

---

# Werkdocument Turner syndroom

---

Vlaams-Nederlands Multidisciplinair Netwerk  
Turner Syndroom  
2020



**umcg**



Amalia kinderziekenhuis  
**Radboudumc**

## Inhoudsopgave

Inleiding .....	2
1. Achtergrond.....	3
2. Overzicht diagnostiek en follow-up per levensfase .....	5
3. Chromosomen en diagnose.....	9
4. Risico op gonadale tumoren.....	15
5. Postnataal fenotype .....	16
6. Groei .....	17
7. Puberteit, ovariële functie en behandeling bij kinderen.....	19
8. Ovariële functie en behandeling bij volwassenen.....	25
9. Fertiliteit .....	28
10. Hart- en vaatziekten .....	32
11. Cardiovasculair risicoprofiel .....	43
12. Comorbiditeit.....	48
13. Operatieve correcties aan het uiterlijk.....	54
14. Psychologische en motorische ontwikkeling.....	56
15. Transitie.....	74
16. Patiëntenvereniging .....	77
17. Dankwoord .....	78
18. Colofon .....	80
Referenties .....	83
Appendix.....	90

## Inleiding

Het werkdocument Turner syndroom is een leidraad voor de dagelijkse praktijk van zorgprofessionals werkzaam met mensen met Turner syndroom. Het document beoogt praktische handvatten te geven voor de behandeling en begeleiding van mensen met het Turner syndroom en een vertaalslag te maken van de internationale richtlijn naar de Vlaams-Nederlandse situatie. Het werkdocument is tot stand gekomen door middel van consensus en intensieve samenwerking binnen het Vlaams-Nederlands multidisciplinaire netwerk voor het Turner syndroom en de patiëntenverenigingen Turner Contact Nederland ([www.turnercontact.nl](http://www.turnercontact.nl)) en Vzw TurnerKontakt België ([www.Turnerkontakt.be](http://www.Turnerkontakt.be)), zie hoofdstuk 16. Voor huisartsen is in 2016 een speciale huisartsen brochure uitgebracht over het Turner syndroom (<https://vsop.nl/media/magazine/syndroom-van-turner/#24>).

De aanleiding voor het schrijven van dit werkdocument is de publicatie van de nieuwe internationale consensusrichtlijn Turner syndroom in juni 2017 en de position paper over cardiovascular health in Turner.[1, 2] De Vlaams-Nederlandse werkgroep Turner syndroom (zie hoofdstuk 17) organiseerde in december 2017 een consensus bijeenkomst om de vertaling van het internationale document naar de Vlaams-Nederlandse situatie te bespreken. Hierbij waren ook vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen Turner Contact Nederland en TurnerKontakt België aanwezig. De bijeenkomst werd voorbereid in verschillende deelgroepen (zie hoofdstuk 17). De Vlaams-Nederlandse klinische richtlijn Turner syndroom uit 2012 werd met de uitkomst van de consensus bijeenkomst herschreven en via telefonische conferenties en mailwisselingen verder aangescherpt. Het Vlaams-Nederlandse werkdocument Turner syndroom is nadrukkelijk geen letterlijke vertaling van de internationale richtlijn of review van de literatuur. Voor een gedetailleerd overzicht van aanbevelingen en de kwaliteit van bewijs per aanbeveling verwijzen wij naar de originele publicaties.[1, 2] Over het algemeen geldt dat het beschikbare bewijs beperkt is en de aanbevelingen grotendeels gebaseerd zijn op de huidige literatuur en consensus.

Namens de Vlaams-Nederlandse werkgroep Turner syndroom,  
Janiëlle van der Velden, editor

## 1. Achtergrond

*Janiëlle van der Velden*

Het Turner syndroom is een aandoening bij meisjes en vrouwen met (partiële) X-chromosoom haploïnsufficiëntie met of zonder mozaïcisme. Dat wil zeggen: karyotype 45,X, met geheel of gedeeltelijk ontbreken van het tweede geslachtschromosoom. Hoewel de term ook gebruikt wordt voor meisjes en vrouwen met geslachtschromosomaal mozaïcisme (45,X/46,XY) is dat voor jongens en mannen met ditzelfde karyotype niet het geval. Zij hebben echter wel een aantal gemeenschappelijke kenmerken en veel aspecten van de hieronder beschreven opvolging zijn ook voor jongens (mannen) met 45,X/46,XY van toepassing.

Een syndroom is een combinatie van kenmerken of aangeboren aandoeningen met een gemeenschappelijke oorzaak. Niet alle kenmerken zijn bij alle patiënten aanwezig. Uiterlijke kenmerken van het Turner syndroom die kunnen voorkomen zijn bijvoorbeeld: gedrongen gestalte, brede thorax, webbing van de nek en cubitus valgus. Andere veel voorkomende problemen zijn kleine lengte (disproportioneel) en gonadale insufficiëntie (zie ook [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)). De incidentie van het Turner syndroom is 1 in 2.000-5.000 levend geboren meisjes.

Vanwege het verhoogde risico op een aantal medische aandoeningen is levenslange monitoring aanbevolen. Deze monitoring staat samengevat in tabel 1 van dit werkdocument. Bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van meisjes en vrouwen met het Turner syndroom zijn een aantal disciplines betrokken: kinderarts, internist, (kinder)endocrinoloog, gynaecoloog, (kinder)cardioloog, KNO-arts, klinisch geneticus, dermatoloog, (kinder)fysiotherapeut en (kinder)psycholoog. Andere medisch specialisten zoals de oogarts, orthodontist, logopedist, orthopedisch chirurg en plastisch chirurg worden op indicatie geconsulteerd.

Vanwege het multidisciplinaire karakter van de zorg voor deze patiënten wordt de zorg gecoördineerd vanuit gespecialiseerde centra, in afstemming met regionale ziekenhuizen ('shared care'-model). In deze centra zijn de diverse disciplines beschikbaar en bestaat de mogelijkheid voor gestructureerde transitie van de kindergeneeskundige naar de volwassen zorg.

Vanuit het perspectief van de patiënt met het Turner syndroom wordt dat wat afwijkt van de norm niet altijd als een probleem ervaren en andersom. Meisjes en vrouwen met het Turner syndroom kunnen zich met een grote diversiteit aan klachten of problemen presenteren. Algemene regels zijn daardoor moeilijk te stellen. De controle en behandeling wordt zo veel mogelijk op het individu afgestemd.

Doordat vaak veel specialisten betrokken zijn in de begeleiding en behandeling is er behoefte aan een coördinerend specialist die het overzicht houdt waarbij de patiënt nadrukkelijk bij de behandeling betrokken wordt. Patiënten hebben behoefte aan begeleiding door een specialist met specifieke expertise in het Turner syndroom en een goede afstemming van de diagnostiek en controles waardoor zoveel mogelijk onderzoek geclusterd plaats kan vinden in één bezoek. Met de toename van behandelmogelijkheden en nieuwe technologische ontwikkelingen is het van belang dat de specialist het verschil aangeeft tussen behandelingen die *medisch noodzakelijk* zijn (zoals behandeling voor cardiale afwijkingen, hypothyreoïdie en ovariële insufficiëntie) en behandelingen die *optioneel* zijn (zoals groeihormoonbehandeling of eiceldonatie).

## 2. Overzicht diagnostiek en follow-up per levensfase

*Janiëlle van der Velden*

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

### **Prenatale fase**

De diagnose Turner syndroom wordt prenataal vaak bij toeval gesteld of naar aanleiding van intra-uteriene groeivertraging, polyhydramnion of suggestieve afwijkingen bij prenatale echografie. Indien de diagnose Turner syndroom antenataal gesteld wordt is goede counseling van ouders essentieel (zie hoofdstuk 3). Hiervoor is het uitermate belangrijk om een klinisch geneticus en een kinderendocrinoloog of een kinderarts met expertise op het gebied van het Turner syndroom te consulteren. Ook wordt geadviseerd om ouders te informeren over het bestaan van de patiëntenorganisatie zodat ze bij vragen ook hiermee contact op kunnen nemen. Postnataal is het advies het karyotype te herhalen/bevestigen; dit hangt mede af van de methode die gebruikt is (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), de echo-bevindingen en mate van mozaïcisme.

### **Neonatale fase**

Na de geboorte wordt de diagnose soms gesteld op basis van uiterlijke kenmerken of dysmaturiteit (zie hoofdstuk 5). Van de meisjes met het Turner syndroom wordt een deel herkend door het typische beeld van lymfoedeem met dikke handen en voeten en een webbing van de nek. Anderen presenteren zich na de geboorte met cardiale pathologie zoals een coarctatio aortae of een aortastenose. Zorgvuldig lichamelijk onderzoek hiernaar is belangrijk. Aangezien het risico op congenitale heupdysplasie verhoogd is, wordt een echo heupen verricht op de leeftijd van 3 maanden (zie hoofdstuk 12). Ook bij afwezigheid van klinische verschijnselen van een aangeboren hartafwijking vindt verwijzing naar de kindercardioloog plaats. Een echo van de nieren wordt verricht om eventuele aandoeningen aan de nieren vast te leggen.

### **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 het Turner syndroom 'lastige eters' blijven. Herhaaldelijke KNO-infecties komen vaak voor en ontstaan vaak al in het eerste levensjaar (zie hoofdstuk 12). Intensieve behandeling door een kinderarts en KNO-arts is noodzakelijk om complicaties zoals groeivertraging, gehoorverlies en cholesteatoomvorming zoveel mogelijk 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 (zie hoofdstuk 14). Recidiverende KNO-infecties kunnen hierbij een negatieve rol spelen en blijven daarom een belangrijk aandachtspunt (zie hoofdstuk 12).

Hyperactiviteit, concentratieproblemen en slaapstoornissen komen met name voor bij jonge meisjes (zie hoofdstuk 14). Deze problemen nemen mogelijk af met de leeftijd. Hoewel motorische mijlpalen vaak later worden gehaald hebben ouders hierover in deze fase meestal geen hulpvraag. Het ontbreken van een hulpvraag komt vermoedelijk omdat een motorisch trage ontwikkeling bij kinderen met een kleine lengte minder makkelijk opvalt. Kinderen met een kleine lengte worden vaak voor jonger aangezien dan ze werkelijk zijn.

### **Basisschoolleeftijd**

Op deze leeftijd is afbuigende lengtegroei vaak het meest opvallende fenomeen. Indien er sprake is van een lengte onder de -2.5 standaard deviatie (SD) op de leeftijd van 4 jaar, of -1.5 SD op de leeftijd van 6 jaar, kan worden gestart met groeihormoonbehandeling, mits aan een aantal criteria wordt voldaan (zie hoofdstuk 6). Gedurende de groei is het belangrijk de rug bij lichamelijk onderzoek regelmatig na te kijken voor scoliose of kyfose (zie hoofdstuk 12). Bij een aantal kinderen blijven KNO-infecties gedurende de gehele basisschoolleeftijd problemen geven (zie hoofdstuk 12). Bij ongeveer één derde van de meisjes met het Turner syndroom ontstaat hypertensie (zie hoofdstuk 11). Daarom is het belangrijk de bloeddruk vanaf jonge leeftijd jaarlijks te volgen. Omdat vrouwen met het Turner syndroom een sterk verhoogd risico hebben op eerder overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten, is het belangrijk om al op deze leeftijd aandacht te hebben voor leefstijlfactoren.

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 het Turner syndroom is er geen sprake van spontane borstontwikkeling. Indien de puberteit wel spontaan start, zet deze veelal niet goed door. Dan wordt in het algemeen rond de leeftijd van 11-12 jaar begonnen met opklimmende dosis oestrogenen (zie hoofdstuk 7). Het tijdig op gang brengen van de puberteit is vanuit psychologisch oogpunt heel belangrijk en dient daarom niet uitgesteld te worden.

In de loop van de lagere school/ basisschoolperiode wordt de motorische ontwikkelingsachterstand meestal duidelijker. Naast de gebrekkige grove motoriek, zien we ook regelmatig problemen met de fijne motoriek (zie hoofdstuk 14). Evaluatie en zo nodig begeleiding van de motorische ontwikkeling is belangrijk en sport dient gestimuleerd te worden, ook in het kader van het verlagen van het cardiovasculair risico. Faalangst kan op deze leeftijd een rol gaan spelen (zie hoofdstuk 14).

In deze periode kan ook blijken dat het meisje moeite heeft met leren. Een aanzienlijk deel van de meisjes en vrouwen met het Turner syndroom heeft moeite om zich te concentreren, moeite met taken die ruimtelijk inzicht vereisen en problemen op het gebied van plannen of bij het tegelijkertijd uitvoeren van verschillende taken. De psychosociale ontwikkeling verloopt soms vertraagd en meisjes met het Turner syndroom vinden niet altijd goed aansluiting bij leeftijdsgenoten (zie hoofdstuk 14).

### **Middelbare schoolleeftijd**

Sommige meisjes consulteren pas een kinderarts op de middelbare schoolleeftijd in verband met het uitblijven van de puberteit of de puberteitsspurten. Meisjes die al langer bekend zijn met het Turner syndroom zijn in deze fase vaak al gestart met oestrogeenbehandeling (zie hoofdstuk 7). Indien de eindlengte is bereikt, wordt de groeihormoonbehandeling gestaakt en kan worden overgegaan op de daartoe geëigende continue oestrogeen substitutiepreparaten met hierin een volwassen dosering oestrogenen (zie hoofdstuk 8). Jaarlijkse audiologische controle blijft van belang omdat slechthorendheid veel voorkomt bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom en kan verslechteren met de tijd (zie hoofdstuk 12). Gehoorverlies heeft een duidelijk negatief effect op de kwaliteit van leven en kan soms onopgemerkt blijven. Dit benadrukt de noodzaak tot frequente audiologische screening. Het blijft in alle levensfasen belangrijk om het hart geregeld te laten onderzoeken door de (kinder)cardioloog. Meisjes en vrouwen met het Turner syndroom hebben mogelijk een verhoogd risico op dyslipidemie, met name indien er ook sprake is van overgewicht (zie hoofdstuk 11). Daarom is het belangrijk om laagdrempelig hierop te controleren. Ook de glucosehuishouding dient opgevolgd te worden, zeker indien er tevens risicofactoren bestaan voor het krijgen van diabetes mellitus type 2 (zie hoofdstuk 12).



Aandacht voor problemen met betrekking tot planning en organisatie van schoolse activiteiten blijft belangrijk alsmede begeleiding in studie- en beroepskeuze (zie hoofdstuk 14).

Adolescenten en jonge vrouwen met het Turner syndroom vinden vaak moeilijk aansluiting bij leeftijdsgenoten en kunnen sociaal kwetsbaar zijn. Daarnaast komen depressies regelmatig voor. Aandacht voor signalen en symptomen hiervan is gewenst (zie hoofdstuk 14). Het transitieproces naar volwassenheid, waarbij de jongere leert zorg te dragen voor de eigen gezondheid, dient vanaf 12 jaar te worden opgestart. De daadwerkelijke groei en begeleiding naar zelfstandigheid begint uiteraard al veel eerder, net als het verstrekken van medische informatie over de eigen conditie.

### **Volwassen leeftijd**

Een goede transitie van de kinderarts naar de internist-endocrinoloog is essentieel om het aantal 'drop-outs' te minimaliseren (zie hoofdstuk 15). Op volwassen leeftijd blijft screening naar geassocieerde problematiek zoals schildklierandoeningen, leverfunctiestoornissen en metabool syndroom, een terugkerend punt van aandacht (zie tabel 1). Cardiale follow-up is noodzakelijk om een aortadilatatie vroegtijdig op te sporen om daarmee aorta dissectie zoveel mogelijk voor te zijn (zie hoofdstuk 10). De gynaecoloog speelt een belangrijke rol als het gaat om oestrogensubstitutie en eventuele kinderwens (zie hoofdstuk 8 en 9). Gehoorproblemen komen ook op volwassen leeftijd vaak voor en ongeveer een kwart van de volwassen vrouwen met het Turner syndroom heeft een hoortoestel nodig (zie hoofdstuk 12).

Vrouwen met het Turner syndroom kunnen moeilijkheden ondervinden in het aangaan van sociale en romantische relaties, planning van werkzaamheden en beroepskeuze. De infertiliteit is voor veel vrouwen een punt van zorg. Ook komen bij deze vrouwen vaker vrees voor de toekomst en depressieve klachten voor (zie hoofdstuk 14).

### 3. Chromosomen en diagnose

*Marlies Kempers en Dominique Smeets*

#### **Definitie**

Alhoewel de klassieke definitie van het Turner syndroom bestaat uit de aanwezigheid van typische uiterlijke kenmerken zoals webbing van de nek en lymfoedeem, lijkt een bredere definitie tegenwoordig meer gepast. Deze definitie behelst een spectrum aan mogelijke klinische kenmerken waaronder groeiachterstand, geen spontane (volledige) puberteit, vroegtijdig gehoorverlies, aangeboren aandoeningen aan hart, nieren of skelet, psychomotorische kenmerken en geassocieerde aandoeningen zoals hypothyreoïdie, hypertensie en coeliakie.

Het Turner syndroom is een chromosomale aandoening van:

- fenotypische vrouwen met
- 1 normaal X chromosoom en
- complete of gedeeltelijke afwezigheid van het andere geslachtschromosoom in alle of maar een deel van de cellen (mozaïek)
- in combinatie met één of meer klinische kenmerken

#### **Het karyotype kan variëren van**

- in alle (onderzochte) cellen: 45,X
- in alle cellen naast een normaal X-chromosoom een afwijkend X-chromosoom (ring, deletie, isochromosoom): bijvoorbeeld 46,X,r(X); 46,X, del(X)(p22.3); 46,X,i(Xq); 46,X,idic(Xp)
- een mozaïek van 45,X cellen met een tweede normale cellijn 46,XX of 46,XY; 45,X/46,XX of 45,X/46,XY
- een mozaïek van 45,X cellen met een tweede abnormale cellijn zoals
  - 45,X/46,X,del(X)(p22.3); 45,X/46,X,r(X); 45,X/46,X,i(Xq); 45,X/ 46,X,idic(Xp)
  - 45,X/47,XXX ; 45,X/46,XX/47,XXX

**Tabel 2.** Overzicht van verschillende karyotypes bij het Turner syndroom

Karyotype	Beschrijving
<b>45,X</b>	Monosomie X
<b>46,X,del(X)(p22.3)</b>	Deletie Xp
<b>46,X,r(X)</b>	Ring X chromosoom
<b>46,X,i(Xq)</b>	Isochromosoom Xq
<b>46,X,idic(Xp)</b>	Isodicentrisch Xp
<b>45,X/46,XX</b>	Mozaïek
<b>45,X/46,XY</b>	Mozaïek met 46,XY
<b>45,X/46,X,del(X)(p22.3)</b>	Mozaïek met deletie Xp
<b>45,X/46,X,r(X)</b>	Mozaïek met ring X chromosoom
<b>45,X/46,X,i(Xq)</b>	Mozaïek met isochromosoom Xq
<b>45,X/46,X,idic(Xp)</b>	Mozaïek met isodicentrisch Xp
<b>45,X/47,XXX</b>	Mozaïek met trisomie X
<b>45,X/46,XX/47,XXX</b>	Mozaïek met 46,XX en trisomie X

#### **X-chromosomale deleties**

*Kleinere X chromosoom deleties* veroorzaken specifieke kenmerken en worden niet altijd geïnccludeerd in de definitie van het Turner syndroom. Verwijs in een dergelijke situatie de patiënt altijd naar een klinisch geneticus voor advies.

Bij *Xp22.3 deleties* (46,X,del(X)(p22.3)) is over het algemeen sprake van kleine lengte, skelet afwijkingen (door haplo-insufficiëntie van het SHOX-gen), en soms ook neurocognitieve problemen, maar meestal niet de hartafwijkingen of de premature ovariële insufficiëntie.

*Xq24 deleties* (46,X,del(X)(q24); 46,X,idic(X)(q24)), of deleties distaal hiervan worden niet geïnccludeerd in de definitie van het Turner syndroom; er is vaak sprake van premature ovariële insufficiëntie, zonder andere kenmerken van het Turner syndroom.

#### **45,X mozaïcisme**

Bij routine karyotypering worden 30 cellen geteld. Over het algemeen zal het vinden van slechts 1 cel (1 van 30) met 45,X niet worden gerapporteerd omdat dit vaak het gevolg is van een preparatie- of kweekartefact. Echter, indien geen afwijkingen worden gerapporteerd (30 cellen met 46,XX) en er blijft op grond van de klinische presentatie toch een verdenking bestaan op Turner syndroom is altijd onderzoek in een tweede weefsel aangewezen (zoals het eerder genoemde FISH-onderzoek op cellen uit het wangslijmvlies) en/of kan het onderzoek worden uitgebreid naar 100 getelde cellen.

Bij het vinden van  $\geq 2$  van de 30 cellen (6,7%) met een karyotype 45,X zal dit in uitslag gerapporteerd worden. In geval er maar enkele 45,X cellen worden gezien kan overwogen worden, mede afhankelijk van de klinische kenmerken, een 2<sup>e</sup> weefsel te onderzoeken om het mozaïcisme beter in kaart te brengen, bij voorkeur via FISH op wangslimvlies (zie ook richtlijn diagnostiek bij DSD ([www. NVK.nl](http://www.NVK.nl))).

### **Interpretatie van de uitslag bij mozaïcisme**

Over het algemeen geldt dat bij een mozaïcisme van  $\geq 10\%$  ( $\geq 3$  van de 10 cellen) er sprake is van het Turner syndroom. Bij een mozaïek percentage van  $< 10\%$  ( $< 3$  van de 10 cellen) dient de diagnose Turner syndroom overwogen te worden indien er sprake is van klinische verschijnselen. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met de leeftijd omdat symptomen bij hele jonge kinderen nog minder duidelijk kunnen zijn (zoals kleine lengte, neurocognitieve problemen); revisie op een wat latere leeftijd kan dan meer duidelijkheid geven, of onderzoek van een tweede weefsel.

Overweeg bij klinische kenmerken zoals kleine lengte en bij niet afwijkend chromosomenonderzoek ook andere diagnoses dan Turner syndroom; veelal zijn er aanvullende (genetische) diagnostische mogelijkheden zoals een WES pakket kleine lengte.

### **Genotype fenotype relatie**

Er wordt verondersteld dat een zwangerschap met een foetus met een complete 45,X meestal zal leiden tot een miskraam, en dat bij overlevende meisjes met 45,X er een normale cellijn aanwezig zal moeten zijn in een weefsel. Aanwezigheid van cellen met 46,XX geeft meestal een milder fenotype. De aanwezigheid van een ring X is geassocieerd met een grotere kans op een verstandelijke beperking.

Het advies is om het algemene follow-up programma te gebruiken voor alle patiënten met het Turner syndroom, ongeacht het karyotype. Afhankelijk van de bevindingen en leeftijd van de patiënt kan overwogen worden om de (cardiologische) controles te verminderen of te stoppen indien er sprake is van een zeer laaggradig mozaïcisme ( $<10\%$ ). Er zijn geen studies bekend die hierover een goed advies uitbrengen. Het betreft derhalve een gewogen beslissing die je samen met de patiënt en/of ouders maakt.

### **Prenatale diagnose**

Een prenatale diagnose Turner syndroom wordt veelal gesteld naar aanleiding van foetale echografische afwijkingen. Echoscopische bijzonderheden die frequent prenataal worden gezien zijn: verdikte nekplooi, cystic hygroma, coarctatio aortae, linkszijdige hartafwijkingen, brachycephalie,

nierafwijkingen, polyhydramnion, oligohydramnion en groeivertraging. Soms wordt de diagnose bij toeval gesteld vanwege chromosomenonderzoek voor een andere indicatie.

Bij de counseling van aanstaande ouders is het belangrijk informatie te verstrekken over mogelijke geassocieerde kenmerken bij het Turner syndroom en het feit dat de mate waarin deze zich voordoen per persoon sterk kunnen verschillen.

#### Adviezen bij diagnose Turner syndroom bij het ongeborn kind (tijdens zwangerschap):

- Consult klinisch geneticus én kinderarts/ kinderendocrinoloog met ervaring met meisjes/ vrouwen met het Turner syndroom voor het bespreken van het fenotypisch spectrum bij het Turner syndroom en voor het beslissingstraject over al dan niet continueren van de zwangerschap.
- Bij een structurele afwijking van het X-chromosoom is er een indicatie voor chromosomenonderzoek bij de ouders.
- Betrek voor overleg zo mogelijk een expertisecentrum Turner syndroom en attendeer ouders op de mogelijke rol van de patiëntenorganisatie.
- Geavanceerd echografisch onderzoek bij 20 weken en 28 weken voor aangeboren hartafwijkingen. (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 orgaanspecialist (bijvoorbeeld kindercardioloog) bij (verdenking) orgaanafwijkingen

#### Adviezen direct na de geboorte:

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

### **Postnatale diagnose**

Bij postnataal verdenking op het Turner syndroom dient een routine chromosomenonderzoek (karyogram) te worden verricht omdat hiermee de veel voorkomende chromosomale mozaïeken gemakkelijk kunnen worden opgespoord. Echter indien de indicatie primair kleine lengte betreft kan overwogen worden te starten met array onderzoek (conform de richtlijn NVK Kindergeneeskunde 'Richtlijn triage en diagnostiek van groeistoornissen bij kinderen'), zo nodig gevolgd door een chromosomenonderzoek.

### **Aanvullend genetisch onderzoek bij 45,X karyotype**

Bij het vinden van een 45,X karyotype in alle cellen bij bloedonderzoek dient onderzoek in een tweede weefsel overwogen te worden (bijvoorbeeld door FISH op cellen uit het wangslimvlies). Door een tweede weefseltype te onderzoeken blijkt dat bij 30% van deze patiënten toch sprake is van een mozaïcisme van twee en soms zelfs 3 cellijnen. Door de mate van mozaïek beter in kaart te brengen wordt meer inzicht verkregen, bv in de verwachtingen ten aanzien van mogelijke fertiliteit, wat een bijdrage kan leveren in het toekomstige beleid en follow-up.[3]

Ook wordt bij een deel van de patiënten met 45,X karyotype in bloed, bij onderzoek in een tweede weefsel een Y-chromosoom gevonden. De percentages patiënten met Y chromosomaal materiaal in het wangslimvlies wisselen van een kwart tot 1 op de 142 patiënten.[3] Bij aanwezigheid van Y chromosomaal materiaal bij vrouwen met Turner syndroom is het advies om een gonadectomie te verrichten gezien de verhoogde kans op kiemceltumoren (zie hoofdstuk 4).

Onderzoek naar Y-chromosomaal materiaal vindt plaats door middel van FISH met probes voor de centromeren van het X- en het Y-chromosoom op ten minste 100 en bij voorkeur 200 interfase kernen bij voorkeur afkomstig van wangslimvlies, of bij het ontbreken hiervan van urine of lymfocyten. FISH met centromeer probes voor X en Y is betrouwbaarder dan een zeer gevoelige PCR, die veel vals positieve resultaten oplevert.

### **Aanvullend genetisch onderzoek bij aanwezigheid marker chromosoom**

Bij patiënten met 45,X en een chromosoom dat niet direct is te identificeren op basis van bandering (marker chromosoom) dient de samenstelling van het markerchromosoom middels FISH of array bepaald te worden.

### **Niet invasieve prenatale testen (NIPT)**

Sinds april 2017 komen alle zwangere vrouwen in Nederland en België in aanmerking voor NIPT. Deze test is bedoeld voor het opsporen van trisomie 13, 18, 21. In Nederland worden numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen niet gerapporteerd.

Belgische genetische centra zijn momenteel nog zoekende naar een consensus om de bevinding van monosomie X al dan niet te rapporteren. Hierbij wordt het recht van de patiënt om een onverwachte medische bevinding te kennen en er eventueel gevolg aan te kunnen geven afgewogen tegen de mindere betrouwbaarheid van de NIPT voor het aantonen van monosomie X, waardoor bij rapportering het aantal confirmerende invasieve vruchtwaterpuncties sterk toeneemt.

## 4. Risico op gonadale tumoren

*Martine Cools*

Bij 45,X monosomie en 45,X/46,XX mozaïcisme is er geen verhoogd risico op maligne ontaarding in de gonaden. Meisjes met een 45,X/46,XY karyotype hebben daarentegen een verhoogd risico op de ontwikkeling van een kwaadaardige kiemceltumor (gonadoblastoom, invasief dysgerminoom). Gonadoblastomen zijn in hoog-risico weefsel beschreven vanaf de leeftijd van 4 maanden, en het risico wordt groter met toenemende leeftijd en stijgt met name sterk in de puberteit. De grootte van het risico op kwaadaardige transformatie is in individuele gevallen zeer moeilijk in te schatten. Het kan variëren van 5% tot rond de 30%, maar is zeker hoger als het genitaal geviriliseerd is, zoals bij clitoris hypertrofie. Doorgaans is het gonadaal weefsel bij meisjes met een 45,X/46,XY karyotype ongedifferentieerd of is er een streak gonade. Gezien het sterk verhoogd tumorrisico in combinatie met het gegeven dat er bijna zonder uitzondering geen functioneel weefsel aanwezig is wordt geadviseerd om een bilaterale gonadectomie te verrichten vóór de puberteit of electief volgend op een late diagnose. [4, 5] Voor adequate besluitvorming en counseling ten opzichte van het verrichten van een gonadectomie bij meisjes met Turner syndroom is overleg met een expertisecentrum aangewezen.



## 5. Postnataal fenotype

Marlies Kempers

In tabel 3 wordt de globale incidentie van de verschillende kenmerken of uitingen van het Turner syndroom beschreven.

**Tabel 3. Symptomen bij het Turner syndroom.**

Symptomen	Incidentie (%)
Geboortelengte klein, te kleine lengte	95-100
Premature ovariële insufficiëntie	> 90
Infertiliteit	93-98
Aangeboren hart-/vaatafwijking, met name linkszijdige	50
Gehoorverlies	50
Oorschelp: afwijkende vorm en/of inplanting	> 50
Elleboogafwijking(en) zoals cubitus valgus	20 - 80
Nierafwijkingen (hoefijzernier, unilaterale nieragenesie)	50
Lage achterste haarlijn; korte hals	23-40
Lymfoedeem van hand- en voetrug bij geboorte	40
Webbing van de nek	25
Korte metacarpaal/metatarsaal IV	25
Multipiele gepigmenteerde naevi	35
Neuropsychologische problemen	zeer frequent
Verstandelijke beperking	10
Motorische problemen	>75
Schildklier pathologie (auto-immuun)	25-30
Hypoplastische nagels	10
Diabetes mellitus type 2	10
Coeliakie	5
Congenitale heupdysplasie	
(Kyfo)scoliose	10-20

## 6. Groei

*Theo Sas, Sabine Hannema en Martine Cools*

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

### **Groeihormoonbehandeling**

Hoewel meisjes met het Turner syndroom geen tekort hebben aan groeihormoon (GH), geeft GH behandeling aanvankelijk een versnelling van de groei en uiteindelijk een grotere lengte op volwassen leeftijd. Behandeling met GH ter bevordering van eindlengte is mogelijk bij een lengtegroei  $<-2,5$  SD vanaf de leeftijd van 4 jaar en bij een lengtegroei  $<-1,5$  SD vanaf de leeftijd van 6 jaar. In uitzonderlijke gevallen kan overwogen worden om te starten op nog jongere leeftijd, bijvoorbeeld bij extreem kleine gestalte ( $<-3.5$  SD). De Nederlandse richtlijn voor GH-behandeling (NVK) schrijft GH in een dosering van 1.4 mg/m<sup>2</sup>/dag voor, in België wordt naar lichaamsgewicht gedoseerd: 0,05 mg/kg/dag. De lengtewinst op eindlengte die met GH-behandeling wordt gehaald is 5-10 cm in functie van de behandelduur (richtlijn gemiddeld 1 cm/behandeljaar voor een behandelduur van 5-8 jaar).[6] Er is onvoldoende bewijs dat het starten met GH op zeer jonge leeftijd ( $<4$  jaar) tot een grotere volwassen lengtewinst leidt.

Een late start met GH en/of een zeer snelle ophoging van de oestrogeen dosis voor puberteitsinductie (bijvoorbeeld in 1 jaar naar volwassen dosis) heeft een nadelig effect op de eindlengte. Bij meisjes met een zeer kleine lengte of bij meisjes bij wie de diagnose laat is gesteld, en dus relatief laat met de GH-behandeling wordt gestart, kan een GH dosis van 2.0 mg/m<sup>2</sup>/dag overwogen worden (zie Gravholt et al.[1] en Nederlandse richtlijn GH-behandeling bij Turner syndroom), op voorwaarde dat de IGF-1 waarde binnen het fysiologische bereik blijft. Een alternatief is de toevoeging van oxandrolone (OX) (dosis 0.03 mg/kg) aan GH-behandeling vanaf de leeftijd van 10 jaar.[7] Dit leidt gemiddeld tot 2 cm extra lengtewinst. Het is belangrijk dat patiënten en ouders op de hoogte zijn dat OX milde viriliserende effecten (enige stemverlaging, wat meer beharing) kan geven en enige vertraging van de borstontwikkeling. OX lijkt geen evident en eenduidig effect te hebben op stemming en gedrag. Op dit moment is OX niet beschikbaar in Nederland en België. De combinatie van GH behandeling met prepubertaire behandeling met zeer lage dosis oestrogenen zou mogelijk een positief effect kunnen hebben op onder andere de lengtegroei.

Het bewijs is echter slechts gebaseerd op één onderzoek en het risico op overdoseren van oestrogenen op deze jonge leeftijd is groot. Daarom is deze vorm van oestrogeenbehandeling geen onderdeel van de reguliere behandeling.

### **Bijwerkingen van GH-behandeling**

Tijdens GH-behandeling worden weinig bijwerkingen gezien. De kans op benigne verhoogde hersendruk, epifysiolyse, pancreatitis, en scoliose is licht verhoogd bij meisjes met het Turner syndroom die met GH worden behandeld.[8] GH-behandeling heeft geen negatieve effecten op de dikte van de hartspier of de contractiliteit van het hart, geen negatief effect op de aortadiameter en -distensibiliteit [9], geeft geen verhoging van de bloeddruk, glucosewaarden of bloedlipiden en heeft ook geen negatief effect op de botdichtheid. Hoewel er case reports over kanker bij GH-behandelde vrouwen met het Turner syndroom zijn beschreven, is er geen bewijs voor een hogere kans op kanker in GH-behandelde patiënten. Er zijn echter geen studies beschikbaar met zeer lange termijn follow-up data (tot boven de leeftijd van ongeveer 35 jaar).[10] Een aantal meisjes met het Turner syndroom laat tijdens de behandeling met GH een verhoogd ( $> +2.0$  SD) IGF-I zien. Hoewel de effecten van een tijdelijke verhoging van de IGF-I waarde tijdens de GH-behandeling op de zeer lange termijn onbekend zijn, wordt er gestreefd naar een IGF-1 concentratie binnen de normale range. Bij een IGF-I  $> +3$  SD wordt de GH dosis verlaagd. Bij een IGF-I tussen de +2 en de +3 moet de kinderarts ook overwegen de dosis aan te passen, mede afhankelijk van de actuele lengte en de te verwachten behandelduur. Het is belangrijk zich te realiseren dat studies niet gemaakt zijn om weinig voorkomende bijwerkingen te bestuderen en dat lange termijn follow-up noodzakelijk is.

## 7. Puberteit, ovariële functie en behandeling bij kinderen

*Theo Sas, Sabine Hannema en Martine Cools*

### **Puberteit en ovariële functie bij het Turner syndroom**

Meer dan 90% van de vrouwen met het Turner syndroom heeft gonadale insufficiëntie en ontwikkelt hypergonadotroop hypogonadisme. Bij ongeveer een derde van de meisjes komt de borstontwikkeling wel spontaan op gang, met name indien er sprake is van een mozaïek vorm. Slechts een kleine minderheid van de vrouwen krijgt regelmatige menstruaties. Vanaf de leeftijd van 10 jaar worden jaarlijks FSH en LH bepaald. Zolang de FSH en/of LH-waarden laag of normaal zijn wordt het spontane beloop van de puberteit afgewacht. Als de puberteit nog niet gestart is op de leeftijd van 13 jaar, bij normale of verlaagde gonadotrofines, is nader onderzoek aangewezen. Bij verhoogde waarden en afwezigheid van (voortgang van) borstontwikkeling is oestrogeenbehandeling geïndiceerd vanaf de leeftijd van 11-12 jaar. Het AMH en/of inhibine B kan ook bepaald worden, waarbij een lage/ondetecteerbare waarde een voorspeller kan zijn voor primaire ovariële insufficiëntie (POI).

### **Puberteitsinductie**

Het doel van oestrogeenbehandeling bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom is onder andere het bewerkstelligen en onderhouden van een normale puberteitsontwikkeling en normale vrouwelijke secundaire geslachtskenmerken, een optimale botdichtheid en normale groei van de uterus, met een zo laag mogelijke kans op nadelige effecten. Om een zo normaal mogelijke fysieke en psychosociale ontwikkeling mogelijk te maken wordt geadviseerd oestrogeenbehandeling te starten vanaf de leeftijd van 11, en zeker voor de leeftijd van 12 jaar indien de gonadotrofines verhoogd zijn. De lage dosis oestradiol waarmee wordt gestart beïnvloedt de lengtegroei niet negatief, integendeel. De startleeftijd kan op basis van individuele factoren aangepast worden. Het fysiologische 17-beta-oestradiol wordt verkozen boven het synthetische ethinyl-oestradiol. Er wordt begonnen met een lage dosis oestradiol, die gedurende een periode van ongeveer 3-4 jaar wordt opgehoogd naar een volwassen dosering, meestal 2 mg oraal of 50 mcg transdermaal. Een gedetailleerd doseringsschema voor transdermale en orale puberteitsinductie wordt weergegeven in tabel 4 en 5.[11] Het tempo kan aangepast worden afhankelijk van de klinische puberteitsprogressie, tevredenheid van de jongere, de groei en de leeftijd. Zo kan de dosering bij een ouder meisje dat al (vrijwel) volgroeid is en bij wie de diagnose laat gesteld is vaak sneller worden opgehoogd, of, als ingeschat wordt dat er nog veel groei mogelijk is, kan een meisje wat langer met een lage dosis behandeld worden (stap 1 of 2).

De hormoonsubstitutie wordt gecontinueerd tot de leeftijd waarop vrouwen doorgaans in de overgang komen. Hormoonsubstitutie is niet geassocieerd met een hoger risico op borstkanker bij vrouwen met het Turner syndroom in vergelijking met vrouwen zonder het Turner syndroom.[12]

### **Transdermale versus orale oestrogeenbehandeling**

Het is nog niet duidelijk wat de beste wijze van puberteitsinductie is. Gebaseerd op theoretische overwegingen, lijkt de transdermale route te verkiezen boven de orale route voor oestrogeenbehandeling omdat er geen first-pass effect door de lever plaats vindt en de normale fysiologie beter nagebootst lijkt te worden. In postmenopauzale vrouwen is orale oestrogeenbehandeling geassocieerd met een hoger risico op trombo-embolische complicaties dan de transdermale route.[13] Er zijn geen studies die de uitkomst of compliance van puberteitsinductie met orale versus transdermale oestradiol hebben vergeleken. De voorkeur van de jongere is daarom belangrijk in de besluitvorming over de behandelmethode. Het is niet nodig om tijdens puberteitsinductie routinematig gonadotrofinen te monitoren omdat deze doorgaans verhoogd blijven. Met een sensitieve bepalingstechniek kunnen oestradiolspiegels bepaald worden, maar het is niet goed bekend welke spiegels leiden tot een optimaal resultaat.

### **Puberteitsinductie met transdermaal oestradiol**

Transdermale toediening van oestrogenen is mogelijk via verschillende routes (pleisters, gel en spray). Voor de inductie van de puberteit is er tot nu toe enkel ervaring met de transdermale pleisters. Er zijn transdermale pleisters geregistreerd in Nederland in sterktes 50 mcg/etmaal, 75 mcg/etmaal en 100 mcg/etmaal. In België zijn ook sterktes 25 mcg/etmaal en 37.5 mcg/etmaal beschikbaar. Voor lagere doseringen die nodig zijn bij puberteitsinductie moet de pleister in delen worden geknipt (zie tabel 4 en figuur 1). Het knippen van de pleisters en het gebruiken van die lagere doses voor puberteitsinductie is veilig en effectief.[14] Recent onderzoek laat zien dat het oestradiol in ieder geval bij de matrix patch System® gelijk verdeeld is over de oppervlakte en dat het 30 dagen bewaren van de geknipte stukje pleisters niet leidt tot verandering van dosisafgifte. Om de fysiologische puberteitsontwikkeling na te bootsen wordt het stukje pleister in de eerste twee jaar alleen 's nachts gedragen. De pleister wordt op een onbeschadigd deel van de huid geplakt op een plaats die niet al te beweeglijk is, bij voorkeur aan de zijkant boven de bil, anders op de buik of rug; en niet op een borst. Een nieuwe pleister moet op een ander huiddeel worden aangebracht. De volwassen dosis is 50-100 mcg (pleister 2x per week wisselen) en wordt zo nodig aangepast op geleide van klachten, de wens van de vrouw, het resultaat van de botdichtheidsmeting (DXA scan) en eventueel de serum oestradiolspiegel en/of LH waarden.

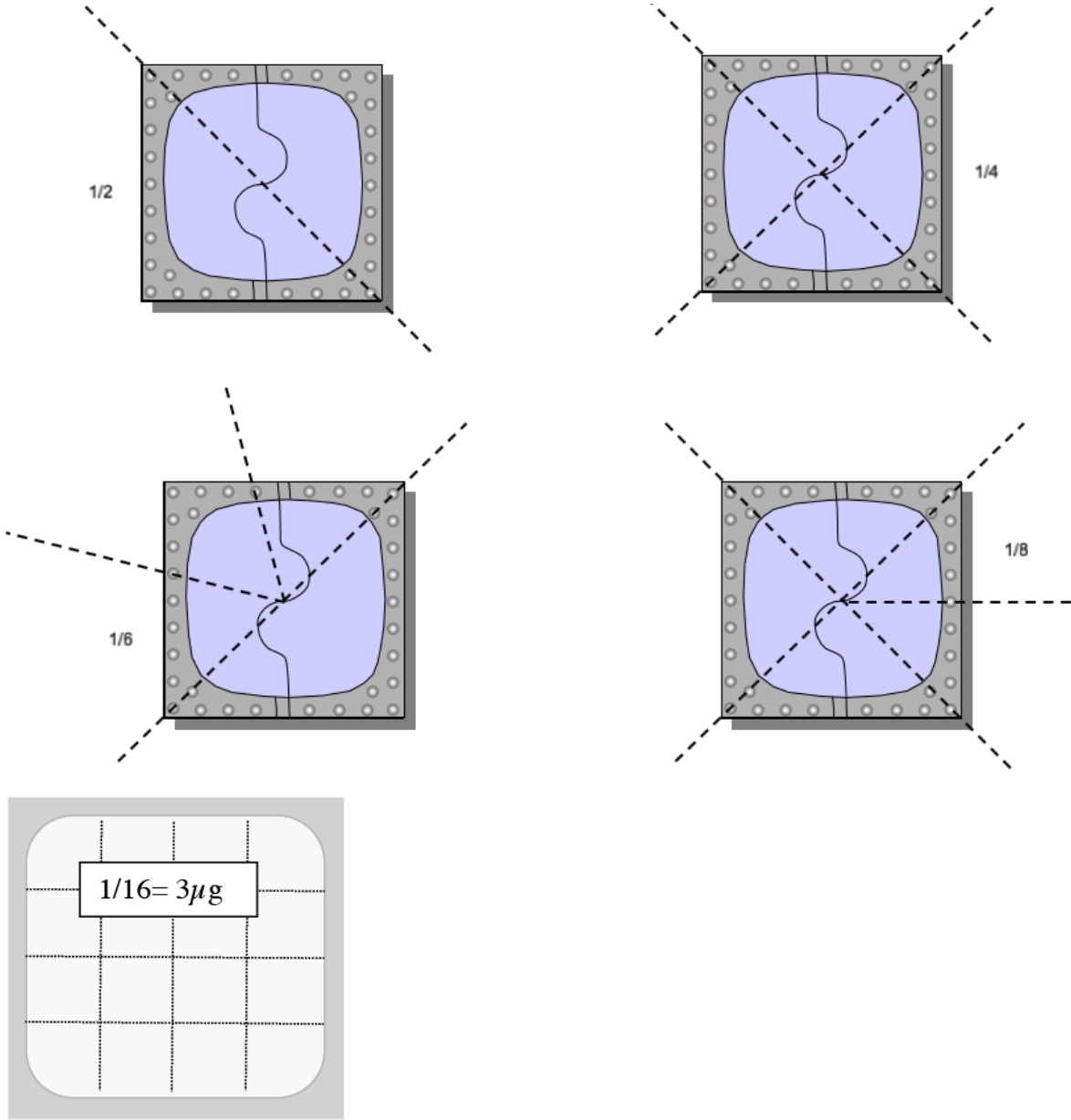
**Tabel 4.** Doseringsschema voor puberteitsinductie met transdermale oestradiol.[11] De dosis wordt aan het begin van elk jaar berekend op basis van het gewicht.

Gewicht (kg)	50 µg pleister	Duur behandeling	Instructies
<b>Jaar 1*</b>			
< 40 kg	1/16 pleister (3.1 µg)	10-12 uur (gedurende de nacht, om de normale diurnale variatie na te bootsen)	's Ochtends pleister verwijderen.
40-55	1/12 pleister (4.2 µg)		
>55	1/8 pleister (6.2 µg)		
<b>Jaar 2</b>			
< 40 kg	1/8 pleister (6.2 µg)	10-12 uur (gedurende de nacht, om de normale diurnale variatie na te bootsen)	's Ochtends pleister verwijderen.
40-55	1/6 pleister (8.3 µg)		
>55	¼ pleister (12.5 µg)		
<b>Jaar 3</b>			
< 50 kg	1/3 pleister (16.7 µg)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewenste dosis in twee helften knippen, beide 's avonds aanbrengen.</li> <li>• Na 10-12 uur (volgende ochtend) één helft verwijderen, andere laten zitten gedurende de dag.</li> <li>• Deze tweede helft in de avond verwijderen voordat de nieuwe twee stukjes worden aangebracht.</li> <li>• Dit resulteert in een diurnale variatie met een hogere dosis in de nacht.</li> </ul>
50-65	3/8 pleister (18.8 µg)		
>65	1/2 pleister (25 µg)		
<b>Jaar 4 (post-inductie dosis)</b>			
<b>Nvt</b>	50-75 (-100) µg/24 uur (vaak ongeveer 1 mcg/kg/24 uur)		De pleister continu dragen. De pleister twee keer per week, dus elke 3-4 dagen wisselen.

\*Meisjes met een verwachte lage eindlengte kunnen 6 maanden langer behandeld worden met de dosis van jaar 1 tussen jaar 1 en 2.

**Figuur 1**

Deze figuur toont hoe de System<sup>®</sup> oestradiolpleister in verschillende delen geknipt kan worden. [11]



### Puberteitsinductie met oraal oestradiol

Voor orale oestrogensubstitutie zijn verschillende preparaten beschikbaar. Tabletten 17-beta-oestradiol zijn beschikbaar in doseringen van 0.5 (Cetura®), 1 en 2 mg. De tabletten van 0.5 mg kunnen worden gehalveerd zodat gestart kan worden met een dosis van 0.25 mg. Indien men met een lagere dosis dan 0.25 mg wil starten, dient met de apotheker te worden overlegd of het mogelijk is capsules met een lagere dosis te bereiden uit tabletten oestradiol. Bij orale oestradiolbehandeling wordt in de eerste jaren de oestradiol bij voorkeur 's avonds ingenomen, om de fysiologie zoveel mogelijk na te bootsen. In België is 17-beta-oestradiol beschikbaar in tabletten van 1 en 2 mg (Progynova®), lagere dosis worden magistraal bereid.

**Tabel 5.** Doseringsschema voor puberteitsinductie met orale oestradiol.[11] De dosis wordt berekend op basis van het gewicht aan het begin van elk jaar en gegeven voor het slapen.

Jaar (maanden) van behandeling	Dosis oestradiol (mcg/kg/dg)
<b>1 (1-12)</b>	5
<b>2 (13-24)*</b>	7.5
<b>3 (25-30)</b>	10
<b>3 (31-36)</b>	15
<b>4 (37-48)**</b>	20***

De dosis wordt berekend op basis van het gewicht aan het begin van elk jaar en gegeven voor het slapen.

\*Meisjes met een verwachte lage eindlengte kunnen 6 maanden langer behandeld worden met 7.5 mcg/kg/dg tussen jaar 2 en 3.

\*\*Het wordt aanbevolen om aan het begin van jaar 4 een ochtendspiegel serum oestradiol te bepalen.

\*\*\*Dit komt overeen met een post-inductie dosis van ongeveer 1 mg per dag.

De volwassen dosis is 1 - 4 mg/dag (meestal 2 mg) en wordt zo nodig aangepast op geleide van klachten, de wens van de vrouw, het resultaat van de botdichtheidsmeting (DXA scan) en eventueel serum oestradiolspiegel en/of LH waarden.

### Behandeling met progestativa

Meisjes met het Turner syndroom hebben doorgaans een normale uterus. Ter bescherming van de uterus (de kans op endometriumkanker is verhoogd als er langdurig oestrogenen worden gegeven zonder progestagenen) is een combinatie behandeling van oestrogenen en progestagenen belangrijk.[11] Alhoewel de internationale richtlijn adviseert om na 2 jaar oestrogeentherapie te starten met progestativa[1], pleiten meer recente richtlijnen voor terughoudendheid met progestativa in de vroege puberteitsfase om groei van de uterus en borstontwikkeling maximaal te bevorderen.[11] Idealiter wordt progesterontherapie afgestemd op basis van het puberteitsstadium in combinatie met echografisch onderzoek van de uterusgrootte en endometriumdikte.[11]



Voor het induceren van onttrekkingsbloedingen worden maandelijks gedurende 10 dagen progestativa gegeven, waarbij de fysiologische situatie nagebootst wordt. Afhankelijk van de wensen van de adolescent kan dit ook in een lagere frequentie, bijvoorbeeld 1x per 3 maanden. Naarmate de periode tussen de onttrekkingsbloedingen langer is, is er een grotere kans op doorbraakbloedingen. Bij frequente onbegrepen doorbraakbloedingen moet ook gedacht worden aan de mogelijkheid dat er nog eigen eierstokfunctie is.

Bij voorkeur worden progestagenen gebruikt die zo veel mogelijk lijken op het fysiologische progesteron, zie de drie voorbeeldpreparaten die hieronder worden beschreven:

- Dydrogesteron 10 mg/dag.
- Medroxyprogesteron 5-10 mg/dag.
- Progesteron 200 mg per dag 's avonds voor het slapen gaan, zo nodig aangevuld met 100 mg 's morgens.

Bijwerkingen van progestagenen zijn o.a. misselijkheid, hoofdpijn, gevoelige borsten.

NB: Natuurlijke progesteron is tevens verkrijgbaar o.v.v. Uterogestan® (België) of Utrogestan® (Nederland), in tabletten van 100 en 200 mg, bij voorkeur 's avonds te nemen omdat slaperigheid kan optreden als mogelijke bijwerking.

### **Meisjes met spontane puberteit**

Bij een groot deel van de meisjes met het Turner syndroom en beginnende borstontwikkeling zet deze borstontwikkeling niet door en passen de bloeuitslagen bij POI. Bij die meisjes moet alsnog met hormoonsuppletie worden gestart.

Een klein deel van de meisjes met het Turner syndroom heeft volledig spontane borstontwikkeling en een deel van hen heeft spontane, regelmatige menstruaties. Zij hebben in het algemeen een niet of weinig verhoogd FSH. Met hen dienen de verschillende mogelijkheden van anticonceptie besproken te worden (zie hoofdstuk 8) evenals de mogelijkheid tot cryopreservatie van eicellen (zie hoofdstuk 9).

## 8. Ovariële functie en behandeling bij volwassenen

*Marjan van den Berg*

Bij volwassen vrouwen wordt van een premature ovariële insufficiëntie (POI) gesproken indien zij bij een leeftijd < 40 jaar een amenorroe hebben van minimaal 4 maanden met een serum FSH > 40 IU/l (tweemaal bepaald en ten minste eenmaal verhoogd), gecombineerd met een serum oestradiol <100 pmol/l (NVOG richtlijn Prematuur Ovarieel Falen, diagnostiek en behandeling; zie [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)). Zoals in het vorige hoofdstuk benoemd heeft merendeel van de vrouwen met Turner syndroom een gonadale insufficiëntie/POI.

Bij POI is het advies hormoon substitutie therapie (HST) voor te schrijven in plaats van orale anticonceptie (OAC). OAC heeft als nadeel dat er een hogere dosis oestrogenen wordt gegeven dan noodzakelijk is en het synthetische ethinyl-oestradiol in het OAC heeft een ongunstiger risico- en bijwerkingsprofiel (zoals hoofdpijn, depressie, risico op trombose) in vergelijking met het 17-beta oestradiol in HST. Tenslotte is er in een eventuele stopweek (een stopweek wordt overigens bij vrouwen met Turner syndroom niet geadviseerd, maar is soms gewenst) geen oestrogeenvervanging. In individuele gevallen, bijvoorbeeld op individueel verzoek en in de afwezigheid van contra-indicaties (bv trombose/embolie, migraine, zie ook bijsluiters), kan toch OAC overwogen worden. Aan vrouwen met Turner syndroom die een spontane puberteit hebben doorgemaakt en een eigen cyclus hebben wordt geadviseerd anticonceptiva te gebruiken indien er geen kinderwens is en zij seksueel actief zijn. Individueel wordt dan een afweging gemaakt welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is. Indien anticonceptie gebruikt wordt waarbij geen natuurlijke cyclus meer is te herkennen (oac, mirena, prikipil, implanon), moet er altijd rekening gehouden worden met de mogelijkheid van het optreden van POI. Bij onregelmatige bloedingen tijdens HST moet juist gedacht worden aan ovariële activiteit bij (jongere) vrouwen met het Turner syndroom óf aan te hoog gedoseerde hormonale suppletie. HST is niet in staat om het cycluspatroon te reguleren bij nog menstruerende vrouwen omdat het de hypofyse-ovarium-as een onvoldoende onderdrukt.

Bij HST moet ter bescherming van de uterus in principe altijd een combinatie van oestrogenen en progestagenen worden gegeven (de kans op endometriumkanker is verhoogd als er langdurig oestrogenen worden gegeven zonder progestagenen). Er zijn verschillende mogelijkheden en verschillende doseringen (zie tabel 6), waarbij de meest geschikte HST op individuele basis en in overleg met de vrouw met Turner syndroom wordt gekozen. Een combinatiepreparaat is vaak gebruiksvriendelijk, echter andere (losse) combinaties zijn ook een optie.

Onderzoeken naar risico's en bijwerkingen van OAC en HST bij vrouwen met het Turner syndroom ontbreken. De adviezen zijn gebaseerd op onderzoeken in de algemene bevolking.

Zie ook de richtlijn van de ESHRE: “Management of women with premature ovarian insufficiency” uit 2017. Hierin is ook een apart hoofdstuk gewijd aan vrouwen met Turner syndroom en biedt een fraai overzicht.

### **Hormonale substitutie therapie (HST)**

Bij het voorschrijven van HST kan onderscheid worden gemaakt tussen bifasische (oestrogeen continu en progestageen gedurende 10-14 dagen per cyclus) en continu vormen (zowel oestrogeen als progestageen continu). Door continu gebruik van progestageen worden maandelijks onttrekkingsbloedingen over het algemeen 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 versus 8%). Testosteronderivaten (C19-steroiden = lynestrenol, norethisteron) hebben een wat hoger androgeen-anabool effect in vergelijking met het zuivere progesteron (Farmacotherapeutisch Kompas, CVZ 2011). Androgeensubstitutie in lage dosering is niet gebruikelijk en waarschijnlijk bij veel vrouwen ook niet wenselijk, maar er is geen absolute contra-indicatie voor en kan, op individuele indicatie, voorgeschreven worden.

Behandeling van vrouwen met POI met oestrogeensubstitutietherapie veroorzaakt geen verhoogd risico op borstkanker ten opzichte van spontaan menstruerende vrouwen.[12, 15] Derhalve wordt geadviseerd om HST voor te schrijven tot de leeftijd van ongeveer 50 jaar (gemiddelde menopauze leeftijd in Nederland is 51 jaar). Het risico op veneuze trombo-embolieën is verhoogd bij het gebruik van HST, maar in absolute getallen zeer laag. De incidentie stijgt met gebruik HST van 1 naar 3 per 10.000 vrouwen per jaar.[16] Indien er sprake is van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, veneuze trombo-embolieën of een BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, is het de aanbeveling om transdermale (pleister, gel, spray) toediening van oestrogenen, uiteraard ook gecombineerd met progestagenen, te adviseren. Indien de HST gestopt is en er geen sprake is van andere gynaecologische klachten/problematiek, is controle door een gynaecoloog niet meer noodzakelijk. Voor vrouwen met het Turner syndroom wordt het gebruikelijke bevolkingsonderzoek (baarmoederhalskanker en borstkanker) aanbevolen zoals dat voor alle vrouwen geldt.

### **Anticonceptie**

Indien er bij vrouwen met het Turner syndroom geen sprake is van POI en de wens bestaat tot anticonceptie, dient een individuele afweging gemaakt te worden voor de meest passende vorm. De huisarts of gynaecoloog kan hierin voorlichting geven en adviseren. Naast orale anticonceptie (OAC) kan de vrouw kiezen uit diverse andere betrouwbare anticonceptiemethoden, zoals bijvoorbeeld de vaginale ring, pleister, implantatiestaafje, koper- of hormoon houdend spiraal of sterilisatie.

In principe is er bij vrouwen met (mozaïek) Turner syndroom met nog een normale ovariële functie geen verhoogd risico op osteoporose, echter gezien het verhoogde risico op een POI wordt vooral op jongere leeftijd de prikpil afgeraden vanwege het hypo-oestrogene effect. Bij keuze voor gebruik van een combinatiepreparaat gaat de voorkeur uit naar een pil met levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol of met een natuurlijk oestrogeen zoals bv in Qlaira of Zoely. Combinatiepreparaten worden ontraden aan rokende vrouwen van  $\geq 35$  jaar. Voor een praktische handleiding hormoonsuppletie therapie zie: [Praktische handleiding hormoonsuppletie therapie \(HST\)](#) en de ESRE guideline POI: [Guideline on the management of premature ovarian insufficiency](#).

**Tabel 6.** Voorbeelden van hormonale substitutie therapie bij vrouwen met het Turner syndroom.

<b>Hormonale substitutie bij vrouwen met het Turner syndroom</b>	
<b><u>HST</u> (Eerste keuze in geval premature ovariële insufficiëntie)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>17 B oestradiol pleister System® 50 mcg 2x/week 1 pleister + Duphaston® 10 mg gedurende 10 dagen per mnd</b></li> <li>• <b>17 B oestradiol tablet Estradiol/Dydrogesteron (Femoston®)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tabletten 1/10 of 2/10 (strip 28 tabletten, eerste 14 tabletten alleen met estradiol 1 of 2 mg en laatste 14 tabletten is estradiol gecombineerd met dydrogesteron 10 mg)</li> <li>○ Tabletten 1/5 continu (strip 28 tabletten met in gehele strip combinatie estradiol en dydrogesteron)</li> </ul> </li> </ul>	
<b><u>OAC</u> (Indien er geen sprake is van POI of er wens/voorkeur is voor orale anticonceptie/cyclusregulatie)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Qlaira (estradiolvaleraat 3 mg+ 2 mg/ dienogest 3mg) strip met 28 tabletten</b></li> <li>• <b>Zoely (oestradiol 1,5 mg/ nomegestrolacetaat 2,5 mg) strip met 28 tabletten</b></li> <li>• <b>Microgynon 30 (Ethinylestradiol 30 mcg/ levonorgestrel 150 mcg)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Strip met 21 tabletten (wel of geen stopweek individueel afwegen)</b></li> </ul> </li> </ul>	

## 9. Fertilititeit

*Myra Schleedoorn*

Bij vrouwen met het Turner syndroom is sprake van een versnelde afbraak van primordiale follikels. Hierdoor is er bij het merendeel van de vrouwen al op kinderleeftijd of tijdens de adolescentie sprake van POI. Ongeveer een derde van de meisjes met het Turner syndroom zal spontane borstontwikkeling doormaken en maximaal 6% zal regelmatige menstruaties krijgen.[1] Slechts 2.0 - 7.6% van de vrouwen met het Turner syndroom zal uiteindelijk natuurlijk zwanger kunnen worden.[1] Vrouwen jonger dan 25 jaar met een 45,X/46,XX mozaïek chromosomenpatroon lijken een hogere kans op een natuurlijke zwangerschap te hebben.

### **Mogelijkheden bij kinderwens**

Bij een actuele kinderwens kan de vrouw worden voorgelicht over diverse mogelijkheden. Cardiale screening is in deze fase geïndiceerd. Bij vrouwen met het Turner syndroom en een regelmatige, eigen cyclus kan een natuurlijke zwangerschap worden afgewacht. Gezien het onbekende beloop, kan ook gekozen worden voor mogelijke preservatie van eigen oocyten of in vitro fertilisatie (IVF) met cryopreservatie van embryo's.

Vrouwen met het Turner syndroom zonder eigen cyclus hebben een medische indicatie voor eiceldonatie. Bij donoren ouder dan 36 jaar moet gewezen worden op de verhoogde risico's van chromosomale afwijkingen en op de mogelijkheid van prenatale diagnostiek. De kans op een miskraam bij eiceldonatie is sterk afhankelijk van de leeftijd van de eiceldonor. Echter lijkt de kans op een miskraam bij een zwangerschap na eiceldonatie minder groot dan bij een zwangerschap met eigen oocyten.[1] Voor reproductief gebruik van gevitricificeerde en donor oocyten geldt de bestaande, binnen de beroepsgroep aanvaarde leeftijdsgrens tot 50 jaar. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar het NVOG-standpunt (NVOG, 2016). Oocytpreservatie van een gezonde moeder of zus middels een donor constructie behoort ook tot de therapeutische opties. De voorwaarden en mogelijkheden kunnen per centrum verschillen.

### **Fertiliteitspreservatie**

*Preservatie van oocyten*

Voor het conserveren van oocyten is een stimulatie met follikelstimulerend hormoon (FSH) vereist waarbij gestreefd wordt naar de uitrijping van meerdere follikels. Vervolgens moet een transvaginale, echogeleide ovariumpunctie worden verricht om oocyten te verkrijgen. Een voorwaarde voor deze behandeling is dat er een spontane puberteitsontwikkeling is doorgemaakt.

Dit houdt in dat maar een klein deel van de vrouwen met het Turner syndroom in aanmerking komt voor deze vorm van fertiliteitspreservatie.

Bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom en een redelijke ovariële reserve zou de mogelijkheid van oocytpreservatie besproken kunnen worden omdat bij het merendeel van hen de ovariële reserve binnen korte tijd zal afnemen. Gezien de psychologische belasting van de procedure, is de werkgroep van mening dat oocytpreservatie aangeboden kan worden bij een minimale leeftijd van 18 jaar en bij uitzondering op jongere leeftijd. Uiteraard kan voorlichting over de procedure wel al eerder plaatsvinden. Bij de counseling is het essentieel dat de implicaties van de behandeling begrijpelijk zijn voor de vrouw zodat ze hier goed over kan meebeslissen.

Vooralsnog zijn er geen zwangerschappen beschreven bij gebruik van gecryopreserveerde oocytten bij vrouwen met het Turner syndroom. Het is daarom nog onduidelijk hoe bruikbaar deze oocytten in de toekomst zullen zijn. Slechts bij 1 case report werd genetisch onderzoek verricht op enkele oocytten. Zij beschreven genetisch normale oocytten bij een 28 jarige vrouw met 45,X/46,XX mozaïcisme.[17] Mogelijk is de kans op een doorgaande zwangerschap lager aangezien het risico op miskramen groter is bij vrouwen met het Turner syndroom als ze zwanger worden van hun eigen oocytten.[18] Tevens is er een grotere kans op chromosomale en aangeboren aandoeningen.

### **Cryopreservatie van ovariumweefsel**

Cryopreservatie van ovariumweefsel is technisch mogelijk bij meisjes met het Turner syndroom. Het is echter niet bekend of de vruchtbaarheid hier ook mee gespaard kan worden. Er zijn immers nog geen levend geboren kinderen, noch zwangerschappen beschreven na terugplaatsing van eerder gecryopreserveerd ovariumweefsel bij deze doelgroep. De behandeling is derhalve experimenteel en dient enkel plaats te vinden in onderzoeksverband.

### **Alternatieven**

Andere mogelijkheden om de kinderwens in te vullen kunnen adoptie of pleegzorg zijn. Voor meer informatie over pleegzorg: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/pleegzorg> of [www.pleegzorgvlaanderen.be](http://www.pleegzorgvlaanderen.be). Voor meer informatie over adoptie: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/adoptie> of [www.kindengezin.be/adoptie](http://www.kindengezin.be/adoptie).

### **Prenatale uitkomsten**

Zwangere vrouwen met het Turner syndroom hebben meer kans op een miskraam, namelijk circa 31 - 45% in vergelijking met 15% voor gezonde, zwangere vrouwen.[1] Mogelijk spelen de eikelkwaliteit, uterusgrootte en ontvankelijkheid van het endometrium hierbij een rol.

Daarnaast lijken vrouwen met het Turner syndroom een hoger risico te hebben op het krijgen van een kind met een aangeboren aandoening.[19] Bij zwangere vrouwen met het Turner syndroom is er een indicatie voor de niet-invasieve prenatale test (NIPT), eventueel gevolgd door invasieve prenatale diagnostiek. Dit geldt uiteraard niet indien er sprake is van een zwangerschap na eiceldonatie.

### **Maternale risico's**

Zwangerschappen bij patiënten met het Turner syndroom zijn geassocieerd met maternale morbiditeit en mortaliteit in het geval van cardiale/aortapathologie. Het risico bij vrouwen met het Turner syndroom is matig verhoogd met 19-30% kans op complicaties. Bij aortadilatatie zijn de risico's groter en kunnen deze zelfs een contra-indicatie zijn voor zwangerschap.

In vergelijking met gezonde, zwangere vrouwen hebben zwangere vrouwen met het Turner syndroom meer kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie (6.3% versus 3.0%).[1] Bij vrouwen met het Turner syndroom die zwanger zijn geworden na eiceldonatie kan dit percentage oplopen tot 28%. Gezien het frequent voorkomen van pre-existente cardiologische co-morbiditeit is het opsporen en vroegtijdig behandelen van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap in deze patiëntengroep essentieel. Samenhangend met hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap bestaat er een grotere kans op foetale groeivertraging (28-56%) en vroeggeboorte (40-50%).

Daarnaast lopen vrouwen met het Turner syndroom meer kans om te bevallen middels een sectio caesarea ten opzichte van gezonde zwangere vrouwen (36-47% versus 12-21%). De indicatie voor een sectio caesarea betreft meestal foetopelviene disproportie.

Cardiovasculaire diagnostiek dient te gebeuren vóór de zwangerschap inclusief afbeelding van de gehele aorta door middel van MRI of CT-scan.[1] Specifieke aandachtspunten tijdens de zwangerschap zijn adequate behandeling van hypertensie, follow-up van aortadiameter, partusmodus afhankelijk van aortadiameter (zie ook hoofdstuk 10).

Preconceptiecounseling van de patiënt samen met haar partner in multidisciplinair verband (perinatoloog en congenitaal cardioloog) is van groot belang om de kans op zwangerschapscomplicaties tijdig te bespreken en het cardiologisch risicoprofiel van de individuele vrouw in kaart te brengen (zie ook hoofdstuk 10).[20] Naast de mogelijke kans op aortadissectie bij hoog-risico patiënten, dient bij alle vrouwen met het Turner syndroom de verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties zoals vroeggeboorte, hypertensieve aandoeningen en het sectorisico besproken te worden.

Bij vrouwen met het Turner syndroom is het advies om bij een IVF-behandeling te allen tijde een Single Embryo Transfer (SET) uit te voeren, afhankelijk van de comorbiditeit van de vrouw, haar karyotype en/of het aantal vruchtbaarheidsbehandelingen die zij reeds heeft ondergaan. Dit geldt zowel bij gebruik van eigen oocyten als in het geval van oöcytdonatie.



## 10. Hart- en vaatziekten

*Anthonie Duijnhouwer, Katya de Groot, Laurent Demulier en Jolien Roos-Hesselink*

### **Inleiding**

Cardiovasculaire aandoeningen komen veel voor bij vrouwen met het Turner syndroom (tot 50%) en zijn de belangrijkste oorzaak van vroegtijdige sterfte in deze populatie. De grootste bedreiging vormt een aorta dissectie op jongvolwassen en middelbare leeftijd maar gelukkig is dit zeldzaam. Verder komen ook aangeboren hartafwijkingen, ischemisch hartlijden en cerebrovasculaire aandoeningen vaak voor. Screenen op hart- en vaatziekten is noodzakelijk om deze mogelijke bedreigingen tijdig op te sporen.[21]

Veel voorkomende aangeboren hart- en vaatziekten bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom zijn een bicuspide aortaklep (12-30%), coarctatie van de aorta (7-18%) en partieel abnormale long veneuze inmonding (1-25%).[1, 22, 23] Ook andere morfologische aandoeningen van de aorta komen frequent voor: ongeveer 49% heeft een geëlongeerde aortaboog of een knik van de distale boog, 13% een abnormale oorsprong van de arteria subclavia.

Aortadilatatie komt bij tot 20% van de meisjes en vrouwen met het Turner syndroom voor; de gerapporteerde frequentie is zeer afhankelijk van de gebruikte definitie.[24] De aortadilatatie neemt toe met de leeftijd maar kan zich al van jongs af aan manifesteren, vooral in aanwezigheid van een bicuspide aortaklep en hypertensie. De incidentie van aortadissectie is heel laag maar wel duidelijk hoger in vergelijking met de gezonde populatie.[25-27]

### **Diagnose en opvolging van hart- en vaatziekten**

#### ***Cardiale uitwerking bij diagnose***

Bij het vaststellen van de diagnose Turner syndroom is een consult bij een (kinder)cardioloog met ervaring in de diagnostiek bij dit syndroom en/of aangeboren hartafwijkingen belangrijk voor het opsporen/uitsluiten van cardiale morbiditeit. Er wordt geadviseerd om minimaal een ECG, echocardiogram en een bloeddrukmeting aan armen en been te verrichten. Hierbij moet opgemerkt worden dat een normaal echocardiogram na de geboorte- en vaathartafwijkingen niet met zekerheid kan uitsluiten.

### **Cardiale opvolging**

- Meisjes en vrouwen met het Turner syndroom dienen verwezen te worden naar een kindercardioloog of een congenitaal cardioloog, bij voorkeur werkend in een multidisciplinair team gespecialiseerd in het Turner syndroom. Indien er sprake is van een congenitale hartaandoening is follow-up en behandeling geïndiceerd, bij een kindercardioloog of een congenitaal cardioloog.[28, 29]
- Ook indien het initiële onderzoek geen bijzonderheden laat zien, is levenslange opvolging geïndiceerd aangezien aortadilatatie versneld progressief kan zijn. Ook voor het vroegtijdig opsporen van verworven hartziekten zoals vroegtijdige hypertensie of ischemisch hartlijden is opvolging noodzakelijk. Het wordt aanbevolen om meisjes en vrouwen met het Turner syndroom en zonder cardiale aandoeningen iedere 5 jaar cardiaal te opnieuw te evalueren. Bij volwassen vrouwen met het Turner syndroom zonder cardiale aandoeningen kan overwogen worden om deze cardiale screening te verlengen naar eens per 10 jaar. Tabel 7 geeft weer welke cardiale onderzoeken er dan worden aanbevolen, in relatie tot de leeftijd. De frequentie van opvolging kan individueel verschillen, rekening houdend met andere geldende richtlijnen (kleplijden, hypertensie, etc.).

**Tabel 7.** Cardiale opvolging van meisjes en vrouwen met het Turner syndroom zonder gekende (aangeboren) hartaandoening.

	Kind	Transitie	Volwassene	Belangrijkste reden
<b>ECG</b>	Bij voorkeur elke cardiale controle	Ja	Bij voorkeur elke cardiale controle	Opsporen van een mogelijke: -QTc verlenging -Rechter ventrikel hypertrofie -Linker ventrikel hypertrofie
<b>Bloeddruk rechterarm</b>	Elke cardiale controle	Ja	Elke cardiale controle	Vaak hypertensie vanaf jonge leeftijd
<b>Bloeddruk alle extremiteiten</b>	Minimaal bij diagnose	Ja	Op indicatie	Opsporen van coarctatie van de aorta
<b>Echo hart</b>	Elke cardiale controle	Ja	Bij diagnose, minimaal 1x *	Opsporen van een mogelijke: -Bicuspide aortaklep -Aorta sinus en ascendens dilatatie -Coarctatio aorta -Abnormale long veneuze inmonding -Linker kamerhypertrofie
<b>Holter</b>	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie	Indien: -QTc verlenging -Verdenking ritmestoornissen
<b>Fietstest</b>	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie. Bij voorkeur éénmalig. Laagdrempelig bij zwangerschaps wens en QTc verlenging.	Inspanningsvermogen >80% van de norm: weinig problemen bij zwangerschap te verwachten. Inschatting inspanningscapaciteit, detectie inspanningshypertensie.
<b>24 uren bloeddruk meting**</b>	Laagdrempelig	Sterke voorkeur	Laagdrempelig	Uitsluiten witte jassen hoge bloeddruk en beoordelen dag/nacht verschillen.

<b>MRA aorta thoracalis</b>	Zie fig 2 en bij diagnose (indien haalbaar zonder narcose)		Zie fig 3 en bij diagnose	Aortadiameters, aortaboogafwijkingen, coarctatio aorta
-----------------------------	--	--	---------------------------	--

\*indien echo wordt gebruikt voor aorta dimensie opvolging, in plaats van MRI of CT, dan is een echo bij elke controle geïndiceerd. In de Cincinnati richtlijn is de frequentie voor het verrichten van echocardiografie hoger, hier is bewust van afgeweken omdat MRI of CT aorta voldoende is indien er geen sprake is van een aangeboren hartaandoening. Met echocardiografie kan een coarctatio aorta gemist worden. Daarom dient bij hypertensie of bij een significant hogere bloeddruk (> 20 mm Hg) aan de arm dan aan het been een MRI of CT -scan plaats te vinden.

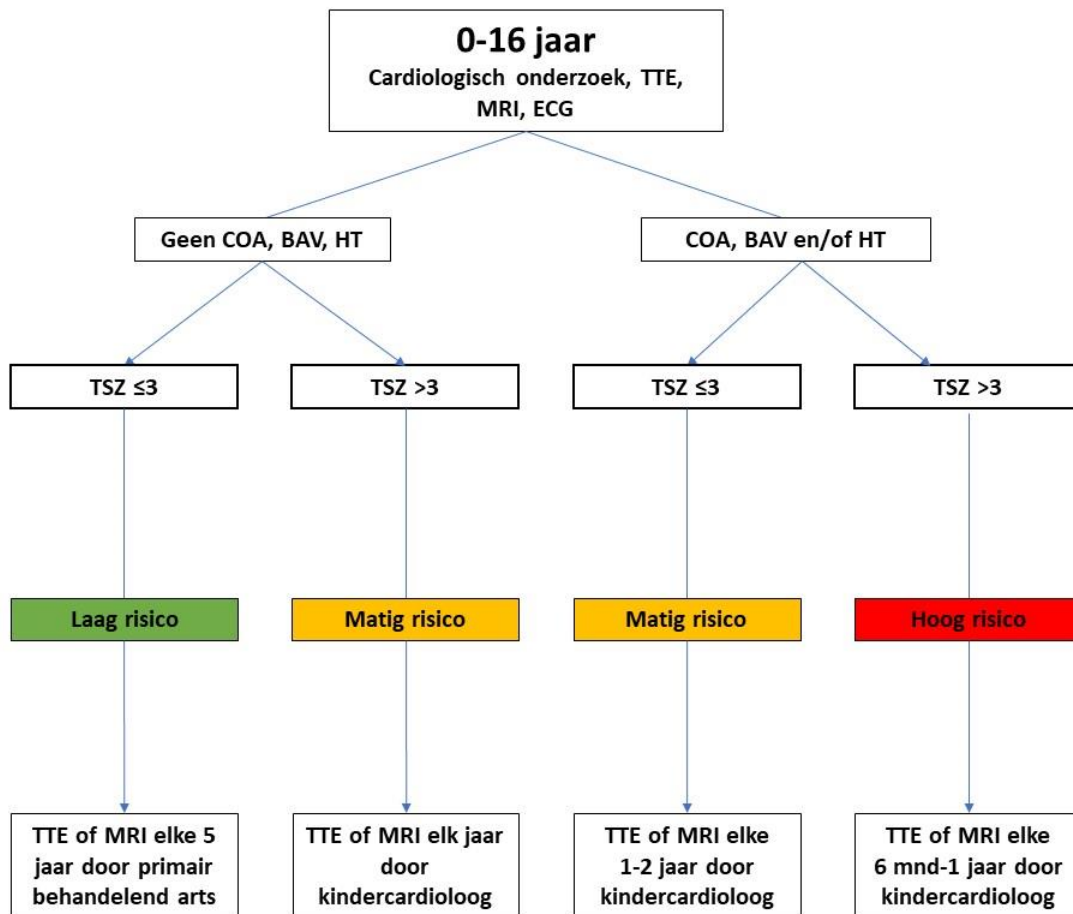
\*\* Evt. bloeddrukmetingen door patiënte zelf met opvolging door behandelaar

Vrouwen met het Turner syndroom blijken vaak een sinustachycardie en aspecifieke repolarisatie stoornissen te hebben. De berekende QTc kan verlengd zijn; gezien de hoge hartfrequentie bij vrouwen met het Turner syndroom lijkt het voor de hand te liggen om deze te berekenen met een formule (Hodges) die minder afhankelijk is van hartfrequentie. Vooralsnog is het niet bekend of de QTc verlenging klinisch relevant is, al vond een recente studie met het gebruik van Hodges formule geen QTc verlenging bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom.[30] Bij verlengd QTc zou het gebruik van QT verlengende medicatie moeten worden vermeden overeenkomend met huidige algemene richtlijn.

De echocardiografische beeldkwaliteit is vaak niet optimaal, waardoor de aorta in sommige gevallen moeilijker te beoordelen is. Daarom is het goed om bij (jong)volwassenen regelmatig ook een MRI te verrichten waarmee de volledige aorta in detail in beeld kan worden gebracht. Beeldvorming met CT is zeker net zo goed maar heeft het nadeel van stralingsbelasting (hoewel meestal laag), zodat het een minder geschikt onderzoek is om meermaals te herhalen, zeker bij jongere vrouwen.[31]

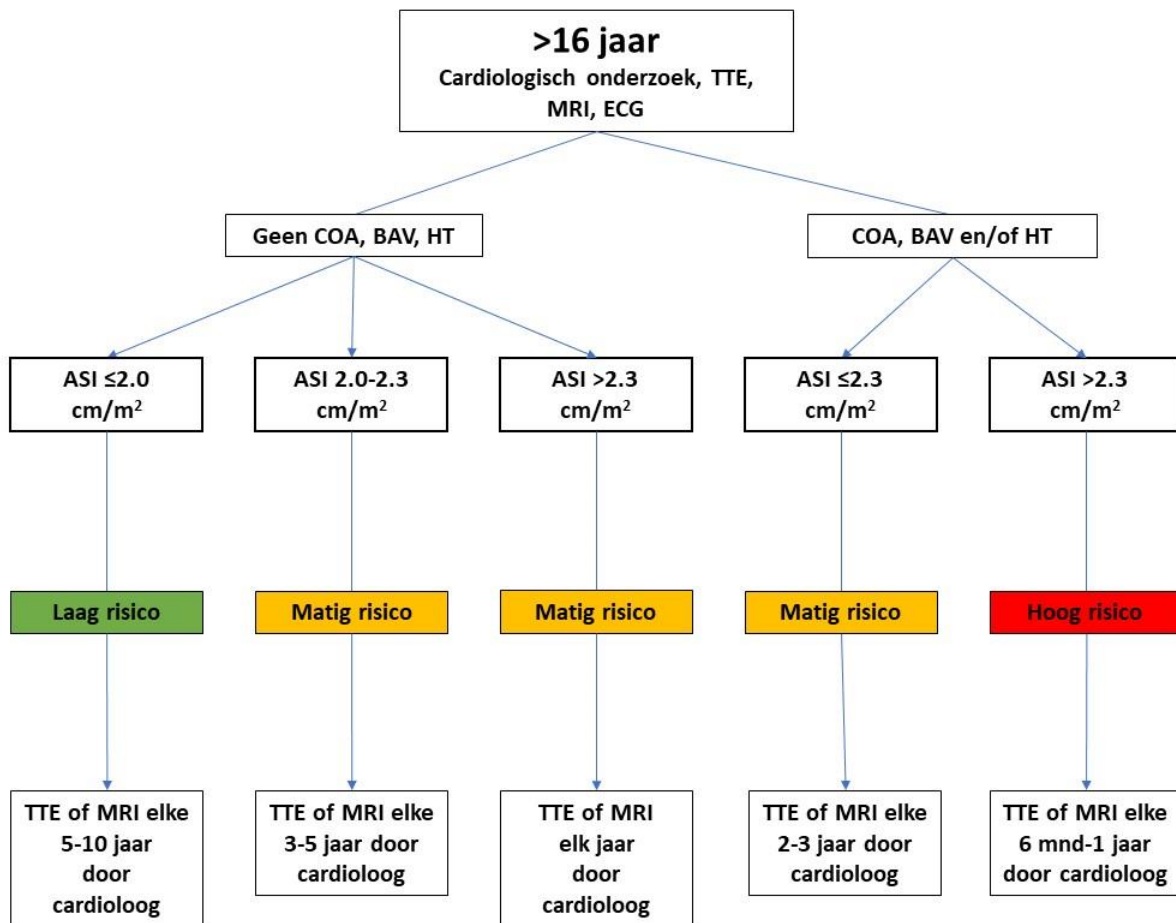
Voor de frequentie van controles met echocardiografie en MRI bij kinderen en volwassenen verwijzen we onderstaande figuren uit de internationale consensus richtlijn.[1]

**Figuur 2.** Frequenties van controles met echocardiografie en MRI bij meisjes (tot 16 jaar) met het Turner syndroom.[1]



TSZ = Turner-specifieke z-score; TTE = Trans-thoracale echocardiografie; MRI = magnetic resonance imaging; ECG = electrocardiogram; COA = coarctatio aortae; BAV = bicuspide aortaklep; HT = hypertensie; mnd = maand

**Figuur 3.** Frequenties van controles van echocardiografie en MRI bij meisjes (vanaf 16 jaar) met het Turner syndroom.[1]



ASI = Aortic Size Index; TTE = Trans-thoracale echocardiografie; MRI = magnetic resonance imaging; ECG = elektrocardiogram; COA = coarctatio aortae; BAV = bicuspide aortaklep; HT = hypertensie; mnd = maand. NB. Deze "Amerikaanse" richtlijn is voor Europese begrippen zeer veilig te noemen en het bewijs voor deze aanbeveling is zeer laag tot niet bestaande.

### Aorta dilatatie/ dissectie

#### Definitie van aorta dilatatie

Omdat meisjes en vrouwen met het Turner syndroom vaak een kleine gestalte vertonen, wordt geadviseerd om de aorta diameter te corrigeren voor het lichaamsoppervlak (BSA). De meest gebruikte BSA-formule is die van Dubois en Dubois uit 1916.[2, 32] Bij een aorta size index (ASI) van  $>2.0 \text{ cm/m}^2$  (95e percentiel voor BSA gerelateerde aorta diameter bij leeftijd gematchte controle vrouwen) spreken we van dilatatie. Elk gebruik van een BSA-formule heeft een groot nadeel: bij obesitas wordt de BSA groot en dus de ASI kleiner, terwijl we weten dat bij obesitas de stress op het hart en bloedvaten juist groter is. Ondergewicht geeft dan weer een te klein BSA en hierdoor sneller een hoger ASI. Of dit echt een probleem is weten we niet.[24] In de literatuur, die hoofdzakelijk uit

retrospectieve case-reports en case series bestaat, komt naar voren dat bij een ASI  $>2.5 \text{ cm/m}^2$  het risico op aorta dissectie toeneemt.[25] Bij belangrijke wijzigingen in lichaamsgewicht (zoals ook tijdens de zwangerschap) is het van belang om ook de absolute aorta diameter mee in rekening te nemen.[24]

#### *Incidentie aortadissectie en geassocieerde risicofactoren*

Aorta dissectie is zeldzaam maar levensbedreigend. De incidentie bij volwassen vrouwen met het Turner syndroom is 1-2% en daarmee veel hoger dan in de algemene bevolking. Dissectie van de aorta treedt meestal op in de aorta ascendens en op de gemiddelde leeftijd van 32 jaar. [25-27, 33]

Factoren die gepaard gaan met een verhoogd risico op aorta dissectie komen voornamelijk uit case report series en zijn de aanwezigheid van een bicuspide aortaklep, coarctatio aortae, hypertensie, zwangerschap en karyotype 45,X.[26, 27, 33-35] Ook de geëlongeerde aortaboog en de 'pseudo-coarctatie' worden geassocieerd met een toegenomen kans op aorta dissectie. Elongatie van de aortaboog is een zeer subjectief gegeven en wordt ook niet standaard bepaald. In sommige studies wordt een prevalentie tot 50% beschreven van deze elongatie, wat de waarde van dit gegeven zeer discutabel maakt. Ook versnelde groei van de aorta diameter op kinderleeftijd ( $>1$  z-score) en op volwassenleeftijd ( $>3$  tot  $5 \text{ mm/ jaar}$ ) is geassocieerd met een hoger risico op aorta dissectie.

De aorta dilatatie lijkt bij vrouwen met het Turner syndroom geen snelle progressie te tonen. In zijn algemeenheid geldt dat mensen met een bicuspide aortaklep frequenter dilatatie van de aorta ascendens vertonen dan mensen met een tricuspide klep. Het is niet geheel duidelijk of vrouwen met het Turner syndroom zonder bicuspide aortaklep en met een morfologisch normale aorta en een normale aorta diameter, ook een verhoogde kans hebben op een aortadissectie en of er sprake is van een aortopathie. Tijdens een zwangerschap is het risico op dissectie mogelijk toegenomen. In de literatuur trad voornamelijk aorta dissectie op bij vrouwen met het Turner syndroom die niet voor de zwangerschap waren onderzocht.

Gezien de natuurlijke groei van de aorta met de leeftijd, ook op volwassenleeftijd ( $1-2 \text{ mm/10 jaar}$ ), is het waarschijnlijk zo dat een ASI  $>2.5 \text{ cm/m}^2$  op jonge leeftijd meer risico vormt op aorta complicaties dan dezelfde ASI op oudere leeftijd. Hier dient men bij de interpretatierekening mee te houden. Hoe dit precies moet is nog niet duidelijk.

## *Behandeling van aortadilatatie*

### Behandeling met medicatie

Er zijn geen studies die het effect van behandeling met bèta-blokkers of angiotensine receptor blokkers hebben onderzocht bij vrouwen met het Turner syndroom. Desalniettemin kan er worden overwogen om vrouwen met aorta dilatatie ( $>2.0 \text{ cm/m}^2$ ) te behandelen met bèta-blokkers en mogelijk ook ace-remmer of angiotensine receptor blokkers, zeker in het geval van hypertensie, waarbij gestreefd wordt naar een zo laag mogelijke bloeddruk. Hierbij dient in beschouwing genomen te worden dat bèta-blokkers vooral op jonge leeftijd vaak veel bijwerkingen hebben.

### Indicatie voor preventieve aorta ascendens vervanging

Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies omtrent de plaats en timing van heelkundige aorta ascendens vervanging ter preventie van dissectie bij mensen met het Turner syndroom en aorta dilatatie. Er zijn evenmin gegevens omtrent de uitkomst op langere termijn en de veiligheid hiervan. De huidige aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinie, gegevens uit case reports en patiënten registers. Ze dienen met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Op basis van onderstaande criteria kan een preventieve aorta ascendens vervanging **worden overwogen**, waarbij de aanbeveling des te sterker wordt indien de ernst van aorta dilatatie, de groeisnelheid en het aantal risicofactoren toenemen. De beslissing tot interventie zou idealiter in een multidisciplinair team moeten worden genomen, in nauw overleg met de patiënt en met betrokkenheid van een congenitaal cardioloog met expertise op het gebied van het Turner syndroom en een thoraxchirurg met voldoende expertise in de aorta chirurgie.

In tabel 8 staan de criteria welke zouden moeten worden meegenomen in de beslissing. De weging van elk criterium is lastig en zeer individueel bepaald. In de praktijk is het vaak zo dat voor de beslissing tot operatie wordt gemaakt er een herevaluatie van de aorta diameter en groei wordt gepland (half tot jaar later).



**Tabel 8.** Criteria voor het overwegen van een preventieve aorta ascendens vervanging.

Kind < 16 jaar	Volwassene > 16 jaar
z-score >3*	ASI >2.5 cm/m <sup>2</sup> ***
z-score toename >1/jaar	Toename absolute diameter >3mm/jaar
Aanwezigheid van risicofactoren** (in combinatie met aortadilatatie)	Aanwezigheid van risicofactoren** (in combinatie met aortadilatatie)

\*z-score volgens Campens indien > 10 jaar en volgens Gautier indien <10 jaar (expert consensus).[36, 37]

\*\* bicuspide aortaklep en/of coarctatio aorta en/of hypertensie en mogelijk elongatie van de aorta boog. Elongatie van de aorta is een erg subjectief gegeven en wordt in de praktijk niet gebruikt.

\*\*\* deze referentiewaarde komt uit de Cincinnati richtlijn, maar wordt gezien als een zeer lage afkapwaarde. Derhalve wordt in dit werkdocument een hogere afkapwaarde van > 2.7 cm/m<sup>2</sup> geadviseerd.

De tabel wijkt af van de internationale consensus richtlijn[1], gezien deze als te streng wordt beschouwd en gedreven lijkt door Amerikaanse praktijk voering waarbij sneller tot preventieve operatie zal worden overgegaan.

### **Cardiale controle en zwangerschap**

Spontane zwangerschap bij vrouwen met het Turner syndroom is zeldzaam. Er wordt geadviseerd om de cardiologische screening en controle in een expertisecentrum voor vrouwen met het Turner syndroom te laten plaatsvinden. Dit advies is vooral gebaseerd op het feit dat inadequate controle voor de zwangerschap vermoedelijk de belangrijkste reden is van gerapporteerde aorta complicaties tijdens de zwangerschap.

Het risico op aorta dissectie is tijdens de zwangerschap vermoedelijk verhoogd en er is zeer tegenstrijdige literatuur over cardiale complicaties rondom geassisteerde zwangerschap na eiceldonatie. Cases uit de literatuur suggereren een verhoogd risico terwijl een observationele studie geen aorta dissecties of plotse dood toont tijdens de zwangerschapsperiode.[38] Zwangerschap geassocieerde hypertensieve aandoeningen komen vaker voor.[39, 40]

Bij vrouwen met het Turner syndroom en een mozaïek karyotype is een spontane zwangerschap soms mogelijk en vermoedelijk geassocieerd met minder cardiale comorbiditeit. Prospectief onderzoek in deze groep toonde bij ±13% van de vrouwen een zwangerschapshypertensie en geen rapportage van aorta dilatatie of dissecties.[41, 42]

## Preconceptionele counseling

Het is belangrijk dat vrouwen met het Turner syndroom voor een eventuele zwangerschap gecounseld worden over het verhoogde cardiovasculair risico tijdens zwangerschap. Daarbij dienen vrouwen met het Turner syndroom die zwanger willen worden binnen de laatste 2 jaar voor de zwangerschap een cardiale evaluatie te ondergaan met op zijn minst MRI of CT-scan van de aorta. Aangezien de aorta dimensies tijdens de zwangerschap hoofdzakelijk met echo zullen worden opgevolgd, dienen ook de echografische uitgangsdiameters voor de zwangerschap te worden bepaald.

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde studies omtrent de uitkomst van zwangerschap voor verschillende risicogroepen. Aanbevelingen omtrent contra-indicaties voor zwangerschap zijn gebaseerd op expert opinie en gegevens uit patiënten registers en dienen met de nodige omzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Tabel 9 geeft een overzicht van het geschatte risico op aorta gerelateerde complicaties gedurende zwangerschap bij vrouwen met het Turner syndroom.

**Tabel 9.** Risico op aorta gerelateerde complicaties gedurende de zwangerschap bij vrouwen met het Turner syndroom.

Zwangerschap met zeer hoog risico	Zwangerschap met verhoogd risico	Zwangerschap met laag risico
ASI >2.5cm/m <sup>2</sup>	ASI tussen 2.0 en 2.5 cm/m <sup>2</sup> zonder risicofactoren	ASI <2.0 cm/m <sup>2</sup>
ASI 2.0-2.5 cm/m <sup>2</sup> met risicofactoren geassocieerd aan dissectie **	ASI <2.0 cm/m <sup>2</sup> met risicofactoren geassocieerd aan dissectie**	
Snelle groei >3 - 5mm/jaar		
Na aorta dissectie*	Preventieve aorta ascendens vervanging	

\*na een aorta dissectie is een zwangerschap gecontra-indiceerd.

\*\* bicuspide aortaklep en/of coarctatio aorta en/of hypertensie en mogelijk elongatie van de aorta boog. Elongatie van de aorta is een erg subjectief gegeven en wordt in de praktijk niet gebruikt.

## Opvolging tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap is controle van de aorta dimensies en eventuele andere klepafwijkingen geïndiceerd. Bij vrouwen met het Turner syndroom, een ASI <2.0 cm/m<sup>2</sup> en zonder risicofactoren voor dissectie (bicuspide aortaklep, coarctatio aorta, hypertensie, elongatie van de aortaboog,

voorgeschiedenis van aortadissectie of preventieve aortaveranging) is een controle met een echo van het hart bij 20 weken zwangerschap voldoende. Opvolging kan in het eigen ziekenhuis, maar is bij voorkeur in een expertisecentrum. In het geval van aortadilatatie ( $>2 \text{ cm/m}^2$ ) of bij aanwezigheid van risicofactoren is opvolging in een expertisecentrum minstens 1x per trimester aangewezen.

Bij vrouwen met het Turner syndroom dient de bevalling in een ziekenhuis plaats te vinden en bij vrouwen met aortadilatatie ( $>2 \text{ cm/m}^2$ ) en/of risicofactoren voor aortadissectie in een ziekenhuis met expertise met aorta-chirurgie.[43] Een vaginale partus heeft de voorkeur, waarbij wordt gepoogd een lange passieve fase van de bevalling te krijgen en een korte uitdrijvingsfase. Dit wordt het best verkregen met epidurale anesthesie. Een keizersnede is niet bewezen veiliger of minder belastend voor een vrouw met het Turner syndroom en wordt daarom ook niet standaard geadviseerd. Een echocardiografische of bij voorkeur een MRI/CT-controle wordt sterk geadviseerd binnen  $\pm 6$  maanden na de partus in alle gevallen.

### **Sport**

Bewegen en sporten wordt gezien als een belangrijk onderdeel van een gezonde leefstijl. Dit geldt nog sterker voor patiënten met verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, zoals bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom. Het stimuleren van activiteit is dan ook belangrijk. Bij aorta dilatatie worden isometrische contracties ontraden (bijvoorbeeld het tillen van een auto; veel kracht en weinig beweging). Alle andere vormen van sporten kunnen zonder risico worden verricht. Voor uitgebreide adviezen, zie de internationale consensus richtlijn.[1]

## 11. Cardiovasculair risicoprofiel

*Anthonie Duijnhouwer, Henri Timmers en Katya De Groot*

Het Turner syndroom gaat gepaard met een 3-voudig verhoogde leeftijdsafhankelijke cardiovasculaire mortaliteit. 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 wordt tot bij 20-40% van de kinderen beschreven en tot bij 60% van de volwassenen met het Turner syndroom. Ook afwezige nachtelijke dipping (niet zakken van de bloeddruk) is een frequent verschijnsel in deze populatie. Samenhang met nierproblemen of coarctatio aorta is gemeld, maar meestal is de hoge bloeddruk primair. De bloeddruk lijkt eerder gunstig dan ongunstig te worden beïnvloed door oestrogensubstitutie.[44]

Hypertensie kan leiden tot aorta dilatatie, en geeft in geval van aorta dilatatie en andere structurele cardiovasculaire afwijkingen een verhoogde kans op dissectie en is dus een belangrijk aandachtspunt in de opvolging van patiënten met het Turner syndroom. In het multidisciplinaire behandelteam moet een duidelijk afspraak worden gemaakt wie de controle van de bloeddruk en de behandeling van hypertensie uitvoert.

### *Diagnose*

Bloeddrukmeting moet minstens 1 maal per jaar worden uitgevoerd met een geschikte bloeddruk manchet. Als de bloeddruk tijdens de consultatie boven de p90 is voor leeftijd, geslacht en lengte (kinderen) of hoger is dan 130/80 mmHg (volwassenen), kan het aangewezen zijn een ambulante 24u bloeddrukmeting uit te voeren (zie ook figuur 4). De definitie van hypertensie is verschillend afhankelijk van de wijze van bloeddrukmeting (eenmalig versus 24u bloeddrukmeting) en de leeftijd van de patiënt. Een overzicht is te vinden in onderstaande tabel 10.

**Tabel 10.** De definitie van hypertensie naar leeftijd en wijze van bloeddrukmeting

Volwassenen		Kinderen
<b>Hypertensie</b>		
<b>Bij herhaling</b>	SBD $\geq 140$ mmHg en/of DBD $\geq 90$ mmHg [45]	SBD en/of DBD $> p95$ voor leeftijd, geslacht en lengte [46]
<b>24u ABDM</b> 24u	SBD $\geq 130$ mmHg en/of DBD $\geq 80$ mmHg [45]	SBD en/of DBD $> p95$ voor leeftijd, geslacht en lengte [47]
<b>24u ABDM</b> overdag	SBD dag $\geq 135$ mmHg en/of DBD dag $\geq 85$ mmHg [45]	SBD dag of DBD dag $> p95$ voor leeftijd, geslacht en lengte [47]
<b>Geïsoleerde nachtelijke hypertensie</b>		
<b>24u ABDM</b>	SBD nacht $\geq 120$ mmHg en/of DBD nacht $\geq 70$ mmHg <u>EN</u> SBD dag $< 135$ mmHg en DBD dag $< 85$ mmHg [45]	SBD nacht en/of DBD nacht $> p95$ voor leeftijd, geslacht en lengte <u>EN</u> SBD dag en/of DBD dag $< p95$ voor leeftijd, geslacht en lengte [47]
<b>Abnormale nachtelijke dipping</b>		
<b>24u ABDM</b>	$[(1 - \text{SBD nacht} / \text{SBD daynacht}) \times 100] \leq 10\%$	$[(1 - \text{SBD nacht} / \text{SBD dag}) \times 100] \leq 10\%$

SBD systolische bloeddruk, DBD diastolische bloeddruk, ABDM ambulante bloeddrukmeting.

#### *Verdere uitwerking bij diagnose van hypertensie*

Alhoewel hypertensie bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom meestal primair is, moeten organische oorzaken toch worden uitgesloten.

- Onderliggend structureel nierlijden wordt geëvalueerd door middel van echografie van de nieren en de nierarteriën
- Onderliggende coarctatio aorta wordt uitgesloten door middel van echografie en cardiale MRI van de aorta (indien niet recent gebeurd)
- Indien er in de anamnese klachten zijn suggestief voor feochromocytoom of schildklierpathologie moeten ook metanephrines in plasma of 24u urine collectie en schildklierfunctie worden bepaald
- Bij patiënten die snurken dient ook obstructief slaapapneu te worden uitgesloten

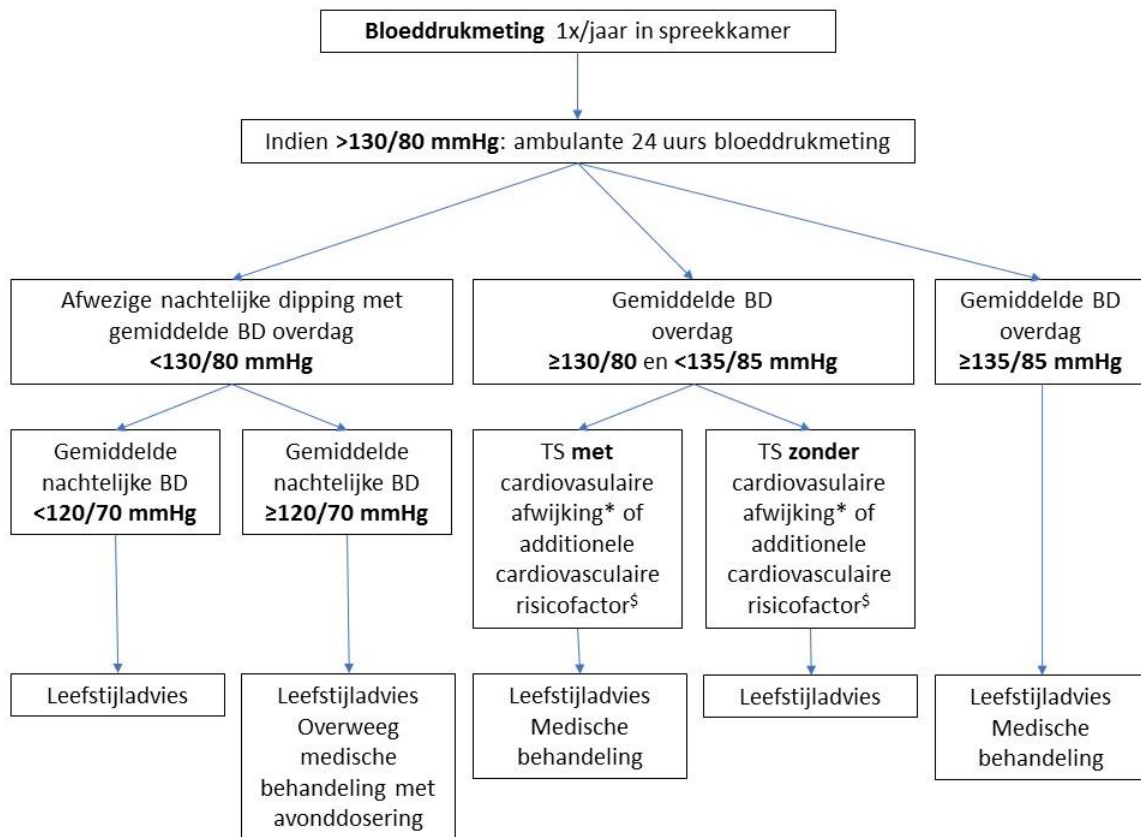
#### *Behandeling*

Voor de algemene behandeling van hypertensie wordt bij gebrek aan interventiestudies in het kader van het Turner syndroom verwezen naar de NHG standaard 'Praktische handleiding bij de NHG standaard CVRM 2019' ([www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

Er bestaat nog steeds geen consensus welke bloeddrukwaarden in de behandeling moeten worden nagestreefd. Het lijkt zinvol om rekening te houden met additionele risicofactoren zoals aortadilatatie, en lagere waarden na te streven indien er ook andere risicofactoren voor een aortadissectie aanwezig zijn (bicuspide aortaklep, coarctatio aorta, elongatie van de aortaboog). Grote gerandomiseerde studies in vrouwen met het Turner syndroom ontbreken.

Onderstaande flowchart geeft een voorstel tot behandeling gebaseerd op de aan- of afwezigheid van additionele risicofactoren.

**Figuur 4.** Schematische weergave van bloeddruk follow up en behandeling bij volwassen vrouwen met het Turner syndroom.



\*cardiovasculaire afwijkingen: bicuspide aortaklep, coarctatio aorta, aorta dilatatie >2.0 cm/m<sup>2</sup>. §Cardiovasculaire risico factoren: diabetes, BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, schildklierandoeningen, roken, hyperlipidemie, en nierinsufficiëntie. Voor kinderen: lees i.p.v. 130/80 mmHg p95 voor lengte, leeftijd en geslacht.

Behandeling van hypertensie bestaat in de eerste plaats uit aanpassing van de leefstijl: zoutrestrictie, beperking van alcoholgebruik, nuttigen van voldoende fruit en groenten, vermijden van overgewicht, voldoende en regelmatige lichaamsbeweging en voldoende slaap.

Als de bloeddruk hoger blijft dan de streefwaarde, wordt een medicamenteuze behandeling opgestart. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de werking van verschillende antihypertensieve behandelingen bij vrouwen met het Turner syndroom vergelijken. Vaak wordt, naar analogie met het Marfan syndroom, een behandeling met een bèta-blokker voorgesteld zeker indien er ook een aortadilatatie aanwezig is. Het effect hiervan is bij vrouwen met het Turner syndroom echter niet bewezen. Andere therapeutische opties zijn angiotensine receptor blokkers, angiotensine convertend enzym-blokkers, Calcium-antagonisten en diuretica. Indien nodig worden meerdere antihypertensiva gecombineerd. Bij vrouwen met geïsoleerde nachtelijke hypertensie kan behandeling met antihypertensiva in een eenmalige avonddosis worden overwogen.

## **Dyslipidemie**

Totaal en LDL cholesterol en triglyceriden zijn gemiddeld hoger bij meisjes en vrouwen met Turner.[22, 24] Er is een relatie met overgewicht. 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 oestrogensubstitutie op lipiden in dit kader. Na het 18<sup>e</sup> jaar lijkt één- tot tweejaarlijkse screening in de vorm van een (nuchter) lipidspectrum aangewezen, met name in geval van additionele cardiovasculaire risicofactoren.[48] Ook voor de behandeling van dyslipidemie is de NHG standaard 'Praktische handleiding bij de NHG standaard CVRM 2019' ([www.nhg.org](http://www.nhg.org)) leidend.



## 12. Comorbiditeit

Henri Timmers

### Oor en gehoor

Problemen betreffende de oren en het gehoor komen veel voor bij het Turner syndroom, zie tabel 11 voor een overzicht. Bijzonderheden aan het uitwendige oor betreffen 50-80% van de mensen met het Turner syndroom.

**Tabel 11.** Oor- en gehoorafwijkingen bij het Turner syndroom.

Symptoom	
<b>Uitwendig oor</b>	Lage implant Naar achter geroteerde oorschelp Uitstaande oorschelp Driehoekig gevormde oorschelp Nauwe gehoorgang Ontbrekende vork antehelix
<b>Middenoor</b>	Recidiverende otitis media Otitis media met effusie Tympanosclerose Trommelvliesperforatie Retractiepocket Incudostapedopexie Atelectase Cholesteatoom
<b>Perceptief gehoorverlies</b>	Hoge tonenverlies Gehoорverlies in middenfrequenties

- Afwijkingen aan de oorschelp komen vaker voor bij het 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[49-52], 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, dat al bij jonge kinderen kan worden gevonden, en een progressief hoge tonen verlies dat meer bij volwassenen wordt gezien en lijkt op een vroege, ernstige vorm van presbycusis.[51, 53] [54-56]
- De internationale consensus beveelt aan om na het stellen van de diagnose bij alle patiënten, zowel kinderen als volwassenen, 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 zo nodig behandeld met middenoorbeluchting en/of adenotomie, om spraakachterstand of complicaties van otitis media te voorkomen. Bij oudere kinderen zonder middenoorpathologie is audiometrie om de 3 à 5 jaar geïndiceerd of frequenter bij klachten. Volwassenen dienen eens per 5 jaar audiometrie te ondergaan (consult KNO alleen op indicatie). Perceptieve verliezen, die vooral bij volwassenen, maar soms ook al bij kinderen kunnen voorkomen, moeten tijdig met hoorapparaten worden behandeld.

### **Diabetes Mellitus en Obesitas**

Diabetes mellitus type 1 en 2 komen respectievelijk 11 en 3 tot 4 keer vaker voor bij het Turner syndroom dan in de normale populatie.[57] 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/m<sup>2</sup> was 25%.[58] Nog eens 25% had een gestoorde glucosetolerantie. Vanuit Europese centra, inclusief Nederlandse, wordt een veel lagere prevalentie van 3% gemeld.[21, 59] Dit hangt waarschijnlijk samen met een gemiddeld lagere BMI.

Centraal in de pathofysiologie van diabetes mellitus bij Turner staat een intrinsieke stoornis in de insuline secretie respons op glucose.[44] Voorts speelt insulineresistentie een belangrijke rol, maar dit lijkt in normale proportie te staan tot/voornamelijk te worden bepaald door het overgewicht.

Een- tot tweejaarlijkse controle van het HbA1c gehalte wordt aanbevolen.

Door de combinatie van verhoogd risico op obesitas, insulineresistentie, diabetes mellitus, dyslipidemie en hypertensie zijn vrouwen met het Turner syndroom gevoelig voor ontwikkelen van het metabool syndroom.[60] Daarom is bevorderen van een gezonde leefstijl en preventie of vroege behandeling van obesitas voor deze patiënten van groot belang.

## Botten

- Bij het Turner syndroom is het risico verhoogd op congenitale heupluxatie en op scoliose/kyfose (10-20%), vooral tijdens snelle groei zoals bij de puberteit. Lichamelijk onderzoek, gericht op scoliose vindt plaats bij diagnose en tijdens de puberteit jaarlijks.
- Fracturen en Osteoporose.

Een gestoorde botmineralisatie bij het Turner syndroom 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 op fracturen bij volwassen patiënten worden geschat op 2-3.[44] 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 van de onderarm bij vrouwen met het Turner syndroom.[58] 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 DXA-metingen (dual-energy X-ray absorptiometry). Vanwege het tweedimensionale karakter van de meting kunnen de resultaten worden gecorrigeerd voor de lichaamsgrootte. DXA meting van 'kleine botten' leidt tot foutief verlaagde waarden, met name bij een lichaamslengte <150 cm.[58] Een volumetrische correctie (botmassa per volume in plaats van per oppervlak) kan in die situaties worden toegepast.

De botdichtheid dient te worden gemeten op volwassen leeftijd, bij voorkeur enkele jaren na transitie van kindergeneeskundige naar volwassenen zorg wegens de nog te bereiken piekbotmassa tussen het 20<sup>e</sup> en 30<sup>e</sup> jaar. 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.[61] In geval van een verminderde botdichtheid wordt de frequentie van vervolg DXA metingen individueel bepaald (±3-5 jaarlijks). Na het staken van de oestrogeensubstitutie dient een DXA ten minste vijfjaarlijks plaats te vinden.

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 ('weight bearing exercise'). Het 25OH-Vitamine D3 dient bij volwassenen eens per 2-3 jaar bepaald te worden en zo nodig te worden gesuppleerd.[1] Bij verlaagde botdichtheid kan de oestrogeensubstitutie eventueel worden geïntensiveerd of langer worden

gecontinueerd. Bij bewezen osteoporose wordt de reguliere osteoporose behandeling geadviseerd (zie CBO richtlijn 'Osteoporose en Fractuurpreventie' op [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

#### **Auto-immuun ziekten: Schildklier en coeliakie**

- Auto-immuunziekten vormen een prominente uiting van het Turner syndroom, met name auto-immuun hypothyreoïdie (Hashimoto thyreoïditis) en coeliakie. Dit geldt in mindere mate voor type 1 diabetes mellitus (relatief risico 11) en alopecia areata. M. Addison en pernicieuze anemie zijn daarentegen niet geassocieerd met het Turner syndroom. Het onderliggend pathofysiologisch mechanisme is grotendeels onopgehelderd, maar verstoringen in de humorale en cellulaire immuniteit alsmede genetische factoren lijken een rol te spelen. 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.[44] De jaarlijkse incidentie bedraagt 3.2%. 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.[44] Vóór het 40e jaar heeft 25-40% van de vrouwen een hypothyreoïdie ontwikkeld[62], in vergelijking met 2% in de algemene bevolking. Onbehandelde 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.[63] Er is een indicatie voor 1-2 jaarlijkse screening van de schildklierfunctie (TSH) vanaf het 4e levensjaar. De anti-TPO serologie dient eenmalig te worden bepaald in geval van hypothyreoïdie. De kans op hyperthyreoïdie (Morbus 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 hypothyreoïdie bij volwassen vrouwen vindt plaats volgens de NIV richtlijn schildklierfunctiestoornissen (<http://www.internisten.nl/home/richtlijnen>).
- Coeliakie komt voor bij 5% van de vrouwen met Turner syndroom, versus 1% in de algemene populatie.[64] Coeliakie antistoffen zijn echter veel vaker aantoonbaar bij Turner patiënten (tot 18% op middelbare leeftijd), zonder dat er sprake is van de (voor coeliakie specifieke) vlokatrofie. Coeliakie wordt behandeld middels een levenslang glutenvrij dieet. Er is bij kinderen indicatie voor regelmatige screening (iedere 3-5 jaar), die tenminste totaal IgA (cave fout-negatieve uitslagen bij IgA deficiëntie) en tissue transglutaminase antistoffen (TGA) dient te omvatten.

Bij positieve TGA > 10x de normaalwaarde kan de diagnose gesteld worden indien in een separate bloedafname endomysium antistoffen (EMA) positief zijn. Bij minder hoge TGA-waarden dient altijd een gastroduodenoscopie ter verkrijging van duodenumbipten plaats te vinden. Gezien de impact van een glutenvrij dieet op kwaliteit van leven kan ook bij TGA-titers > 10x de normaalwaarde in overleg met patiënt/ouders besloten worden tot histologische confirmatie (zeker bij asymptomatische patiënten).[65] Bij volwassenen wordt alleen bij klachten (zoals diarree, buikpijn, vermoeidheid) screening op coeliakie-specifieke antistoffen aangeraden. Bij positieve serologie wordt bij hen nog altijd het verrichten van een gastroduodenoscopie met duodenumbipten geadviseerd ter bevestiging van de diagnose. HLA-typering kan mensen identificeren bij wie screening op coeliakie niet nodig is: alleen indien iemand HLA-DQ2 en/of -DQ8 positief is kan de ziekte zich manifesteren. Dit laatste wordt dan ook geadviseerd bij kinderen met Turner syndroom, om verdere screening nadien in de toekomst achterwege te kunnen laten.[66]

#### **Lever/ nieren**

- Nieren: Hoewel bij ongeveer 23-40% aangeboren structurele afwijkingen van de nieren (bijvoorbeeld hoefijzernier) wordt gevonden bij vrouwen met het Turner syndroom, is de nierfunctie meestal normaal. Bij diagnose dient altijd een echo van de nieren en urinewegen gemaakt te worden.
- Leverenzymstoornissen komen veelvuldig voor bij vrouwen met het Turner syndroom. In een Zweedse studie (n=218) werden bij 36% van de vrouwen met het Turner syndroom afwijkende leverenzymen gevonden.[67] 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. Voor kinderen wordt hiervoor verwezen naar het Werkboek Kindermaag-darm-leverziekten (NVK) ([Werkboek kindermaag-darm-leverziekten](#)) en dient laagdrempelig overleg plaats te vinden met een kinderarts-MDL.

In de literatuur zijn geen specifieke aanbevelingen beschreven voor de analyse van leverenzymstoornissen bij vrouwen met het 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 de serum transaminasen moet ook rekening worden gehouden met coeliakie als onderliggende oorzaak.

Bij circa 40% van de patiënten met coeliakie wordt een verhoging van de serum transaminasen vastgesteld, die normaliseert door behandeling met een glutenvrij dieet.[68]

Als leidraad voor de verdere diagnostiek stelt de werkgroep de volgende onderzoeken voor:

- echografie lever, galwegen, milt
- ASAT, ALAT, AF, GGT, bilirubines, LDH, totaal eiwit en albumine, stollingsonderzoek
- auto-immuun serologie: ANA, evt. immuunglobuline subklassen G, A en M
- hepatitis serologie: HBV, HCV
- indien voorgaande testen negatief, overweeg: serum alfa1-antitrypsine, serum koper, ceruloplasmine, serum ferritine en transferrinesaturatie
- verwijzing naar hepatoloog:
  - indien voorgaand onderzoek een specifieke oorzaak oplevert
  - progressieve stijging leverenzymen en/of aanwijzingen voor cirrose
- Bij milde leverenzymstoornissen zonder aantoonbare oorzaak is het beleid expectatief en worden de leverenzymen eenmaal per 1-2 jaar bepaald.  
Oestrogeenbehandeling is niet gecontra-indiceerd bij leverenzymstoornissen. Wel moet er opgelet worden bij het gebruik van bijvoorbeeld statines of andere potentieel hepatotoxische medicatie.

### **Gebit**

- Vroegtijdige controle door de orthodontist wordt aanbevolen wegens vaak voorkomende ruimtegebrek in de kaken, retrognathie, vroegtijdige tanderuptie, dunner enamel en kortere tandwortels voor.[61]

### **Ogen**

- Rood-groen kleurenblindheid komt voor bij 8% van de patiënten met TS. Strabismus en verziendheid in 25-35%.[61]

### **Huid/Naevi**

Een groter aantal melanocytair naevi wordt gezien bij vrouwen met het Turner syndroom en daarmee is er waarschijnlijk ook een verhoogd risico op een melanoom. Aan patiënten dient zelfcontrole van de huid te worden geadviseerd. Laagdrempelige beoordeling door een dermatoloog is aangewezen.

## 13. Operatieve correcties aan het uiterlijk

*Pieter Hupkens*

Enkele uiterlijke kenmerken van het Turner syndroom, zoals bijvoorbeeld de webbed neck, afstaande oren of micrognathie van de onderkaak, kunnen voor sommige vrouwen reden zijn om een plastisch chirurgische correctie te overwegen. In het verleden werden correcties van de hals gekenmerkt door brede littekens, waarvoor regelmatig littekencorrecties noodzakelijk waren.[69] Daarom worden sinds geruime tijd verbeterde technieken toegepast waardoor de littekens sterk beperkt blijven.

### **Webbed neck**

Het web verloopt van de schouders naar de oren en bestaat uit huid en fascie. De haarlijn in de nek is lager en breder dan normaal. Het is een opvallende, moeilijk te verbergen deformiteit.

Er zijn diverse operatieve technieken voor de webbed neck beschreven met verschillende voor- en nadelen. De operatieve technieken kunnen in 3 types worden ingedeeld:

1. Door middel van z-plastieken kan de web beiderzijds gecorrigeerd worden, maar er zijn duidelijk littekens in de laterale hals te zien. Deze techniek heeft niet meer de voorkeur omdat er nu betere, minder litteken veroorzakende technieken bestaan (zie onder).
2. Door middel van 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. Gezien het bovenstaande wordt nu vrijwel altijd gekozen voor het onderstaande schema:
3. Bij de eerste operatie wordt, via een incisie bij de haargrens, de onderhuidse fascieband gekliefd en beiderzijds een tissue expander geplaatst. De tissue expanders zorgen voor meer huid en betere contour van de onderliggende halsspier, de musculus trapezius. Poliklinisch worden de tissue expanders bijgevuld en na 3 maanden volgt een tweede operatie waarbij dezelfde littekens bij de haargrens worden geopend en de tissue expanders worden verwijderd. Het voordeel is enerzijds dat de littekens aan de achterzijde bij de haargrens liggen en anderzijds dat de webbing grotendeels gecorrigeerd kan worden.

### **Afstaande oren**

Afstaande oren komen vaker voor bij het Turner syndroom dan in de algemene bevolking (zie tabel 11). Dit kan behandeld worden met reguliere operatieve correctie, bij voorkeur middels remodellatie van het kraakbeen. Vrijwel altijd wordt een goede stand van de oorschelp bereikt. Eventuele laagstand van de oren kan operatief niet gecorrigeerd worden, omdat de gehoorgang niet verplaatst kan worden.

### **Overig**

De verstreken halshoek kan eventueel met een hals-facelift gecorrigeerd worden. Micrognathie (onderontwikkeling van de kaak) versterkt ook nog eens de verstreken kaakhoek. Deze micrognathie is eenvoudig te corrigeren met een kinimplantaat of met lipofilling. Als er verstoringen zijn in de tandrelatie is een operatieve correctie aan de onderkaak al of niet gecombineerd met de bovenkaak geïndiceerd, altijd in combinatie met orthodontie. Epicanthus plooien kunnen zich in de eerste jaren verbeteren. Daarom is vroege correctie relatief gecontra-indiceerd. Operatieve correctie kan eenvoudig plaatsvinden door middel van een Z-plastiek.



## 14. Psychologische en motorische ontwikkeling

*Arianne Dessens, Katrien Lagrou en Ria Nijhuis*

De meeste meisjes met het Turner syndroom (90%) ontwikkelen zich zoals de meeste andere kinderen. Slechts een klein percentage (10%) heeft een verstandelijke handicap (IQ lager dan 70). Ook motorische handicaps komen zelden voor, hoewel de scores voor de motorische ontwikkeling meestal onder het 15e percentiel liggen. Echter, bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom worden vaak mildere motorische en psychologische beperkingen gezien die de voortgang op school, de beroepsloopbaan, participatie in de maatschappij en de kwaliteit van leven negatief kunnen beïnvloeden.

Net als bij de lichamelijke kenmerken en de medische problematiek die is geassocieerd met het Turner syndroom, zijn er grote individuele verschillen in het voorkomen en de ernst van de verschillende neuropsychologische en motorische problemen. Dit vraagt om een individuele screening naar sterkere en zwakkere vaardigheden en begeleiding op maat. Aanbevolen wordt om de psychologische en paramedische zorg een integraal onderdeel te laten vormen van de zorg die aan meisjes en vrouwen met het Turner syndroom wordt geboden.

Voor veel van de problemen die meisjes en vrouwen met het Turner syndroom ervaren, zijn interventies mogelijk. De meeste van deze interventies zijn niet specifiek ontwikkeld voor deze doelgroep maar wel goed toepasbaar. Interventies kunnen de ernst van het probleem of de negatieve consequenties, die meisjes of vrouwen er van ondervinden, in belangrijke mate verlichten. Het voor het Turner syndroom kenmerkende gedrag varieert op subtiele manier van het normale en wordt daardoor soms laat herkend. Het is belangrijk dat ouders en patiënten worden voorgelicht over de mogelijke motorische en psychologische problematiek en de behandelmogelijkheden. Voor de behandelend arts is het raadzaam om gedrag en ontwikkeling te monitoren. Bij vermoeden van een ontwikkelingsachterstand in de motoriek, in het intellectueel of sociaal-emotioneel functioneren of de aanwezigheid van emotionele- en gedragsproblemen heeft het de voorkeur om het diagnostisch onderzoek te laten verrichten door een (kinder)fysiotherapeut of (kinder)neuropsycholoog met specifieke kennis van de motorische en psychologische problematiek die bij deze meisjes en vrouwen voorkomt. Indien geïndiceerd kan fysiotherapie, aanpassing op school of psychologische behandeling worden aangeboden. Het wordt aanbevolen om gestandaardiseerd neuropsychologisch en motorisch onderzoek te verrichten, door professionals met ervaring op het gebied van het Turner syndroom, op momenten van besluitvorming voor school en voortgezette opleiding: op de leeftijd van 5 jaar, 11 jaar en bij de overgang naar het beroepsonderwijs, hogeschool of universiteit (16-18 jaar).

Hieronder zal worden ingegaan op de verschillende motorische en psychologische problemen die kunnen worden gezien bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom en de mogelijkheden voor interventie (zie tabel 12 en 13). In tabel 14 wordt een overzicht gegeven van mogelijke diagnostiek, welke doelgericht ingezet kan worden in overleg met de (neuro)psycholoog of (kinder)fysiotherapeut. Goede begeleiding bij motorische en psychologische problemen of tekortkomingen geeft meisjes optimale kansen om zich voor te bereiden op een maatschappelijke positie die aansluit bij hun mogelijkheden.

### **Motorische ontwikkeling**

De meeste meisjes en vrouwen met het Turner syndroom hebben problemen met motorische vaardigheden.[70-75] Tachtig procent van de meisjes scoorden onder het 10e percentiel op een genormeerde motorische test.[75] Op een gestandaardiseerde test voor motorische ontwikkeling (Movement ABC) scoren meisjes met het Turner syndroom nagenoeg allemaal onder het 15e percentiel en en 67% zelfs onder het 5e percentiel.[70-73] De motorische problemen van deze meisjes worden vaak geïnterpreteerd als een gevolg van het 'klein-zijn' en te weinig spierkracht hebben [76-78], maar onderzoek laat zien dat er ook een relatie is met problemen in de visuo-spatiële waarneming. De uitvoering van alledaagse taken vraagt een koppeling van visuele waarneming, motorische planning en uitvoering. Fietsen en autorijden bijvoorbeeld, of het gooien of vangen van een bal vraagt om het inschatten van een afstand en het vertalen naar een juiste bewegingsvolgorde en bewegingsuitvoering.[76, 79, 80] Studies naar motorische problemen bij meisjes met het Turner syndroom zijn schaars.[70-73, 76, 81, 82] Het onvermogen kan gedefinieerd worden als Developmental Coordination Disorder (DCD).

Afwijkingen in de motoriek kunnen zich al op jonge leeftijd voordoen.[75, 76, 83] Bij pasgeborenen uiten de motorische problemen zich in de vorm van voedingsproblemen.[83] De zuigreflex is wel aanwezig maar het duurt vaak 2 maanden langer voordat geautomatiseerd zuiggedrag zich 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 hebben de meisjes moeite weer op te starten als de speen is losgelaten: de beweging automatiseert niet.[83] Vroegtijdige onderkenning is voor de ouders van belang, omdat begeleiding door een kinderfysiotherapeut of logopedist gespecialiseerd in prelogopedie 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 zij de ontwikkeling van hun kind kunnen stimuleren. Bij een klein aantal meisjes is het lymfoedeem uitgebreid in de ledematen. Hier kan lymfedrainage uitkomst bieden.

Op peuterleeftijd uit de verstoorde mondmotoriek zich in articulatie problemen, open monddrag, soms verlies van speeksel en het later op gang komen van taal.[84] Op deze leeftijd kunnen ook afwijkingen in het looppatroon, balansproblemen en slechte gewrichtsstabiliteit worden waargenomen.

Meisjes met het Turner syndroom hebben moeite met taken die een beroep doen op praktisch handelen. Vaak komt dit aan het licht op de basisschoolleeftijd. Twee of meer dingen tegelijk doen, of een complexe opdracht uitvoeren, lukt moeilijk. De oorzaak lijkt niet alleen terug te voeren op cognitieve disfuncties; ook op taken waar de planning niet of nauwelijks een rol speelt presteren de meisjes slechter in vergelijking met leeftijdsgenoten.[70-74] Wat hierbij opvalt is dat meisjes met het Turner syndroom even nauwkeurig als andere meisjes de handeling verrichten maar dat zij langzamer bewegen om accuraat hun doel te kunnen bereiken. Het traag bewegen wordt al gezien bij eenvoudige motorische taken en geeft aan dat meisjes moeite hebben 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). Op een dergelijke taak presteren de meisjes met het Turner syndroom net zo goed als leeftijdsgenootjes.[73] Juist op school moet het meisje met het Turner syndroom mee kunnen doen met leeftijdsgenoten en het aanleren van motorische vaardigheden staat in deze leeftijdsfase centraal.[85, 86] 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 makkelijk tot problemen in de sociale uitsluiting en niet goed mee kunnen doen kan een negatieve invloed hebben op het zelfbeeld en het zelfvertrouwen. Bij een achterstand in de motorische ontwikkeling en/of de aanwezigheid van een hulpvraag, is kinderrfysiotherapeutische begeleiding wenselijk. Bij kinderen met DCD is aangetoond is dat de kinderen dan motorisch verbeteren.[87] Net als kinderen met DCD moeten meisjes met het Turner syndroom vaak langer en intensiever oefenen maar gaan dan ook beter presteren. Dit versterkt weer hun zelfvertrouwen, deelname in sport en spel op school en de kwaliteit van leven. Het trainen in een therapeutische setting geeft de meisjes de gelegenheid te oefenen zonder competitie. Het doel van de interventie is niet normaliseren, maar het bieden van een individueel leertraject en meer leertijd om de motorische vaardigheden te verbeteren. In onderzoek bleek dat bij volwassen vrouwen een betere fijne motoriek en balans positief gecorreleerd zijn aan een hogere kwaliteit van leven.[76, 86]

De lage spierkracht, hypermobiliteit en het feit dat deze meisjes minder sporten dragen bij aan het verhoogd risico op het ontstaan van een scoliose of kyfose en blessure in de puberteit. Deze blessures kunnen bij deze meisjes ook gerelateerd kunnen zijn aan wervel afwijkingen.[70, 74, 76, 88] Hier voor moet dus altijd een orthooped geraadpleegd worden.

Een actieve leefstijl is van groot belang voor meisjes en vrouwen met het Turner syndroom omdat zij, naast de hiervoor genoemde kyfose of scoliose in de puberteit, vaker worden getroffen door ziekten en afwijkingen zoals diabetes, osteoporose en cardiovasculaire aandoeningen.[61, 76, 88-90] Meisjes met het Turner syndroom hebben vaker overgewicht, waarbij het gebrek aan lichamelijke beweging zeker een rol kan spelen.[79, 91]

Om te voorkomen dat de meisjes sporten vermijden door het niet kunnen functioneren op een voldoende niveau, kan de kinderfysiotherapeut samen met het kind en de ouders de meest geschikte sporten kiezen passend bij het niveau en rekening houdend met mogelijke randvoorwaarden ten gevolge van hart aandoeningen (zie ook hoofdstuk 10)

Sportactiviteiten in teamverband en sporten die snelle aanpassingen vereisen zijn vaak moeilijk om te doen, maar individuele sporten zoals badminton, tennis, dansen of paardrijden gaan hen vaak makkelijker af. Zwemmen is goed, maar heeft door de complexiteit van de vaardigheid vaak extra begeleiding bij het aanleren. De kinderfysiotherapeut kan advies geven aan leerkrachten, gymleraren en sporttrainers zodat deze inzicht krijgen in de specifieke tekorten in motorische en psychomotorische vaardigheden van hun pupillen. Zo kan worden vermeden dat er eisen gesteld worden waar het meisje niet aan kan voldoen en zal zij meer plezier behouden in sport en spel waarbij ook het zelfvertrouwen wordt versterkt.

Op de leeftijd van 11-12 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 zit- en de schrijfhouding en een goede pengreep zijn vaak voldoende om dit op te lossen. De klachten nemen vaak tijdelijk toe in de puberteit. Bij de keuze voor (voorbereidend) beroepsonderwijs is een consult naar motorische competenties waardevol, zodat zij een opleiding kiezen die past bij hun motorische mogelijkheden.

## **Cognitief functioneren**

Ook in het cognitief functioneren zijn er grote verschillen tussen meisjes en vrouwen met het Turner syndroom; zij zijn in alle schooltypen en in alle beroepsniveaus vertegenwoordigd. Desondanks kan er, op groepsniveau, een kenmerkend cognitief profiel worden onderscheiden. Het herkennen en erkennen van de specifieke psychologische beperkingen is belangrijk om de juiste begeleiding te kunnen bieden. Door vroegtijdig te signaleren en begeleiding aan te bieden kan achterstand en daaraan gerelateerde problemen zoals demotivatie of een lage zelfwaardering, worden voorkomen. Op intelligentietests behalen meisjes op taken die verbale vaardigheden meten meestal een significant hogere score (12-15 IQ punten hoger) in vergelijking met taken die ruimtelijk inzicht en praktisch uitvoering meten, de zogenaamde visuospatiële, visuoperceptuele en performale taken.[90] De moeite die meisjes en vrouwen met het Turner syndroom hebben met ruimtelijk inzicht en praktische handelingen, maakt dat zij twee tot vier keer vaker problemen ondervinden bij het leren.[90] In Engels onderzoek werd gevonden dat rond de leeftijd van 11 jaar bij 75% van de meisjes met het Turner syndroom een mathematische leerstoornis kon worden vastgesteld.[92] Meisjes met het Turner syndroom moeten vaker een jaar overdoen en velen krijgen extra onderwijssteuning.[92]

Behalve moeite met ruimtelijk inzicht, hebben meisjes en vrouwen met het Turner syndroom ook vaker moeite met de zogenaamde hogere cognitieve of executieve functies. Dit zijn vaardigheden zoals planning, werkgeheugen, aandacht, overzicht, mentale flexibiliteit, organiseren, inhibitie van reactie, emotieregulatie, taakinitiatie, doelgerichtheid, doorzettingsvermogen, reflecteren op eigen handelen of op een situatie.[93, 94] De executieve functies ontwikkelen zich langzaam en over een lange tijd. Onvermogen om sommen op te lossen die ruimtelijk inzicht vereisen, of moeite hebben met plannen en zelfstandig leren, komen vaak pas aan het licht in de bovenbouw van de lagere of basisschool. Soms lijkt het er op of het meisje, dat eerst hoge punten haalde voor haar schoolwerk, opeens minder goed haar best doet. Voor sommige ouders is het lastig te aanvaarden dat hun dochter, die al zo jong kon lezen, minder slim blijkt te zijn dan aanvankelijk gedacht. Als er op school weinig vooruitgang wordt geboekt, is het aangewezen psychodiagnostisch onderzoek naar de intellectuele mogelijkheden en neuropsychologische functies te verrichten. In dit onderzoek worden de cognitieve capaciteiten geobjectiveerd. De resultaten van het onderzoek geven inzicht hoe de leerstof kan worden aangepast, zodat deze beter aansluit bij het potentieel van het meisje. Tabel 14 biedt een overzicht van in Nederland en Vlaanderen beschikbare neuropsychologische tests waarmee de individuele vaardigheden en beperkingen van meisjes en vrouwen met het Turner syndroom kunnen worden geobjectiveerd.

De neuropsychologische beperkingen waarmee veel meisjes en vrouwen met het Turner syndroom

te maken hebben worden ook vaak gezien bij kinderen met attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), attention deficit disorder (ADD) en non-verbale of mathematische leerstoornis. Omdat deze aandoeningen veelvuldig voorkomen, zijn er verschillende handboeken beschikbaar met opvoedkundige en didactische adviezen en zijn er trainingen ontwikkeld om het werkgeheugen te verbeteren, maar tot nu toe is nog geen enkele training op de lange termijn effectief gebleken.[95, 96] Vaak blijven neurocognitieve beperkingen ook op volwassen leeftijd aanwezig.[97]

Ook al zijn de meeste meisjes met het Turner syndroom taalvaardig, oorontstekingen en het slechte horen, dat daar vaak een gevolg van is, kunnen leiden tot een vertraagde taal-spraak-ontwikkeling in de peuter-kleutertijd. Taal-spraak ontwikkeling is belangrijk voor de intellectuele én de sociaal-emotionele ontwikkeling van het kind. Gehoorproblemen kunnen niet alleen de taalontwikkeling negatief beïnvloeden, maar kunnen ook gevolgen hebben voor de communicatieve omgang. Secundair aan het slechte horen kunnen psychische en sociale problemen ontstaan.[98] Goed kunnen horen is van direct belang voor sociaal contact[98], en draagt in belangrijke mate bij aan de kwaliteit van leven.

Het is belangrijk om ouders te informeren, hen alert te laten zijn op de taal-spraak ontwikkeling van hun dochter en hen tips te geven hoe zij de taal-spraak-ontwikkeling van hun kind kunnen stimuleren, o.a. door voor te lezen, samen te zingen en steeds na te gaan of het kind het heeft verstaan en begrepen. Bij een achterstand in de spraak-taalontwikkeling, is logopedie geïndiceerd.

Het is belangrijk oog te hebben voor de sterke vaardigheden: meisjes met het Turner syndroom zijn vaak muzikaal, accuraat en verbaal sterk, ze hebben vaak een grote woordenschat, leren snel lezen [90, 97], ze hebben een groot doorzettingsvermogen en zijn gemotiveerd om hun best te doen, al kan dit laatste ook een valkuil zijn. Het is belangrijk dat meisjes en vrouwen met het Turner syndroom op waarde worden geschat door zorgverleners en dat de sterke kanten kunnen worden ingezet als compensatie voor de zwakkere vaardigheden.

Er zijn aanwijzingen dat groeihormoon en oestrogenen een gunstig effect hebben op het cognitief functioneren[99]; oestrogeen kan wellicht het verbale geheugen en motorische planning verbeteren. [100, 101] Op ruimtelijk inzicht is geen effect gevonden van deze hormonen.[100]

### **Sociaal functioneren**

Onderzoek heeft aangetoond dat meisjes en vrouwen met het Turner syndroom minder competent zijn in hun sociaal functioneren. De meisjes en vrouwen hebben over het algemeen minder vriendinnen, doen minder vaak mee aan sociale activiteiten of trekken zich hier uit terug en raken vaker betrokken in conflicten.[97]

Als meisjes wat ouder worden, kunnen zij in hun sociaal-emotionele ontwikkeling wat achterlopen in vergelijking met leeftijdgenoten. Als zij graag met jongere kinderen spelen hoeft dat geen probleem te zijn, maar om te voorkomen dat zij op een gegeven moment geen aansluiting meer vinden in de klas, is het verstandig hen te stimuleren om ook met leeftijdsgenoten op te trekken.

Heel wat volwassen vrouwen geven aan dat zij een beperkt of geen sociaal netwerk hebben.[102-104] Veel meisjes en vrouwen hebben moeite om in interactie met anderen hun reacties en gedrag goed af te stemmen op de ander.[105-107] Hierdoor doen sommige meisjes al op jonge leeftijd negatieve ervaringen op in sociale contacten.[102, 108-110] Dit kan tot gevolg hebben dat zij zich terugtrekken of juist extra aandacht vragen. Veel meisjes en volwassen vrouwen hebben baat bij interactie met lotgenoten. Via de patiëntenvereniging kunnen ze met lotgenoten in contact komen (zie ook Hoofdstuk 16).[111, 112]

De moeite die meisjes en vrouwen met het Turner syndroom ondervinden om sociale aansluiting te vinden kan verklaard worden vanuit hun neuropsychologisch functioneren. Onderzoek liet zien dat meisjes en vrouwen meer moeite hebben met het herkennen van 'social cues', het herkennen van gezichten, van emotionele gezichtsuitdrukkingen en het begrijpen van andermans gevoelens en gedachten.[105, 107, 113-115] Als meisjes beperkte interesse tonen in sociale interactie is het zinvol belangstelling hiervoor te stimuleren, sociale vaardigheden worden immers in interactie geleerd. Het is belangrijk om problemen in sociale contacten te onderkennen omdat deze met sociale vaardigheidstraining of een assertiviteitstraining kunnen verbeteren.[116] De sociaal-emotionele problematiek maakt het voor heel wat meisjes en vrouwen moeilijk om zelf duidelijk aan te geven welke problemen ze ervaren in sociale interactie. Dit is echter essentieel voor het slagen van een vaardigheidstraining of psychologische behandeling. Hierdoor kunnen problemen door de therapeut of trainer onderschat worden en/of kan de behandeling voortijdig worden beëindigd, of wordt een training aangeboden die niet aansluit bij de problematiek. Vrouwen die het moeilijk vinden om zelf hun problemen te verwoorden, doen er goed aan het consult voor te bereiden met een familielid of goede kennis. Het heeft de voorkeur om een hulpverlener (psycholoog of trainer) te consulteren die vertrouwd is met het Turner syndroom, maar reisafstand, bijvoorbeeld naar de aan het Turnerteam of aan patiëntenvereniging verbonden psycholoog, kan een belemmering vormen. De psychologen verbonden aan de kenniscentra van Erasmus MC Rotterdam, Radboudumc en UZGent en bieden advies en coaching aan collega's die minder ervaren zijn.

### **Emotionele problemen**

De kleine gestalte, het afwijkende uiterlijk, de beperktere sociale afstemming of psychomotorische onhandigheid kunnen aanleiding geven tot pesten.[85, 102, 108-110] Kinderen die kwetsbaar zijn voor pesterij kunnen baat hebben bij een weerbaarheidstraining.

Het uitblijven van de puberteit kan maken dat het meisje voor jonger wordt aangezien dan zij werkelijk is. Voor een adolescent is het bijzonder frustrerend “niet voor vol” te worden aangezien. Maar ook als het meisje dit niet vervelend vindt, kan het schadelijk zijn als de omgeving geen eisen aan haar stelt die passen bij haar leeftijd. Dan wordt het meisje “klein” gehouden, en ontstaat er een ontwikkelingskloof met leeftijdsgenoten, wat sociale aansluiting (nog) lastig(er) maakt. Omdat meisjes met het Turner syndroom al op net iets oudere leeftijd de verschillende psychosociale mijlpalen passeren dan hun leeftijdsgenoten, wordt geadviseerd om de puberteitsontwikkeling goed te monitoren en de puberteit op tijd te induceren als deze niet spontaan komt. Het is bekend dat tijdige puberteitsinductie een belangrijke factor is met betrekking tot de kwaliteit van leven.[100, 117]

In de puberteit krijgen meisjes met het Turner syndroom meer inzicht in wat het syndroom voor hun leven zal betekenen. Dit is ook de levensfase waarin jongeren toekomstplannen maken. Bij het maken van toekomstplannen is het belangrijk rekening te houden met de eigen mogelijkheden. Confrontatie met mogelijke beperkingen zoals fertiliteitsproblemen, bepaalde neuropsychologische beperkingen of er anders uitzien kan hen onzeker en verdrietig maken of tot ontkenning leiden. Emotionele problemen kunnen gerelateerd zijn aan de eigen ervaren vrouwelijkheid; vrouwen met POI kennen dezelfde emotionele problemen.[118] Oestrogeen substitutie therapie kan een positief effect hebben op het welbevinden; volwassen vrouwen die hormonale substitutie therapie gebruikten bleken een positiever zelfbeeld te hebben in vergelijking met vrouwen die geen hormonale substitutie therapie gebruikten.[104, 117, 119]

### **Psychopathologie**

Er zijn aanwijzingen dat ADD en ADHD twee tot bijna vijf keer zo vaak voorkomen bij meisjes met het Turner syndroom.[93, 97, 115, 120-123] Het is nog onduidelijk of autisme spectrum stoornis (ASS) vaker bij hen wordt gezien.[124, 125] Een klinisch psycholoog of (kinder)psychiater met kennis van het Turner syndroom kan screenen of een uitgebreid kinderpsychiatrisch onderzoek is geïndiceerd.



### **Genderidentiteit en psychoseksuele ontwikkeling**

Meisjes en vrouwen met het Turner syndroom verschillen niet van andere vrouwen in genderrol gedrag, genderidentiteit en seksuele oriëntatie.[90, 126, 127]

Op volwassen leeftijd kiezen zij vaak voor beroepen waarin vrouwen ruim vertegenwoordigd zijn, zoals beroepen in de zorg voor kinderen, het onderwijs, de gezondheidszorg en administratieve functies.[128, 129]

Vrouwen met het Turner syndroom beleven hun eerste romantische en seksuele ervaringen op gemiddeld latere leeftijd dan vrouwen uit de algemene bevolking en ook partnerrelaties ontstaan gemiddeld op oudere leeftijd.[130, 131] Ongeveer een derde tot de helft van de vrouwen met het Turner syndroom is gehuwd of woont samen.[119, 128, 129, 132] De meeste vrouwen zijn tevreden over hun seksuele relaties.[119, 131, 132] Alleenstaande vrouwen zijn beperkt seksueel actief.

De meeste vrouwen met het Turner syndroom zijn verminderd vruchtbaar. Voor de meesten is dit het pijnlijkste en moeilijkste aspect aan het Turner syndroom. Vele meisjes en vrouwen hebben een kinderwens en hebben verdriet omwille van hun verminderde vruchtbaarheid. Medisch geassisteerde zwangerschap of adoptie is niet voor iedere vrouw mogelijk. Indien gewenst kan counseling worden geboden om dit verdriet een plek te geven. De vruchtbaarheidsproblemen en het afwijkende uiterlijk kunnen adolescente meisjes en vrouwen onzeker maken over hun eigen vrouwelijkheid en competentie als seksuele partner. Een negatief lichaamsbeeld en weinig zelfvertrouwen hebben een negatieve invloed op de seksuele ontwikkeling.[111, 119, 130-132]

### **Beleving van het Turner syndroom door de ouders**

Het is belangrijk dat ouders zich vertrouwd voelen om met hun dochter en binnen het sociale netwerk over het Turner syndroom te praten. Voor kinderen en jongeren is het meestal het prettigst als hun eigen ouders hen kunnen inlichten over alle medische en psychologische aspecten. Daarnaast zal het vaak aangewezen of noodzakelijk zijn familie, een leerkracht, klasgroep of sportcoach in te lichten. Ouders die dit moeilijk vinden, kunnen baat hebben bij psychologische counseling of contact met andere ouders van dochters met het Turner syndroom. Veel ouders vragen naar tips en om voorbeelden hoe zij hun dochter en derden kunnen inlichten over het syndroom. De kinderarts doet er goed aan om, niet lang nadat de diagnose is gesteld, met ouders het inlichten van hun dochter te bespreken, en het belang om met derden (familieleden, leerkracht e.d.) te communiceren over het Turner syndroom en de specifieke problemen die hun dochter ervaart. Ook de patiëntenvereniging kan ondersteuning bieden (zie ook Hoofdstuk 16).

Het geschikte moment om het meisje in te lichten verschilt per individu, maar gebeurt vaak voor de start van de groeihormoon behandeling. Het is goed om het er anders uit zien, het 'anders zijn', in de verschillende leeftijdsfasen bespreekbaar te maken, aangepast aan het ontwikkelingsniveau van het meisje en op zo'n manier dat het door het meisje niet als een negatieve eigenschap wordt opgevat. Rond 9, 10 jaar is een goed moment om haar uitgebreider te informeren. Gedetailleerder informatie over het Turner syndroom kan gekoppeld worden aan seksuele voorlichting, zodat het meisje begrijpt waarom zij vanaf het begin van de puberteit vaker de kinderarts-endocrinoloog zal consulteren. Vanzelfsprekend moet het meisje ook worden geïnformeerd over de mogelijk verminderde vruchtbaarheid.

### **Naar volwassenheid en maatschappelijk functioneren**

Kinderen en ouders die al vele jaren samen de dokter in het ziekenhuis bezoeken, hebben vaak patronen ontwikkeld die niet mee veranderen met de nieuwe leeftijdsfase. Bij veel jongeren met een aangeboren aandoening of chronische ziekte verloopt het losmakingsproces van het ouderlijk gezin en het zelfstandig worden, trager. Een transitieprogramma dat ouders en jongeren er op attendeert welke stappen naar zelfstandigheid moeten worden genomen kan behulpzaam zijn om niet in deze valkuil te stappen.[133, 134] Zie hiervoor ook hoofdstuk 15 over transitie.

In het proces naar zelfstandigheid en volwassenheid doet het meisje met het Turner syndroom er goed aan uit te zoeken welke praktische vaardigheden zij bezit en met welke zij meer moeite heeft. Klusjes doen, een baantje zoeken of helpen met het organiseren van een schoolfeest of een sporttoernooi zijn mogelijkheden die inzicht bieden in het eigen kunnen.[97] Het ontdekken van de eigen mogelijkheden en talenten versterkt het zelfvertrouwen. Bovendien heeft falen in deze leeftijdsfase meestal nog geen ingrijpende gevolgen. Het meisje kan de opgedane ervaringen gebruiken voor het maken van haar toekomstplannen.

Bij het oriënteren op een vervolgopleiding en beroepskeuze is het zinvol om een sterkte/zwakte analyse te maken van de capaciteiten. Deze analyse kan worden gemaakt met de resultaten van een fysiotherapeutisch en 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 werkring worden gevraagd. Ervaring leert dat zolang de opleiding hoofdzakelijk theoretische vakken biedt het voor de meesten wel lukt. Moeilijkheden duiken vaak op tijdens stage of werk.[76]

Praktische vaardigheden, zoals het kunnen verrichten van snelle motorische handelingen, werken onder tijdsdruk, organiseren van werkzaamheden, combineren van verschillende taken en het afstemmen in communicatie, komen pas in de stage aan de orde en zijn belangrijk op de werkvloer. Voorafgaand aan de studiekeuze en inschrijving, kan het leerzaam zijn een snuffelstage te doen of mee te lopen met een beroepsbeoefenaar. In het advies volgend op het motorisch-psychologisch onderzoek moet aan de orde komen of het meisje/de jonge vrouw over de vereiste competenties beschikt. Indien dit niet het geval is dient onderzocht te worden of deze competenties zijn te trainen, of dat ondersteuning op maat, trajectbegeleiding of coaching op de werkvloer door een gespecialiseerd opleidingscentrum nodig is. Soms zal blijken dat een andere opleiding of beroepskeuze beter zal passen bij de aanwezige competenties. De fysieke belasting van de werkzaamheden en het sociale karakter van de werkgever spelen hierin mogelijk een rol.

Een rijbewijs kan het maatschappelijk functioneren makkelijker maken. Autorijden vereist integratie en automatiseren van verschillende motorische en cognitieve vaardigheden. Het oefenen met een rij simulator kan helpen bij het maken van een juiste inschatting of een rijbewijs haalbaar is alvorens met dure rijlessen te beginnen. Veel vrouwen hebben er baat bij eerst vaardigheden afzonderlijk en daarna in combinatie te trainen (rij simulator, oefenen op een afgeschermd circuit en dan de weg op). Oudere vrouwen met het Turner syndroom geven in enquêtes en tijdens hun medische en psychologische opvolging vaak aan minder vitaal te zijn dan andere vrouwen.[128] Zij hebben gezondheidsklachten en zijn minder energiek. Voltijds werken wordt vaak te zwaar op een leeftijd dat dit voor andere vrouwen nog niet, of in mindere mate, speelt. De combinatie van buitenshuis werken en huishouden is dikwijls te zwaar. Velen kiezen dan noodgedwongen voor deeltijdwerken, voor werk op een lager niveau of om te stoppen met werken.[135]

Ofschoon meisjes en vrouwen met het Turner syndroom in hun leven voor heel wat uitdagingen komen te staan en wat ouder zijn bij het behalen van verschillende sociale mijlpalen, blijkt uit follow-up onderzoek dat een ruime meerderheid van de vrouwen een opleiding had afgemaakt, werkzaam was in functies passend bij de gevolgde opleiding en een zelfstandig leven had opgebouwd.[128, 129, 132, 136]

### **Klinisch management ten aanzien van de motorische problematiek**

(Kinder)fysiotherapeutische begeleiding kan helpen bij:

- a) Het uitbreiden van het repertoire van motorische vaardigheden door leeftijd gerelateerde grof- en fijn motorische vaardigheden taakgericht aan te leren bv schrijven, fietsen en sportvaardigheden.
- b) Tips, strategieën en trainingen aanbieden om het dagelijks bewegen en meedoen aan sport en spel te stimuleren.
- c) Bewegingsangst reduceren door een stapsgewijze opbouw met succeservaringen (bijvoorbeeld bij het leren fietsen, zwemmen, rolschaatsen, balsporten).
- d) Hulp bieden bij de keuze voor de meest geschikte sporten.
- e) Informeren van leerkrachten, gymleraren en sporttrainers over de specifieke tekorten in motorische en psychomotorische vaardigheden van hun leerlingen. Aangeven hoe de lesstof of training het beste kan worden aangeboden en welke eisen kunnen worden gesteld, zodat kritiek en negatieve feedback voorkomen worden.
- f) Adolescenten en volwassenen: aandacht voor een actieve leefstijl en voldoende beweging om gezond te blijven en gewicht onder controle te houden.
- g) Bij gewrichtsklachten is advies ten aanzien van de zit- en schrijfhouding en een goede pengreep vaak voldoende.
- h) Indien complexe vaardigheden moeten worden aangeleerd, bijvoorbeeld autorijden of vaardigheden gerelateerd aan sport of beroep, dan kan consultatie van een (kinder)fysiotherapeut /psychomotorisch therapeut met adviezen over het te volgen leertraject uitkomst bieden.

### **Klinisch management ten aanzien van de psychologische problematiek**

Psychologische counseling aan ouders en kind kan geboden worden voor:

- a) Acceptatie van diagnose, acceptatie van fysieke en psychologische consequenties verbonden aan diagnose. Emotionele betekenis van de diagnose voor de ouders, het meisje of de vrouw zelf.
- b) Het ontwikkelen van coping vaardigheden: leren omgaan met de ervaren problemen, optimaliseren van kwaliteit van leven.
- c) Het informeren van anderen over het Turner syndroom (dochter, familieleden, sociale netwerk)
- d) Bij achterblijven van schoolresultaten; inventariseren van problematiek en geven van advies om het leren makkelijker te maken. Indien nodig het verrichten van psychodiagnostisch onderzoek. Hulp bij keuze voor school en vervolgopleiding.
- e) Bewust maken van het belang van sociale contacten in het maatschappelijk functioneren en kwaliteit van leven in het algemeen. Ouders er op attenderen dat voor kinderen sociale contacten van belang zijn voor de ontwikkeling van sociale vaardigheden.

Indien zich problemen voordoen in de sociale aansluiting en interactie: inventariseren van de problematiek o.a. door psychologisch onderzoek, advies geven, vaardigheidstraining bieden of hiervoor verwijzen.

f) Stimuleren tot het ontdekken van talenten die op school of in psychologisch onderzoek weinig aandacht krijgen of niet aan bod komen om te kunnen compenseren voor eigenschappen en vaardigheden die minder goed ontwikkeld zijn.

g) Problemen bij het aangaan van relaties en bij seksuele problemen

h) Stimuleren tot zelfstandigheid en het nemen van initiatieven.

**Tabel 12.** Motorische ontwikkelingsproblematiek bij het Turner syndroom, diagnostiek en behandeling.

Problematiek	Zich uitend in	Leeftijd	Diagnostiek	Specialist	Behandeling	Opmerking
<b>Oedeem</b>	Oedeem	Vanaf geboorte	Kinderarts, Kinderfysiotherapeut	Fysiotherapeut gespecialiseerd in oedeembehandeling	Lymfedrainage	
<b>Mondmotoriek: - weinig kracht</b>	<i>Voeding:</i> Onvoldoende intake	Vanaf geboorte	Onderzoek mondmotoriek	Logopedist of Kinderfysiotherapeut aantekening prelogopedie	Advies tav voedingshouding, mondstimulatie, ondersteunend materiaal	
	<i>Spraak:</i> Trage spraakontwikkeling Slechte articulatie	Vanaf 12 maanden	Logopedisch onderzoek	Logopedist <sup>1</sup>	Logopedie	Achterstand in taal/spraak ontwikkeling mogelijk gerelateerd aan verminderd gehoor
<b>Beweging:</b>	Trage ontwikkeling Traag bewegen Afwijkend looppatroon Problemen in coördinatie, balans en stabiliteit van gewrichten Problemen met de fijn- en grof motorische vaardigheden op school, sport en spel	5 en 11 jaar en bij hulpvraag	Onderzoek motorische ontwikkeling	Kinderfysiotherapeut <sup>1</sup>	Diagnostiek/behandeling om motorische achterstand te detecteren/verkleinen /op te heffen Advies t.a.v. dagverblijf, school, sport en beweging in de vrije tijd om motorische vaardigheden blijvend te stimuleren	Aandacht voor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermogen automatiseren van beweging</li> <li>• Vermogen tot plannen van beweging</li> <li>• Vermogen tot aanleren van complexe motorische vaardigheden</li> <li>• Zelfvertrouwen</li> </ul>
<b>Grove en fijne motoriek:</b>	DCD Onhandig	Vanaf 14 jaar	Analyse van voorwaarden motorische vaardigheden bij opleiding of beroep	Kinderfysiotherapeut Ergotherapeut	Advies t.a.v. beroepskeuze	Zie ook tabel 1B onder Neuropsychologische deficiënties

<sup>1</sup>Logopedisten, kinderfysiotherapeuten/kinesisten van kenniscentra: Erasmus MC Rotterdam, UMC St. Radboud en UZGent en bieden advies en coaching

**Tabel 13.** Psychologische ontwikkelingsproblematiek bij het Turner syndroom, diagnostiek en behandeling.

Problematiek	Zich uitend in	Leeftijd	Diagnostiek <sup>1</sup>	Bijbehorende diagnoses	Behandeling	Opmerking
<b>Cognitieve ontwikkelingsachterstand</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inadequaat gedrag</li> <li>Gedrag niet passend bij de leeftijd</li> <li>Trage verwerving vaardigheden en kennis</li> </ul>	Va. geboorte	Psychologisch ontwikkelings-onderzoek	Verstandelijke beperking	Begeleiding ouders	Komt al voor het 6 <sup>e</sup> levensjaar tot uiting Indien gewenst aanmelding Medisch Kinderdagverblijf
<b>Neuropsychologische deficiënties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Problemen met leren op school</li> <li>Motorische onrust</li> <li>Gedrag dat storend kan zijn voor anderen</li> </ul>	Va. 4 jaar	Intelligentie-onderzoek aangevuld met neuropsychologische taken of vragenlijsten		<ul style="list-style-type: none"> <li>Begeleiding ouders</li> <li>Advies school t.a.v. aanbieden van de leerstof</li> <li>Advies t.a.v. aanvraag onderwijs-ondersteuning Primair Passend Onderwijs</li> </ul>	Komt meestal tot uiting op basisschoolleeftijd Zie tabel 14 voor aanbevolen tests en vragenlijsten
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Motorische coördinatie</i></li> </ul>			Kinderfysiotherapeutisch, /kinderkinesitherapeutisch /kinderergotherapeutisch onderzoek	Mogelijk DCD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verwijzing kinderfysiotherapeut</li> <li>/kinderkinesitherapeut of kinderergotherapeut</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Aandacht en Concentratie</i></li> </ul>			Aandachtsfuncties en observatie motorische onrust	Mogelijk ADD of ADHD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verwijzing kinder-psychiatrisch onderzoek</li> <li>Verwijzing speciaal basisonderwijs</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Werkgeheugen</i></li> </ul>			Werkgeheugen			
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Executieve functies</i></li> </ul>			Executieve functies en vragenlijst			
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Ruimtelijk inzicht en geheugen</i></li> </ul>			Visuospatiële taken	Mogelijk dyscalculie		
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Taal-spraak ontwikkeling</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uitblijven van spraak</li> <li>Weinig spreken, achterblijven van spraakvaardigheid, beperkt idioom</li> <li>Slechte articulatie of verkeerde uitspraak</li> </ul>	Va. 2 jaar	Logopedisch onderzoek		<ul style="list-style-type: none"> <li>(Gespecialiseerde) logopedie</li> <li>Begeleiding ouders</li> <li>Advies school t.a.v. aanvraag onderwijs-ondersteuning Primair Passend Onderwijs</li> <li>Verwijzing speciaal basisonderwijs</li> </ul>	Achterstand in taal/spraak ontwikkeling vaak gerelateerd aan verminderd gehoor

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermoeden dat kind taal niet begrijpt.</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sociale cognitie en sociaal-emotionele ontwikkelingsachterstand</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemen in de sociale aansluiting</li> <li>• Emoties en gedrag niet passend bij de leeftijd</li> </ul>	Va. 5 jaar	Sociale vaardigheden en voorwaarden voor ontwikkeling van sociale vaardigheden		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sociale vaardigheidstraining</li> <li>• Communicatie training</li> <li>• Weerbaarheids-training</li> <li>• Training in herkenning van gezichten en gezichtsuitdrukkingen</li> </ul>	Aangepast aan specifieke problematiek/deficiënties van het kind (algemene training die op school worden gegeven zijn minder geschikt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Neuro-psychologische problematiek bij jongeren en volwassenen</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemen in beroepsopleiding of stage</li> <li>• Problemen met het vinden of behouden van werk</li> </ul>	Va. 15-16 jaar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychologisch onderzoek naar intellectueel en neuropsychologisch functioneren</li> <li>- Fysio-/ergo-/psychomotorisch therapeutisch onderzoek</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse van interesses</li> <li>• Samenbrengen van interesses en capaciteiten (sterkte/zwakte analyse)</li> <li>• Advies en begeleiding t.a.v. acceptatie en te maken keuzes</li> <li>• Verwijzing ervaringscoaches Turnercontact</li> </ul>	Zie ook tabel 11 onder Grove en fijne motoriek
<b>Psychosociaal welbevinden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weinig sociale contacten</li> <li>• Verlies in interesse of plezier in activiteiten</li> <li>• Negatief zelfbeeld</li> <li>• Weinig zelfvertrouwen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychologisch onderzoek naar intelligentie en neuropsychologisch functioneren</li> <li>• Vragenlijsten inventarisatie emotionele problemen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sociale vaardigheidstraining</li> <li>• Communicatie training</li> <li>• Weerbaarheids-training</li> <li>• Self-empowerment</li> </ul>	Aangepast aan specifieke problematiek van de vrouw
<b>Relatie- en seksuele problemen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moeite met het vinden van een partner</li> <li>• Moeite met behouden van relaties</li> <li>• Seksuele problemen</li> </ul>	Va. 18 jaar	Psychodiagnostisch onderzoek naar klachten m.b.t. seksualiteit		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuele therapie</li> <li>• Partnerrelatie therapie</li> <li>• Seksuologische behandeling</li> </ul>	

<sup>1</sup> (kinder)psychologen, (kinder)fysiotherapeuten, (kinder)psychomotorisch therapeuten of (kinder)ergotherapeuten werkzaam bij Erasmus MC Rotterdam, Radboudumc en UZGent en bieden advies en coaching.



**Tabel 14.** Tests en vragenlijsten voor mogelijk diagnostisch onderzoek naar motorische en psychologische vaardigheden.\*

DOMEIN		Meetinstrument <sup>a,b</sup>	Leeftijd
Motorische ontwikkeling	<i>Algemeen</i>	Bayley-III-NL <sup>b, 1</sup>	16 d-42 m
		Movement ABC 2 NL <sup>2</sup>	3-16 jr
	<i>Mondmotoriek</i>	CAI <sup>3</sup>	2-7
	<i>Schrijven</i>	WRITIC <sup>4</sup>	5-7
		SOS <sup>c,5</sup>	6-12
	<i>Visuo-motorische-spatiele integratie</i>	BeeryVMI <sup>6</sup>	2+
Intellectuele ontwikkeling	<i>Algemeen</i>	Bayley-III-NL <sup>1</sup>	16d-42 m
		WPPSI-IV-NL <sup>7</sup>	2;6 - 6;11
		WISC-V <sup>7</sup>	6-17
		WAIS-IV <sup>7</sup>	16+
	<i>Slechthorend/doof</i>	SON 2-8 <sup>8</sup>	2-8
		SON 6-40 <sup>8</sup>	6-40
Neuropsychologische functies	<i>Taalbegrip, taalproductie</i>	NEPSY-II-NL <sup>9</sup>	5-12
		-Begrip van instructies	
		-Woordproductie	
		GIT-2 <sup>10</sup>	16+
		-Wordfluency	
	<i>Taal-spraak problematiek</i>	CELF preschool 2-NL <sup>c,11</sup>	3-6;11
		CELF-4-NL	5-18
	<i>Visuo-motorische-spatiele integratie</i>	BeeryVMI <sup>6</sup>	2+
	<i>visuospatiële constructie en visueel geheugen</i>	RCFT <sup>12</sup>	6+
	<i>Aandacht, concentratie, inhibitie</i>	NEPSY-II-NL <sup>9</sup>	5-12
-Auditieve aandacht en regelhantering			
-Inhibitie			
-Begrip van instructies			
D2 test <sup>13</sup>		9+	
	Stroop <sup>14</sup>	9+	

	<i>Executieve functies</i>	BADS-C <sup>15</sup>	8-16
		-Sleutel-zoektest	
		-Dierentuin-plattegrond	
		-Zes delen test	
		BADS-NL	16+
	BRIEF-P <sup>16</sup>	2-5	
	BRIEF	5-18	
	BRIEF-A	16+	
	<i>Sociale cognitie, emotieherkenning,</i>	NEPSY-II-NL <sup>9</sup>	5-12
		-Emotieherkenning	
-Geheugen			
<i>Alexithymie</i>	ERT <sup>17</sup>	8+	
	BVAQ <sup>18</sup>	18+	
<i>Gedrags- en emotionele problemen</i>	CBCL <sup>19</sup>	1½-5 / 6-18	
	TRF	1½-5 / 6-18	
Gedrag	YSR	11-18	
	ASR / ABCL	18+	
	<i>Coping</i>	CISS-NL <sup>20</sup>	18+
	<i>Vermoeidheid</i>	CIS <sup>c,21</sup>	11+
Problemen bij opvoeden		NOSIK <sup>22</sup>	2-13

<sup>a</sup>Informatie over meetinstrumenten kan worden gevonden op de websites van het Nederlands Jeugdinstituut of Cotaan.

<sup>b</sup>Hier worden afkortingen gebruikt. De volledige naam en versie van de tests en vragenlijsten vindt u onder aan de tekst.

<sup>c</sup>CAI, LOGO-art<sup>23</sup> kan als alternatief dienen, SOS. De BHK<sup>24</sup> is ouder, evalueert -net als de SOS- het schrijven zelf en wordt nog veel gebruikt. BHK kan de SOS vervangen. Als het volstaat om alleen taalbegrip en taalproductie te onderzoeken biedt Schlichting<sup>25</sup> Test voor Taalbegrip en – Taalproductie 2<sup>e</sup> versie een goed alternatief. Copingvaardigheden bij jongeren kunnen met de CERQ<sup>26</sup> (12-25 jr) worden onderzocht

\* Voor volledige naam en versie van de aanbevolen tests en vragenlijsten: zie appendix. Testen hoeven niet altijd in het ziekenhuis plaats te vinden; dit kan ook in de eerste lijn.

## 15. Transitie

*Cathelijne van de Sande en Martine Cools*

Het proces waarin een jongere met een chronische ziekte of aandoening wordt begeleid in de overgang van kinderzorg naar volwassenzorg wordt transitie genoemd en vindt meestal plaats rond de leeftijd van 16-18 jaar. Het proces van informatieverstrekking over de aandoening rechtstreeks aan het kind / de jongere (en niet enkel aan de ouders) begint echter al véél vroeger, namelijk vanaf 4-6 jaar, waarbij het uitgangspunt is dat aan kinderen vanaf 6 jaar verteld kan worden over de diagnose Turner syndroom en dat zij vanaf 8 jaar uitleg kunnen begrijpen over bijvoorbeeld eierstokken en puberteitsinductie. De zorgverlener dient individueel een inschatting te maken van de maturiteit van het kind en het niveau van informatieverstrekking daaraan aanpassen.

Transitie van zorg kan ingrijpend zijn, omdat er een jarenlange band bestaat met het kinderteam. Dit kan resulteren in 'loss to follow-up' (uitval uit de zorg), met als gevolg dat de jongvolwassen vrouw met het Turner syndroom niet de aanbevolen zorg ontvangt. Om uitval zoveel mogelijk te voorkomen is het belangrijk dat de transitie tijdig en goed wordt voorbereid.

Gedurende de adolescentie worden gezondheidsgewoonten aangeleerd en eigen gemaakt, die een leven lang ingezet worden. De gezondheidstaken en verantwoordelijkheden, verschuiven van de ouder naar de jongere met het Turner syndroom. De overgang van de verantwoordelijkheden van ouders naar de jongere is bij jongeren met een chronische aandoening een kwetsbare periode. De ontwikkeling versnelt op veel gebieden, zoals onderwijs en beroepskeuze, sociale en liefdes relaties, economische verantwoordelijkheden. Deze onderwerpen spelen mogelijk een grotere, belangrijkere rol voor de jongere dan de gezondheidstaken en verantwoordelijkheden. Adolescentie is de periode waarin de ontwikkeling van zelfzorggedrag en onafhankelijkheid groeit en moet worden gestimuleerd.

### **Minimale vereisten voor transitiezorg zijn:**

- De kinderendocrinoloog of andere betrokken hulpverlener (verpleegkundig specialist of coördinator van zorg) heeft een stappenplan voor de transitie, dat vroegtijdig wordt geïntroduceerd.
- Het kinderteam maakt gebruik van tools voor de transitie. De stappen van de transitie zijn vastgelegd in overeenstemming met zowel het kinder- als het volwassenteam die beiden gedurende de transitieperiode betrokken zijn.
- Er wordt een individuele overdrachtsbrief gemaakt, van het kinderteam naar het team voor volwassenzorg.

- Het team moedigt peer-to-peer contact (en ouders onderling) en lidmaatschap van de patiëntenvereniging aan. Dit ter versterking van kennis, verminderen van stress en om het delen van ervaringen te stimuleren (verwerking en empowerment).

### **Principes van transitiezorg**

Op basis van wetenschappelijk onderzoek bij Nederlandse adolescenten met een chronische aandoening zijn acht principes van goede transitiezorg geformuleerd (zie [www.opeigenbenen.nu](http://www.opeigenbenen.nu)). Belangrijk is dat de jongere al vroeg betrokken wordt bij zelfstandigheid en transitie en dat er een goede communicatie is tussen het kinderteam en het volwassenteam.

### **Gebruik van tools voor de transitie**

Voor een goede transitiezorg is uitwerking, planning en implementatie in de organisatie essentieel. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de internationale transitie toolkit, die speciaal ontwikkeld is voor de zorg aan meisjes en jongeren met het Turner syndroom ([www.endocrinetransitions.org](http://www.endocrinetransitions.org)). In Nederland is er een algemenere toolkit voorhanden gericht op jongeren met een chronische aandoening ([www.opeigenbenen.nu](http://www.opeigenbenen.nu)). Andere vaak gebruikte vragenlijsten zijn StarX en Ready steady go.[137, 138]

Voor de transitie van meisjes met het Turner syndroom wordt geadviseerd minimaal gebruik te maken van de volgende drie tools:

- Vragenlijst over de status van de voorbereiding op de overgang naar de volwassen zorg: dit is een beoordelingsinstrument dat door het kinderteam gebruikt kan worden om het gesprek met de jongere aan te gaan over de noodzakelijke vaardigheden bij de zorg voor de conditie TS. Het instrument is bedoeld als een hulpmiddel voor het vastleggen van informatie die bij verschillende bezoeken aan de orde komt, om zeker te zijn dat elk onderwerp aan bod is gekomen tegen de tijd dat de transitie naar de volwassen zorg is afgerond
- Overdracht: Voor een goede communicatie tussen het kinderteam en het volwassenteam is een overdracht en een samenvatting van belangrijke medische onderwerpen van de jongere noodzakelijk. Deze overdracht is zeker van belang indien het volwassenteam het dossier van de kindertijd/adolescentie niet in kan zien.
- Zelfzorg en zelfstandigheidsvragenlijst: een beoordelingsinstrument dat door het volwassenteam gebruikt kan worden om mogelijke tekortkomingen ten aanzien van de zelfkennis, vaardigheden en aanvullende onderwerpen die aandacht vragen te identificeren.

**Onderwerpen die minimaal aan bod moeten komen gedurende de transitie periode bij vrouwen met het Turner syndroom:**

- *Oestrogeentherapie:* De mogelijke impact van het Turner syndroom op de puberteit kan al op een eenvoudige manier worden besproken met kinderen van 6-8 jaar. Uitleg over het belang van langdurige behandeling met vrouwelijke hormonen voor de vaten, botten, inwendige geslachtsorganen (zoals de baarmoeder), borsten en de psychoseksuele gezondheid, wordt gegeven door het kinderteam.
- *Leefstijladviezen voor optimale gezondheidsresultaten:* het kinderteam benadrukt gedurende de transitie het belang van gezonde leefstijl, van bloeddruk monitoring, en van het gebruik van vrouwelijke hormonen. Het is essentieel dat de jongere met het Turner syndroom het belang van preventie, tijdige signalering en behandeling van co-morbiditeit begrijpt voor haar toekomstige gezondheid, kwaliteit van leven en levensverwachting.
- *Cardiovasculaire gezondheidszorg van kind naar volwassene:* meisjes met het Turner syndroom hebben een verhoogd risico op obesitas, verhoogde cholesterol, diabetes, hypertensie, beroerte en hartproblemen. Tijdens de transitie wordt het belang van preventie en zorg volgens de richtlijn ten aanzien van cardiovasculaire problemen benadrukt.
- *Gehoor:* Onafhankelijk van het voorkomen van KNO-problemen bij kinderen met het Turner syndroom, vormt het gehoor bij volwassen vrouwen met het Turner syndroom een belangrijk aandachtspunt. Veel vrouwen ervaren een progressief gehoorverlies met het ouder worden, wat een bijkomende risicofactor is voor sociaal isolement. Het belang van levenslange regelmatige gehoorscreening dient tijdens de transitieperiode aangehaald te worden.
- *Onderwerpen ten aanzien van psychosociaal functioneren, onderwijs, beroep, seksualiteit en relaties:* het neurocognitieve profiel, kenmerkend voor meisjes met TS, de persoonlijkheid, en de mogelijke belemmering op sociaal gebied behoeven tijdens de transitie aandacht en indien nodig passende counseling, omdat onvoldoende aandacht mogelijk van invloed is op de kwaliteit van leven (op volwassen leeftijd).

## 16. Patiëntenvereniging

*Lidewij Wilms, Helen Mijnarends en Siska Verlinde*

Het is aan te bevelen om, zodra de diagnose is vastgesteld, ouders en patiënten te informeren over de patiëntenverenigingen Turner Contact Nederland, [www.turnercontact.nl](http://www.turnercontact.nl) (Nederland) en Vwz Turnerkontakt [www.turnerkontakt.be](http://www.turnerkontakt.be) (Vlaanderen). Deze verenigingen hebben tot doel informatieverstrekking, lotgenotencontact en belangenbehartiging voor patiënten met het Turner syndroom en hun ouders.

De patiëntenverenigingen hebben ervaring met het ondersteunen van ouders, kinderen, adolescenten en volwassenen in alle levensfasen. Via de patiëntenverenigingen kunnen patiënten in contact komen met lotgenoten. Voor mensen met 45,X/46,XY is een lidmaatschap van DSD Nederland mogelijk ([www.dsdnederland.nl](http://www.dsdnederland.nl)), ofschoon zij voor de typische 45,X gerelateerde medische, neuropsychologische en sociale problematiek waarschijnlijk meer herkenning zullen vinden bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom. Het is daarom zinvol hen (of ouders) te attenderen op beide verenigingen.

Lotgenotencontact heeft een positieve invloed op acceptatie, welzijn en het zelfvertrouwen van patiënten. Verenigingen zoals Turner Contact Nederland, Vwz Turnerkontakt België en DSDNederland zijn actief in het informeren van kinderen en ouders. Deze verenigingen kunnen een complementaire rol vervullen door hun leden te attenderen op het bestaan van de richtlijn en het vertalen van de aanbevelingen uit de richtlijn naar de dagelijkse praktijk. Patiënten, patiëntenverenigingen én medische professionals hebben er belang bij om goed contact met elkaar te onderhouden en regelmatig te overleggen.

Aan Turner Contact Nederland zijn gecertificeerde ervaringscoaches verbonden; dit zijn vrouwen die zelf het Turner syndroom hebben en middels een gedegen training hun ervaringsdeskundigheid op professionele wijze in kunnen zetten om andere vrouwen met het Turner syndroom te begeleiden.

## 17. Dankwoord

Hierbij bedanken we de patiënten, ouders en zorgprofessionals die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit werkdocument. Wij bedanken in het bijzonder collega Hupkens, plastisch chirurg Radboudumc, voor de waardevolle bijdrage aan hoofdstuk 13 en Iris Noordman, arts-onderzoeker op het gebied van het Turner syndroom in het Radboudumc, voor haar bijdrage als onafhankelijke lezer en voor haar hulp bij de lay-out van het werkdocument.

De leden van de Vlaams-Nederlandse werkgroep Turner syndroom, inclusief vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen Turner Contact Nederland en TurnerKontakt België, hebben een essentiële bijdrage geleverd aan dit werkdocument. Naast het beoordelen van het werkdocument als geheel, leverden zij een specifieke bijdrage in de volgende deelgroepen:

### Diagnostiek en Genetica

*Dr. Marlies Kempers, klinisch geneticus Radboudumc*

*Dr. Dominique Smeets, laboratoriumspecialist Klinische genetica Radboudumc*

### Gonadale Tumoren

*Prof. Dr. Martine Cools, kinderarts-endocrinoloog UZ Gent*

### Groei en Puberteit

*Dr. Theo Sas, kinderarts-endocrinoloog ErasmusMC*

*Dr. Sabine Hannema, kinderarts-endocrinoloog Amsterdam UMC\**

*Prof. Dr. Martine Cools, kinderarts-endocrinoloog UZ Gent*

Siska Verlinde, arts

### Hormonale suppletie en fertiliteit

*Dr. Myra Schleedoorn, fertiliteitsarts Radboudumc*

*Dr. Marjan van den Berg, Gynaecoloog UMCG*

*Dr. Kathrin Fleischer, gynaecoloog Radboudumc*

*Dr. Sabine Hannema, kinderarts-endocrinoloog Amsterdam UMC\**

*Dr. Marianne Verhoeven, gynaecoloog Amsterdam UMC, locatie VUMC*

*Remko de Vries, gespecialiseerd verpleegkundige ErasmusMC*

### Cardiovasculair

*Toon Duijnhouwer, cardioloog Radboudumc*

*Dr. Katya De Groot, kindercardioloog UZ Gent*

*Dr. Laurent Demulier, cardioloog UZ Gent*

*Prof. Dr. Jolien Roos-Hesselink, cardioloog ErasmusMC*

*Prof. Dr. Livia Kapusta, kindercardioloog Radboudumc en Tel Aviv Universiteit*

### Comorbiditeit

*Prof. Dr. Henri Timmers, internist-endocrinoloog Radboudumc*

*Dr. Laura de Graaff, internist-endocrinoloog ErasmusMC*

### Neurocognitie en motoriek

*Dr. Arianne Dessens, Klinisch Psycholoog ErasmusMC*

*Dr. Katrien Lagrou, Klinisch psycholoog UZ Gent*

*Prof. Dr. Ria Nijhuis-van der Sanden, em. hoogleraar paramedische wetenschappen Radboudumc*

*Marlou Essink, kinderfysiotherapeut Radboudumc*

*Hester Pastoor, seksuoloog ErasmusMC*

*Dr. Chris Verhaak, klinisch psycholoog Radboudumc*

*Verder is dit hoofdstuk geschreven in samenwerking met Maaike Brienne, Anja Roubos, Jolien Laridaen, Renée Roelofs, Marja Lechner-v.d. Noort, Jos Egger en Anja Vinck.*

### 8. Transitie

*Cathelijne van de Sande, verpleegkundig specialist Radboudumc*

*Prof. Dr. Martine Cools, kinderarts-endocrinoloog UZ Gent*

*Remco de Vries, gespecialiseerd verpleegkundige ErasmusMC*

### 9. Patiëntenvereniging

*Lidewij Wilms*

*Helen Mijnaerends*

*Siska Verlinde*

***Namens de editor, Dr. Janiëlle van der Velden, kinderarts-endocrinoloog Radboudumc***

\* Tijdens het tot stand komen van het werkdocument werkzaam in het ErasmusMC en LUMC.



## 18. Colofon

### Patiëntenorganisaties:

*Turner Contact Nederland*

<https://www.turnercontact.nl>

*Vzw TurnerKontakt België*

[www.Turnerkontakt.be](http://www.Turnerkontakt.be)

### **Expertise centra Turner Syndroom België**

*Universitair Ziekenhuis Gent*

<https://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdspecialismen/Turnerkliniek>

### **Expertise centra Turner syndroom Nederland:**

*ErasmusMC*

<https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/poliklinieken/turnerpolikliniek>

*Radboudumc*

<https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/poliklinieken/turner>

**Tabel 1.** Overzicht van diagnostiek en follow up bij meisjes en vrouwen met het Turner syndroom.

	Bij diagnose	Tot 18 jaar	Volwassenen baseline	Volwassenen follow-up
<b>Controles</b>				
• Bloeddruk	X (L+R arm)	elke controle (Rechter arm)	X	1x/1-2 jaar
• (Lengte), Gewicht, BMI; I	X	1x/jaar	X	1x/1-2 jaar
• Scoliose / kyfose evaluatie	X	1x/jaar tijdens puberteit		
• Onderzoek naar heupdysplasie	X (bij diagnose neonatale fase)			
<b>Laboratoriumonderzoek</b>				
• Schildklierfunctie (TSH). Anti-TPO of -TSH antistoffen op indicatie bij hypo-of hyperthyreoïdie.	X (>4 jaar)	1x/ jaar vanaf de leeftijd van 4 jaar	X	1x/1-2 jaar
• Coeliakie serologische screening (tenzij bewezen HLA-DQ2 / DQ8 negatief)	X (indien leeftijd > 1 jaar en voldoende glutenexposure)	1x/ 3-5 jaar	op indicatie	op indicatie
• Leverenzymen (ten minste ALAT, AF)	X (>10 jaar)	1x/ 3-5jaar na de leeftijd van 10 jaar	X	1x/1-2 jaar
• HbA1c	X (>10 jaar)	1x/ 3-5 jaar vanaf 10 jaar	X	1x/1-2 jaar
• Lipiden (TG, chol, HDL, LDL)			X	1x/1-2 jaar
• Kreatinine	op indicatie	op indicatie	X	1x/1-2 jaar
• FSH en LH	op indicatie	1 x per jaar, vanaf de leeftijd van 10 jaar tot puberteitsinductie plaatsvindt		
• Oestradiol, AMH en Inhibine B	op indicatie	op indicatie	op indicatie	op indicatie
<b>Overig aanvullend onderzoek/advies</b>				
• Echo nieren	X			
• Botdichtheidsmeting (DXA-scan)	op indicatie	op indicatie	Vanaf 21 jaar	Indien uitgangswaarde verlaagd 1x/3-5 jaar. Herhalen bij 40-50 jaar of bij plan stop HRT. Na 50 <sup>e</sup> jaar ten minste 1x/5 jaar.

• Leefstijladvies met betrekking tot botdichtheid, zo nodig calciumsuppletie	X	1x/jaar	X	1x/1-2 jaar
• OH-vitamine D3, zo nodig suppletie	op indicatie	op indicatie	X	1x/2-3 jaar
• Advies met betrekking tot zelfmonitoring naevi	X	1x/jaar	X	1x/1-2 jaar
• De rol van de patiëntenorganisatie bespreken	X	op indicatie	X	op indicatie
<b>Consulteren</b>				
• Reguliere controle kinderarts(endocrinoloog)	X	4x/jaar bij gebruik van groeihormoon of puberteitsinductie		
• Reguliere controle internist(endocrinoloog)			X	X
• Gynaecoloog			X	X
• Consult cardioloog*	X	1x/ 5 jaar	X	1x/ 10 jaar
• Consult ervaren klinisch geneticus / kinderendocrinoloog	X			
• Consult orthodontist (reguliere mondzorg is leidend)	op indicatie	op indicatie		
• Consult oogarts	bij 12-18mnd	op indicatie	op indicatie	op indicatie
• Consult KNO / audiologisch onderzoek	X	jaarlijks tot leeftijd 8 jaar, daarna 1x/ 3-5 jaar	audiologisch onderzoek; consult KNO op indicatie	1x/5 jaar audiologisch onderzoek; consult KNO op indicatie
• Consult logopedist		op indicatie		
• Consult fysiotherapeut		op indicatie en bij 3, 5 en 11 jaar	op indicatie	op indicatie
• Consult psycholoog		op indicatie en bij 5, 11 en 16 jaar (groep 2, 8 en 4e klas)	op indicatie	op indicatie

\*Voor een uitgebreid overzicht van de cardiale controles en frequentie hiervan, zie tabel 7 in hoofdstuk 10.

## Referenties

1. Gravholt, C.H., et al., *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting*. European Journal of Endocrinology, 2017. **177**(3): p. G1-G70.
2. Silberbach, M., et al., *Cardiovascular Health in Turner Syndrome A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation-Genomic and Precision Medicine, 2018. **11**(10).
3. Graff, A., et al., *Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome*. Hum Reprod, 2020. **35**(10): p. 2391-2398.
4. Cools, M., et al., *Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers*. Endocrine Reviews, 2006. **27**(5): p. 468-484.
5. van der Zwan, Y.G., et al., *Gonadal Maldevelopment as Risk Factor for Germ Cell Cancer: Towards a Clinical Decision Model*. European Urology, 2015. **67**(4): p. 692-701.
6. 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.
7. Sas, T.C.J., et al., *Safety and Efficacy of Oxandrolone in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome: Evidence from Recent Studies and Recommendations for Use*. Hormone Research in Paediatrics, 2014. **81**(5): p. 289-297.
8. Bolar, K., et al., *Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(2): p. 344-351.
9. van den Berg, J., et al., *Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the Turner syndrome*. American Journal of Cardiology, 2006. **97**(11): p. 1644-1649.
10. Swerdlow, A.J., et al., *Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. **102**(5): p. 1661-1672.
11. Donaldson, M., et al., *Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy*. Hormone Research in Paediatrics, 2019. **91**(3): p. 153-163.
12. Bosze, P., A. Toth, and M. Torok, *Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(24): p. 2599-2600.
13. Mohammed, K., et al., *Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(11): p. 4012-4020.
14. Ankarberg-Lindgren, C., et al., *Estradiol matrix patches for pubertal induction: stability of cut pieces at different temperatures*. Endocrine Connections, 2019. **8**(4): p. 360-366.
15. Pitkin, J., et al., *Management of premature menopause*. Menopause Int, 2007. **13**(1): p. 44-5.
16. Daly, E., et al., *Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy*. Lancet, 1996. **348**(9033): p. 1027-1027.
17. Balen, A.H., et al., *Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome*. BJOG, 2010. **117**(2): p. 238-42.
18. Bryman, I., et al., *Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome*. Fertil Steril, 2011. **95**(8): p. 2507-10.
19. Tarani, L., et al., *Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature*. Gynecol Endocrinol, 1998. **12**(2): p. 83-7.
20. van Hagen, I.M., et al., *Wish to conceive and concerns to develop cardiovascular complications during pregnancy in patients with Turner syndrome*. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 2017. **38**(1): p. 45-52.

21. 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.
22. Bondy, C.A., *Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome*. *Congenit Heart Dis*, 2008. **3**(1): p. 2-15.
23. van den Hoven, A.T., et al., *Partial anomalous pulmonary venous return in Turner syndrome*. *Eur J Radiol*, 2017. **95**: p. 141-146.
24. Duijnhouwer, A.L., et al., *Aortic dilatation and outcome in women with Turner syndrome*. *Heart*, 2019. **105**(9): p. 693-700.
25. Matura, L.A., et al., *Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome*. *Circulation*, 2007. **116**(15): p. 1663-70.
26. Carlson, M., et al., *Moderate Aortic Enlargement and Bicuspid Aortic Valve Are Associated With Aortic Dissection in Turner Syndrome Report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry*. *Circulation*, 2012. **126**(18): p. 2220-2226.
27. Gravholt, C.H., et al., *Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome*. *Cardiol Young*, 2006. **16**(5): p. 430-6.
28. Stout, K.K., et al., *2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(12): p. 1494-1563.
29. Baumgartner, H., et al., *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)*. *European Heart Journal*, 2010. **31**(23): p. 2915-2957.
30. Noordman, I.D., et al., *No QTc prolongation in girls and women with Turner syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020.
31. Mortensen, K.H., et al., *Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan*. *Heart*, 2018. **104**(22): p. 1823-1831.
32. Dubois, D. and E.F. Dubois, *Nutrition Metabolism Classic - a Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known (Reprinted from Archives Internal Medicine, Vol 17, Pg 863, 1916)*. *Nutrition*, 1989. **5**(5): p. 303-311.
33. Carlson, M. and M. Silberbach, *Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature*. *Journal of Medical Genetics*, 2007. **44**(12): p. 745-749.
34. Lopez, L., et al., *Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young*. *Pediatrics*, 2008. **121**(6): p. E1622-E1627.
35. Mortensen, K.H., N.H. Andersen, and C.H. Gravholt, *Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology*. *Endocr Rev*, 2012. **33**(5): p. 677-714.
36. Campens, L., et al., *Reference Values for Echocardiographic Assessment of the Diameter of the Aortic Root and Ascending Aorta Spanning All Age Categories*. *American Journal of Cardiology*, 2014. **114**(6): p. 914-920.
37. Gautier, M., et al., *Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography*. *American Journal of Cardiology*, 2010. **105**(6): p. 888-894.
38. Karnis, M.F., et al., *Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey*. *Fertility and Sterility*, 2003. **80**(3): p. 498-501.
39. 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*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(2): p. E260-E267.
40. Hagman, A., et al., *Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome - a Nordic cohort study*. *Human Reproduction*, 2013. **28**: p. 97-97.
41. Bernard, V., et al., *Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome*. *Hum Reprod*, 2016. **31**(4): p. 782-8.

42. Doger, E., et al., *Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2015. **13**.
43. Regitz-Zagrosek, V., et al., *2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*. Eur Heart J, 2018. **39**(34): p. 3165-3241.
44. Gravholt, C.H., *Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(6): p. 657-87.
45. Mancia, G. and G. Grassi, *Individualization of Antihypertensive Drug Treatment*. Diabetes Care, 2013. **36**: p. S301-S306.
46. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in, C. and Adolescents, *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.
47. Wuhl, E., et al., *Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions*. Journal of Hypertension, 2002. **20**(10): p. 1995-2007.
48. Gravholt, C.H., *Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies*. Am J Cardiovasc Drugs, 2002. **2**(6): p. 401-13.
49. 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.
50. Stenberg, A.E., et al., *Otological problems in children with Turner's syndrome*. Hear Res, 1998. **124**(1-2): p. 85-90.
51. Anderson, H., et al., *Hearing impairment in Turner's syndrome*. Acta Otolaryngol, 1969: p. Suppl 247:1-26.
52. Benazzo, M., Lanza, L., Cerniglia, M., Larizza, D., *Otological and audiological aspects in Turner syndrome*. J Audiol med., 1997. **6**(3): p. 147-159.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Dhooge, I.J., et al., *Otologic disease in turner syndrome*. Otol Neurotol, 2005. **26**(2): p. 145-50.
57. 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.
58. Bakalov, V.K., et al., *X-Chromosome Gene Dosage and the Risk of Diabetes in Turner Syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(9): p. 3289-3296.
59. 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.
60. Gravholt, C.H., et al., *Morbidity in Turner syndrome*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(2): p. 147-58.
61. Bondy, C.A., *Heart disease in Turner syndrome*. Minerva Endocrinol, 2007. **32**(4): p. 245-61.
62. 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.
63. de Kerdanet, M., et al., *Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(5): p. 673-6.
64. Al-Bluwi, G.S.M., et al., *Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 674896.

65. Husby, S., et al., *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020. **70**(1): p. 141-156.
66. Teklenburg-Roord, S.T.A. and M.M.S. Wessels, *De richtlijn Diagnostiek van coeliakie bij kinderen (ESPGHAN 2020)*. Praktische pediatrie, 2021. **15**(2).
67. El-Mansoury, M., et al., *Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study*. Clinical Endocrinology, 2008. **68**(3): p. 485-490.
68. Bardella, M.T., et al., *Prevalence of Hypertransaminasemia in Adult Celiac Patients and Effect of Gluten-Free Diet*. Hepatology, 1995. **22**(3): p. 833-836.
69. Hoffmann, J., et al., *[Possibilities for correcting the neck profile in pterygium colli]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 1997. **1 Suppl 1**: p. S141-3.
70. Nijhuis-Van der Sanden, M.W., et al., *Decreased movement speed in girls with turner syndrome: a problem in motor planning or muscle initiation?* J Clin Exp Neuropsychol, 2004. **26**(6): p. 795-816.
71. Nijhuis-van der Sanden, R.W., B.C. Smits-Engelsman, and P.A. Eling, *Motor performance in girls with Turner syndrome*. Dev Med Child Neurol, 2000. **42**(10): p. 685-90.
72. 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.
73. 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. 111-33.
74. 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.
75. Salbenblatt, J.A., et al., *Gross and fine motor development in 45,X and 47,XXX girls*. Pediatrics, 1989. **84**(4): p. 678-82.
76. 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.
77. Ross, J.L., et al., *Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes from childhood through adolescence*. Am J Med Genet, 1995. **58**(1): p. 74-82.
78. 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.
79. Elsheikh, M., et al., *Turner's syndrome in adulthood*. Endocr Rev, 2002. **23**(1): p. 120-40.
80. Ostberg, J.E. and G.S. Conway, *Adulthood in women with Turner syndrome*. Horm Res, 2003. **59**(5): p. 211-21.
81. El-Mansoury, M., et al., *Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(2): p. 273-8.
82. Wahlberg, J., et al., *Impaired postural balance in turner syndrome*. Horm Metab Res, 2013. **45**(7): p. 537-40.
83. 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.
84. Van Borsel, J., et al., *Communication problems in Turner syndrome: a sample survey*. J Commun Disord, 1999. **32**(6): p. 435-44; quiz 444-6.
85. Slijper, F.M., et al., *[A daughter with Turner's syndrome: the impact on parents] Een dochter met het syndroom van Turner: de betekenis voor de ouders*. Ned Tijdschr Geneeskd, 1998. **142**(39): p. 2150-4.
86. 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.
87. Blank, R., et al., *International clinical practice recommendations on the definition, diagnosis, assessment, intervention, and psychosocial aspects of developmental coordination disorder*. Dev Med Child Neurol, 2019. **61**(3): p. 242-285.
88. Davenport, M.L., *Approach to the patient with Turner syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(4): p. 1487-95.
89. Gravholt, C.H., *Turner syndrome in adulthood*. Horm Res, 2005. **64 Suppl 2**: p. 86-93.

90. Rovet, J., *Turner syndrome: a review of genetic and hormonal influences on neuropsychological functioning*. Child Neuropsychol, 2004. **10**(4): p. 262-79.
91. Saenger, P., et al., *Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3061-9.
92. Mullaney, R. and D. Murphy, *Turner syndrome: neuroimaging findings: structural and functional*. Dev Disabil Res Rev, 2009. **15**(4): p. 279-83.
93. Hong, D., J. Scaletta Kent, and S. Kesler, *Cognitive profile of Turner syndrome*. Dev Disabil Res Rev, 2009. **15**(4): p. 270-8.
94. 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.
95. Melby-Lervag, M. and C. Hulme, *Is working memory training effective? A meta-analytic review*. Dev Psychol, 2013. **49**(2): p. 270-91.
96. Shipstead, Z., T.S. Redick, and R.W. Engle, *Is working memory training effective?* Psychol Bull, 2012. **138**(4): p. 628-54.
97. Ross, J.L., et al., *Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 218-25.
98. Campbell, N., et al., *Early recurrent otitis media, language and central auditory processing in children*. S Afr J Commun Disord, 1995. **42**: p. 73-84.
99. 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.
100. Ross, J., D. Roeltgen, and A. Zinn, *Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome*. Horm Res, 2006. **65**(1): p. 47-56.
101. Bray, S., et al., *Reduced functional connectivity during working memory in Turner syndrome*. Cereb Cortex, 2011. **21**(11): p. 2471-81.
102. 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.
103. McCauley, E., et al., *Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome*. J Dev Behav Pediatr, 2001. **22**(6): p. 360-5.
104. Lagrou, K., et al., *Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome*. Horm Res, 2006. **66**(6): p. 277-84.
105. Hong, D.S., et al., *Aberrant neurocognitive processing of fear in young girls with Turner syndrome*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(3): p. 255-64.
106. Suzigan, L.Z., et al., *Social skills in women with Turner Syndrome*. Scand J Psychol, 2011. **52**(5): p. 440-7.
107. Roelofs, R.L., et al., *Alexithymia, emotion perception, and social assertiveness in adult women with Noonan and Turner syndromes*. Am J Med Genet A, 2015. **167A**(4): p. 768-76.
108. Sutton, E.J., et al., *Turner syndrome: four challenges across the lifespan*. Am J Med Genet A, 2005. **139A**(2): p. 57-66.
109. Boman, U.W., et al., *Women with Turner syndrome: psychological well-being, self-rated health and social life*. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2001. **22**(2): p. 113-22.
110. Rickert, V.I., et al., *The effects of peer ridicule on depression and self-image among adolescent females with Turner syndrome*. J Adolesc Health, 1996. **19**(1): p. 34-8.
111. Sylven, L., et al., *Life with Turner's syndrome--a psychosocial report from 22 middle-aged women*. Acta Endocrinol (Copenh), 1993. **129**(3): p. 188-94.
112. Stinson, J., et al., *A systematic review of transition readiness and transfer satisfaction measures for adolescents with chronic illness*. Int J Adolesc Med Health, 2014. **26**(2): p. 159-74.
113. Lawrence, K., et al., *Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing*. Neuropsychologia, 2003. **41**(8): p. 894-905.
114. Mazzola, F., et al., *Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome*. Soc Neurosci, 2006. **1**(3-4): p. 259-69.



115. Hong, D.S., B. Dunkin, and A.L. Reiss, *Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome*. J Dev Behav Pediatr, 2011. **32**(7): p. 512-20.
116. Laugeson, E.A., et al., *Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program*. J Autism Dev Disord, 2012. **42**(6): p. 1025-36.
117. Lagrou, K., et al., *Age-related perception of stature, acceptance of therapy, and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turner's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(5): p. 1494-501.
118. 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.
119. 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.
120. Russell, H.F., et al., *Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects*. J Pediatr Psychol, 2006. **31**(9): p. 945-55.
121. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
122. 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.
123. Green, T., et al., *Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function*. J Psychiatr Res, 2015. **68**: p. 217-25.
124. Marco, E.J. and D.H. Skuse, *Autism-lessons from the X chromosome*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2006. **1**(3): p. 183-93.
125. Knickmeyer, R.C. and M. Davenport, *Turner syndrome and sexual differentiation of the brain: implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders*. J Neurodev Disord, 2011. **3**(4): p. 293-306.
126. 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.
127. 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.
128. Verlinde, F., et al., *Health and psychosocial status of patients with turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience*. Horm Res, 2004. **62**(4): p. 161-7.
129. Gould, H.N., et al., *High levels of education and employment among women with Turner syndrome*. J Womens Health (Larchmt), 2013. **22**(3): p. 230-5.
130. Carel, J.C., et al., *Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(8): p. 2972-9.
131. Sheaffer, A.T., E. Lange, and C.A. Bondy, *Sexual function in women with Turner syndrome*. J Womens Health (Larchmt), 2008. **17**(1): p. 27-33.
132. Naess, E.E., D. Bahr, and C.H. Gravholt, *Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(5): p. 678-84.
133. Shaw, K.L., et al., *Walking the talk. Implementation of transitional care guidance in a UK paediatric and a neighbouring adult facility*. Child Care Health Dev, 2014. **40**(5): p. 663-70.
134. van Staa, A.L., et al., *Crossing the transition chasm: experiences and recommendations for improving transitional care of young adults, parents and providers*. Child Care Health Dev, 2011. **37**(6): p. 821-32.
135. Stochholm, K., et al., *Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome*. Eur J Endocrinol, 2012. **166**(6): p. 1013-9.
136. van den Hoven, A.T., et al., *A value-based healthcare approach: Health-related quality of life and psychosocial functioning in women with Turner syndrome*. Clinical Endocrinology, 2020. **92**(5): p. 434-442.

137. Cohen, S.E., et al., *Self-Management and Transition Readiness Assessment: Concurrent, Predictive and Discriminant Validation of the STARx Questionnaire*. J Pediatr Nurs, 2015. **30**(5): p. 668-76.
138. Nagra, A., et al., *Implementing transition: Ready Steady Go*. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice Edition, 2015. **100**(6): p. 313-320.

## Appendix

### Volledige naam en versie van de aanbevolen tests en vragenlijsten

<sup>1</sup>Bayley-III-NL: Bayley Scales for Infant and Toddler Development, 3e Nederlandse versie;  
<sup>2</sup>Movement ABC-2 Movement Assessment Battery for Children 2e versie; <sup>3</sup>Computer Articulatie Instrument, komt in 2018 beschikbaar; <sup>4</sup>Writing Readiness Inventory Tool In Context;  
<sup>5</sup>Systematische Opsporing Schrijfproblemen; <sup>6</sup>Beery Visual Motor Integration; <sup>7</sup>Wechsler Intelligence scales: WechslerPreschool and Primary Scale of Intelligence – 4e Nederlandse versie; Wechsler Intelligence Scale for Children - 3e of 5e Nederlandse versie; Wechsler Adult Intelligence Scale - 4<sup>e</sup> Nederlandse versie; <sup>8</sup>Snijders-Oomen Niet-verbale intelligentie test; <sup>9</sup>A Developmental NEuroPSYchological Assessment, 2<sup>e</sup> Nederlandse versie; <sup>10</sup>Groninger Intelligentie Test – 2<sup>e</sup> versie; ; <sup>11</sup>Clinical Evaluation of Language Fundamentals;<sup>12</sup>Rey Complex Figure Test; <sup>13</sup>D-2 Aandacht en concentratietes; <sup>14</sup>Stroop kleur-woord test; <sup>15</sup>Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome voor kinderen en volwassenen; <sup>16</sup>Brief vragenlijst executieve functies; <sup>17</sup>Emotie Recognition Task Montagne; <sup>18</sup>Bermond-Vorst Alexithymie Questionnaire; <sup>19</sup>Child Behavior Checklist/Teacher Report Form/Youth Self Report/Adult Self Report/Adult Behavioral Checklist; ; <sup>20</sup>Coping Inventory for Stressful Situations – NL; <sup>21</sup>Checklist Individual Strength; <sup>22</sup>Nijmeegse Ouder Stress Index-Korte versie;  
<sup>23</sup>LOGO-art, Nederlands Articulatie Onderzoek; <sup>24</sup>BHV Beknopte beoordelingsmethode voor kinderhandschriften; <sup>25</sup>Schlichting Test voor Taalbegrip en –Taalproductie 2<sup>e</sup> versie; <sup>26</sup>Cognitive Emotion Regulation Questionnaire