Die Turner-Patientin in der gynäkologischen Praxis

Betreuung von Jugendlichen mit Ullrich-Turner-Syndrom

Das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) ist eine häufige Chromosomenaberration, die aufgrund des Symptomenkomplexes medizinisch und psychosozial einer interdisziplinären Zusammenarbeit bedarf. Neben wechselnder Ausprägung der Symptome ist allen Betroffenen eine Gonadendysgenesie gemeinsam, die eine Hormonsubstitution notwendig macht. Dies gibt uns GynäkologInnen den Auftrag, eine Leitfunktion in der lebenslangen Betreuung zu übernehmen.

INGEBORG VOSS-HEINE

Das UTS wird in der Regel durch das totale oder teilweise Fehlen eines der beiden X-Chromosomen in allen oder einigen Körperzellen verursacht oder durch den Verlust eines Stücks des X-Chromosoms oder einer Strukturanomalie desselben. Eine Fehlverteilung bei der Gametogenese oder während der ersten Zellteilung nach der Befruchtung führt zur reinen Monosomie 45,X (etwa zwei Drittel der Fälle). Hier fehlt in der Mehrzahl das väterliche X. Im Fall der Monosomie sollten molekulargenetisch winzige Reste eines Y-Chromosoms ausgeschlossen sein; bei Nachweis muss die Gonadektomie wegen des Entartungsrisikos der Streak-Gonaden erfolgen.

Der Verlust eines X-Chromosoms während späterer Zellteilungen führt zu Mosaiken 46,XX/45,X. Die Muster in den einzelnen Organen können deshalb unterschiedlich sein. Es kann durch Teilverluste oder strukturelle Veränderungen zu unterschiedlicher Symptomausprägung kommen. Wiederholungsgefahr besteht, wenn ein Elternteil eine balancierte Translokation hat.

Häufigkeit und Symptomatik

Die *Häufigkeit des UTS* wird in der Literatur mit 1:2000 bis 1:2500 Mädchengeburten angegeben. 7 bis 10% aller Spontanaborte weisen ein UTS auf, 3% aller Embryonen sind betroffen, wobei zirka 1% der Feten überlebt (1). Ob die Häufigkeitsangaben bei der pränatalen Diagnostik heute noch gültig sind, sollte wissenschaftlich überprüft werden. Zu beachten ist, dass 90 bis 95% der Feten einen deutlichen Hydrops zeigen und damit im Rahmen der Pränataldiagnostik auffallen dürften (was dann nicht selten zu einem Schwangerschaftsabbruch führt). Die UTS-Häufigkeit nimmt nicht mit steigendem Lebensalter der Mutter zu. Auf dem X-Chromosom liegen Erbinformationen für die Entwicklung der Ovarien, des Grössenwachstums und anderer Körpermerkmale. Daher sind die Leitsymptome Minderwuchs (95%) und die Gonadendysgenesie mit vorzeitiger Follikelatresie (vgl. *Tabelle 1*).

Häufig umfangreiche Fehlbildungen

Die *Augen* sind in 20 bis 39% der Fälle betroffen, Myopie und Strabismus müssen rechtzeitig korrigiert, eine Lidptosis kann, wenn nötig, operativ korrigiert werden.

Eine Verformung der *Ohrmuscheln* (40–59%) führt zu einem verminderten Hör- und Sprachvermögen, sodass die Hör- und Sprechfähigkeit während der kindlichen Entwicklung eng zu überwachen ist. Besonders im Kleinkindalter (Maximum im 3. Lebensjahr) kommt es wegen häufiger Mittelohrentzündungen früh zu einer Schallleitungsschwerhörigkeit mit Problemen in der Tonunterscheidung und im Tonerkennen. Im Erwachsenenalter droht frühzeitig Hörverlust.

Anatomische Veränderungen von *Mund und Kiefer* (60–79%) können durch kieferorthopädische Massnahmen behandelt werden.

Bei den Veränderungen der *Haut und Hautanhangsgebilde* (60–79%) sind häufig Lymphödeme an Füssen und Händen auffällig.

Veränderungen im *Halsbereich* (60–79%) sind oft nicht so auffällig ausgeprägt, ein deutliches Pterygium colli ist zufriedenstellend operierbar.

Die *Thorax- und Brustveränderungen* sind eher kosmetischer Natur, es kommt auch unter Östrogentherapie in einigen Fällen nicht zur ausreichenden Brustgrösse. Die Ursache dafür ist noch unklar. Von den *Skelettfehlbildungen* (40–59%) ist die Skoliose rechtzeitig zu behandeln.

Problematischer sind *Fehlbildungen und Strukturstörungen von Herz und Gefässen* (40–59%). Neben operativ korrigierbaren Aortenisthmusstenosen und einer bikuspidalen Aortenklappe sind es besonders Aortenaneurysmen, die gehäuft plötzlich dissektie-

Tabelle 1:
Häufigkeit von krankhaften Veränderungen bei Ulrich-Turner-Syndrom (UTS)

Veränderung	Häufigkeit
Augen	**20–39%**
Herabhängende Oberlider (Ptosis)	
Lidspaltenschrägstellung, sog. Mongolenfalte (Epikanthus)	
Kurzsichtigkeit (Myopie)	
Schielen (Strabismus)	
Ohren	**40–59%**
Verformung der Muscheln	
Mittelohrentzündung	
Schwerhörigkeit	
Mund, Kiefer	**60–79%**
Hoher Gaumen (Palatum arcuatum)	
Kleiner Unterkiefer (Mikrognathie)	
Zahnfehlstellung	
Haut, Hautanhangsgebilde	**60–79%**
Schwellungen der Hände und Füsse (Lymphödem)	
Vermehrte Hautflecken (Pigmentnävi)	
Vermehrte Körperbehaarung (Hypertrichose)	
Verformung der Finger- und Fussnägel (Nageldysplasie)	
Vermehrung der Hautleisten (Dermatoglyphen)	
Haarausfall (Alopezie)	
Pigmentverlust (Vitiligo)	
Hals	**60–79%**
Kurzer, breiter Hals	
Tiefe Nacken-Haar-Grenze	
Nach oben gerichteter Haaransatz im Nacken	
Seitliche Hautfalten (Pterygium colli)	
Brust	**60–79%**
Rechteckige Form (Schildthorax)	
Weit erscheinender Abstand der Brustwarzen	
Nach innen gerichtete (inverse) Brustwarzen	
Skelett	**40–59%**
Grosser Winkel zwischen Ober- und Unterarm (Cubitus valgus)	
Kurze Mittelhandknochen (Brachymetakarpie)	
Strähnige Knochenstruktur	
Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose)	
Herz, Gefässe	**40–59%**
Aortenisthmusstenose	
Zweizipfelige (bikuspidale) Aortenklappe	
Aortenerweiterung (Aortenaneurysma)	
Nieren	**40–59%**
Nierenfehlbildung (z.B. Hufeisenniere)	
Einseitiges Fehlen einer Niere (Aplasie)	
Veränderungen des Nierenbeckens und der Harnleiter	
Gefässanomalien	
Eierstöcke	**80–100%**
Fehlanlage (Gonadendysgenesie)	
Wachstum	**80–100%**
Kleinwuchs bei Geburt	
Kleinwuchs nach der Geburt	

Tabelle 2:
Schema Pubertätsinduktion und hormonelle Substitutionstherapie bei UTS
Beginn Knochenalter 11–12 = chron. Alter 13–14

0.–6. Monat	0,2 mg Estradiolvalerat/Tag
6.–12. Monat	0,5 mg Estradiolvalerat/Tag
2. Jahr	1–1,5 mg EV/Tag + 2 mg CMA Tag 1–12/Monat
Ab 3. Jahr	2 mg EV/Tag + 2 mg CMA Tag 1–12/Monat oder Kombipräparat (ohne Pausen)

alternative Gestagene: CMA 2 mg; Dydrogesteron 10 mg; Progesteron 200 mg abends

ren und zum Herztod bei Erwachsenen führen können. Bei 8 bis 28% der Frauen gibt es Aortenwurzeldilatationen, in einem Drittel der Fälle bereits vor dem 21. Lebensjahr. UTS-Frauen neigen zudem auch früh zur Hypertonie. Im Bereich der *Nieren* sind zu 40 bis 59% Fehlbildungen zu finden, die in der Regel jedoch gut behandelbar sind. Durch erweiterte Venen und Hämangiome in der *Magen- und Darmwand* kann es zu Blutungen kommen; Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Zöliakie sind gehäuft.
Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hashimoto-Thyreoiditis; 60%) und *Glukosetoleranzstörungen* (32%) mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus vom Typ 1 und Typ 2 machen Stoffwechselkontrollen notwendig.

Normale Intelligenz – Wachstumstherapie wichtig

Entgegen früheren Darstellungen sind UTS-Mädchen und -Frauen von normaler Intelligenz, allerdings ist ihr psychosoziales Befinden oft beeinträchtigt.
Der Kleinwuchs als eines der Hauptsymptome besteht oft bereits bei der Geburt, die Kinder sind im Mittel um 500 Gramm leichter und um 3 Zentimeter kleiner als andere gesunde Neugeborene. Nach der Geburt ist die Wachstumsgeschwindigkeit verzögert, der Pubertätswachstumsschub bleibt aus, und die Körperproportionen sind verschoben.
Die Therapie des Kleinwuchses besteht in einer möglichst frühzeitig zu beginnenden Wachstumshormontherapie in einem pädiatrisch-endokrinologischen Zentrum (3. bis 5. Lebensjahr, nach den Leitlinien Pädiatrie spätestens ab 6. bis 8. Lebensjahr) (2). Hierdurch kann mit einem durchschnittlichen Grössengewinn von 10 Zentimetern gerechnet werden. Bei Beginn der Pubertätsinduktion sollte eine Grösse von 140 bis 150 Zentimeter erreicht sein.

Hormonentwicklungstherapie zur Feminisierung

Das zweite Hauptsymptom des UTS ist die *ovarielle Insuffizienz*. Ohne Östrogene erfolgt keine pubertäre Entwicklung, und die Differenzierung der primären Geschlechtsmerkmale ist gestört. Nur Frauen mit einem Mosaik können einen in Grösse und Volumen annähernd normalen Uterus entwickeln (3). Bei den Betroffenen kommt es zu einer primären Amenorrhö und zur Störung der psychosexuellen Entwicklung. Ziel einer Hormonentwicklungstherapie ist es, UTS-Mädchen zeitgerecht zu den Altersgenossinnen zu feminisieren. Die Therapie sollte optimal mit einem Knochenalter von 11 bis 12 Jahren, das entspricht einem chronologischen Alter von 13 bis 14 Jahren, beginnen. In einem Konsensusmeeting (4) wurde unlängst das Schema einer Hormonentwicklungstherapie festgelegt (vgl. *Tabelle 2*). Als Gestagene eignen sich CMA 2 mg, Dydrogesteron 10 mg oder mikronisiertes Progesteron 200 mg (jeweils abends einzunehmen). Für die Entwicklung des Uterusumfangs scheint es von Vorteil zu sein, wenn bei der Hormontherapie keine Pausen eingelegt werden.

Probleme Sterilität und Reproduktion

Eine weitere psychosoziale Einschränkung liegt in der Infertilität der jungen Frau. Von den 5 bis 10% der spontan menstruierenden Mädchen erleben 2 bis

Lena, UTS – eine Erfolgsgeschichte

Lena kam als drittes Kind durch geplante Re-Re-Sectio 1990 nach 39+1 SSW mit 3000 Gramm und 51 Zentimetern zur Welt. Die Mutter hatte schon immer das Gefühl, dass Lena «anders» war. Als Kind habe sie immer Ödeme an Händen und Fussrücken gehabt, es sei kaum möglich gewesen, passende Schuhe zu finden. Lena war als Kleinkind häufig wegen Mittelohrentzündungen in ärztlicher Betreuung, wegen Schielens wurde sie am Auge operiert, sie hatte schon immer sehr viele Nävi.

Entwicklungsanamnese

Zunächst wuchs Lena unauffällig, aber mit 9 Jahren nicht mehr. Die Mutter konsultierte ab dem Jahr 2000 verschiedene Ärzte und wurde bei einer für Lena errechneten genetischen Zielgrösse von 164 Zentimetern immer wieder vertröstet. 2002/03 war Lena wegen einer anorektischen Essstörung zur Behandlung in einer Universitätsklinik, der Kleinwuchs wurde auf die Essprobleme geschoben, Blut für eine Chromosomenanalyse ging auf dem Weg zum Labor verloren, eine erneute Blutuntersuchung wurde «wegen fehlender Stigmata» nicht für nötig erachtet, obwohl im Röntgenbild der Hand wegen kurzer Metacarpalia die Frage nach einem UTS in den Raum gestellt wurde.
Im Juni 2004 kam es via Suche der Mutter im Internet zur Kontaktaufnahme zu einer anderen Universitätsklinik. Im Alter von 14,4 Jahren lag Lena mit einer Grösse von 138 Zentimetern weit unter der 3. Perzentile, war 38 Kilogramm schwer, und die Pubertätsentwicklung entsprach Tanner B1, P2–3. Es fand sich ein Turner-Mosaik 45,X (22 %)/46,XX (78 %). Das Knochenalter wurde auf 13 Jahre bestimmt, die zu erwartende Endgrösse von 143 Zentimetern errechnet und konstatiert, dass «nachdem Lena nahezu ihre zu erwartende Endgrösse erreicht hat, keine weiteren therapeutischen Optionen bestehen».

Wachstumshormontherapie und gynäkologische Betreuung

Mit dieser Auskunft kam Lena zu mir. Einzelfallberichte dokumentieren bei UTS-Patientinnen noch Möglichkeiten einer Endlängenbeeinflussung durch Wachstumshormone im Jugendlichenalter. Die zweijährige Hormonbehandlung bei einem Endokrinologen begann Lena im Alter von 14,10 Jahren bei einer Grösse von 139,4 Zentimetern.
Lena wuchs 14 Zentimeter und erreichte eine Grösse von 1,53 Meter. Mit 15,9 Jahren hatte sie eine spontane Menarche und seitdem bisher regelmässige ovulatorische Zyklen. Zurzeit wird die Kryokonservierung von Ovargewebe unter allen Vorbehalten der mit einer späteren Schwangerschaft verbundenen Risiken diskutiert.
Lena hat gerade das Abitur mit gutem Ergebnis bestanden und wird im Oktober ihr Studium in den Fächern Musik und Englisch beginnen.
Eine Erfolgsgeschichte, aus der wir lernen sollten.

Tabelle 3:
Begleitung einer Turner-Patientin

Jährliche Kontrolluntersuchung:
Klinische Untersuchung (BMI; RR; Auskultation etc.), Schilddrüsenfunktion, Nüchtern-Lipidprofil + BZ, Leber- und Nierenfunktion

Kontrolluntersuchungen alle 3 bis 5 Jahre:
Echokardiografie, Kernspin von Herz und Aorta, Audiogramm, dermatologische Kontrolle, Knochendichtemessung, Ausschluss Zöliakie und Autoimmunthyreopathie

5% später eine spontane Schwangerschaft, wobei allerdings die Abortrate 30% beträgt. Die peripartale Mortalität liegt bei 7%; ein Drittel der ausgetragenen Kinder hat ebenfalls genetische Störungen und Fehlbildungen wie UTS, Morbus Down oder auch Herzfehler.
Für die assistierte Reproduktion stehen die Eizellgewinnung mit anschliessender Kryokonservierung sowie die Kryokonservierung von Ovarialgewebe zur Diskussion, um sich zu einer Zeit noch funktionierender Ovarien die Möglichkeit einer späteren Schwangerschaft zu erhalten. In jedem Fall birgt eine Schwangerschaft neben der psychologischen Belastung ein unkalkulierbares Risiko einer lebensbedrohlichen kardiologischen Dekompensation.

Fazit für die Praxis

Wird eine UTS-Diagnose pränatal gestellt, sollte den Eltern Mut für das Austragen der Schwangerschaft gemacht werden. Die Diagnose sollte spätestens in der frühen Kindheit gestellt werden, um möglichst frühzeitig eine Wachstumshormontherapie einzuleiten.
Zu Beginn der Hormonentwicklungstherapie sollten Betroffene in gynäkologische Betreuung übergeben werden. Die Aufgaben bestehen dann in der:

- Begleitung der Pubertät
- Hilfe bei Entscheidungen der Lebens- und Familienplanung
- Hormonsubstitution bis zur zu erwartenden Menopause
- intensiven multidisziplinären Zusammenarbeit besonders mit Kardiologen und Endokrinologen.

UTS-Patientinnen haben eine um 10% reduzierte Lebenserwartung und brauchen wegen der Langzeitprobleme (Gefahr akuter kardiovaskulärer Probleme, Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Hypothyreose, gastrointestinale Probleme, Hörverlust) regelmässige Kontrolluntersuchungen (vgl. *Tabelle 3*). Trotz der notwendigen Disziplin kann das Leben von Frauen mit UTS erfüllt und glücklich sein (8). ■

Dr. med. Ingeborg Voss-Heine
Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
Walburgisstrasse 52
D-59457 Werl
E-Mail: info@dr.-voss-heine.de
Internet: www.dr-voss-heine.de

Quellen:

1. *Mayer Karl L.: Glossar Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, Neurologie, Neuropsychologie: Turner-Syndrom, Update 14. 03. 2009.*
2. *Neumann L., Kunze J.: A23-Ullrich-Turner-Syndrom, Leitlinien Stand Januar 2002.*
3. *Dörr H.G. et al.: Ergebnisse der IGLU Nachuntersuchung: Uterusgrössen von jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nach Wachstumshormontherapie und Östrogensubstitution. Korasion 2006; 3.*
4. *Ranke M.B., Dörr H.G.: Ersatztherapie mit Sexualsteroiden in der Adoleszenz bei Hypogonadismus – Konsens eines Expertenmeetings. Verlag Wissenschaftlicher Scripten. Auerbach 2008.*
5. *Recently reviewed Practice Committee report: Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner Syndrome. Fertility and Sterility Volume 2008; 90, suppl. 1: 185–6.*
6. *Bodri D. et al.: Oocyte Donation in patients with Turner Syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy; Hum Reprod 2006; 21: 829–32.*
7. *Devernay M. et al.: Determinants of medical care for young women with Turner Syndrome; J Clin Endocrin Metab 2009; 94(9): 3408–13.*
8. *Butenandt O.: Ullrich-Turner-Syndrom (UTS): Mit der Behandlung muss möglichst früh begonnen werden; Korasion 2006; 3.*

Erstpublikation: Korasion. Fachzeitschrift für Kinder- und Jugendgynäkologie 2009; 3: 14–16. Mit freundlicher Genehmigung der Autorin, des mmi-Verlags, sowie der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V., Deutschland ©.