

Ullrich-Turner-Syndrom – pränatale Diagnostik

Ivonne Bedei

Das Turner-Syndrom ist eine genotypisch und phänotypisch sehr heterogene Erkrankung. Pränatal reicht das Spektrum vom sonografisch völlig unauffälligen Feten bis hin zum schweren Hydrops fetalis mit hoher Letalität bereits im ersten Trimester. Postnatal reicht die Bandbreite von Mädchen mit Kleinwuchs und Infertilität, sowie verschiedenen körperlichen Stigmata bis hin zum völlig unauffälligen Erscheinungsbild. Körperliche Auffälligkeiten können z. B. ein Pterygium colli, ein tiefer Haaranatz, Skelettanomalien (Madelung Malformation), Lymphödeme, sowie multiple Naevi, die bei Entfernung zu Keloidbildung neigen, sein. Des Weiteren kann ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hörminderung, Hypothyreose sowie Einschränkungen der Neurokognition bestehen. Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp ist prä- sowie postnatal häufig schwer vorhersehbar. Dies stellt besonders in der pränatalen Beratung eine Schwierigkeit dar. Viele Schwangere entscheiden sich nach Diagnosestellung, trotz z. T. völlig unauffälligem Ultraschall, für eine Unterbrechung der Schwangerschaft. Hier kann eine qualifizierte, ergebnisoffene Aufklärung und genetische Beratung unter Umständen zu einer Verringerung der Interruptionsrate führen [1]. Eine weitere Problematik ist die verspätete Diagnose-

stellung. Nur ca. ein Fünftel der Patientinnen wird pränatal oder in der Neonatalperiode diagnostiziert. Ein weiteres Fünftel in der Kindheit, vor allem aufgrund von inadäquatem Wachstum. Über 50 % werden erst in Pubertät oder jungem Erwachsenenalter aufgrund von ausbleibender bzw. verzögerter oder inkompletter Pubertätsentwicklung oder Fertilitätsproblemen diagnostiziert. Hier sind viele therapeutische Möglichkeiten, wie z. B. die Therapie mit Wachstumshormon oder eine rechtzeitige Durchführung fertilitätserhaltender Maßnahmen, bereits verstrichen [2].

Bisher war die Diagnostik des Turner-Syndroms nicht Teil eines gezielten pränatalen Screenings, sondern fiel entweder durch sonografische Auffälligkeiten wie z. B. eine verbreiterte Nackentransparenz (NT), einen Hydrops fetalis sowie kardiale oder renale Fehlbildungen auf, oder wurde im Rahmen einer invasivdiagnostischen Maßnahme aus anderer Indikation bei sonografisch völlig unauffälligen Feten diagnostiziert. Aktuell bieten verschiedene Hersteller ein Screening auf Anomalien der Gonosomen inklusive Turner-Syndrom im Rahmen der nicht invasiven Pränataltests (NIPT) an. Offizielle Empfehlungen sind hierzu nicht ergangen, verschiedene Fachgruppen sprechen sich gegen einen uneinge-

schränkten Einsatz der NIPT zur Detektion von gonosomalen Anomalien aus [3, 4]. Eine aktuelle Überlegung ist die Inklusion des Turner-Syndroms in ein Neugeborenen-screening [5]. Im folgenden Artikel soll auf die verschiedenen Möglichkeiten, sowie deren Grenzen und Einschränkungen in der pränatalen Diagnostik des Turner-Syndroms eingegangen werden.

Häufigkeit und chromosomale Varianten

Das Turner Syndrom kommt mit einer Inzidenz von 1:2500 neugeborenen Mädchen vor. Etwa 10 % der Aborte im ersten Trimester werden durch ein Turner-Syndrom verursacht. Bei über 99 % der Feten mit Monosomie X kommt es zum Abort bzw. zum intrauterinen Fruchttod (IUFT), meist vor der 28. SSW. Nur ca. 1 % kommt lebend zur Welt [6, 7].

Ursächlich für das Turner-Syndrom ist entweder der vollständige oder teilweise Verlust eines Gonosoms, oder Mosaik- und komplexe Strukturveränderungen die das X-Chromosom, insbesondere den kurzen Arm, betreffen. Nur in ca. 50 % der Fälle liegt ein Karyotyp 45,X vor. Bei den in ca. 50 % vorkommenden „sonstigen“ Karyotypen kann man zwei Formen unterscheiden: Mosaik mit 46,XX, oder 47,XXX. Erstere entstehen durch den Verlust eines

Chromosoms im Rahmen der Mitose und weisen meist einen milderen Phänotypen auf. Der Karyotyp 47,XXX entsteht meist durch einen Fehler in der Meiose und geht ebenso wie 45,X mit einem eher ausgeprägteren Phänotyp einher. Hierunter fallen komplexe Rearrangements wie z.B. Ringchromosome oder Isochromosome, oder auch Deletion des kurzen Armes Xp.

Auch die Herkunft des X Chromosoms (paternal/ maternal), scheidet phänotypische Ausprägungen des Turner-Syndroms zu beeinflussen [8, 9]. In 60–80 % ist paternale Non-Disjunction die Ursache. Das mütterliche Alter spielt keine maßgebliche Rolle, im Gegensatz z. B. zum Down-Syndrom, dessen vorgeburtliches Screening das mütterliche Alter als wichtigen Einflussfaktor mit einbezieht. Bei Inklusion des Turner Syndroms in ein nationales flächendeckendes Ersttrimesterscreening auf Trisomie 21 konnte eine Detektionsrate von 42 % gezeigt werden [10]. Auffallend ist hier die deutlich erhöhte NT, ausgeprägter bei 45,X als bei Mosaiken, und ein erniedrigter Wert des Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). Eine Sonderform und Herausforderung in der pränatalen Diagnostik stellt das Mosaik 45,X/46,XY dar. Seine Prävalenz liegt bei 0,7–2,8 von 10000 durchgeführten Amniozentesen und 1,5/10000 Neugeborenen. In 90 % kommt es zur Geburt eines phänotypisch unauffälligen Jungen. In 10 % zeigen die Kinder Auffälligkeiten von Penis und Skrotum. Ein geringer Prozentsatz kommt phänotypisch weiblich mit typischen Stigmata des Ullrich-Turner-Syndroms auf die Welt. *Follow-up*-Studien zu diesen Patienten fehlen allerdings weitgehend [11, 12].

Pränatale Diagnose

Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT)

Bei diesem Test, wird zellfreie „fetale“ DNA, die im mütterlichen Blut zir-

kuliert, untersucht. Diese stammt jedoch nicht direkt vom Feten, sondern wird von apoptotischem Zellmaterial der Plazenta freigesetzt. Für die Trisomie 21 können exzellente Ergebnisse mit einer Detektionsrate von DR = 99,7 % und einer Falsch-Positiv-Rate von FPR = 0,04 % erreicht werden [13]. Bestimmte biologische Besonderheiten des Turner-Syndroms können die Aussagekraft dieses Tests stark beeinflussen und sollten bei der Beratung der Schwangeren unbedingt Beachtung finden! Chromosomale Mosaikformen werden in ca. 1–2 % aller Chorionzotten gefunden. Das Turner-Syndrom ist die am häufigsten mit Mosaiken assoziierte Erkrankung. Es kann sich um Plazentamosaik (CPM) oder fetale Mosaik (TFM) handeln [14]. Der positiv prädiktive Wert (PPV) ist deutlich geringer für den Karyotyp 45,X ohne sonographische Auffälligkeiten als für Feten mit Auffälligkeiten. Die Falsch-Negativ-Rate (FNR) ist 70 % für Mosaikformen ohne sonographische Auffälligkeiten [15].

Des Weiteren kommt es bei Frauen mit steigendem Alter zum Verlust eines X Chromosoms in Lymphozyten [15]. Bei ca. 0,25 % aller phänotypisch unauffälligen Frauen liegt eine Auffälligkeit der Gonosomen vor, z.B. ein XXX oder ein bisher unbekanntes Turner-Mosaik. Es wird daher diskutiert, bei auffälliger NIPT und unauffälligem Feten auch den Karyotyp der Mutter zu untersuchen. Auch ein *vanishing twin* kann das Ergebnis der NIPT noch lange beeinflussen. Wegen all dieser Faktoren ist die Aussage der NIPT für die Detektion des Turner-Syndroms deutlich geringer. Der PPV liegt zwischen 9 und 40 % [17, 18, 19]. Der Einsatz der NIPT als Screening für das Turner-Syndrom sollte daher sehr kritisch gesehen werden.

Ultraschall

Bestimmte Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall können den Verdacht auf eine Monosomie X lenken.

Hierzu gehören die oft signifikant erhöhte Nackenfalte (► Abb. 1) (die oft deutlich ausgeprägter ist als bei anderen chromosomalen Aberrationen), ein zystisches Hygrom (► Abb. 2, S. XX), oder ein nicht immunologischer Hydrops fetalis. Kardiale Fehlbildungen betreffen vor allem den linken Ausflusstrakt wie z. B. die Koarktation der Aorta, eine bikuspidale Aortenklappe, bis hin zum hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS). Auffälligkeiten der fetalen Nieren können ebenso präpartal diagnostiziert werden wie Pleuraergüsse, eine Brachycephalie oder eine Wachstumsretardierung [20]. Aber auch hinter einem vollkommen unauffälligen sonografischen Befund kann sich ein Mädchen mit Turner Syndrom verbergen. Hier ist der postpartale Phänotyp meist deutlich milder, bzw. es kommt zur Geburt eines Mädchens ohne Stigmata des Turner Syndroms.

Invasivdiagnostik

Die Diagnosestellung bzw. -sicherung des Turner-Syndroms kann entweder durch eine Chorionzottenbiopsie oder eine Amniozentese erfolgen. Bei der Chorionzottenbiopsie ist die Möglichkeit von Mosaiken zu beachten (s. NIPT). Hier kann sich das Ergebnis der Kurzzeitkultur, die eher dem Zytotrophoblasten entspricht, vom Ergebnis der Langzeitkultur, die den Mesenchymkern untersucht, unterscheiden. Die Langzeitkultur entspricht eher der chromosomalen Konstellation des Feten. Im Zweifelsfall muss zur weiteren Abklärung eine Amniozentese oder



Abb. 1: Deutlich erhöhte Nackentransparenz.

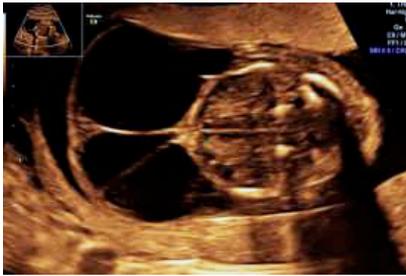


Abb. 2: Zystisches Hygrom.

Chordozentese durchgeführt werden. Bei sonografisch unauffälligem Feten ist die Amniocentese der Chorionzottenbiopsie vorzuziehen.

Die Prognose eines pränatal mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese diagnostizierten Turner Syndroms hängt stark von den Befunden ab, die zu einer invasivdiagnostischen Abklärung geführt haben. Wurde eine Invasivdiagnostik aufgrund eines auffälligen Ultraschallbefundes veranlasst, ist die Diagnose 45,X meist mit einer schweren Manifestation und einem hohen Abortrisiko vergesellschaftet. Im Gegensatz dazu zeigen Feten, welche zufällig im Rahmen einer Invasivdiagnostik aufgrund von anderen Indikationen wie z. B. mütterlichem Alter, diagnostiziert werden, postnatal oft gar keine oder sehr milde phänotypische Auffälligkeiten [8]. Jedes

pränatal diagnostizierte Turner-Syndrom sollte, unabhängig von der Diagnosemethode, postnatal gesichert werden [21].

Fazit

Das Turner-Syndrom ist prä- und postnatal ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Seine Ausprägung reicht von pränatal letalen Verläufen bis hin zu phänotypisch unauffälligen Frauen, die im späteren Leben evtl. aufgrund einer Fertilitätsproblematik diagnostiziert werden. Die Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp ist nicht immer vorhersehbar. In der Beratung sollte dies Beachtung finden. Der generelle Einsatz eines NIPT zum Screening auf Turner Syndrom kann aus verschiedenen Gründen nicht empfohlen werden. Zur früheren Detektion der bisher (zu) spät diagnostizierten Fälle könnte ein Neugeborenencreening Abhilfe schaffen. Ein Anstieg der invasivdiagnostischen Maßnahmen aufgrund der hohen Rate an „falsch positiven“ Ergebnissen sollte unbedingt vermieden werden. Post partum sollte, unabhängig von der Art der Diagnosestellung, eine Diagnosesicherung erfolgen.

Literatur:

1. Jeon KC, Chen L-S. Decision to abort after a prenatal diagnosis of sex chromosome abnormality: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2012; 14: 27–38
2. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnosis of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137: 455-59
3. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y *et al.* Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1438–50
4. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W *et al.* Cell-free DNA testing for fetal chromosomal anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med – Eur J Ultrasound* 2015; 36: 507–10
5. Murdock DR, Donovan FX, Chandrasekharappa SC *et al.* Whole-exome Sequencing for Diagnosis of Turner Syndrome: Towards Next Generation Sequencing and Newborn Screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1529–37
6. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64: 24–27
7. Alpman A, Cogulu O, Akgul M *et al.* Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: incidence and reasons for referrals. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 58–61
8. Bondy C. Recent Developments in Diagnosis and Care for girls with Turner Syndrome. *Advances in Endocrinology Volume* 2014, Article ID 231089
9. Ibarra-Ramirez M, Martinez-de-Villareal

Judith-Esser-Mittag-Preis 2018

Die AG Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. vergibt auch 2019 den Judith-Esser-Mittag-Preis für herausragende wissenschaftliche Arbeiten aus dem gesamten Spektrum der Kinder- und Jugendgynäkologie, mit dem Ziel die Forschung in diesem Bereich zu fördern. Es sind insbesondere Arbeiten zu aktuellen klinischen Problemstellungen aus der Kinder- und Jugendgynäkologie erwünscht.

Erstplatzierung: 4.000,00 €

Zweitplatzierung: 2.500,00 €

Anforderungen:

Teilnahmeberechtigt ist jede/r in Deutschland, Österreich oder der Schweiz tätige Ärztin/Arzt, die/der

Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. ist. Einzel- sowie Gruppenarbeiten, ausschließlich in deutscher Sprache, sind willkommen. Bei Gemeinschaftsprojekten ist die Ausweisung der Einzelleistungen unabdingbar. Auch bereits publizierte Arbeiten können eingereicht werden. Bereits mit einem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnete Arbeiten oder Teile daraus können leider nicht berücksichtigt werden.

Bewerbung: Bitte senden Sie Ihre wissenschaftlich erarbeiteten Unterlagen als gebundenes Papiermanuskript in zweifacher Ausfertigung an

die Geschäftsstelle der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e. V., Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften,

Hausvogteiplatz 12, 10117 Berlin.

Einsendeschluss: Montag, der 31. Dezember 2018 (es gilt das Datum des Poststempels)

Jury:

Die Bewertung der wissenschaftlichen Arbeiten erfolgt durch ein Gutachterkollegium, das durch den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. bestellt wird. Wir weisen darauf hin, dass der Entscheid unanfechtbar ist. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

- LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria* 2016; 18: 42–48
10. Viuff MH, Stochholm K, Ulbjerg N, Nielsen BB, the Danish Fetal Medicine Study Group, Gravholt CH. Only a minority of sex chromosome abnormalities are detected by a national prenatal screening program for Down syndrome. *Human Reprod* 2015; 30: 2419–26
 11. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome *N Engl J Med* 2004; 351: 1227–38
 12. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The Phenotype of 45,X/46,XY Mosaicism: An Analysis of 92 Prenatally Diagnosed Cases. 1990; *Am. J. Genet* 46: 156–67
 13. Gil MM, Accurti V, Santacruz B *et al.* Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 302–314.
 14. Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, *et al.* Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 1117–27
 15. Grati FR, Bajaj K, Zanalva V *et al.* Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing for sex chromosome aneuploidies. *Prenatal Diagnosis* 2017; 37: 1017–27
 16. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X Chromosome loss and aging. *Cytogenet Genome Res* 2007; 16: 181–85
 17. Zhang B, Lu B-Y, Zheng F-X *et al.* Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood. *J Med Res* 2017; 45: 621–30
 18. Bevilacqua E, Ordonez E, Hurtado I *et al.* Screening for Sex Chromosome Aneuploidy by Cell-Free DNA Testing: Patient Choice and Performance. *Fetal Diagn Ther* 2017; 23 DOI: 10.1159/000479507
 19. Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis* 2018; 38: 160–65
 20. Bronstein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188: 1016–20
 21. Gravholt CH *et al.* Clinical practice guideline 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: G1–G70

Korrespondenzadresse:

Frau Dr. med. Ivonne Bedei
Klinikum Frankfurt Höchst
Gotenstraße 6 – 8, 65929 Frankfurt a.M.
E-Mail: ivonne.bedei@klinikumfrankfurt.de



Dr. med. Ivonne Bedei

Mitgliederversammlung

Einladung und Tagesordnung zur ordentlichen Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. am Freitag, den 05. April 2019 in Berlin

Liebe Mitglieder,
zu unserer ordentlichen Mitgliederversammlung lade ich Sie herzlich ein. Diese findet im Rahmen des 11. Berliner Symposiums für Kinder- und Jugendgynäkologie vom 04.–06. April 2019 in Berlin statt.

Datum: Freitag, der 05. April 2019

Uhrzeit: 17:00–18:00 Uhr

Ort: dbb forum berlin (Friedrichstraße 169, 10117 Berlin)

Raum: Saal Atrium I + II

Bitte folgen Sie der Ausschilderung vor Ort.

Tagesordnungspunkte:

1. Begrüßung und Eröffnung der Mitgliederversammlung
2. Feststellung der ordnungsgemäßen Einberufung und Beschlussfähigkeit
3. Genehmigung der Tagesordnung
4. Beschlussfassung über eingebrachte Anträge
5. Benennung des Protokollführers und des Protokollprüfers
6. Bericht des Vorstands
7. Rechnungslegungsbericht 2017–2018
8. Beschlussfassung über den Vorstands- und Rechnungslegungsbericht sowie die Entlastung des Vorstands
9. Wahl von zwei ehrenamtlichen Rechnungsprüfern für die Jahre

2019–2020

10. Verabschiedung des Budgets für die kommenden Geschäftsjahre 2019–2020

11. Verschiedenes / Schlusswort

Ich freue mich Sie zu unserer ordentlichen Mitgliederversammlung in Berlin begrüßen zu dürfen!

Mit kollegialen Grüßen,
Ihre

PD Dr. med. Patricia G. Oppelt

1. Vorsitzende der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Korasion-Impressum

Schriftleitung: Dr. Patricia Oppelt, Dr. Stefanie Lehmann-Kannt

Redaktion: Dr. Birgit Delisle, Christian Schäfer

Bezug: Korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. kostenlos – kann aus technisch/wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden); Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitschriften gyne: 68,- Euro inkl. Porto und MwSt.

Herausgeber und Verleger: Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.

Geschäftsführer: Walter Schweinsberg, Bernd Müller

Druck: creo Druck & Medienservice GmbH, 96050 Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.

ISSN 0179 9185