebit. Vroegtijdige controle door de orthodontist wordt aanbevolen wegens vaak voorkomende ruimtegebrek in de kaken, vroegtijdige tanderuptie, dunner enamel en kortere tandwortels voor.

Ogen. Rood-groen kleurenblindheid komt voor bij 8%. Strabismus en verziendheid in 25-35%.

Huid. Een groter aantal melanocytair nevi wordt gezien bij Turner syndroom, hoewel het risico op melanoom niet verhoogd is.

19. Operatieve correcties aan het uiterlijk

Voor een aantal uiterlijke kenmerken van Turner (webbed neck, afstaande oren, micrognathie van de onderkaak, epicanthusplooien, lage en brede haargrens in de nek, verstreken halshoek) behoort operatieve correctie tot de mogelijkheden[107]. Specifiek is de webbed neck met de lage en brede haargrens. Helaas blijken patiënten met Turner vaak brede littekens te maken, waarvoor regelmatig littekencorrecties gewenst zijn[108].

Webbed neck

Lateraal is de lijn tussen de oren en schouders rechter dan normaal, leidend tot een web. Tevens is de haarlijn in de nek lager en breder dan normaal. Er zijn diverse operatieve technieken voor de webbed neck beschreven, ieder met zijn voor en nadelen. De operatieve technieken kunnen in 3 types worden ingedeeld:

1. middels z-plastieken kan de web beiderzijds gecorrigeerd worden, maar er zijn duidelijk littekens in de laterale hals te zien[109, 110]
2. middels huidresectie in de nek (zowel behaarde als niet behaarde gedeelte en zowel in het horizontale als verticale vlak) wordt de web verminderd en de haarlijn verhoogd en versmald. Het voordeel is dat de littekens aan de achterzijde liggen, de webbing wordt echter matig gecorrigeerd omdat de strakke lijn tussen oor en schouder onvoldoende opgerekt kan worden[107-109, 111]
3. met een tissue-expander wordt de strakke lijn tussen oor en schouder verlengd (beiderzijds), gevolgd door bovenstaande correcties (punt 2.). Het voordeel is dat de littekens aan de achterzijde liggen en er een duidelijke verbetering van de web's bereikt wordt, het nadeel betreft dat er twee operaties nodig zijn. De combinatie van tissue expanders met dorsale huidreductie verdient de voorkeur van de auteur van deze sectie[112].

Afstaande oren

Afstaande oren komen vaker voor bij Turner syndroom dan in de algemene bevolking (zie tabel 5 oor- en gehoorsafwijkingen). Deze kan behandeld worden met reguliere operatieve correctie, bij voorkeur middels remodellatie van het kraakbeen. De littekens komen dan relatief weinig opvallend op de achterzijde van het oor. Meestal wordt een fraaie correctie bereikt. De laagstand van de oren kan operatief niet gecorrigeerd worden, omdat de gehoorgang niet verplaatst kan worden.

Overig

De verstreken halshoek kan eventueel middels z-plastieken of een hals-facelift gecorrigeerd worden. De correctie is echter veelal beperkt en wordt daarom weinig uitgevoerd.
Micrognathie (kaakonderontwikkeling) van de mandibula versterkt ook de verstreken halshoek. Als er verstoringen zijn in de tandrelatie is een operatieve correctie aan de onderkaak al of niet gecombineerd met de bovenkaak geïndiceerd en altijd in combinatie met orthodontie, bij een goede relatie kan een kinplastiek esthetische verbetering geven.
Epicanthus plooien kunnen zich in de eerste jaren verbeteren; beter is te wachten tot 4 jaar en bij persisteren kan een operatieve correctie plaatsvinden middels kleine lokale transpositielapjes.

20. Psychologische en motorische ontwikkeling

De meeste meisjes en vrouwen met het Turner syndroom ontwikkelen zich binnen de normale range. Slechts een klein percentage meisjes en vrouwen met Turner syndroom heeft een verstandelijke handicap (IQ lager dan 70) en ook motorische handicaps komen zelden voor. Maar in vergelijking met meisjes en vrouwen die geen Turner syndroom hebben krijgen zij vaker te maken met voor het Turner syndroom kenmerkende motorische en psychologische ontwikkelingsproblemen. Net als bij de lichamelijke kenmerken en medische problematiek geassocieerd met Turner, is er een grote individuele variatie in het voorkomen en de ernst van de verschillende motorische en psychologische problemen.

Voor veel van deze problemen zijn interventies mogelijk. Interventies kunnen de ernst van het probleem en/of de negatieve consequenties die meisjes of vrouwen er van ondervinden in belangrijke mate verlichten. Het voor Turner syndroom kenmerkende gedrag wijkt op subtiele manier af van het normale en wordt daardoor soms laat herkend. Het is daarom belangrijk dat ouders en patiënten worden voorgelicht over de mogelijke motorische en psychologische problematiek en de behandelingsmogelijkheden. Voor de behandelend arts is het raadzaam alert te zijn op een atypische motorische ontwikkeling en het zich voordoen van psychologische problemen. Bij vermoeden van een ontwikkelingsachterstand in de motoriek, in het intellectueel en/of sociaal-emotioneel functioneren of de aanwezigheid van emotionele en gedragsproblemen dienen deze te worden geobjectiveerd door een fysiotherapeut of psycholoog met specifieke kennis van deze problematiek. Indien geïndiceerd kan fysiotherapie, aanpassing op school of psychologische behandeling worden aangeboden. Hieronder zal worden ingegaan op de verschillende motorische en psychologische problemen die worden gezien bij meisjes en vrouwen met Turner syndroom en de mogelijkheden voor interventie. Uit follow-up onderzoek is gebleken dat volwassen vrouwen met Turner syndroom over het algemeen maatschappelijk adequaat functioneren. Goede begeleiding bij motorische en psychologische problemen geeft het meisje optimale kansen om zich voor te bereiden op een maatschappelijke positie die aansluit bij hun mogelijkheden en hun beperkingen.

Tabel 6 Motorische en psychologische ontwikkelingsproblematiek bij Turner syndroom, diagnostiek en behandeling

Motorische problematiek	**Diagnostiek en type behandeling**	**Behandeling: door wie en waar**[1]
Hypotonie van mondgebied • Voedingsproblemen • Vertraagde spraakontwikkeling • Slechte articulatie	• Logopedisch onderzoek naar mondmotoriek • Onderzoek naar taal/spraakontwikkeling	• Logopedist/kinderfysiotherapeut
Motoriek en spierkracht • Hypotonie en tekort aan kracht • Afwijkend looppatroon • Problemen in coördinatie, balans en gewrichtsstabiliteit • Traagheid in het uitvoeren van bewegingen • Traagheid in het automatiseren van beweging • Achterstand in fijne motoriek, o.a. problemen met leren schrijven	• onderzoek naar grove en fijne motorische ontwikkeling • behandeling van achterstand in de grove en fijne motoriek • Kleutergym • Advies t.a.v. sport	• Kinderfysiotherapeut/kinderergotherapeut
Oedeem	• Lymfedrainage	• Fysiotherapeut[2]
Psychologische ontwikkelingsproblematiek	**Diagnostiek en type behandeling**	**Behandeling: door wie en waar**
Cognitief • Verminderde visuospatiele vaardigheden • Aandachtsproblematiek • Geheugenproblematiek • Verminderde executieve vaardigheden • Cognitieve traagheid	• Psychodiagnostisch onderzoek naar intellectueel functioneren en cognitieve functiestoornissen op het gebied van tempo, aandachts-, geheugen executieve- en visuospatiele/visuoperceptuele	• Psychodiagnostisch onderzoek: (neuro)psycholoog • Bij aandacht, concentratie en geheugen problematiek en/of tekorten in executieve, visuospatiële vaardigheden: training aansluitend bij de beperkingen (psycholoog, orthopedagoog, ambulant begeleider of leerkracht)

• Traagheid in automatiseren	functies • Advies t.a.v. het aanbieden van de lesstof • Training en/of onderwijsondersteuning	• Onderwijsondersteuning: (neuro)psycholoog, pedagoog, ambulant begeleider of leerkracht. • Aanvraag leerling gebonden financiering ("rugzakje")
Sociaal • Slechtere sociale competentie • Adolescentie: achterstand in sociaal emotionele ontwikkeling	• Psychodiagnostisch onderzoek naar sociaal-emotionele ontwikkeling • Sociale vaardigheidstraining of communicatietraining • Training herkenning van gezichten en gezichtsuitdrukkingen	• Psychodiagnostisch onderzoek: psycholoog of pedagoog • Trainingen: instelling voor geestelijke gezondheidszorg of zelfstandig gevestigde psychotherapeut

[1] Het heeft de voorkeur te verwijzen naar een kinderfysiotherapeut / kinderergotherapeut of psycholoog met kennis en ervaring van speficieke problematiek van meisjes en vrouwen met Turner syndroom

[2] Met specifieke opleiding lymfedrainage

- **Motorische ontwikkeling**

De meeste meisjes en vrouwen met het Turner syndroom hebben problemen met motorische vaardigheden[113-118]. Tachtig procent van de TS meisjes scoorde onder de 10^{e} percentiel op een genormeerde motorische test[118]. Recent onderzoek, dat gebruik maakte van de Movement ABC test met een Nederlandse normering, liet zien dat alle Turner meisjes onder het 15^{e} percentiel scoorden en 67% onder het 5^{e} percentiel[114] in het tweede onderzoek was dit nauwelijks beter (80% <p15)[113, 115, 116]. De motorische problemen van TS meisjes worden vaak toegeschreven aan fysieke kenmerken, zoals het klein-zijn en tekort aan spierkracht[119-121], maar onderzoek laat zien dat motorische problematiek haar basis vindt in de neurologische ontwikkeling.

De motoriek kan al op jonge leeftijd afwijkend zijn[118, 119, 122]. Bij pasgeborenen uiten de motorische problemen zich in de vorm van een orale disfunctie en voedingsproblemen[122]. De zuigreflex is wel aanwezig maar het duurt vaak 2 maanden langer voordat geautomatiseerd zuiggedrag ontwikkelt. De borstvoeding komt dan moeilijk op gang, omdat mondsluiting en zuigbeweging onvoldoende zijn. Bij het aanbieden van flesvoeding blijkt dat het voeden lang

duurt, er sprake is van veel verslikken en de meisjes hebben moeite weer op te starten als de speen is losgelaten[122]: de beweging automatiseert niet. Daarom dient men bedacht te zijn op voedingsproblemen die een gevolg kunnen zijn van de oraal motorische disfunctie. Vroegtijdige onderkenning is voor de ouders van belang omdat begeleiding door een kinderfysiotherapeut of logopediste veel problemen kan wegnemen en frustratie kan voorkomen. Daarnaast moet gelet worden op asymmetrie in houding en beweging die kunnen wijzen op aanleg stoornissen in de wervelkolom. Kinderfysiotherapie kan de ouders inzicht geven hoe hun kind te stimuleren**.**
Bij ernstig oedeem kan lymfedrainage een oplossing bieden.
Op peuterleeftijd uit de verstoorde mondmotoriek zich in articulatie problemen, open mondgedrag en soms verlies van speeksel en later op gang komen van taal[123]. Op deze leeftijd kunnen ook afwijkingen in het looppatroon, balans problemen en slechte gewrichtstabiliteit worden waargenomen. Het automatiseren van bewegingen kan trager verlopen waardoor veel meisjes met Turner syndroom niet in staat zijn twee dingen tegelijk te doen. De oorzaak lijkt niet alleen terug te voeren op cognitieve disfuncties omdat ook bij taken waar de planning niet of nauwelijks een rol speelt de meisjes slechter presteren in vergelijking met leeftijdsgenoten[113-117, 124]. Wat hierbij opvalt is dat zij wel even nauwkeurig zijn maar gemiddeld langzamer bewegen om toch accuraat hun doel te kunnen bereiken. Het traag bewegen is al aanwezig bij eenvoudige motorische taken en wijst op problemen met het automatiseren van bewegingen. De prestaties worden beter als ze niet daadwerkelijk een beweging hoeven uit te voeren (bijvoorbeeld een cursor in een doel brengen door alleen op een knopje te drukken). Bij een dergelijke taak presteren de TS meisjes net zo goed als leeftijdsgenootjes.
Meisjes met Turner syndroom hebben moeite met taken die een beroep doen op praktisch handelen. In het dagelijks leven ervaren zij praktische problemen zoals moeite bij het leren veters strikken, puzzelen, leren schrijven, leren fietsen, zwemmen, balspelen, het aanleren van beroepsvaardigheden of het behalen van een rijbewijs[125, 126]. Het uitvoeren van dergelijke complexe handelingen en vaardigheden vereist van het brein een precieze afstemming van verschillende motorische en neuropsychologische functies. Op procesniveau zijn drie componenten te onderscheiden bij het uitvoeren van praktische handelingen: een waarnemingscomponent (wat is het voorgelegde probleem?), een planningscomponent (hoe ga

ik dat doen?) en een uitvoeringscomponent (de handeling zelf)[127]. De processen beïnvloeden elkaar bij het leren, en de motorische uitvoering is de resultante van het geheel.
De meeste vragen betreffende de motorische ontwikkeling komen aan de orde op de schoolleeftijd. In deze fase moet het TS meisje mee gaan doen met leeftijdsgenoten en het aanleren van motorische vaardigheden staat in deze leeftijdsfase centraal. Ouders en leerkrachten signaleren dan de traagheid, moeite met het leren van complexe vaardigheden als veters strikken, kralen rijgen, leren schrijven maar ook fietsen en zwemmen. Op het schoolplein en in de gymles kan de angst voor bewegen op de voorgrond komen. Vroegtijdige onderkenning is van belang, want motorische problemen op deze leeftijd leiden tot sociale uitsluiting en het niet goed mee kunnen doen heeft een negatieve invloed op het zelfbeeld. Juist in deze fase is het van belang dat ze plezier in bewegen vasthouden om ook op latere leeftijd actief te blijven. Bij een achterstand in de motorische ontwikkeling is kinderfysiotherapeutisch begeleiding wenselijk, omdat hiervan is aangetoond dat de kinderen motorisch verbeteren. De meisjes moeten langer en harder oefenen maar gaan dan ook beter presteren en dit versterkt weer hun zelfvertrouwen. Het trainen in een therapeutische setting geeft de meisjes de gelegenheid te oefenen zonder competitie. In onze cultuur is het behalen van een zwemdiploma en het leren fietsen van groot belang. Op de kinderleeftijd bepalen de motorische vaardigheden een grote mate of je mee kunt doen met je leeftijdsgenootjes[126, 128]. Het doel van de interventie is niet normaliseren, maar het bieden van een individueel leertraject en meer leertijd. In een recente studie bleek dat ook bij volwassen vrouwen een betere fijne motoriek en balans positief gecorreleerd zijn aan een hogere kwaliteit van leven[128].
Mede door de lage spierkracht en de hypermobiliteit en het feit dat deze meisjes minder sporten is er in de puberteit een verhoogd risico op het ontstaan van een scoliose of kyphose en blessures. Daarnaast komen er vaker wervel afwijkingen voor die ook tot deze standsafwijking kunnen leiden[2, 6, 113, 117, 119, 129].
Een actieve leefstijl is van groot belang voor meisjes en vrouwen met TS omdat zij grotere kansen hebben tot de ontwikkeling van ziekten en afwijkingen zoals diabetes, osteoporose, cardiovasculaire aandoeningen en kyphose of scoliose in de puberteit[2, 6, 119, 130, 131]. Ook ontwikkelen meisjes met TS vaker obesitas, waarbij het gebrek aan lichamelijke beweging zeker

een rol kan spelen[132, 133]. Een aantal meisjes heeft gewrichtsklachten en een verhoogd risico op blessures.

De kinderfysiotherapeut kan advies uitbrengen ten aanzien van de meest geschikte sporten. Samen met het kind en de ouders wordt gekeken wat de beste keuze zou zijn. Sportactiviteiten in een team en waar snelle aanpassingen gevraagd worden zijn vaak moeilijk, maar badminton, tennis, dansen of paardrijden zijn geschikte keuzen.

Ook leerkrachten, gymleraren en sporttrainers moeten inzicht hebben in de specifieke tekorten in motorische en psychomotorische vaardigheden van hun pupillen. Om plezier in sport te behouden moeten er geen eisen gesteld worden waar het meisje niet aan kan voldoen. De kinderfysiotherapeut kan voorlichting geven aan leerkrachten, gymnastiek docenten en sporttrainers en kan alternatieven aanreiken om vaardigheden aan te leren in de klas en bij sport en spel. Ook kunnen tips worden gegeven hoe kan worden voorkomen dat het meisje te vaak wordt bekritiseerd of op andere wijze teveel negatieve feedback ontvangt. Op de juiste wijze aangeboden en begeleid, kunnen sport en spel het zelfvertrouwen versterken.

Op de leeftijd van 12 jaar voor de overgang naar de middelbare school is het goed het sporten nog eens onder de aandacht te brengen. Veel meisjes klagen over pijn in de polsen en ellebogen, met name bij het schrijven. Deze klachten kunnen een gevolg zijn van een combinatie van de standsafwijking, de hyperlaxiteit en de krampachtige sturing. Advisering rond de zithouding en de schrijfhouding en een goede pengreep zijn vaak voldoende om dit op te lossen. De klachten nemen tijdelijk toe in de puberteit en in deze periode moet ook het ontstaan van een scoliose of kyphose bewaakt worden. Voor meisjes die na de basisschool naar het voorbereidend beroepsonderwijs gaan en meisjes en jonge vrouwen die na het vervolgonderwijs beroepsonderwijs gaan volgen is een consult naar motorische competenties waardevol zodat zij een opleiding kiezen die past bij hun motorische kwaliteiten.

- **Cognitief functioneren**[131, 134-138]

De inter-individuele verschillen ten aanzien van het cognitieve profiel dat bij Turner vrouwen gezien wordt is groot. Turner vrouwen komen in alle opleidingsniveaus voor. Toch wordt bij veel meisjes en vrouwen met Turner syndroom een cognitief profiel gezien dat kenmerkend is voor de aandoening. Herkennen en erkennen van de specifieke problemen kunnen helpen bij de aanpak daarvan. Op intelligentietests behalen zij op taken die verbale vaardigheden meten meestal een gemiddelde score, terwijl zij op taken die ruimtelijk inzicht en het praktisch uitvoeren meten, de zogenaamde visuospatiële, visuoperceptuele en performale taken, gemiddeld 12-15 IQ punten lager scoren dan op de verbale taken[131]. De relatief slechte score op de visuospatiële en performale taken kan de gemiddelde intelligentiescore fors naar beneden halen. Het cognitief fenotype dat vaak gezien wordt bij meisjes met Turner syndroom laat naast specifieke uitval op performale taken, ook beperkingen zien op verschillende executieve functies. Die beperkingen kunnen ook gedeeltelijk herkenbaar zijn bij kinderen met ADHD, ADD of bij kinderen met het nonverbal learning disorder of mathematische leerstoornis. Er is grote variatie in dit cognitieve fenotype en daarom is het van belang aan te sluiten bij sterke en zwakke kanten in hun cognitief functioneren. De laatste tijd zijn er steeds meer mogelijkheden om kinderen in het onderwijs en thuis te trainen op versterking van bepaalde executieve functies[139].

Beperkte vaardigheden in de visuospatiële constructie gaan vaak gepaard met problemen in aandacht, geheugen, traag denken, automatiseren, beperkingen in het tegelijkertijd uitvoeren van twee taken en in de zogenaamde executieve functies (cognitieve vaardigheden zoals planning, werkgeheugen, aandacht, overzicht, mentale flexibiliteit, organiseren, inhibitie van reactie, emotieregulatie, taakinitiatie, doelgerichtheid en doorzettingsvermogen)[140].
Op basis van onderzoek is berekend dat meisjes en vrouwen met Turner syndroom 2 tot 4 keer zo vaak problemen ondervinden in het cognitief functioneren[131] en dat rond de leeftijd van 11 jaar 75% van de meisjes met Turner syndroom voldoen aan de criteria voor mathematische leerstoornis[134]. Schooldoublures worden vaker gezien en veel meisjes hebben extra onderwijsondersteuning nodig[134]. De meeste van deze cognitieve problemen blijven ook in

volwassenheid bestaan[135]. Meisjes en vrouwen die beperkingen en problemen ervaren kunnen baat hebben bij het volgen van (onderdelen uit) trainingen ontwikkeld voor kinderen met problemen in de executieve en visuospatiële functies. In deze trainingen worden vaardigheden geleerd om de cognitieve tekorten op te vangen, en oplossingen geboden voor aanverwante emotionele en sociale problematiek. Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn geworden dat dit soort cognitieve problemen veelvuldig voorkomen en niet uitsluitend kenmerkend zijn voor meisjes en vrouwen met het Turner syndroom.
Veel meisjes met Turner syndroom hebben ook sterke kanten; zij zijn vaak muzikaal en zijn sterk in verschillende verbale vaardigheden; ze hebben vaak een grote woordenschat, leren snel lezen en zijn accuraat[131, 135].
Groeihormoon en oestrogenen hebben mogelijk een gunstig effect op het cognitief functioneren [136]. Behandeling met oestrogeen kan het verbale geheugen verbeteren[137] en mogelijk ook motorische capaciteiten waarbij visuospatiële aspecten een rol spelen[141]. In deze studie werd geen effect gevonden van oestrogeen op andere aspecten van het ruimtelijk inzicht[137].

- **Sociaal functioneren**[134, 142]

Onderzoek naar het sociaal en emotioneel functioneren toonde aan dat meisjes en vrouwen met Turner syndroom vaker problemen ondervinden in sociale relaties[135]. In vergelijking met de normeringsgroep is hun sociale competentie lager; hebben zij minder vriendinnen, doen minder vaak mee aan sociale activiteiten of trekken zich hier uit terug en raken vaker betrokken in sociale conflicten. In de adolescentie loopt de sociaal-emotionele ontwikkeling vaak wat achter in vergelijking met leeftijdsgenoten. In deze levensfasen kunnen Turner meisjes baat hebben bij interactie met lotgenoten. Via de patiëntenvereniging kunnen ze met lotgenoten in contact komen. In de oorzaak lijken gezins- of opvoedingsfactoren een ondergeschikte rol te spelen, aangezien hun zusjes niet bekend zijn met dergelijke problemen. In vergelijking met de normeringspopulatie zijn vrouwen met Turner syndroom gemiddeld wat ouder bij het bereiken van de sociale mijlpalen zoals zelfstandig gaan wonen, het aangaan van een vaste relatie met een partner, e.d. Problemen in de sociale aansluiting lijken persistent, zij worden ook gevonden bij volwassen vrouwen[142].

Neuropsychologisch onderzoek liet zien dat meisjes en vrouwen met Turner syndroom meer moeite hebben met het herkennen van gezichten en emotionele uitdrukkingen op gezichten. Deze verminderde vaardigheden spelen waarschijnlijk een rol in de problemen die zij ondervinden in hun sociaal functioneren[142].
Er zijn trainingen voor kinderen en volwassenen waarin sociale en communicatieve vaardigheden worden geleerd. Voordat met de training wordt gestart is het belangrijk dat de trainer kennis heeft van en aandacht heeft voor de specifieke sociale problematiek van deze meisjes en vrouwen. Door problemen in de sociale afstemming ontstaan namelijk soms al vroeg negatieve ervaringen met sociale contacten, Dit kan al snel leiden tot teruggetrokken gedrag of meer aandachtvragend gedrag ter compensatie van deze beperking.

- **Emotionele problemen en psychopathologie** [143]

Meisjes met Turner worden vaker geplaagd en gepest door leeftijdsgenoten[131, 142, 144] dan hun leeftijdsgenoten zonder Turner syndroom. De kleine gestalte en het afwijkende uiterlijk kunnen achtergrond van het pesten zijn, maar ook de beperktere sociale afstemming of psychomotorische onhandigheid. Kinderen die kwetsbaar zijn voor pesterij kunnen baat hebben bij weerbaarheidtraining.
Emotionele problemen zoals verlegenheid, sociale angst, depressie en negatief zelfbeeld worden vaker gerapporteerd door vrouwen met Turner in vergelijking met controle populatie van gezonde vrouwen. Deze problematiek lijkt echter niet specifiek voor Turner, dezelfde emotionele problematiek werd gevonden bij vrouwen met prematuur ovariëel falen[143] en is mogelijk gerelateerd aan de eigen ervaren vrouwelijkheid.
In de puberteit gaan veel meisjes met Turner syndroom de consequenties steeds meer overzien. Dit kan hen onzeker en verdrietig maken. Adviezen ten aanzien van de opvoeding kunnen vaak al veel onzekerheden wegnemen[145]. Zijn de emotionele problemen ernstiger, zoals extreme verlegenheid, sociale angst, een negatief zelfbeeld, dan is psychotherapeutische behandeling geïndiceerd.

Ook aandachtsproblemen en hyperactiviteit worden vaak gerapporteerd. Onderzoek naar het voorkomen van attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) bij meisjes met Turner syndroom

lieten percentages van 10% en 24% zien[131, 134-138, 142-144, 146]. In vergelijking, de prevalentie van ADHD wereldwijd is geschat op 5,3%[147] en komt minimaal 2 keer zo vaak bij jongens dan bij meisjes[148]. Bij vermoeden van een aandachts- en/of hyperactiviteitstoornis is kinderpsychiatrisch onderzoek en behandeling geïndiceerd.
Oestrogeen substitutie therapie kan een positief effect op het welbevinden hebben. Volwassen vrouwen die hormonale substitutie therapie gebruikten bleken een positiever zelfbeeld te hebben in vergelijking met vrouwen die geen hormonale substitutie therapie gebruikten[138].

Gender identiteit en psychoseksuele ontwikkeling[149, 150]
Meisjes en vrouwen met Turner syndroom verschillen niet van andere vrouwen in gender rol gedrag, gender identiteit en seksuele oriëntatie [131, 149, 150]. Meisjes met Turner syndroom zijn typisch vrouwelijk in hun gedrag en in volwassenheid kiezen zij juist vaak voor beroepen waar vrouwen ruim vertegenwoordigd zijn zoals beroepen in de zorg voor kinderen, het onderwijs, de gezondheidszorg en kantoorfuncties. Kennis over het Turner syndroom, onvruchtbaarheid en het afwijkende uiterlijk kunnen adolescente meisjes en vrouwen onzeker maken over hun eigen vrouwelijkheid en hun competentie als seksuele partner. Bij extreme onzekerheid of negatief zelfbeeld is psychotherapeutische behandeling geïndiceerd.
Hun eerste romantische en seksuele ervaringen beleven zij gemiddeld op oudere leeftijd dan vrouwen uit de algemene bevolking. Ook treden zij gemiddeld op oudere leeftijd in het huwelijk. Ongeveer 60% van de Turner vrouwen is gehuwd of woont samen[138, 151]. In onderzoek werd gerapporteerd dat zij meestal tevreden zijn over hun seksuele relaties[138].

Beleving van de aandoening door de ouders[144]
Over de huidige beleving van het Turner syndroom door de ouders is weinig bekend. In een Nederlands onderzoek dat in 1998 werd gepubliceerd bleken emoties als verdriet, geschoktheid, boosheid en schaamte bij éénderde van de ouders, 5 jaar nadat de diagnose was gesteld, nog actueel[144]. Acceptatie van het kind na het bekend worden van de diagnose was moeizaam bij 20% van de ouders en 30% van de ouders was van mening dat de aandoening een negatieve invloed had op de relatie met hun dochter. Ouders bleken redelijk goed op de hoogte van de lichamelijke aspecten van Turner, maar informatie over de ontwikkeling van de inwendige

geslachtsorganen was niet altijd goed begrepen. Voor ouders was de onvruchtbaarheid van hun dochter moeilijk te verwerken en dit remde hen in het geven van seksuele voorlichting. Ook waren weinig ouders bekend met de psychologische problematiek passend bij Turner. Bijna de helft van de ouders had een somber toekomstperspectief voor hun dochter; zij meende dat hun dochter minder kansen had bij het vinden van een partner en een baan. [144]
Ouders met een dochter met Turner syndroom zullen in de verschillende levensfasen van hun dochter te maken krijgen met het geven van voorlichting over de aandoening; aan familieleden en vrienden, aan leerkrachten, en aan hun dochter. Educatie in de vorm van psychologische counseling helpt ouders de voor hen goede keuzen te maken.

Naar volwassenheid en maatschappelijk functioneren[131, 138, 151]
Bij het oriënteren op een vervolgopleiding is het zinvol als een sterke / zwakte analyse wordt gemaakt van de capaciteiten van het meisje met Turner syndroom. Zo'n analyse kan worden gemaakt met de resultaten van een fysiotherapeutisch en/of psychologisch onderzoek. Bij het maken van een keuze voor een vervolgopleiding is het verstandig niet alleen te letten op de vereiste theoretische kennis, maar ook op de vaardigheden die tijdens stages en in de toekomstige werkkring worden gevraagd. Aan praktische vaardigheden zoals het kunnen verrichten van snelle motorische handelingen, het kunnen werken onder tijdsdruk, het goed kunnen organiseren van de werkzaamheden, het kunnen combineren van verschillende taken en het afstemmen in communicatie wordt op de meeste scholen weinig aandacht besteedt maar kunnen zeer belangrijk zijn op de werkvloer. Een snuffelstage of meelopen met een beroepsbeoefenaar kan heel leerzaam zijn. Nadat de vereisten goed in kaart zijn gebracht kan worden nagegaan of het meisje / de jonge vrouw over de vereiste competenties beschikt, of het mogelijk is competenties te trainen of dat het beter is uit te kijken naar een geschikter opleiding. Jongeren weten vaak nog niet goed van zichzelf waar kun capaciteiten liggen, en dit gaat ook op voor meisjes met het Turner Syndroom. Daarom is het verstandig om op jonge leeftijd uit te zoeken welke praktische vaardigheden zij bezitten en met welke zij meer moeite hebben. Dit kunnen zij leren door klusjes te doen, een baantje te zoeken, bij de sportclub of op school meehelpen met het organiseren van een feest of een toernooi. Het is voor jongeren prettig te ontdekken waar zij goed in zijn, dit versterkt het zelfvertrouwen. Als het meisje stuit op haar

beperkingen, heeft dat in deze leeftijdsfase meestal nog geen ingrijpende gevolgen. Het meisje kan haar ervaringen gebruiken, bijvoorbeeld voor het bijstellen van haar toekomstplannen. Meisjes die wat verlegen zijn, en nog wat kinderlijker dan hun leeftijdsgenoten, zijn vaak geneigd zich meer te richten op het gezin en minder op de wereld daarbuiten. Ouders kunnen het ook een veilig idee vinden dat hun dochter nog niet zo actief is en er zelf op uitgaat. Toch is het voor de zelfstandigheids ontwikkeling van meisjes met Turner syndroom belangrijk dat ook zij aansluiting zoeken bij leeftijdsgenoten en zelf dingen ondernemen. Als meisjes daar zelf weinig initiatieven in ontplooien, doen ouders er verstandig aan hun dochters daartoe te stimuleren.
Net als bij de keuze voor een beroepsopleiding, is het ook verstandig voor aanvang van autorijlessen af te wegen wat de kansen zijn op het behalen van het rijbewijs. Om te kunnen autorijden, moeten verschillende motorische en cognitieve vaardigheden worden geïntegreerd en geautomatiseerd. Het oefenen met een rijsimulator kan helpen bij het maken van een juiste inschatting alvorens met dure rijlessen te beginnen. Als vrouwen tekort schieten in verschillende motorische en cognitieve vaardigheden kan eerst onderzocht worden of vaardigheden afzonderlijk en daarna in combinatie kunnen worden getraind.
Ondanks de verschillende psychosociale problemen waarmee meisjes en vrouwen met Turner syndroom te maken kunnen krijgen en het wat later bereiken van de sociale mijlpalen en het beperkter sociale netwerk blijkt uit follow-up onderzoek dat een ruime meerderheid van de vrouwen met Turner syndroom een opleiding hadden afgemaakt en werkzaam waren in functies passend bij de gevolgde opleiding [41, 45,54]. De meeste vrouwen hadden een partner en sommigen voedden geadopteerde kinderen op. De helft van de vrouwen ervoer verdriet over hun onvruchtbaarheid [54]. Het lijkt gerechtvaardigd te concluderen er dat vrouwen met het Turner syndroom in volwassenheid goed in staat zijn de aandoening in te passen in hun leven en hun weg te vinden in de maatschappij.

Klinisch management t.a.v. de motorische problematiek

Bij diagnose en jaarlijkse controle wordt gevraagd naar motorische pathologie. Voorlichting aan ouders over de mogelijke motorische problematiek en fysiotherapeutische behandelingsmogelijkheden zijn van belang. Fysiotherapeutische diagnostiek, advies en

behandeling in het eerste levensjaar bij voedingsproblemen, ernstige achterstand en asymmetrie in het eerste levensjaar.
Onderzoek naar motorische ontwikkeling bij kinderen op de leeftijd van 5 jaar door een ervaren kinderfysiotherapeut kan meerwaarde bieden. Indien de score onder het 5de percentiel uitkomt is het advies om de kinderen voor een periode kinderfysiotherapeutisch te begeleiden. Kinderfysiotherapeutische begeleiding kan helpen bij: a) Het stimuleren van een actieve leefstijl om gezondheidsrisico's zo klein mogelijk te houden. b) Hulp bieden bij de keuze voor de meest geschikte sporten. c) Informeren van leerkrachten, gymleraren en sporttrainers in de specifieke tekorten in motorische en psychomotorische vaardigheden van hun pupillen en aangeven welke eisen gesteld kunnen worden. d) Tips verstrekken voor het aanleren van sportieve vaardigheden. e) Advies geven om te voorkomen dat het meisje te vaak bekritiseerd wordt of op andere wijze teveel negatieve feedback ontvangt.
Klachten van pijnlijke polsen en ellebogen kunnen een gevolg zijn van een combinatie van de standsafwijking, hyperlaxiteit en krampachtige sturing en doen zich vaak voor rond de leeftijd van 11-12 jaar. Advisering rond de zithouding en de schrijfhouding en een goede pengreep zijn vaak voldoende om dit op te lossen. De klachten nemen tijdelijk toe in de puberteit en in deze periode moet ook het ontstaan van een scoliose of kyphose bewaakt worden.
Indien complexe vaardigheden moeten worden aangeleerd, bijvoorbeeld autorijden of vaardigheden gerelateerd aan sport of beroep, dan kan consultatie van een fysiotherapeut met adviezen over het te volgen leertraject uitkomst bieden.

Klinisch management t.a.v. psychologische problematiek[137]

Ondanks goede voorlichting maken ouders en leerkrachten niet altijd de koppeling tussen de slechte schoolprestaties, geen aansluiting vinden bij leeftijdsgenoten, gepest worden of emotionele en gedragsproblemen en de aan Turner syndroom gerelateerde psychologische problematiek. Het is daarom belangrijk dat de kinderarts bij het consult navraagt hoe het op school gaat, of het meisje aansluiting vindt bij andere kinderen en of zich gedrags- en/of emotionele problemen voordoen. Bij het voordoen van psychologische problemen is het aan te raden een consult bij een psycholoog of pedagoog met kennis van de problematiek bij meisjes

en vrouwen met Turner syndroom aan te vragen. De psycholoog of pedagoog kan verder diagnostisch onderzoek verrichten (zie tabel 7)

Bij voorlichting aan ouders over de mogelijke psychosociale problematiek bij Turner syndroom is het belangrijk te benadrukken a) dat er ruime ervaring is in de behandeling van de cognitieve, sociale en emotionele problematiek. b) dat de psychologische problematiek veelvuldig voorkomt, ook bij personen die geen Turner syndroom hebben. c) dat veel van de vrouwen met Turner syndroom zich goed weten aan te passen aan de aandoening en een goede maatschappelijke aansluiting vinden. Indien gewenst kan educatieve counseling over het informeren van derden gegeven worden. Vroegtijdig intelligentie onderzoek, op indicatie aangevuld met neuropsychologisch onderzoek naar aandacht, geheugen en executief functioneren maakt het mogelijk al in een vroeg stadium advies uit te brengen aan school en interventiestrategieën op te stellen om het kind maximale mogelijkheden te bieden bij het leren. Daarnaast moet er ook aandacht zijn voor sociale en emotionele problematiek en psychopathologie. Bij vragen is het zinvol een screening te verrichten. Zo nodig kan worden verwezen naar gespecialiseerd centrum voor specifieke trainingen zoals sociale vaardigheidstraining, trainingen die de eigen competentie verbeteren of assertiviteitstrainingen. Deelname aan sociale activiteiten moeten worden gestimuleerd, aan ouders en de adolescente moet worden uitgelegd waarom deelname belangrijk is. ADHD heeft kinderpsychiatrische behandeling nodig.

Informeren over het voorkomen van pesterij en voorlichting geven hoe te handelen bij pesten. Weerbaarheidtrainingen kunnen worden aangeboden aan kinderen die gepest worden.

De psycholoog of pegagoog kan educatieve counseling geven over de aandoening en de behandelingen a) in kindertijd: informeren over de behandelingen die het kind op deze leeftijd ondergaat, b) in de adolescentie: informeren over de diagnose en alle daaraan verbonden consequenties zoals de kleine gestalte, onvruchtbaarheid en problemen bij het leren, c) het ontwikkelen van coping en aanpassing aan de ervaren problemen om de kwaliteit van leven te optimaliseren, d) Seksuele voorlichting, e) planning van opleiding en beroepskeuze. Hierbij komen aan bod het informeren welke eisen er op de werkvloer worden gesteld, het afstemmen van de keuze op capaciteiten van het meisje en eventueel trainen van motorische of neuropsychologische vaardigheden. f) Waar mogelijk stimuleren om praktische vaardigheden

aan te leren en te ontdekken waar hun talenten liggen, g) in de adolescentie; bevorderen tot het aangaan en onderhouden van sociale contacten en het bevorderen van de zelfstandigheid.

Tabel 7 Aanbevolen tests en vragenlijsten voor diagnostisch onderzoek naar motorische en psychologische vaardigheden

Meeting	Test	leeftijd
Motorische ontwikkeling	BSID II - NL / Bayley-III-NL*	1-42 mnd
	Movement ABC 2 NL	3-16 jaar
Algemene mentale ontwikkeling	BSID II – NL / Bayley-III-NL*	1-42 mnd
	WPPSI – III-NL	2½ - $7^{11}/_{12}$
	SON*	2½ - 7
	WISC – III	6 - 17
	SON-R*	5½ - 17
	WAIS III	16 – 85
Specifieke neurocognitieve functies		
Taalbegrip, taalproductie, taalvaardigheid	Schlichting/Reynell CELF	$1^{3}/_{4}$ – $7^{1}/_{4}$ 5-18
Visuo-motorische integratie	VMI / Beery	Vanaf 2 jaar
Visueel geheugen	Complexe Figuur van Rey	Vanaf 6 jaar
Aandacht en concentratie	TEA-ch	6 - 16 jaar
Executieve functies	BADS – C -Sleutel-zoektest -Dierentuin-plattegrond -Watertest	8 – 16 jaar
Gedrags- en emotionele problematiek	CBCL / TRF** CBCL / TRF YSR ASR / ABCL	1½ - 5 6 – 18 11 – 18 18 – 59
Ervaren problematiek in de opvoeding	NOSIK	2 – 13

*Geadviseerd wordt de BSID-II-NL te gebruiken zolang de Nederlandse normeringen van de Bayley III-NL er nog niet is (verwacht wordt dat deze normering begin 2014 beschikbaar zal zijn).

**Bij intelligentiemeting gaat de voorkeur uit naar WPPSI – III-NL. Bij kinderen met een (vermoede) achterstand in de taal/spraak ontwikkeling kan de non-verbale intelligentietest SON voor kinderen van *2½ - 7* en SON-R voor kinderen en jongeren van *5½-17* worden afgenomen.

21. *Patiëntenvereniging*

Ouders worden in een van de eerste (diagnose) gesprekken geïnformeerd over de patiëntenvereniging: Turner Contact, http://www.turnercontact.nl (Nederlands) of http://www.turnerkontakt.be (Vlaams). De vereniging heeft tot doel informatieverstrekking, lotgenotencontact en belangenbehartiging voor patiënten met het Syndroom van Turner en hun ouders. De patiëntenvereniging heeft ervaring met het ondersteunen van ouders en kinderen in alle levensfasen. Via de patientenvereniging kunnen patiënten in alle levensfasen in contact komen met lotgenoten.

Een informatie klapper (“Leven met Turner”) voor ouders en patiënten met Turner syndroom is beschikbaar[145]. Deze map is te verkrijgen via het multidisciplinaire netwerk Turner syndroom of via de patiëntenvereniging.

22. *Dankwoord*

De leden van het Nederlands-Vlaamse Multidisciplinaire Netwerk Turner Syndroom danken wij voor het kritisch doorlezen en voorzien van waardevolle aanvullingen.

23. *Ledenlijst*

Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht

Dr T.C.J. Sas, Kinderarts endocrinoloog

Erasmus MC te Rotterdam

A.G.M.G.J. Mulders, Gynaecoloog, Dr E.F.C. van Rossum, Internist endocrinoloog, Dr E.L.T. van den Akker, Kinderarts endocrinoloog, Prof dr J.W. Roos, Cardioloog. Prof dr. J.S.E. Laven, Gynaecoloog, Dr A.B. Dessens, Klinisch psycholoog, Drs Y. van Bever, Klinische genetica, W.A. Helbing, Kindercardioloog, L.C.P. Govaerts, Klinische genetica/prenatale diagnostiek, Dr Y. van Bever, Klinische genetica, Drs J. Bessems, Dr L.J. Hoeve, KNO arts, Dr L.N.A. van Adrichem, Plastisch chirurg, B. Pullens, KNO arts, Drs K.P. Wolffenbuttel, Kinderuroloog, Prof L.H.J. Looijenga, Medisch Bioloog, Diensthoofd onderzoekslaboratorium voor pathologie.

Radboud Medisch Centrum te Nijmegen

Dr B. Otten, Kinderarts endocrinoloog, Drs K. Freriks, Onderzoeker kinderendocrinologie, Dr C.M. Verhaak, Klinisch psycholoog, Dr H. Timmers, Internist endocrinoloog, Dr A.A.E.M. van Alfen-Van der Velden, Kinderarts endocrinoloog, Drs J. Timmermans, Cardioloog, Dr L. Kapusta, Kindercardioloog, Dr D. Kunst, KNO arts, Dr C.C.M. Beerendonk, Gynaecoloog, Prof M.W.G. Nijhuis-Van der Sanden, Kinderfysiotherapeut, Dr K. Fleischer, Gynaecoloog, Drs. Sandra Boelen, GZ-psycholoog

Universitair Ziekenhuis te Gent (België)

Prof M. Cools, Kinderarts endocrinoloog, Dr K. DeGroote, Foetale- en kindercardioloog, Drs K. Lagrou, klinisch psycholoog, J. Laridaen, klinisch psycholoog

Universitair Medisch Centrum te Groningen

Dr M.N. Kerstens, Internist endocrinoloog, Dr A.M. Boot, Kinderarts endocrinoloog, Drs M. van den Berg, Gynaecoloog, Dr A. Hoek, Gynaecoloog, Dr C.M.A. van Ravenswaaij, klinisch geneticus

Universitair Medisch Centrum te Utrecht

Dr G. Valk, Internist endocrinoloog, Dr A.M.E. Stades, Internist endocrinoloog

VU Medisch Centrum te Amsterdam:

Dr C.B. Lambalk, Gynaecoloog, Dr J. Rotteveel, Kinderarts endocrinoloog

Maastricht Universitair Medisch Centrum te Maastricht

Dr B. Havekes, Internist endocrinoloog

St Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein

Dr J.J.G. Hoorweg-Nijman, Kinderarts endocrinoloog, Dr I.M.M.J. Wakelkamp, Internist endocrinoloog

Patiëntenvereniging Turner Contact heeft bijgedragen aan de inhoud van deze richtlijn. Mw J. Unk, Mw L. Wilms, Mw H. Mijnarends

24. *Literatuur*

1. Lippe, B., *Turner syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1991. **20**(1): p. 121-52.
2. Bondy, C.A., *Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 10-25.
3. Garden, A.S., M.J. Diver, and W.D. Fraser, *Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(5): p. 589-93.
4. Gravholt, C.H., et al., *Morbidity in Turner syndrome.* J Clin Epidemiol, 1998. **51**(2): p. 147-58.
5. McCarthy, K. and C.A. Bondy, *Turner syndrome in childhood and adolescence.* Expert Rev Endocrinol Metab, 2008. **3**(6): p. 771-775.
6. Davenport, M.L., *Approach to the patient with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(4): p. 1487-95.
7. Freriks, K., et al., *[Turner syndrome in adulthood: the need for multidisciplinary care].* Ned Tijdschr Geneeskd, 2007. **151**(29): p. 1616-22.
8. Sakakibara, H., et al., *Health management of adults with Turner Syndrome: An attempt at multidisciplinary medical care by gynecologists in cooperation with specialists from other fields.* J Obstet Gynaecol Res, 2011.
9. Bondy, C., et al., *Deficient medical care for adults with the Turner syndrome.* Ann Intern Med, 2006. **145**(11): p. 866-7.
10. Nabhan, Z.M. and E.A. Eugster, *Medical Care of Girls with Turner Syndrome: Where are we Lacking?* Endocr Pract, 2011: p. 1-16.
11. Bondy, C.A., *New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome.* Rev Endocr Metab Disord, 2005. **6**(4): p. 269-80.
12. Alfen van AEM and O. B, *Het syndroom van Turner; een praktische handleiding.* Praktische Pediatrie, 2009(3).
13. Hook, E.B. and D. Warburton, *The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism.* Hum Genet, 1983. **64**(1): p. 24-7.
14. Hook, E.B., *Spontaneous deaths of fetuses with chromosomal abnormalities diagnosed prenatally.* N Engl J Med, 1978. **299**(19): p. 1036-8.

15. Hook, E.B., *Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age.* Am J Hum Genet, 1983. **35**(1): p. 110-6.
16. Gunther, D.F., et al., *Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life.* Pediatrics, 2004. **114**(3): p. 640-4.
17. Hsu, L.Y.F., *Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis.* , in *Genetic Disorders and the Fetus*1998: The John Hopkins University Press. p. 179.
18. Warburton, D., J. Kline, and Z. Stein, *Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conception*, in *Perinatal Genetics Diagnosis*, I.H. Porter and A. Willey, Editors. 1986, Academic Press New York. p. 133.
19. Jacobs, P., et al., *Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study.* Ann Hum Genet, 1997. **61**(Pt 6): p. 471-83.
20. Wolff, D.J., D.L. Van Dyke, and C.M. Powell, *Laboratory guideline for Turner syndrome.* Genet Med, 2010. **12**(1): p. 52-5.
21. Medlej, R., et al., *Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(5): p. 1289-92.
22. Kocova, M., et al., *Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA.* Lancet, 1993. **342**(8864): p. 140-3.
23. Coto, E., et al., *PCR-based study of the presence of Y-chromosome sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome.* Am J Med Genet, 1995. **57**(3): p. 393-6.
24. Binder, G., et al., *Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common?* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(12): p. 3532-6.
25. Lopez, M., et al., *Frequency of Y chromosomal material in Mexican patients with Ullrich-Turner syndrome.* Am J Med Genet, 1998. **76**(2): p. 120-4.
26. Mendes, J.R., et al., *Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism.* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(1): p. 19-26.
27. Osipova, G.R., et al., *PCR detection of Y-specific sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome: clinical implications and limitations.* Am J Med Genet, 1998. **76**(4): p. 283-7.

28. Gravholt, C.H., et al., *Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(9): p. 3199-202.
29. Fernandez-Garcia, R., et al., *Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism.* Clin Genet, 2000. **58**(3): p. 201-8.
30. Nishi, M.Y., et al., *Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method.* Am J Med Genet, 2002. **107**(4): p. 299-305.
31. F, A.-N., et al., *Molecular analysis in Turner syndrome.* J Pediatr, 2003. **142**(3): p. 336-40.
32. van Ravenswaaij-Arts CMA, et al., *Multidisciplinaire richtlijn genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development*, 2010.
33. Cools, M., et al., *Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers.* Endocr Rev, 2006. **27**(5): p. 468-84.
34. Cools, M., et al., *Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2404-13.
35. Cools, M., et al., *Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. E1171-80.
36. Freriks, K., et al., *[Turner syndrome in adulthood: the need for multidisciplinary care] Het syndroom van Turner op volwassen leeftijd: het belang van multidisciplinaire zorg.* Ned Tijdschr Geneeskd, 2007. **151**(29): p. 1616-22.
37. Hoeve, L.J., *Het Turner syndroom. De otologische aspecten verdienen aandacht.* Ned Tijdschr KNO-Heelkunde, 2008. **14**(4): p. 229-231.
38. van Pareren, Y.K., et al., *Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1119-25.
39. Menke, L.A., et al., *Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1151-60.
40. Bolar, K., et al., *Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 344-51.

41. Ranke, M.B. and A. Lindberg, *Observed and Predicted Total Pubertal Growth during Treatment with Growth Hormone in Adolescents with Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Turner Syndrome, Short Stature, Born Small for Gestational Age and Idiopathic Short Stature: KIGS Analysis and Review.* Horm Res Paediatr, 2011.
42. Papagianni, V., et al., *Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure.* Gynecol Endocrinol, 2011. **27**(5): p. 291-9.
43. Ankarberg-Lindgren, C., et al., *Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3039-44.
44. Gallo, M.F., et al., *20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(1): p. CD003989.
45. Ahrendt, H.J., et al., *Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel.* Contraception, 2009. **80**(5): p. 436-44.
46. van Hylckama Vlieg, A., et al., *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study.* BMJ, 2009. **339**: p. b2921.
47. Lidegaard, O., et al., *Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9.* BMJ, 2011. **343**: p. d6423.
48. Lethaby, A., et al., *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD000402.
49. Pitkin, J., et al., *Management of premature menopause.* Menopause Int, 2007. **13**(1): p. 44-5.
50. Daly, E., et al., *Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy.* Lancet, 1996. **348**(9033): p. 977-80.
51. Bryman, I., et al., *Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2011.

52. Hadnott, T.N., et al., *Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience.* Fertil Steril, 2011. **95**(7): p. 2251-6.
53. Foudila, T., V. Soderstrom-Anttila, and O. Hovatta, *Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation.* Hum Reprod, 1999. **14**(2): p. 532-5.
54. Bodri, D., et al., *Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy.* Hum Reprod, 2006. **21**(3): p. 829-32.
55. Chevalier, N., et al., *Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. E260-7.
56. (NVOG), N.V.v.O.e.G., *Standpunt vitrificatie van humane oocyten en embryo's.* NVOGnet, 2010.
57. *Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S185-6.
58. Bondy, C., D. Rosing, and R. Reindollar, *Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2009. **91**(5): p. e31-2; author reply e34.
59. Practice Committee Of The American Society For Reproductive, M., *Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2011.
60. Karnis, M.F., et al., *Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey.* Fertil Steril, 2003. **80**(3): p. 498-501.
61. Gravholt, C.H., *Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies.* Am J Cardiovasc Drugs, 2002. **2**(6): p. 401-13.
62. Bondy, C.A., *Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome.* Congenit Heart Dis, 2008. **3**(1): p. 2-15.
63. Baumgartner, H., et al., *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010).* Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2915-57.
64. Allen, D.B., S.A. Hendricks, and J.M. Levy, *Aortic dilation in Turner syndrome.* J Pediatr, 1986. **109**(2): p. 302-5.

65. Sachdev, V., et al., *Aortic valve disease in Turner syndrome.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(19): p. 1904-9.
66. Bondy, C.A., *Aortic dissection in Turner syndrome.* Curr Opin Cardiol, 2008. **23**(6): p. 519-26.
67. Matura, L.A., et al., *Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome.* Circulation, 2007. **116**(15): p. 1663-70.
68. Lopez, L., et al., *Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young.* Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1622-7.
69. Gravholt, C.H., et al., *Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome.* Cardiol Young, 2006. **16**(5): p. 430-6.
70. Hiratzka, L.F., et al., *2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine.* Catheter Cardiovasc Interv, 2010. **76**(2): p. E43-86.
71. Schoemaker, M.J., et al., *Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4735-42.
72. Conway, G.S., *The impact and management of Turner's syndrome in adult life.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. **16**(2): p. 243-61.
73. Freriks, K., et al., *Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(9): p. E1517-26.
74. Elsheikh, M., et al., *Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **54**(1): p. 69-73.
75. Gravholt, C.H., *Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome.* Eur J Endocrinol, 2004. **151**(6): p. 657-87.

76. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.* Pediatrics, 2004. **114**(2 Suppl 4th Report): p. 555-76.
77. Urbina, E., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research.* Hypertension, 2008. **52**(3): p. 433-51.
78. Barrenas, M.L., O. Nylen, and C. Hanson, *The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome.* Hear Res, 1999. **138**(1-2): p. 163-70.
79. Stenberg, A.E., et al., *Otological problems in children with Turner's syndrome.* Hear Res, 1998. **124**(1-2): p. 85-90.
80. Anderson, H., et al., *Hearing impairment in Turner's syndrome.* Acta Otolaryngol, 1969: p. Suppl 247:1-26.
81. Benazzo, M., et al., *Otological and audiological aspects in Turner syndrome.* J Audiol med, 1997. **6**(3): p. 147-159.
82. Hultcrantz, M. and L. Sylven, *Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34.* Hear Res, 1997. **103**(1-2): p. 69-74.
83. Hultcrantz, M., L. Sylven, and E. Borg, *Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome.* Hear Res, 1994. **76**(1-2): p. 127-32.
84. Beckman, A., G.S. Conway, and B. Cadge, *Audiological features of Turner's syndrome in adults.* Int J Audiol, 2004. **43**(9): p. 533-44.
85. Dhooge, I.J., et al., *Otologic disease in turner syndrome.* Otol Neurotol, 2005. **26**(2): p. 145-50.
86. Bondy, C.A. and G. Turner Syndrome Study, *Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 10-25.
87. Gravholt, C.H., et al., *Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement.* Diabetes Care, 1998. **21**(7): p. 1062-70.
88. Bakalov, V.K., et al., *X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3289-96.

89. Landin-Wilhelmsen, K., I. Bryman, and L. Wilhelmsen, *Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4166-70.
90. Bakalov, V.K. and C.A. Bondy, *Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome.* Rev Endocr Metab Disord, 2008. **9**(2): p. 145-51.
91. Ricotti, S., et al., *Prevalence and incidence of scoliosis in Turner syndrome: a study in 49 girls followed-up for 4 years.* Eur J Phys Rehabil Med, 2011. **47**(3): p. 447-53.
92. Saenger, P., *Turner's syndrome.* N Engl J Med, 1996. **335**(23): p. 1749-54.
93. Elder, D.A., et al., *Kyphosis in a Turner syndrome population.* Pediatrics, 2002. **109**(6): p. e93.
94. Kim, J.Y., S.R. Rosenfeld, and J.H. Keyak, *Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome.* J Pediatr Orthop, 2001. **21**(6): p. 765-6.
95. Ross, J.L., et al., *Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(2): p. 355-9.
96. Morais, T., M. Bernier, and F. Turcotte, *Age- and sex-specific prevalence of scoliosis and the value of school screening programs.* Am J Public Health, 1985. **75**(12): p. 1377-80.
97. Henry, A. and M.J. Thorburn, *Madelung's deformity. A clinical and cytogenetic study.* J Bone Joint Surg Br, 1967. **49**(1): p. 66-73.
98. Binder, G., et al., *Radiological signs of Leri-Weill dyschondrosteosis in Turner syndrome.* Horm Res, 2001. **55**(2): p. 71-6.
99. Nasrallah, M.P., A.H. Der-Boghossian, and R.K. Haidar, *Slipped capital femoral epiphysis in Turner syndrome patient on growth hormone therapy.* Endocr Pract, 2012: p. 1-12.
100. Trzcinska, D., et al., *The knee alignment and the foot arch in patients with Turner syndrome.* Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2011. **17**(3): p. 138-44.
101. Katzman, D.K., et al., *Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls.* J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(6): p. 1332-9.
102. Mortensen, K.H., et al., *Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age.* Clin Exp Immunol, 2009. **156**(2): p. 205-10.

103. El-Mansoury, M., et al., *Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**: p. 2131-2135.
104. de Kerdanet, M., et al., *Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis.* Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(5): p. 673-6.
105. El-Mansoury, M., et al., *Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study.* Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(3): p. 485-90.
106. Bardella, M.T., et al., *Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet.* Hepatology, 1995. **22**(3): p. 833-6.
107. Shearin, J.C., Jr. and A.J. DeFranzo, *Butterfly correction of webbed-neck deformity in Turner's syndrome.* Plast Reconstr Surg, 1980. **66**(1): p. 129-33.
108. Hoffmann, J., et al., *Possibilities for correcting the neck profile in pterygium colli.* Mund Kiefer Gesichtchir, 1997. **suppl 1**: p. s414-143.
109. Menick, F.J., D.W. Furnas, and B.M. Achauer, *Lateral cervical advancement flaps for the correction of webbed-neck deformity.* Plast Reconstr Surg, 1984. **73**(2): p. 223-229.
110. Hikade, K.R., et al., *Modified Z-plasty repair of webbed neck deformity seen in Turner and Klippel-feil Syndrome.* Cleft Palate Craniofac J, 2002. **39**(3): p. 261-266.
111. Rossillon, D., A. De Mey, and M. Lejour, *Pterygium colli: surgical treatment.* Br J Plast Surg, 1989. **42**(2): p. 178-83.
112. Miller, L.B., M. Kanter, and F. Wolfort, *Treatment of webbed neck in Turner's syndrome with tissue expansion.* Ann Plast Surg, 1990. **24**(5): p. 447-50.
113. Nijhuis-van der Sanden, M.W., et al., *Decreased movement speed in girls with turner syndrome: a problem in motor planning or muscle* J Clin Exp Neuropsychol, 2004. **26**(6): p. 795-816.
114. Nijhuis-van der Sanden, M.W., B.C. Smits-Engelsman, and P.A. Eling, *Motor performance in girls with Turner syndrome.* Dev Med Child Neurol, 2000. **10**: p. 685-690.
115. Nijhuis-van der Sanden, M.W., et al., *Low elementary movement speed is associated with poor motor skill in Turner's syndrome.* Dev Neuropsychol, 2002. **22**(3): p. 643-70.

116. Nijhuis-van der Sanden, M.W., et al., *Slow motor performance in girls with Turner Syndrome is not related to increased neuromotor noise. .* Motor Control, 2003. **7**(2): p. 111-133.
117. Ross, J.L., H. Kushner, and D.P. Roeltgen, *Developmental changes in motor function in girls with Turner syndrome.* Pediatr Neurol, 1996. **15**(4): p. 317-22.
118. Salbenblatt, J.A., et al., *Gross and fine motor development in 45,X and 47,XXX girls.* Pediatrics, 1989. **84**(4): p. 678-82.
119. Nijhuis-van der Sanden, M.W., P.A. Eling, and B.J. Otten, *A review of neuropsychological and motor studies in Turner Syndrome.* Neurosci Biobehav Rev, 2003. **27**(4): p. 329-38.
120. Ross, J., et al., *Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes from childhood through adolescence.* Am J Med Genet, 1995. **58**(1): p. 74-82.
121. Ross, J., A. Zinn, and E. McCauley, *Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome.* Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2000. **6**(2): p. 135-41.
122. Mathisen, B., S. Reilly, and D. Skuse, *Oral-motor dysfunction and feeding disorders of infants with Turner syndrome.* Dev Med Child Neurol, 1992. **34**(2): p. 141-9.
123. van Borsel, J., et al., *Communication problems in Turner syndrome: a sample survey.* J Commun Disord, 1999. **32**(6): p. 175-182.
124. Nijhuis-van der Sanden, M.W., *The turning point: Localizing the motor performance deficit in Turner Syndrome*, 2003, Radboud University Nijmegen.
125. Nijhuis-van der Sanden, M.W., et al., *Het Turner Syndroom: dagelijkse problemen in kaart gebracht.* Fysiopraxis, 1998. **7**(4): p. 13-18.
126. Slijper, F.M., et al., *[A daughter with Turner's syndrome: the impact on parents].* Ned Tijdschr Geneeskd, 1998. **142**(39): p. 2150-4.
127. van Galen, G.P. and P.G. Morasso, *Neuromotor control in handwriting and drawing: introduction and overview.* Acta Psychol (Amst), 1998. **100**(1-2): p. 1-7.
128. Amundson, E., et al., *Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1355-9.
129. Morgan, T., *Turner syndrome: diagnosis and management.* Am Fam Physician, 2007. **76**(3): p. 405-410.
130. Gravholt, C.H., *Turner syndrome in adulthood.* Horm Res, 2005. **64 Suppl 2**: p. 86-93.

131. Rovet, J., *Turner syndrome: a review of genetic and hormonal influences on neuropsychological functioning.* Child Neuropsychol, 2004. **10**(4): p. 262-79.
132. Elsheikh, M., et al., *Turner's syndrome in adulthood.* Endocr Rev, 2002. **23**(1): p. 120-40.
133. Saenger, P., et al., *Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3061-9.
134. Mullaney, R. and D. Murphy, *Turner syndrome: neuroimaging findings: structural and functional.* Dev Disabil Res Rev, 2009. **15**(4): p. 279-83.
135. Ross, J.L., et al., *Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome.* Neurology, 2002. **58**(2): p. 218-25.
136. van Pareren, Y.K., et al., *Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome.* Horm Res, 2005. **63**(5): p. 238-44.
137. Ross, J., D. Roeltgen, and A. Zinn, *Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome.* Horm Res, 2006. **65**(1): p. 47-56.
138. Pavlidis, K., E. McCauley, and V.P. Sybert, *Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome.* Clin Genet, 1995. **47**(2): p. 85-9.
139. Dawson P and G. R, *Executive skills in children and adolescents.*2010, New York: The Guilford Press.
140. Lepage, J.F., et al., *Contribution of executive functions to visuospatial difficulties in prepubertal girls with turner syndrome.* Dev Neuropsychol, 2011. **36**(8): p. 988-1002.
141. Bray, S., et al., *Reduced Functional Connectivity during Working Memory in Turner Syndrome.* Cereb Cortex, 2011.
142. Burnett, A.C., D.C. Reutens, and A.G. Wood, *Social cognition in Turner's Syndrome.* J Clin Neurosci, 2010. **17**(3): p. 283-6.
143. Schmidt, P.J., et al., *Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure.* JAMA, 2006. **295**(12): p. 1374-6.
144. Slijper, F.M.E., et al., *Een dochter met het syndroom van Turner: de betekenis voor de ouders.* Ned Tijdschr Geneeskd, 1998. **142**: p. 2150-2154.
145. Otten, B.J., et al., *Leven met Turner*, 2011.

146. Russel, H.F., et al., *Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects.* J Ped Psych, 2006. **31**: p. 945-955.
147. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.* Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
148. Rucklidge, J., et al., *Attributional styles and psychosocial functioning of adults with ADHD: practice issues and gender differences.* J Atten Disord, 2007. **10**(3): p. 288-98.
149. Downey, J., et al., *Gender role development in two clinical syndromes: Turner syndrome versus constitutional short stature.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1987. **26**(4): p. 566-73.
150. Collaer, M.L., et al., *Cognitive and behavioral characteristics of turner syndrome: exploring a role for ovarian hormones in female sexual differentiation.* Horm Behav, 2002. **41**(2): p. 139-55.
151. Sylven, L., et al., *Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life.* Acta Endocrinol (Copenh), 1991. **125**(4): p. 359-65.
152. Amin, R., et al., *Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing.* Hypertension, 2008. **51**(1): p. 84-91.

Bijlagen

Tabel 1.

Afkapgrenzen BMI (kg/m^2) bij kinderen (bron: CBO richtlijn obesitas 2007)

	Jongens		Meisjes	
Leeftijd in jaren	**Over-gewicht**	**Obesitas**	**Over-gewicht**	**Obesitas**
2	18,41	20,09	18,02	19,81
3	17,89	19,57	17,56	19,36
4	17,55	19,29	17,28	19,15
5	17,42	19,30	17,15	19,17
6	17,55	19,78	17,34	19,65
7	17,92	20,63	17,75	20,51
8	18,44	21,60	18,35	21,57
9	19,10	22,77	19,07	22,81
10	19,84	24,00	19,86	24,11
11	20,55	25,10	20,74	25,42
12	21,22	26,02	21,68	26,67
13	21,91	26,84	22,58	27,76
14	22,62	27,63	23,34	28,57
15	23,29	28,30	23,94	29,11
16	23,90	28,88	24,37	29,43
17	24,46	29,41	24,70	29,69
≥18	25,00	30,00	25,00	30,00

Tabel 2. Afkapgrenzen bloeddruk naar leeftijd, geslacht en lengte[76].

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.
For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = −1.645; 10% = −1.28; 25% = −0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

Tabel 3. Afkapgrenzen ***ambulante*** bloeddrukmeting (mmHg) voor meisjes naar lengte[152].

	Lengte (cm)											
BD percentiel	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
24-hour SBD												
50th	104.0	105.0	106.0	106.8	107.6	108.7	109.9	111.2	112.4	113.7	115.9	116.4
75th	108.2	109.3	110.3	111.2	112.1	113.2	114.6	115.9	117.0	118.0	119.2	120.4
90th	112.0	113.,2	114.3	115.3	116.2	117.4	118.7	120.0	121.0	121.8	122.8	123.8
95th	114.3	115.6	116.7	117.7	118.7	119.9	121.2	122.5	123.3	124.1	124.9	125.8
99th	118.8	120.1	121.3	122.4	123.4	124.6	126.0	127.1	127.7	128.2	128.8	129.3
Overdag SBD												
50th	110.0	110.5	111.0	111.6	112.2	113.1	114.3	115.6	117.0	118.3	119.8	121.2
75th	114.4	115.0	115.7	116.3	117.0	118.1	119.4	120.7	121.9	123.1	124.2	126.3
90th	118.2	119.0	119.7	120.4	121.3	122.6	123.9	125.2	126.4	127.3	128.1	128.9
95th	120.4	121.3	122.1	122.9	123.8	125.1	126.5	127.9	129.1	129.8	130.5	131.0
99th	124.5	125.5	126.4	127.4	128.6	129.9	131.5	133.0	134.0	134.5	134.8	135.0
‘s Nachts SBD												
50th	95.0	95.7	96.4	96.9	97.5	98.1	98.9	100.0	101.1	102.2	103.4	104.6
75th	99.4	100.3	101.2	101.9	102.6	103.4	104.4	105.5	106.4	107.3	108.2	109.2
90th	103.3	104.4	105.5	106.6	107.6	108.5	109.5	110.5	111.2	111.8	112.4	113.1
95th	105.6	106.9	108.1	109.3	110.4	111.6	112.7	113.6	114.1	114.4	114.8	115.3
99th	109.8	111.5	113.1	114.7	116.2	117.7	118.9	119.5	119.6	119.4	119.3	119.4
24-uur DBD												
50th	85.9	85.9	86.0	86.1	86.2	86.3	86.5	86.7	87.0	87.4	88.0	88.8
75th	68.6	68.9	69.2	69.6	69.8	70.1	70.4	70.6	70.7	71.0	71.3	71.6
90th	70.9	71.4	71.9	72.4	72.9	73.4	73.8	74.0	74.1	74.2	74.4	74.6
95th	72.2	72.8	73.4	74.1	74.7	75.3	76.7	78.0	78.1	78.2	78.2	78.2
99th	74.6	75.3	76.2	77.1	77.9	78.7	79.3	79.7	79.9	79.9	79.9	79.7
Overdag DBD												
50th	73.2	72.8	72.4	72.1	71.8	71.7	71.8	72.0	72.4	73.1	73.9	74.8
75th	76.9	76.6	76.4	76.2	76.1	76.1	76.1	76.2	76.4	78.8	77.3	77.8
90th	80.1	79.9	79.8	79.8	79.7	79.8	79.9	79.9	79.9	80.0	80.2	80.5
95th	81.9	81.8	81.8	81.8	81.9	82.0	82.0	82.0	82.0	81.9	82.0	82.0
99th	85.9	85.8	85.4	85.6	85.8	85.9	86.0	85.9	85.7	85.4	85.2	84.9
Nighttime DBD												
50th	56.4	55.8	55.1	54.8	54.6	54.4	54.3	54.4	54.8	54.9	55.1	55.4
75th	59.5	59.5	59.4	59.3	59.1	58.9	58.8	58.7	58.8	58.9	61.0	59.3
90th	63.1	63.3	63.4	63.4	63.3	63.1	63.0	62.9	62.9	62.9	66.9	63.1
95th	66.2	65.5	65.7	65.8	65.8	65.7	65.8	65.5	65.5	65.6	70.8	65.5
99th	69.1	69.6	70.1	70.4	70.6	70.8	70.8	70.7	70.7	70.6	79.0	70.4
24-uur MAP												
50th	77.2	77.8	78.3	78.7	79.2	79.7	80.2	80.8	81.6	82.3	83.1	84.0
75th	80.6	81.2	81.8	82.4	82.9	83.5	84.1	84.7	85.3	85.9	86.6	87.4
90th	83.6	84.2	84.9	85.5	86.1	86.7	87.3	87.9	88.4	88.9	89.5	90.1
95th	85.3	86.0	86.7	87.4	88.0	88.6	89.2	89.7	90.2	90.6	91.1	91.7
99th	88.5	89.2	89.9	90.6	91.3	91.9	92.6	93.0	93.3	93.6	94.0	94.5
Overdag MAP												
50th	83.3	83.7	84.0	84.1	84.3	84.5	84.9	85.5	86.2	87.0	88.0	88.9
75th	87.4	87.9	88.2	88.6	88.7	88.9	89.3	89.8	90.3	90.9	91.6	92.2
90th	90.9	91.5	91.9	92.2	92.4	92.7	93.0	93.4	93.7	94.1	94.6	94.9
95th	92.9	93.6	94.0	94.4	94.6	94.9	95.1	95.4	95.6	95.8	96.1	96.4
99th	96.6	97.4	97.9	98.3	98.6	98.8	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.1
‘s Nachts MAP												
50th	68.0	68.2	68.4	68.5	68.7	69.0	69.3	69.8	70.4	71.2	72.0	72.8
75th	72.6	72.7	72.9	73.0	73.2	73.5	73.9	74.3	74.8	75.4	76.1	76.9
90th	76.8	76.9	77.0	77.2	77.4	77.7	78.0	78.3	78.6	79.1	79.6	80.9
95th	79.6	79.4	79.6	79.7	79.9	80.2	80.4	80.6	80.8	81.2	81.6	82.2

99th	84.6	84.4	84.6	84.6	84.8	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.3	85.6

BD= bloeddruk, SBD= systolische bloeddruk; DBD= diastolische bloeddruk; MAP= mean arterial pressure