

Aandachtspunten voor de praktijk

# Zwangerschap bij vrouwen met gonadale dysgenese

**drs. S.C. van Gameren** destijds co-assistent gynaecologie/obstetrie Máxima Medisch Centrum Veldhoven, nu arts-assistent Kindergeneeskunde Catharina Ziekenhuis Eindhoven

**dr. C.A.M. Koks** gynaecoloog Máxima Medisch Centrum Veldhoven

**drs. L. Duin** AIOS gynaecologie Máxima Medisch Centrum Veldhoven

**Wij rapporteren een casus van een 43-jarige patiënte met 46,XX gonadale dysgenese, die door middel van eiceldonatie gravida werd. Er werd een literatuursearch verricht in Pubmed en de Cochrane Library met trefwoorden gericht op zwangerschap en gonadale dysgenese, het syndroom van Turner en het syndroom van Swyer. Aan de hand daarvan willen wij de vraag beantwoorden of een vaginale partus bij een patiënte met 46,XX gonadale dysgenese al dan niet gecontraïndiceerd is.**

Zwangerschap bij patiënten met een gonadale dysgenese, zoals het syndroom van Swyer (46,XY), het syndroom van Turner (45,XO) en 46,XX gonadale dysgenese is zeldzaam. In de literatuur zijn slechts 15 casus beschreven.<sup>1</sup> Echter door middel van eiceldonatie kunnen deze vrouwen tegenwoordig wel zwanger raken.

Patiënten met gonadale dysgenese hebben gonaden die veranderd zijn in bindweefselstrengen en geen geslachtscellen bevatten (de zogenoemde 'streak gonads'). Gonadale dysgenese kan voorkomen bij vrouwen met afwijkende geslachtschromosomen waarvan het syndroom van Turner (45,X of 45,XO) het meest voorkomt (50%). Daarnaast kan gonadale dysgenese voorkomen bij een normaal 46,XX karyotype of een 46,XY karyotype (samen verantwoordelijk voor 25% van de gevallen), waarvan de laatste ook wel bekend is als het syndroom van Swyer. De overige vormen van gonadale dysgenese worden gevormd door mozaïcismen.<sup>2</sup>

## Casus

Patiënte H, een 43-jarige gravida 3, para 0, meldde zich op de polikliniek Verloskunde in verband met controle van haar derde graviditeit. Haar obstetrische voorgeschiedenis vermeldde in 2009 en 2010 een spontane abortus bij een amenorroeduur van 5-6 weken. Deze zwangerschappen kwamen ook tot stand door middel van eiceldonatie. Haar huidige graviditeit

kwam tot stand door middel van eiceldonatie in een fertiliteitskliniek elders. Bij navraag bleek op 18-jarige leeftijd de diagnose gonadale dysgenese te zijn gesteld op basis van uitgebreid onderzoek naar haar primaire amenorroe. Patiënte gebruikte jarenlang Ovidol (ethinylestradiol-desogestrel) als substitutie. Destijds was zij summier ingelicht over de diagnose gonadale dysgenese. Onduidelijk was of er sprake was van het syndroom van Swyer dan wel van een 46,XX gonadale dysgenese. Na achterhalen van de medische gegevens blijkt er sprake te zijn van een 46,XX gonadale dysgenese. Tevens is patiënte reeds elders gecounseld om een primaire sectio caesarea te ondergaan vanwege het mogelijk ontstaan van een androgyn bekken na jarenlange endogene oestrogeendepletie.

Bij lichamelijk onderzoek, verricht in het begin van de graviditeit, werd een patiënte met een kleine gestalte gezien, lengte 151 cm, gewicht 49 kg. Als gevolg van de 46,XX gonadale dysgenese werd bij eerder onderzoek minimaal ontwikkelde secundaire geslachtskenmerken vastgesteld (thelarche en pubarche tot Tanner stadium II-III). Zowel de clitoris als de labia zijn onderontwikkeld. Het hymen, de vagina en de portio zijn normaal ontwikkeld. Er is geen aanvullend onderzoek gedaan om het bestaan van een androgyn bekken aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bloedonderzoek op 22-jarige leeftijd liet een LH van 43 U/L (referentiewaarde 1,5-8,0 U/L<sup>3</sup>) en FSH van 62 U/L (referentiewaarde 1,0-8,0 U/L<sup>3</sup>) zien. Een diagnostische laparoscopie toonde kleine, streak ovaria. Karyotypering liet een normaal 46,XX karyogram zien. Een X-sella toonde geen bijzonderheden. In 1993 werd door de plastisch chirurg een mammaaugmentatie verricht. Een dexametering in 2009 (41-jarige leeftijd) bevestigde de diagnose osteoporose (femurhals T-score -2,8, L1 T-score -2,9), passend bij oestrogeendeficiëntie.

De zwangerschap verliep verder ongecompliceerd, foetale groei was conform amenorroeduur en her-

haalde controle van de cervixlengte liet geen afwijking zien.

Gezien de eerdere counseling en het feit dat dit haar enige en laatste graviditeit zou zijn, was patiënte niet gemotiveerd voor een vaginale partus à terme. Wel werd afgesproken om bij een eventuele premature partus deze vaginaal te accepteren.

Bij een amenorroeëduur van 37+2 weken presenteerde patiënte zich met een milde pre-eclampsie. De bloeddruk bedroeg 145/85 mmHg, laboratoriumonderzoek toonde het volgende: ASAT 20, ALAT 9, EKR 64. Gezien de diagnose pre-eclampsie werd besloten de sectio caesarea te vervroegen. De ingreep verliep ongecompliceerd, geboren werd een dochter met een geboortegewicht van 3750 gram, Apgar score 9/10, pH 7,31/7,38 BE -3.

### Gonadale dysgenese

In 1955 werd het syndroom van Swyer voor het eerst beschreven. Deze vorm van gonadale dysgenese wordt gekenmerkt door hypoplastische en niet-functionerende gonaden bij een persoon met een vrouwelijk fenotype en een mannelijk karyotype (46,XY). Er bestaat een defect in de TDF (testes determining factor), waardoor de gonaden zich niet ontwikkelen tot testes. In aanleg worden de gonaden ovaria, maar door het ontbreken van een tweede X-chromosoom ontstaan streak gonads.<sup>2</sup> Het syndroom van Swyer is zeldzaam. De incidentie wordt geschat op 5 per 100.000 pasgeborenen. De meeste patiënten worden in de puberteit gediagnosticeerd, wanneer zij zich presenteren met primaire amenorroe.<sup>4</sup>

Het syndroom van Turner werd voor het eerst beschreven in 1930. Met een incidentie van één op de 2500 vrouwen is het de meest voorkomende oorzaak van hypergonadotroop hypogonadisme bij primaire amenorroe.<sup>5,6,7</sup> Genotypisch wordt het gekenmerkt door complete of partiële afwezigheid van één van de twee X-chromosomen (karyotype 45,XO). De typische klinische kenmerken van vrouwen met het syndroom van Turner zijn een kleine gestalte, het uitblijven van secundaire geslachtskenmerken, een 'webbed neck' en prematuur ovarieel falen. In een foetus met het syndroom van Turner lijken de ovaria zich normaal te ontwikkelen. Versnelde follikel-atresie en een verminderde vorming en groei van follikels zorgt echter voor een bijna complete follikeldepletie ten tijde van de geboorte of in de vroege jeugd. In 5-20% van de gevallen blijven genoeg follikels over voor een spontane menarche, waarna echter vroeg de menopauze optreedt.<sup>8</sup>

Over pure gonadale dysgenese, zoals beschreven in de casus, is zeer weinig bekend. Bij vrouwen met een normaal 46,XX karyotype en gonadale dysgenese ontwikkelen ovaria, uterus en externe genitalia zich over het algemeen normaal. Echter de gonaden vertonen

een zeer sterke toename van verlies van geslachtscellen, waardoor er een zeer premature ovariële degeneratie optreedt. Waarschijnlijk is een mutatie in een autosomaal gen de etiologische factor.<sup>1</sup>

### Geslachtsontwikkeling

Vrouwen met gonadale dysgenese hebben vrouwelijke externe genitalia, een kleine uterus en tubae en zogeheten 'streak gonads': onderontwikkelde ovaria. Bij de meeste vrouwen komen de secundaire geslachtskenmerken niet tot ontwikkeling door het gebrek aan oestrogeen- en androgeenproductie door de ovaria. Dit tekort aan hormonen leidt tot verschillende problemen. Met name de oestrogeendeficiëntie is verantwoordelijk voor een verminderde borstontwikkeling, onderontwikkeling van het bekken en de heupen en de afwezigheid van de menstruatie. Ook hebben deze vrouwen meer kans op osteoporose en cardiovasculaire aandoeningen. Daarnaast hebben vrouwen met een 46,XY gonadale dysgenese een kans van 25-70% op het ontwikkelen van gonadale tumoren. Het wordt dan ook geadviseerd om bij een 46,XY-karyotype de dysgenetische ovaria zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose te laten verwijderen.<sup>4</sup>

### Zwangerschap en partus

Vrouwen met gonadale dysgenese worden als onvruchtbaar beschouwd. Door middel van eiceldonatie kunnen deze vrouwen echter wel zwanger raken. In het geval van het syndroom van Swyer lijkt het XY-genotype geen invloed te hebben op de ontvankelijkheid van de uterus en het endometrium voor de innesteling van een embryo.<sup>4</sup> Opvallend is dat in de literatuur slechts enkele casus zijn beschreven van vrouwen met deze vorm van gonadale dysgenese en een zwangerschap. In vrijwel alle casus wordt de zwangerschap beëindigd door middel van een sectio caesarea.<sup>9-13</sup> In de literatuur is slechts één vaginale partus beschreven.<sup>14</sup> Zowel de mogelijke aanwezigheid van een androgyn bekken als ook de hypothese dat de uterus een uitblijvende reactie vertoont op prostaglandine en oxytocine, draagt mogelijk bij aan het hoge percentage sectio caesarea. De veronderstelling is dat de hormoonreceptoren op de hypoplastische uterus mogelijk deficiënt zijn. Tevens zou het kunnen zijn dat de cervix onvoldoende kan dilateren om een vaginale partus te bewerkstelligen.<sup>4</sup> De kans op complicaties tijdens de zwangerschap of partus lijkt bij vrouwen met het syndroom van Swyer niet verhoogd.

Cijfers over spontane zwangerschap bij vrouwen met het syndroom van Turner variëren van 2-10%.<sup>8,15,16</sup> Het overgrote deel van de vrouwen is dus aangewezen op IVF. In tegenstelling tot patiënten met het syndroom van Swyer is de kans op complicaties tijdens de zwangerschap of partus bij deze patiënten wel degelijk groot. Hoewel de cijfers uiteenlopen, heeft 5-50% van de vrouwen met het syndroom van Turner een cardio-

vasculaire malformatie, zoals een coarctatio aortae of een bicuspide aortaklep.<sup>16</sup> Als gevolg daarvan hebben deze vrouwen een verhoogde kans op hypertensieve aandoeningen en een aortadissectie of -ruptuur. Deze conditie predisponeert tot het ontwikkelen van zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie of pre-eclampsie gedurende de zwangerschap. Het aantal vrouwen met zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie ligt bij deze groep dan ook fors hoger dan in de algemene populatie: 20-50% in vergelijking tot 6-12%.<sup>15,17</sup> In 2% van de gevallen is er zelfs sprake van zeer ernstige complicaties of overlijden ten gevolge van cardiovasculaire problematiek in de zwangerschap of rond de partus.<sup>8</sup> Om deze reden wordt een zwangerschap dan ook sterk afgeraden bij vrouwen met het syndroom van Turner en bekende aorta-afwijkingen, eerdere aortachirurgie of pre-existente hypertensie ondanks medicatie.<sup>16,17</sup> Naast een verhoogd risico op maternale problematiek zijn er ook risico's voor de foetus. Uit onderzoek is gebleken dat het aantal spontane abortus in deze patiëntgroep op gemiddeld 23% ligt, een stuk hoger dan in de algemene populatie (13,5%).<sup>17,18</sup> Een mogelijke verklaring is de grotere kans op chromosomale abnormaliteiten van de foetus, waar vaker een trisomie 21 (4 vs. 0,4%) en eveneens het syndroom van Turner (15 vs. 0,5%) wordt gevonden. Een andere hypothese berust op de hogere incidentie van auto-immuunaandoeningen bij vrouwen met het syndroom van Turner, met als gevolg een grotere kans op een spontane abortus. Ten slotte is het mogelijk dat, net als bij vrouwen met het syndroom van Swyer, de endometriale receptiviteit verminderd is.<sup>15</sup> Ook preterme partussen komen vaker voor: 22% vs. 6-10%.<sup>19</sup> Dit leidt tevens tot een algemeen lager geboortegewicht bij kinderen van deze groep vrouwen. Statistisch blijft echter ook na correctie voor het aantal preterme partussen het geboortegewicht significant lager.<sup>17</sup> Als gevolg van de vaak geringe lichaamslengte bij vrouwen met het syndroom van Turner is het bekken vaak disproportioneel en vindt geboorte van het kind frequent plaats door middel van een sectio caesarea.<sup>8,15</sup>

Over zwangerschap en partus in de groep vrouwen met een 46,XX gonadale dysgenese is zeer weinig tot niets te vinden in de literatuur. Gepresenteerde casus zijn dan ook zeer zeldzaam. Op basis van de literatuur over de andere vormen van gonadale dysgenese, het syndroom van Swyer en het syndroom van Turner, is er een aantal aandachtspunten voor de praktijk. Over de modus partus is, aan de hand van de huidige literatuur, geen goed onderbouwd advies te geven. Het percentage sectio caesarea is hoger in deze groep, enerzijds waarschijnlijk door het falen van inductie, anderzijds speelt de wens van patiënte hierbij een rol.<sup>8-13,15</sup> Concluderend lijkt er bij 46,XX gonadale dysgenese geen absolute contra-indicatie te bestaan voor een vaginale baring.

## Literatuur

- 1 Creatas, G., E. Deligeoroglou, P. Tsimaris et al. *Successful pregnancy in a Swyer syndrome patient with preexisting hypertension*. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):e83-5.
- 2 Pertusa, S. en A. Palacios. *46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea*. BMJ Case Rep. 2009;2009. pii: bcr07.2008.0485.
- 3 College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2013. 1e druk, 2013
- 4 Jorgensen, P.B., K.R. Kjartansdóttir, J. Fedder. *Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline*. Fertil Steril. 2010 Jun;94(1):105-13.
- 5 Fritz, M.A. en L. Speroff. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia 2005, 423-424.
- 6 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Amenorrhoe. 2007
- 7 Meczekalski, B., A. Podfigurna-Stopa. *Genetics of premature ovarian failure*. Minerva Endocrinol. 2010 Dec;35(4):195-209.
- 8 Hadnott, T.N., H.N. Gould, A.M. Gharib et al. *Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience*. Fertil Steril. 2011 Jun;95(7):2251-6.
- 9 Tulic, I., L. Tulic en J. Micic. *Pregnancy in patient with Swyer syndrome*. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1789.e1-2.
- 10 Kan, A.K., H.I. Abdalla en T. Oskarsson. *Two successful pregnancies in a 46,XY patient*. Hum Reprod. 1997 Jul;12(7):1434-5.
- 11 Chen, M.J., J.H. Yang, T.L. Mao et al. *Successful pregnancy in a gonadectomized woman with 46,XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma*. Fertil Steril. 2005 Jul;84(1):217
- 12 Plante, B.J. en M.A. Fritz. *A case report of successful pregnancy in a patient with pure 46,XY gonadal dysgenesis*. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):2015.e1-2.
- 13 Gao, S.S., Y. Sheng, Y. Li et al. *Twin delivery of a 46,XY gonadal dysgenetic woman following vitrified oocytes donation*. Chin Med J (Engl). 2011 Apr;124(7):1109-10.
- 14 Siddique, H., P. Daggett en K. Artley. *Successful term vaginal delivery in a 46,XY woman*. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Jun;101(3):298-9.
- 15 Bouchlariotou, S., P. Tsikouras, M. Dimitraki. et al. *Turner's syndrome and pregnancy: has the 45,X/47,XXX mosaicism a different prognosis? Own clinical experience and literature review*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 May;24(5):668-72.
- 16 Cabanes, L., C. Chalas, S. Christin-Maitre et al. *Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod

Biol. 2010 Sep;152(1):18-24.  
17 Alvaro Mercadal, B., R. Imbert, I. Demeestere et al. *Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy*. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2061-8.

18 Nybo-Andersen, A.M., J. Wohlfahrt, J. Olsen et al. *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study*. BMJ 2000; 320: 1708-12.  
19 Lumley, J. *Defining the problem: the epidemiology of preterm birth*. BJOG. 2003 Apr;110 Sup. 20:3-7.

#### Samenvatting

Zwangerschap bij patiënten met gonadale dysgenese, zoals het syndroom van Swyer (46,XY), Turner syndroom (45,XO) en 46,XX gonadale dysgenese is zeldzaam. Dit artikel gaat over een succesvolle zwangerschap en bevalling van een 43-jarige vrouw met 46,XX gonadale dysgenese die in vitro fertilisatie en embryotransfer onderging na eiceldonatie.

#### Trefwoorden

Gonadale dysgenese, syndroom van Swyer, syndroom van Turner, zwangerschap.

#### Summary

Pregnancy in patients with a gonadal dysgenesis, also known as Swyer syndrome (46,XY), Turner Syndrome (45,XO) and gonadal dysgenesis (46,XX), is rare. This article is about a successful pregnancy

and delivery of a 43-year old woman with 46,XX gonadal dysgenesis who underwent in vitro fertilization and embryo transfer after participating in a donor oocyte program.

#### Keywords

Gonadal dysgenesis, Swyer syndrome, Turner syndrome, pregnancy.

#### Contact

**drs. S.C. van Gameren**

Clermontlunet 29a, 6221 JC, Maastricht

t +31 6 81031981

e sannevangameren@gmail.com

#### Belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen.

advertentie

**TOSHIBA**  
Leading Innovation >>>

*Xario 200*



**IT'S  
HERE**

---

**THE NEW  
XARIO 200**

Smaller. Smarter. Simpler.



Find out more at  
[toshiba-medical.eu/xario200](http://toshiba-medical.eu/xario200)



> **ULTRASOUND CT MRI X-RAY SERVICES**  
[www.toshiba-medical.eu](http://www.toshiba-medical.eu)