

Update onderzoek naar het invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met het syndroom van Turner

Datum: 5-1-2021

Geachte heer/mevrouw,

U heeft in de periode 2018-2020 informatie ontvangen over het invriezen van eierstokweefsel bij het syndroom van Turner (TurnerFertility onderzoek). Via deze brief willen wij u graag op de hoogte brengen van de nieuwste bevindingen.

Coronavirus en TurnerFertility onderzoek

De voorzorgsmaatregelen die het Radboudumc heeft genomen om de verspreiding van het coronavirus (COVID-19) tegen te gaan, hebben consequenties voor de TurnerFertility studie. Op dit moment zijn de operaties uitgesteld vanwege de situatie omtrent het coronavirus. De meisjes die nog op de wachtlijst staan voor de operatie, worden pas opgeroepen voor een gesprek bij de operateur en anesthesist, zodra (een deel van) de uitgestelde operaties zijn uitgevoerd. Door de extra wachttijd kan het zijn dat uw dochter opnieuw nagekeken moet worden door de cardioloog of de anesthesist. Wij weten op dit moment niet hoe lang deze situatie zal duren.

Aanmeldingen onderzoek

In de afgelopen 2 jaar zijn er veel ouders en/of meisjes naar de informatieavond geweest en op onze polikliniek gezien voor een individueel counselingsgesprek. Eind januari 2020 hebben we de beoogde 100 inschrijvingen bereikt. Het is daarom niet meer mogelijk om uw dochter op te geven voor de studie.

Kans op het vinden van eicellen

In totaal zijn er tot nu toe 76 meisjes geopereerd. Bij 31,6% van de meisjes zijn eicellen gevonden. Uiteraard zijn we op zoek voorspellende factoren voor de aanwezigheid van eicellen. Er zijn aanwijzingen dat sommige hormoonwaarden en het chromosoompatroon een rol spelen. Zo is de kans op het vinden van eicellen bij meisjes met een 46,XX cellijn in bloed of wangslimvlies ruim twee keer zo hoog (62,9%) dan bij meisjes zonder 46,XX cellijn. Wij hebben echter ook bij één meisje met alleen 45,X in bloed en wangslimvlies toch eicellen gevonden. Zij was het enige meisje in deze groep met een meetbaar AMH (Anti-Mulleriaans Hormoon). AMH is een hormoon dat door de eicellen gemaakt wordt. Bij de meisjes met alleen 45,X cellen in bloed en wangslimvlies en een onmeetbaar AMH hebben wij vooralsnog géén eicellen gevonden. Op dit moment gaat dit om 26 meisjes. Het is nu nog te vroeg om voor de hele groep een verschil te maken tussen toeval of een daadwerkelijk verband. We zien echter wel dat de kans op het vinden van eicellen bij meisjes ≥ 12 jaar met én een 45,X chromosoompatroon én geen meetbaar AMH én geen tekenen van spontane puberteit, zo goed als nihil is.

Kwaliteit van de eicellen

Uiteindelijk willen we weten of meisjes met het syndroom van Turner zwanger kunnen worden van de aanwezige eicellen in het ingevroren eierstokweefsel. Om meer informatie te krijgen over de kwaliteit van de eicellen, hebben we eerst bij een paar meisjes gekeken naar het chromosoompatroon van de eicellen. Dit is een nieuwe techniek die nog niet eerder is toegepast. Wij hebben dit onderzoek nu bij een paar meisjes met eicellen in hun eierstok gedaan. Dit onderzoek is ook uitgevoerd bij het meisje met alleen 45,X in het bloed en wangslimvlies, waarbij er eicellen zijn gevonden. Uit dit onderzoek bleek dat de meeste eicellen een normaal chromosoompatroon hadden, maar dat een groot deel van de omliggende helpercellen een 45,X chromosoompatroon had. We weten nog niet wat voor invloed dit heeft op de rijping van de eicellen.

Om dit goed te kunnen onderzoeken moet er een onderzoek worden uitgevoerd, waarbij er tijdelijk een stukje van het eierstokweefsel onder de huid van een muis wordt geplaatst. Gedurende een paar

maanden zal het eierstokweefsel de nodige hormonen krijgen om eicellen te laten groeien. Hierna wordt het stukje weefsel weer uit de muis gehaald om te zien of de eitjes daadwerkelijk ook gegroeid en ontwikkeld zijn. We hebben 12 meisjes met eicellen en hun ouders opnieuw benaderd om te vragen of het stukje eierstokweefsel wat voor onderzoek apart is gehouden voor deze studie gebruikt mag worden. Eind juli 2020 zijn we samen met een ervaren onderzoeksteam in Brussel begonnen met dit onderzoek.

Bron:

1. Peek R, Schleedoorn MJ, Smeets D, van de Zande G, Groenman F, Braat, DDM, van der Velden AAEM, and Fleischer K. *Ovarian follicles of young patients with Turner syndrome contain normal oocytes but monosomic 45,X granulosa cells. Hum Reprod. 2019.*
2. Nadesapillai S, van der Velden J, Smeets D, van de Zande G, Braat D, Fleischer K, Peek R. *Why are some patients with 45,X Turner syndrome fertile? A young girl with classical 45,X Turner syndrome and a cryptic mosaicism in the ovary. Fertil Steril. 2020 Dec. In press.*

Buitenland

In het buitenland wordt het invriezen van eierstokweefsel soms ook al aangeboden aan meisjes met het syndroom van Turner. Helaas wordt er niet goed bijgehouden of je hiermee ook de vruchtbaarheid van meisjes met syndroom van Turner kunt sparen. Wij hebben in kaart gebracht in welke landen deze methode al is toegepast. Vervolgens hebben wij 55 internationale experts, waaronder 20 patiëntvertegenwoordigers, gevraagd om over een aantal vragen en dilemma's rondom het invriezen van eierstokweefsel een standpunt in te nemen. Hieruit kwam naar voren dat het invriezen van eierstokweefsel alleen in onderzoeksverband mag worden aangeboden. Het is hierbij belangrijk dat alle ziekenhuizen hetzelfde doen en de uitkomsten van hun onderzoeken goed bijhouden. Om die reden hebben we de wijze waarop het onderzoek is georganiseerd en wordt uitgevoerd gedeeld met andere ziekenhuizen in binnen- en buitenland.

Bronnen:

1. Schleedoorn MJ, van Alfen-van der Velden AAEM, Braat DDM, Peek R, Fleischer K. *To freeze or not to freeze? An update on fertility preservation in females with Turner syndrome. Pediatr Endocrinol Rev. 2019*
2. Schleedoorn MJ, Mulder BH, Braat DDM, Beerendonk CCM, Peek R, Nelen WLDM, Leeuwen E van, Van der Velden AAEM, Fleischer K, on behalf of the TurnerFertility expert panel. *International consensus: Ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients. Outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries. Hum Reprod. 2019.*
3. Schleedoorn MJ, van der Velden AAEM, Braat DDM, Beerendonk CCM, Golde R.J.T. van, Peek R, Fleischer K. *The TurnerFertility trial: protocol for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner Syndrome. BMJ OA. 2019.*

Verbeteren keuzeprocess

Het is voor veel meisjes en ouders moeilijk om een keuze te maken over het wel of niet invriezen van een eierstok. We willen graag weten hoe we meisjes en ouders nog beter kunnen begeleiden en adviseren in dit keuzeprocess. Wij onderzoeken dit door middel van individuele – en groepsinterviews.

Via deze nieuwsbrief blijven we u op de hoogte houden van de ontwikkelingen binnen het TurnerFertility onderzoek. Als u vragen of opmerkingen heeft kunt u natuurlijk altijd contact opnemen via turnerfertility@radboudumc.nl of via de hoofdbehandelaar van uw kind.

Wij hopen dat de situatie omtrent de coronacrisis snel zal normaliseren, zodat wij de studie weer kunnen voortzetten. Tegen die tijd zal er opnieuw een uitnodiging worden rondgestuurd voor een terugkoppelingsavond om de huidige resultaten van de TurnerFertility te presenteren.

Namens het TurnerFertility team wensen wij jullie een goede gezondheid toe,

Dr. Kathrin Fleischer, gynaecoloog, onderzoeker Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Dr. Janielle van der Velden, kinderarts-endocrinoloog, Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis

Dr. Ron Peek, senior-onderzoeker, Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Prof. dr. Didi Braat, gynaecoloog, hoofd afdeling Verloskunde en Gynaecologie Radboudumc

Drs. Myra Schleedoorn, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Drs. Saphami Nadesapillai, fertiliteitsarts, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Drs. Sanne van der Coelen, fertiliteitsarts, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

