

Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom

Geschlechtsreifung und Behandlungen bei Kinderwunsch im Überblick

Bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom, typischerweise assoziiert mit dem Karyotyp 45 X0, stehen Kleinwuchs und das Ausbleiben der Pubertät im Vordergrund. Therapeutisch kann das Wachstum verbessert werden; die Pubertät muss meist eingeleitet und erhalten werden. Letzteres ist durch die Gabe einer Östrogen-Gestagen-Therapie möglich. Grundsätzlich, wenn auch sehr selten, sind spontane, aber auch in-vitro-induzierte Schwangerschaften möglich. Hierbei sind aber die Risikokonstellationen streng zu beachten.

DAGMAR L'ALLEMAND

Wachstum

Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) sind von Geburt an kleiner als gleichaltrige Kinder. Dies liegt daran, dass das zweite Geschlechtschromosom fehlt. Auf ihm liegt das SHOX-Gen (Shorts Statue Homeobox Gene), welches für ein normales Wachstum doppelt vorhanden sein muss.

Den Mädchen mit UTS bereitet aber nicht nur der Kleinwuchs Kummer; oft als noch belastender wird empfunden, dass sie verspätet oder gar nicht in die Pubertät kommen. Dabei fehlt auch der normale Pubertätswachstumsschub, sodass in der Adoleszenz der Kleinwuchs noch deutlicher wird. Die Mädchen sehen im Vergleich zu Gleichaltrigen noch jünger aus.

Innere und äussere Geschlechtsorgane

Grundsätzlich entwickeln sich die inneren und äusseren Geschlechtsorgane bei Mädchen mit UTS normal. Sie besitzen eine Gebärmutter, eine Scheide und Eierstöcke. Diese Entwicklung ist durch das weibliche Geschlechtschromosom, das X-Chromosom (Abbildung 1), programmiert. Für die vollständige Geschlechtsentwicklung braucht es aber, neben 46 ungeschlechtlichen Chromosomen, zwei X-Chromosomen. Das heisst: Für Mädchen ergibt sich normalerweise ein Karyotyp (= Anzahl aller Chromosomen) von 46 XX. Wenn aber,

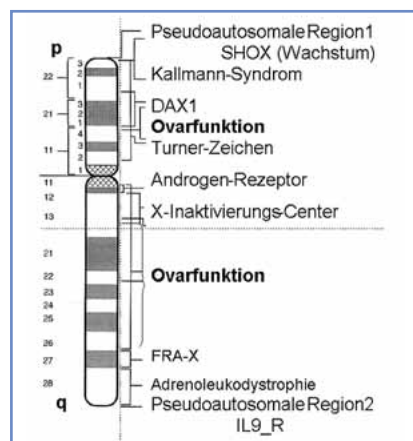


Abbildung 1: X-Chromosom, davon 2 für die weibliche Entwicklung erforderlich

wie beim UTS, ein X-Chromosom fehlt (Karyotyp 45 X0, «Monosomie») oder eines unvollständig oder falsch gebaut ist (z.B. «46 Xqi»), bilden sich die angelegten Eierstöcke bis zum Ende der Kindheit zurück. Da die Eierstöcke in der Pubertät bei Mädchen mit diesen Chromosomenanomalien zu Narbengewebe («Streak»-Gonaden) degenerieren, anstatt wie bei normalem Karyotyp etwa ab zehntem Lebensjahr Östrogene zu bilden, kann die weibliche Geschlechtsentwicklung nicht stattfinden.

Es gibt daneben – in den verschiedenen Geweben – Mischformen von normalen weiblichen und 45-X0-Zelllinien, so genannte «Mosaik». Je mehr Material vom zweiten X-Chromosom vorhanden ist,

desto weiter geht die Geschlechtsreifung. Daher gibt es Mädchen mit Turner-Syndrom, die eine ganz normale Pubertät durchlaufen, aber als erwachsene Frauen nicht mehr genügend weibliche Hormone produzieren, und Mädchen, die nur eine geringe Brustentwicklung haben, welche in der Jugendzeit zum Stillstand kommt (im Mittel 12% der Mädchen, SD 8 bis 50%, je nach Chromosomenmosaik), und auch solche, bei denen ohne Behandlung keine Pubertät beginnt. Die Scham- und Axillarbehaarung wächst bei Mädchen mit UTS übrigens immer, denn die dafür verantwortlichen Hormone stammen aus den Nebennierenrinden.

Manche Mädchen haben in ihrem Karyotyp zudem Anteile von Y-Chromosomen, die eigentlich eine männliche Entwicklung einleiten und zu Auffälligkeiten der äusseren Geschlechtsorgane und zu Keimdrüsen-Tumoren führen können. In beiden Fällen wird meist im Kleinkindesalter operiert.

Steuerung der Pubertät und des weiblichen Zyklus

In der Zirbeldrüse des Gehirns (Corpus pineale), die wie eine innere Uhr funktioniert, wird die Pubertät bei allen Mädchen mit zirka zehn Jahren ausgelöst – auch bei Mädchen mit einem UTS. Das heisst, zu diesem Zeitpunkt setzt die Wirkung der Geschlechtsdrüsen-stimu-

lierenden Hormone in der Hypophyse ein. Es handelt sich um das LH (= Luteotropes Hormon), welches die Hormonproduktion der Ovarien und das Wachstum des Eierstocks fördert, und um das FSH (= Follikelstimulierendes Hormon), welches die Eizellen und ihre Umgebung zur Reifung bringt. Die von den Eierstöcken gebildeten weiblichen Hormone sind Östrogene und Progesteron. Durch ein kompliziertes Zusammenspiel aller vier Hormone kommt es zu einer Eisprung wie in *Abbildung 2* dargestellt. Zurück bleibt die Eihülle (Gelbkörper). Mädchen mit Turner-Syndrom bilden manchmal noch Östrogene, letztlich aber immer zu wenig für einen Eisprung. Progesteron wird praktisch niemals produziert.

Die Hauptwirkungen von Östrogenen und Progesteron auf den Organismus müssen den Patientinnen für die medikamentös unterstützte Pubertätsentwicklung beziehungsweise für den durch Hormonersatz gesteuerten weiblichen Zyklus gut erläutert werden.

Die Östrogene bewirken:

- Brustwachstum
- Wachstum der inneren Geschlechtsorgane
- Erhöhung der Knochendichte
- Senkung der Blutfette
- Schutz vor Herzinfarkt
- Weibliche Fettverteilung.

Progesteron wird benötigt für:

- Abbau der Gebärmutter Schleimhaut und normale Blutungen
- Schwangerschaftserhalt.

Fehlen die Ovarialhormone, schüttet die Hirnanhangsdrüse verstärkt die Gonaden-stimulierenden Hormone LH und FSH aus. An der Höhe dieser beiden Hormone kann man in etwa den Mangel an Östrogenen, Progesteron und Eizellen ablesen.

Die Hormonersatz-behandlung

Die fehlenden Hormone müssen ersetzt werden, wie folgt:

- ab einem Alter beziehungsweise einer Knochenreife von 11 (10 bis 12) Jahren mit Östrogenen (z.B. Progynova®-Tropfen, Östro- oder Divigel®-Creme, Estraderm®-Pflaster, Ethinylöstradiol-Tabletten in speziell niedriger Dosierung)

- nach zwei bis drei Jahren zusätzlich mit einem Progesteron-Derivat, damit es zu normalen Regelblutungen und einem Schutz vor Gebärmutterkrebs kommt (z.B. Oestro Tabs® plus cyclic, Femoston® 1/10 oder 2/10, Cyclo-Progynova® oder ein oraler hormoneller Ovulationshemmer [Pille]. Cave: Bluthochdruck, Thrombosen, Lebererkrankungen!).

Leider erhalten nur zwei Drittel der Frauen mit einem UTS eine indizierte Hormonersatzbehandlung. Unter der HRT werden Regelblutung, Geschlechtsfunktion und Geschlechtsverkehr normal.

Schwangerschaften bei Turner-Syndrom

Obwohl die Eizellen bei den meisten UTS-Mädchen bis zirka zum zehnten Lebensjahr verschwinden, werden 2 bis 4 Prozent der Frauen mit Turner-Syndrom spontan schwanger. Da das Chromosomen-Verteilungsmuster in den Eierstöcken die Fruchtbarkeit bestimmt, kann man anhand des im Blut festgestellten Karyotyps nicht ganz sicher vorhersagen, ob eine Frau mit Turner-Syndrom spontan Kinder bekommen kann. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist umso grösser, je altersgerechter und vollständiger die Pubertät abläuft und je normaler die Spiegel von FSH und LH sind.

Frauen mit UTS haben aus mehreren Gründen Risikoschwangerschaften:

- Wegen mütterlicherseits gehäuft angeborenen Herzfehlern bei UTS kann es zu Herzinsuffizienz oder Erweiterung der Hauptschlagader (Aortendissektion) kommen.
- Bei 30 bis 50 Prozent der Schwangerschaften treten Fehlgeburten auf.
- Beim Kind sind chromosomale Veränderungen verhältnismässig häufig (empfehlenswert sind die vorgeburtlichen Untersuchungen).
- Ebenfalls sind kindliche Fehlbildungen wie Herz- und Nierenfehler häufiger (empfehlenswert: gehäufte Ultraschalluntersuchungen).

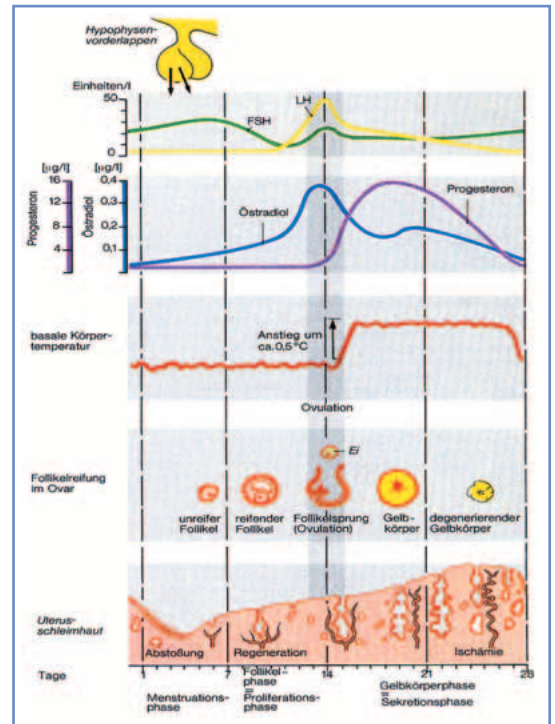


Abbildung 2: Menstruationszyklus (aus: S. Silbernagel, Thieme, 1983)

Eine Schwangerschaft bei Frauen mit UTS lässt sich durch In-vitro-Fertilisation ermöglichen – unter Hormongabe zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Folgende Varianten kommen dabei grundsätzlich in Frage:

■ Oozyten (Eizellen)-Spende

Hierbei erfolgt die Befruchtung im Labor mit Samen des Partners und Eizellen, die von fremden Frauen oder weiblichen Familienangehörigen stammen. Diese Methode ist in der Schweiz nicht zugelassen, wohl aber in den Niederlanden, Italien und einigen anderen europäischen Ländern. Ein weiteres Problem kann das Recht des Kindes auf Identifizierung der biologischen Mutter sein.

■ Einfrieren der eigenen Oozyten (Eizellen) mit Teilen der Ovarien (Kryokonservierung)

Bei erwachsenen, gesunden Frauen ist es möglich, Eizellen in fertig gereiften Follikeln (Tertiärfollikel, *Abbildung 3*) oder Teile vom Eierstock einzufrieren, aufzubewahren und bei Kinderwunsch weiterzuzüchten und zu befruchten. Bei Mädchen mit Turner-Syndrom müssten dafür allerdings die Eizellen noch vor der Pubertät herausgenommen werden, weil nach dem zehnten Lebensjahr meist keine Eizellen mehr vorhanden sind. Vor der Pubertät ist aber nur das Einfrieren

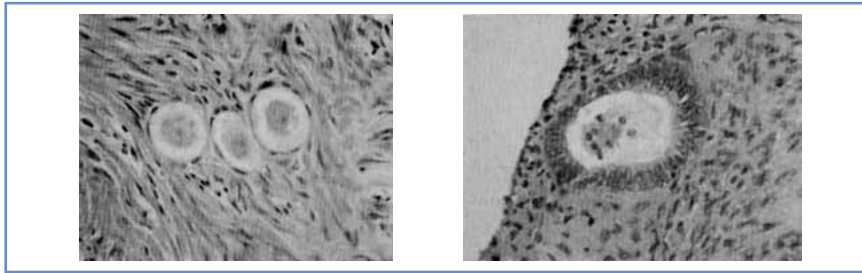


Abbildung 3: Ovar-Teil mit Primärfollikel (links), Sekundärfollikel (rechts). (Hreinsson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 3618)

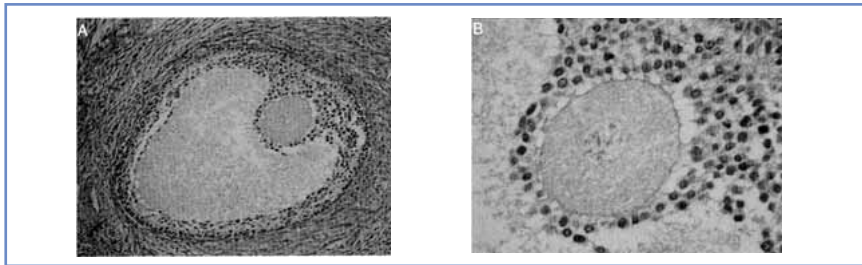


Abbildung 4: Tertiärfollikel und darin (rechts vergrössert) die Eizelle bei UTS, im Reagenzglas gezüchtet (Hreinsson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 3618).

von Eierstock-Gewebe möglich. Die darin enthaltenen Eizellen befinden sich in unreifen Follikeln (Primär- und Sekundärfollikel bei UTS, *Abbildung 3*). Die Zucht der Eizelle im Reagenzglas (*Abbildung 4*) aus einem unreifen Follikel und ihre Befruchtung hat aber weltweit bisher nur einmal bei einem gesunden Mädchen mit UTS funktioniert.

Hierzu folgende Studienreferenz: In einer schwedischen Arbeitsgruppe wurden bei zehn Mädchen mit UTS im Alter von 13 bis 15 Jahren Teile von Eierstöcken mit unreifen Follikeln entnommen, um sie für eine vielleicht später mögliche Befruchtung aufzubewahren, wenn die Fortschritte der Medizin dies zulassen (Hreinsson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 8/2002). Voraussetzung für den Gewinn von Follikeln waren genügend Eizellen in den Eierstöcken. Dabei zeigte sich:

- Die Zahl der Eizellen hängt eher nicht vom Karyotyp ab.
- Sie ist um so höher, je niedriger der FSH-Spiegel liegt.
- Mädchen mit vielen Eizellen zeigten auch ohne Hormongabe eine altersentsprechende Brustentwicklung.
- Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Eizelldichte lässt sich nicht darstellen.

Zum aktuell üblichen Vorgehen bei der Kryokonservierung und In-vitro-Fertilisation gehören der Ultraschall zur Erkennung der Follikelzysten, die Laparosko-

pie mit Teilresektion beider Ovarien oder Entnahme eines Ovars, die Histologie zur Bestimmung der Zahl der Primordial-, Primär- und Sekundärfollikel, die Kryokonservierung unter unvermeidbarem Verlust von 70 bis 80 Prozent der Eizellen beim Auftauen, und die Reifung in vitro, also in Zellkultur, wo die Zucht bis zum Sekundärfollikel möglich ist.

Die Rate des Anwachsens des befruchteten Eis beziehungsweise Embryos – die Implantationsrate – liegt normalerweise bei lediglich 17 Prozent.

Für die In-vitro-Fertilisation nach Kryokonservierung bei UTS gilt: Die Komplikationsrate der Schwangerschaften ist

hoch und macht eine besondere Betreuung erforderlich. Die kindliche Fehlbildungsrate ist ebenfalls hoch, weswegen eine vorgeburtliche Diagnostik erfolgen soll. Die Eizell- oder Eierstock-Teilentnahme bei jungen Patientinnen sollte vor dem FSH-Anstieg erfolgen, also im Alter von neun bis zwölf Jahren. Bei diesen Mädchen ist eine volle Aufklärung und Einwilligung erforderlich. Dies kann aber die psychische Belastung, die sich häufig durch den Kleinwuchs und die unvollständige Pubertätsentwicklung stellt, noch weiter verstärken. Aus diesen Gründen kann zurzeit den Patientinnen dieses Verfahren nicht routinemässig angeboten werden.

In Zukunft sind jedoch Verbesserungen der gynäkologischen Betreuung, der reproduktionsmedizinischen Techniken und damit mehr Schwangerschaften bei Frauen mit UTS zu erwarten. ■

PD Dr. med. Dagmar l'Allemand
Ostschweizer Kinderspital
St. Gallen
E-Mail: dagmar.lallemand@gd-kispi.sg.ch

Der Bericht entstand anlässlich eines Vortrages bei der Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)-Tagung am 28. September 2003 in Freienbach/SZ.

Literatur bei der Verfasserin

ANKÜNDIGUNG / ANNONCEMENT:

Fortbildung – Formation continue
Praktische Aspekte der Kinder- und Jugendgynäkologie –
Aspects pratiques en gynécologie de l'enfant et de l'adolescente

8. Symposium der/de la GYNEA

in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für die Gesundheit Adoleszenter (SGGA)
en collaboration avec la Société Suisse de la Santé des Adolescents (SSSA)

- Datum/Date: Samstag/Samedi, 17–9–2005
- Ort/Lieu: Bern/Berne, Inselspital, Auditorium Rossi
- Zeit/Heure: zirka/environ 9h bis/jusqu'à 17h30
- Programm folgt/Programme suivra

Infos und Anmeldung/Informations et inscriptions

Mme Suzanne Jobin, Administratrice, Ch. Bellevue 23, 1005 Lausanne
Tél. 079-790 77 50, Fax 021-314 32 47, E-Mail: gynea@freesurf.ch