

**Dottorato di ricerca in fisiopatologia dello sviluppo sessuale
XIX ciclo**

**“VALUTAZIONE CLINICA, LABORATORISTICA
E STRUMENTALE DELLA PUBERTÀ IN 171
PAZIENTI CON SINDROME DI TURNER”**

MED/38

**Coordinatore Chiar.mo Prof.
Gian Paolo Salvioli**

**Presentata dal Dott.
Simona Strocchi**

**Relatore Chiar.mo Prof.
Alessandro Cicognani**

INDICE

• INTRODUZIONE	Pag.	2
• SCOPO DELLA RICERCA	Pag.	31
• SOGGETTI E METODI	Pag.	35
• RISULTATI	Pag.	39
• DISCUSSIONE	Pag.	47
• CONCLUSIONI	Pag.	51
• BIBLIOGRAFIA	Pag.	55
• TABELLE E GRAFICI	Pag.	72

INTRODUZIONE

GENERALITA' SULLA SINDROME DI TURNER

DEFINIZIONE

La sindrome di TURNER rappresenta una delle più frequenti anomalie cromosomiche, la cui eziologia si può ascrivere ad una monosomia parziale o totale del cromosoma X, completo o in mosaico. Caratteristiche di questa sindrome sono la bassa statura, la disgenesia gonadica, le stigmati malformative fenotipiche, le malformazioni cardiache e renali, l'osteopenia.

La frequenza della sindrome varia da 1:1500 a 1:2500 nate vive, ma è bene ricordare che il 99,9% dei concepimenti affetti da sindrome di Turner non sopravvivono oltre la 28° settimana.

STORIA

Fu Morgagni, nel 1768, il primo a descrivere alcune delle caratteristiche cliniche della sindrome. Egli descrisse un caso di una donna che presentava bassa statura, amenorrea primaria, pterigio del collo, cubito valgo, nevi cutanei e all'esame anatomico patologico agenesia ovarica e malformazione renale. In seguito altri Autori pubblicarono casi analoghi, tra i quali il pediatra tedesco Ullrich, che nel 1930 descrisse una bambina di 8 anni con un analogo quadro malformativo.

Nel 1938 H.Turner descrisse, in 7 pazienti adulte, un quadro caratterizzato da bassa statura, accompagnata da alcuni caratteri fenotipici già descritti da Ullrich, a cui si associava infantilismo sessuale, da lui attribuito ad una insufficienza ipofisaria. Questo elemento non era invece presente nella paziente di Ullrich, in quanto era in età prepuberale.

Gli studi successivi mirarono soprattutto a chiarire l'aspetto endocrinologico della sindrome. Nel 1942 Albright et al. e Warney et al. misero in evidenza un'alta escrezione urinaria di gonadotropine ed un basso livello di estrogeni circolanti. Nel 1944 Wilkins e Fleischmann osservarono che le pazienti affette da sindrome di Turner classica presentavano in sostituzione delle ovaie, delle formazioni allungate, fibrotiche, bilaterali, parallele al decorso delle salpingi, del tutto prive di cellule germinali. Queste benderelle fibrotiche furono chiamate "STREAK", termine adottato dalla letteratura internazionale, e tali osservazioni permisero di inquadrare la sindrome come una "disgenesia gonadica".

Nel 1954, Decourt e Polani et al. scoprirono che il test cromatinico di BARR risultava positivo secondo la definizione "maschile" di allora e ciò portò erroneamente alla conclusione che le pazienti, sebbene fossero fenotipicamente femmine, avevano un corredo genetico maschile, tanto che la sindrome di Turner fu inquadrata nel gruppo delle intersessualità.

Nel 1959 Ford et al. chiari definitivamente l'origine genetica della sindrome, tramite la scoperta della sua vera causa, che consisteva nell'assenza di uno dei due cromosomi sessuali X.

In seguito furono rilevate numerose altre anomalie cromosomiche specifiche legate a questa sindrome, fra le quali diversi tipi di mosaicismo, la delezione delle braccia della X, l'isocromosoma X e il cromosoma X ad anello.

Oggi la determinazione del cariotipo ha raggiunto, con l'introduzione delle metodiche di bandeggiamento, un grado di accuratezza e precisione elevato.

Inoltre, essendo l'analisi del DNA una tecnica relativamente più rapida e sensibile rispetto all'analisi citogenetica, soprattutto per quanto riguarda i casi di mosaicismo, essa è stata proposta in alternativa a quest'ultima per lo screening della sindrome di Turner.

ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

La monosomia completa del cromosoma X è l'anomalia più frequente della sindrome di Turner e compare con un'incidenza compresa fra il 42% e il 75% dei casi, secondo le varie statistiche. La caratteristica di questo cariotipo è quella di avere, in tutte le cellule esaminate, o solo in una parte di esse se si tratta di un mosaicismo, 45 autosomi e uno solo dei due cromosomi sessuali X. I meccanismi che possono determinare l'assetto genetico 45,X sono multipli, fra cui probabilmente:

- non disgiunzione di un cromosoma sessuale durante la meiosi di uno dei genitori o durante la prima mitosi dell'uovo fecondato. Questo secondo meccanismo spiega la presenza dei mosaicismi. Alcune ricerche hanno messo in evidenza che nel 60% dei casi è il cromosoma paterno X che viene perso durante la meiosi. Pare che non ci sia né correlazione con l'età materna, né una predisposizione familiare.
- Traslocazione bilanciata: se un genitore ha un cromosoma X attaccato ad un altro cromosoma, il suo patrimonio genetico totale è normale, ma il numero totale dei suoi cromosomi risulta alterato. Se invece si ha una traslocazione parziale del cromosoma X, le caratteristiche della sindrome di Turner dipenderanno dal punto di attacco del cromosoma X traslocato.

E' stimato che solo il 3% degli embrioni con sindrome di Turner con cariotipo 45,X arriva a termine di gravidanza e che il 5-10% degli aborti spontanei hanno questo cariotipo.

Proprio grazie a queste osservazioni si è fatta strada l'ipotesi che la maggior parte, se non tutte le pazienti con perdita totale di un cromosoma X, sono dei mosaici e hanno alcune cellule normali in alcuni tessuti o le abbiano nella loro placenta.

Più raramente la sindrome di Turner può essere il risultato di una perdita parziale del cromosoma X, dovuta a:

- divisione trasversa, con formazione di un isocromosoma, costituito dalle due braccia lunghe o, meno frequentemente dalle due corte, del segmento cromosomico. Dato che queste sezioni del cromosoma X contengono informazioni differenti, il fenotipo delle pazienti può variare: normalmente le pazienti con cariotipo 46,Xi(Xq) presentano le caratteristiche tipiche della sindrome di Turner, mentre quelle con cariotipo 46Xi(Xp) hanno una disgenesia ovarica meno importante ed un minore interessamento staturale;
- delezione maggiore o minore del braccio lungo o corto;
- formazione di un cromosoma ad anello con perdita più o meno ingente di materiale cromosomico nel punto di fusione delle due estremità.

Il fenotipo delle pazienti affette da sindrome di Turner dipende dai geni, presenti sul cromosoma X, che sfuggono all'inattivazione. Nella porzione autosomica di questo cromosoma X, esiste una regione, chiamata PAR1, nella quale è contenuto il gene SHOX, che sembra essere di importanza fondamentale per il controllo della crescita staturale sia nelle bambine con sindrome di Turner che nei pazienti con bassa statura idiopatica.

Un altro importante rilievo è la presenza, talvolta, di materiale del cromosoma Y in una linea cellulare mosaico, perchè può portare alla insorgenza di gonadoblastoma. Il rischio per tale complicanza è, in alcuni studi, maggiore del 30% (Manuel et al, 1976 e Verp et Simpson, 1987), mentre in altri studi si aggira intorno al 7-10% (Gravholt, 2000; Mazzanti et al 2005). La gonadectomia rimane comunque la procedura di scelta per escludere con assoluta certezza la presenza di malignità (Saenger, 2001, Bondy et al 2007).

CLINICA

I numerosi studi fino ad oggi condotti su soggetti con sindrome di Turner hanno permesso di definire alcune sue caratteristiche di base; le più rilevanti sono:

- i segni fenotipici
- la bassa statura
- la disgenesia gonadica

SEGNI FENOTIPICI

La sindrome di Turner è caratterizzata da numerose ed eterogenee alterazioni del fenotipo, non sempre però presenti contemporaneamente. Il fenotipo esterno ed interno delle pazienti sarà più o meno sfumato a seconda del diverso cariotipo presente nelle stesse.

Nel 1984 è stato condotto presso la nostra Clinica (Mazzanti et al.) uno studio proprio sulla correlazione esistente fra il grado di alterazioni fenotipiche e il tipo di disordine cromosomico. Fu ritrovato che i soggetti con monosomia completa ed omogenea della X presentano, rispetto agli altri soggetti a diverso cariotipo, un'incidenza maggiore di stimate malformative soprattutto a carico del collo, che più spesso è corto e tozzo, e delle orecchie, che sono più spesso grandi e malformate. Al contrario, tali segni sono stati riscontrati in misura molto minore, nei soggetti con isocromosoma della X totale o in mosaico. In particolare, nelle pazienti con isocromosoma della X, se confrontate con quelle con monosomia completa della X, non c'è mai pterigio, le orecchie grandi sono presenti in una percentuale significativamente più bassa dei casi, ed è meno frequente sia la presenza di un collo corto e tozzo sia il basso impianto dei capelli; inoltre in un

solo soggetto era presente linfedema congenito delle mani e dei piedi. Il cariotipo 45X/46Xr(X), pur essendo anch'esso una anomalia strutturale della X, comporta sul piano fenotipico un quadro malformativo più rassomigliante a quello dei soggetti 45,X rispetto a quello degli isocromosomi stessi.

Le anomalie fenotipiche, più specificatamente, riguardano:

Occhi: spesso mostrano una leggera alterazione nella posizione e nella forma della rima palpebrale (ipertelorismo ed epicanto), con orientamento spesso antimongoloide.

I disturbi visivi più tipici sembrano essere lo strabismo e la discromatopsia.

Orecchie: sono caratterizzate da un basso impianto dei padiglioni auricolari con un bordo meno sviluppato del normale.

La ventilazione a livello dell'orecchio medio sembra essere ridotta per cause anatomiche e questo aumenta il rischio di otiti medie; infatti l'otite media bilaterale compare nel 75% delle pazienti. Difetti uditivi neurosensoriali sono comuni e aumentano con l'età.

Bocca: il palato mostra una tipica forma ad arco acuto (palato "gotico"). Può essere presente uno scarso sviluppo della mandibola (micrognatia) e spesso la bocca è a "carpa".

Cute e annessi: in epoca neonatale i segni orientativi sono rappresentati dal linfedema del dorso delle mani e dei piedi, da "cutix laxa" e pterigio. Queste alterazioni sono presenti precocemente nel feto e sarebbero in rapporto con un insufficiente sviluppo del sistema linfatico (Van Der Putte, 1977).

Anche la presenza di nevi pigmentati in numero maggiore rispetto al normale costituisce una peculiarità della sindrome; questi solitamente sono benigni ma tendono ad accrescersi durante la pubertà.

Può essere anche presente una irregolare perdita del pigmento cutaneo (vitiligo).

A volte è possibile riscontrare sia un aumentato sviluppo dei peli corporei, soprattutto a livello dell'avambraccio, sia alopecia del cuoio capelluto. Inoltre l'attaccatura posteriore dei capelli può essere bassa.

E' di solito presente iperconvessità delle unghie delle dita delle mani e dei piedi.

Collo: tipica caratteristica della sindrome è il collo che appare corto e tozzo e questo è considerato una tipica caratteristica della sindrome di Turner. Nei diversi casi di pterigio marcato, il contorno del collo può essere completamente perso quando visto di fronte (aspetto "a sfinge").

Regione toracica : il torace è, in genere, più largo del normale (torace "a scudo") e, occasionalmente può essere presente un pectus excavatum, associato o meno a teletelia, cioè ipoplasia ed eccessiva distanza tra le areole mammarie.

Apparato scheletrico: le dita possono essere corte, con falangi distali piuttosto allargate. Spesso è presente una riduzione di lunghezza del quarto osso metacarpale (segno di Archibald positivo alla radiografia).

Le stesse alterazioni possono essere riscontrate a livello dei piedi.

Uno dei classici segni descritti da Turner è il cubito valgo, cioè un aumento della deviazione dell'avambraccio sul braccio, nella direzione del radio, quando l'arto è completamente esteso.

Può anche essere presente un'agenesia del condilo mediale della tibia (segno di Kosowicz positivo alla radiografia).

La maturazione ossea è in genere ritardata rispetto all'età cronologica, almeno durante i primi tre anni di vita. Successivamente la maturazione ossea progredisce normalmente fino ai dieci anni, per poi rallentare nuovamente.

Per quanto riguarda il contenuto minerale dell'osso, numerosi studi hanno evidenziato una sua significativa riduzione rispetto all'età cronologica (Ranke et al., 1989; Rosenfeld et al., 1992; Mazzanti et al., 2000).

La ritardata maturazione dell'osso e le sue ridotte dimensioni possono, però, determinare una sottostima della componente minerale ossea nelle pazienti Turner. Infatti, quando viene confrontata la massa ossea nelle pazienti con quella di persone della stessa età ossea, invece che cronologica, le differenze risultano meno pronunciate. Non è stata trovata una correlazione tra il cariotipo e la severità dell'osteopenia.

Apparato cardiovascolare: la patologia malformativa cardiovascolare nella sindrome di Turner ha una prevalenza significativamente più elevata rispetto alla restante popolazione femminile (2%). L'unico studio non cardiologicamente preselezionato e condotto su un numero molto elevato di pazienti (circa 600) riporta una prevalenza del 23 % (Mazzanti et al., 1998).

Le malformazioni che ricorrono più frequentemente sono :

- valvola aortica bicuspidale (12,5 %)
- coartazione aortica (6,9 %)
- valvulopatia aortica (3,2%)
- ritorno venoso anomalo parziale delle vene polmonari (2,9%)

Le anomalie cardiovascolari sono la prima causa di morte nelle pazienti con sindrome di Turner.

L'ipertensione è frequente nelle pazienti con sindrome di Turner anche in assenza di malformazioni renali e cardiache, per questo dovrebbe essere misurata ad ogni controllo (Lippe 1991).

Una ricerca, condotta da Sybert nel 1998 su 156 pazienti, mostra che le anomalie cardiovascolari, strutturali o funzionali, compaiono nel 56% dei soggetti ed includono il prolasso della valvola mitrale, l'ipertensione e alcuni difetti di conduzione, oltre a quelli già citati. In particolare la coartazione dell'aorta associata alla valvola aortica bicuspidica comprende più del 50% di tutte le malformazioni.

Nella sindrome di Turner sono inoltre riportate alterazioni nel profilo lipidico e glucidico, ipertensione arteriosa ed anomalie dei fattori della coagulazione.

In particolare, alcuni studi mostrano come queste pazienti presentino un significativo incremento nei livelli sierici del colesterolo totale rispetto ai soggetti con normale cariotipo e tale incremento è maggiormente evidenziabile a partire dall'età di 11 anni (Ross, Feuillan, Long et al., 1995). È stimato che il 50% dei soggetti con sindrome di Turner sia affetto da ipercolesterolemia (Garden et al., 1999) e da ipertrigliceridemia, forse quest'ultima come diretta conseguenza di obesità e iperinsulinemia, due anomalie frequentemente associate alla sindrome (Elsheikh, Conway, Wass et al., 1999).

È anche possibile un'associazione fra ipotiroidismo, compensato o insufficientemente trattato, con elevati livelli di colesterolo LDL, apolipoproteina B e malattia aterosclerotica (Dean e Fowler, 1985; Arem e Patsch, 1990; Arem e Escalante, 1996).

L'aumento di morbilità e mortalità correlato a questo modificato assetto lipidico è indipendente dalle cardiopatie malformative così frequenti in questa patologia (Gravholt et al., 1998). Il deficit estrogenico cronico, comune nelle Turner adulte, è invece implicato.

Anche un aumento di apolipoproteina A1 (ApoA1), o per diminuita degradazione o per un aumento della sua sintesi, è stato riscontrato in alcuni soggetti e probabilmente è legato ad una minore degradazione di lipoproteine ad alta densità (HDL). Ciò è sorprendente se si pensa che HDL e ApoA1 sono correlate con un

minor rischio aterosclerotico e comunque questo dato enfatizza l'ipotesi che molti altri fattori influiscano sull'elevato rischio cardiovascolare che affligge le pazienti con sindrome di Turner.

Studi sulla lipoproteina A(Lp(a)), che risulta essere presente in maggior concentrazione nelle donne in post-menopausa e che ha un certo peso sulla cardiopatia coronarica, mostrano come anche questo fattore sia frequente in questi soggetti.

Gravholt et al., 1999, hanno rilevato l'impatto della terapia con 17- β -estradiolo e noretisterone sui lipidi e i risultati sono stati i seguenti: la terapia sostitutiva con ormoni steroidei in donne adulte con sindrome di Turner diminuisce i livelli di Lp(a) ed esercita minimi effetti negativi sugli altri markers lipidici.

Anche Elsheikh, Bird ed al., 1999, hanno effettuato simili ricerche evidenziando il ruolo della resistenza all'insulina e della compliance aortica sul rischio cardiovascolare. Partendo dal dato che sulla muscolatura liscia arteriolare e sulle cellule endoteliali sono presenti recettori per gli estrogeni, hanno dimostrato che l'ormono-terapia sostitutiva ha un effetto favorevole in queste pazienti, aumentando la compliance aortica e migliorando la funzionalità endoteliale, tramite il rilascio di ossido nitrico e l'inibizione della proliferazione della muscolatura liscia vascolare.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, numerosi lavori indicano una maggiore incidenza di ipertensione nelle pazienti Turner (Sybert, 1995), con o senza malformazioni renali o cardiache.

Secondo Landin-Wilhelmsen e Bryman la pressione sistolica e non la diastolica risulta essere più elevata, indipendentemente dal cariotipo.

L'ipertensione si manifesta nel 40% circa dei soggetti e si sviluppa durante l'infanzia, prima dell'inizio della terapia con estrogeni (Elsheikh et al., 1998).

Invece, secondo altri Autori, il 17% delle pazienti presenta valori della PA diastolica e il 21% della sistolica superiori al 95° percentile per età e sesso e il 57%

dei soggetti esaminati mostra un'alterazione nel normale ritmo circadiano, con caduta pressoria notturna inferiore al 10% (Natwhani et al., 2001).

C'è da dire, però, che la coartazione aortica (Strafford et al., 1982) e le anomalie renali (Raveno e Palubinskas, 1966; Mathies, 1971; Lippe et al., 1991) possono essere alla base di un'ipertensione secondaria.

Gli studi riguardanti gli effetti delle terapie sono numerosi e vari. Alcuni dimostrano un decremento significativo della PA diastolica nelle pazienti in terapia con estrogeni (Gravholt et al. 1998), mentre altri non trovano una relazione chiara fra PA e terapie ormonali (Elsheikh et al., 1998; Nathwani et al., 1999).

Apparato escretore: circa il 30% dei soggetti con sindrome di Turner presenta all'esame ecografico malformazioni renali (Lippe et al., 1988), con una prevalenza è maggiore rispetto alla popolazione generale (3,2%). Tale dato è stato confermato in uno studio condotto presso la nostra Clinica, nel quale si è visto anche che la malformazione con il più alto rischio relativo rispetto alla popolazione generale è l'anomalia di fusione, il rene a ferro di cavallo. Altre malformazioni meno frequenti sono il rene multicistico, la presenza di una cisti renale singola e l'agenesia renale monolaterale.

Le alterazioni della pelvi e degli ureteri, quali dilatazioni dei calici, doppio distretto ureterale completo o incompleto ed idronefrosi, sono presenti nel 13,1% delle pazienti studiate. Bisogna sottolineare che dallo stesso studio è emerso che le pazienti con cariotipo 45,X hanno una più alta prevalenza di malformazioni renali, soprattutto rene a ferro di cavallo, rispetto alle pazienti con mosaicismo. (Mazzanti et al., 1999).

Sviluppo mentale e psichico: le bambine con sindrome di Turner hanno un profilo neurocognitivo caratteristico. Le abilità verbali sono, in genere, normali, ma possono essere presenti specifici deficit nelle abilità visuo-spaziali e visuo-

percettive, nella funzionalità motoria (sono infatti incapaci di camminare prima dei quindici mesi di età), nella memoria non verbale e nella capacità di attenzione (Ross et al., 2002). Queste caratteristiche sollevano dei dubbi circa il ritardo dello sviluppo, tuttavia l'intelligenza è normale.

Anche durante l'età adulta, così come nell'infanzia e nell'adolescenza, il quoziente intellettivo è normale, ma sono presenti difficoltà nell'integrazione sensitivo-motoria sia grossolana che fine.

La terapia con estrogeni non sembra avere un peso nell'eventuale miglioramento dei deficit cognitivi nelle donne con sindrome di Turner (Ross et al., 2002).

Per ciò che riguarda la sfera psichica, dall'esperienza clinica si può concludere che le pazienti con sindrome di Turner sono ben integrate nella società a tutti i livelli, sebbene siano stati osservati alcuni problemi: sono difatti accomunate da specifici tratti della personalità. Queste pazienti hanno un'alta soglia di tolleranza allo stress, rivelano una tendenza all'autocompiacimento e necessitano di una forte dipendenza dagli altri, presentando dei disturbi nella sfera emotiva (Stabler 1999, Skuse 1997, McCauley 1986, Haverkamp 2000).

Lo studio condotto nella nostra Clinica nel 2000 (Mazzanti et al.) ha confermato questi dati, oltre ad aver messo in risalto un migliore rapporto con la propria immagine nelle pazienti che avevano raggiunto una statura maggiore grazie alla terapia con l'ormone dell'accrescimento, rispetto al gruppo di pazienti trattate solo con estrogeni. Le pazienti con cariotipo 45,X/46,Xr(X) presentavano un severo ritardo mentale, perché il cromosoma ad anello non viene inattivato e dà luogo a due cromosomi funzionali X. Nelle Turner i deficit delle capacità percettive sono più frequenti di quanto non lo siano nella popolazione generale.

BASSA STATURA

E' sicuramente il carattere più costante e che caratterizza la sindrome stessa. Le pazienti con sindrome di Turner si trovano una deviazione standard (DS) sotto la media, alla nascita, sia per il peso che per la lunghezza, presentando quindi un moderato ritardo di crescita intrauterino.

Numerosi studi condotti su un numero rilevante di soggetti hanno dimostrato che i dati sull'andamento della statura in questa sindrome durante l'infanzia sono simili.

Nel 1985 Lyon ha preparato una carta di crescita utilizzando i dati provenienti da quattro studi europei su soggetti non trattati (366 soggetti di cui: 101 Pelz et al., 1982; 150 Ranke et al., 1983; 55 Lenko et al., 1979; 60 Rosenberg et al., 1972); l'accrescimento medio si mantiene sempre sotto al terzo percentile, discostandosi man mano da esso con l'aumento dell'età. Dopo i tredici anni si raggiunge la massima distanza dalla curva di normalità in quanto non si ha lo spurt accrescitivo puberale. Dopo tale età, però, l'accrescimento continua, anche se lentamente.

E' stato inoltre condotto uno studio dal Gruppo Italiano di Studio per la Sindrome di Turner nel 1994 su 772 soggetti non trattati che ha portato agli stessi risultati.

Tale andamento può essere facilmente dedotto osservando le curve di velocità di crescita di questi soggetti (Ranke 1983). Sino ai tre anni la velocità di crescita si mantiene sul 50° percentile e durante questa fase è presente un ritardo di maturazione ossea. Tra i tre e i dodici anni si ha una successiva fase nella quale la velocità di crescita decresce progressivamente fino a raggiungere il 10° percentile, mentre l'età ossea ha una progressione normale. Dai dodici anni in poi la curva della velocità di crescita si discosta sempre più dal range di normalità. Dopo tale età, non avendo presentato lo spurt accrescitivo puberale, questi soggetti rientrano nel range di normalità, superando il 97° percentile, mentre l'età ossea decelera progressivamente.

L'andamento dell'età ossea di queste pazienti rispetto all'età cronologica è normale alla nascita, decelera fino al terzo anno, dal terzo al dodicesimo ha una progressione e dopo tale età diminuisce più lentamente con una chiusura delle epifisi che non viene raggiunta prima dei 18-20 anni (Rosenfeld, 1992).

A questa età viene quindi raggiunta la statura finale, che è di tre deviazioni standard sotto la media normale. Brook et al. nel 1974 hanno dimostrato una correlazione tra statura finale e statura dei genitori, suggerendo anche che l'altezza della madre possa avere una maggiore influenza rispetto a quella del padre.

I dati della letteratura (Ranke et al., 1993) riguardanti la statura finale delle donne adulte con sindrome di Turner, mostrano che la statura finale di queste pazienti è di circa 20 cm inferiore alla statura media della popolazione femminile normale della stessa razza di riferimento.

Sono comunque da considerare le differenze ambientali e i problemi di metodologia.

La statura media adulta dei soggetti con sindrome di Turner seguiti presso la nostra Clinica, è risultata $140,4 \pm 4,7$ cm. Con l'analisi della varianza si è evidenziata una differenza nella statura finale tra i diversi cariotipi (Mazzanti et al., 1994). Infatti i soggetti con cariotipo 45,X sono più alti e questo si accorda con quanto da noi riscontrato in un precedente lavoro, in cui si è rilevato che, durante le varie fasi della crescita, i soggetti con questo cariotipo presentano una statura superiore a quelli con anomalie strutturali della X (Mazzanti et al., 1986).

La causa del ritardo di crescita nella sindrome di Turner non è nota, ma una possibile spiegazione potrebbe risiedere in una anomalia di secrezione (Pirazzoli et al., 1999) o di azione dell'ormone della crescita, anche se il reale ruolo di questo ormone nel difetto di crescita nella sindrome di Turner è ancora incerto.

DISGENESIA GONADICA

La disgenesia gonadica rappresenta uno dei caratteri peculiari della sindrome di Turner (Turner, 1938).

Le teorie sulla eziopatogenesi di tale alterazione sono state numerose e confutate o avvalorate poi da studi in vivo o post-mortem.

Nel 1963 Jones ed altri ipotizzarono che il ridotto numero di cellule germinali, nelle pazienti con cariotipo 45,X fosse imputabile ad una difettosa migrazione delle cellule germinali delle creste genitali durante la vita fetale (Jonson et al.,1963).

Gli studi di Atria et al. del 1948 hanno descritto post-mortem una donna di venti anni affetta da sindrome di Turner. Le sue ovaie presentavano una struttura con numerosi follicoli primari tendenti alla degenerazione cistica.

Altri studi invece affermano che le cellule germinali dell'ovaio di soggetti 45,X sono simili a quelle delle ovaia normali fino al terzo mese di gestazione; dopo tale periodo degenerano, arrestano precocemente la loro maturazione e vanno incontro ad atresia durante le divisioni mitotiche e meiotiche tra il secondo e il terzo mese di gestazione (Speed,1986). Gli oociti sono così rapidamente persi e sostituiti da tessuto connettivo, così alla fine, al posto delle ovaia residuano elementi connettivali di circa un centimetro per tre, chiamati "streaks". Un simile processo si osserva anche nella donna normale adulta, ma nei soggetti con sindrome di Turner è già avanzato alla nascita e, normalmente risulta completato alla fine del primo anno di vita.

L'ipogonadismo così determinato si manifesta alla pubertà con la mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari ed amenorrea primaria (Acheson et al.,1961; De La Chapelle,1962).

Nelle pazienti Turner è presente un'ampia variabilità di comportamento della funzionalità ovarica: nel 5-10 % dei casi, infatti, essa si mantiene a livelli

sufficienti per far cominciare spontaneamente la pubertà, anche se in modo incompleto.

Solo in pochi casi si ha l'insorgenza spontanea del menarca (circa 1%) che può avvenire ad una età assai variabile, precedendo talvolta la comparsa degli altri segni puberali.

Il carattere delle mestruazioni è polimorfo per quanto riguarda la presenza e la persistenza nel tempo, in relazione ad una riduzione più o meno rapida del capitale follicolare ovarico (Turner,1938; Canlorbe et al.,1972; Gilboa et al.,1975; Giraud et al.,1970).

In un recente studio condotto presso la nostra Clinica (Mazzanti et al.,1997) è stata eseguita ecografia pelvica in 142 pazienti con sindrome di Turner di età compresa tra 6 mesi e 21 anni e con differenti cariotipi. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi a seconda della presenza o meno di ovaie visibili ecograficamente. Le pazienti con ovaia visibili hanno mostrato il primo aumento di volume ovarico a circa 9 anni di età ossea; questo aumento risultava continuo e maggiormente evidente solo dopo i 14 anni di età, e comunque più tardivo rispetto al gruppo di controllo. In alcuni casi le ovaie presentavano una certa funzionalità ormonale. Le pazienti con mosaicismo della X avevano una percentuale più alta di ovaia visibili ecograficamente bilateralmente (76%) ed un maggior volume ovario totale; circa la metà di loro ha presentato uno sviluppo mammario spontaneo. Queste pazienti, quando le ovaie erano presenti bilateralmente mostravano anche il più basso livello di gonadotropine durante la pubertà. Al contrario, le pazienti con cariotipo 45,X e con anomalie strutturali della X avevano la più bassa percentuale di ovaie visibili ecograficamente (rispettivamente il 26% e il 39%), di volume ovario e di sviluppo mammario spontaneo.

Le dimensioni uterine aumentavano significativamente con l'età e questo è risultato più evidente nei soggetti con ovaie presenti, dopo i 13 anni di età ossea.

La struttura dell'utero, della vagina e dei genitali esterni è invece normale. Ovviamente le loro dimensioni dipenderanno dalle influenze ormonali.

Finché la funzione ovarica nelle pazienti con sindrome di Turner rimarrà inadeguata o inesistente, con riferimento alla produzione di ormoni sessuali femminili, le strutture genitali rimarranno poco sviluppate, come nelle bambine prepuberi.

Tuttavia, con una appropriata terapia ormonale sostitutiva, le pazienti con sindrome di Turner potranno avere un adeguato sviluppo, compatibile con una normale vita sessuale.

Generalmente le ghiandole mammarie sono ipoplasiche e il loro mancato sviluppo è sostituito frequentemente da tessuto adiposo.

In alcune pazienti il clitoride risulta leggermente iperplasico.

In rari casi i segni puberali si manifestano spontaneamente e la data d'inizio può essere normale o ritardata. I risultati di uno studio multicentrico retrospettivo italiano su 522 pazienti affette da sindrome di Turner indicano che 84 pazienti (61,1%) ha presentato uno sviluppo puberale spontaneo con menarca ad una età cronologica di $13,2 \pm 1,5$ anni e ad una età ossea di $12,9 \pm 1,9$ anni (Pasquino et al.,1997).

Le pazienti con mosaicismo della X hanno uno spurt accrescitivo puberale tra gli 8 e i 12 anni, ma tale spurt non può essere giustificato solo dalla presenza di maggiori residui ovarici in attività, in quanto si osserva anche in pazienti senza ovaie. Ciò conferma la influenza di un fattore genetico del cromosoma X. Nonostante questo spurt, la statura finale maggiore si osserva nei soggetti con cariotipo 45,X.

Le ragazze con mosaicismo della X hanno più spesso uno sviluppo mammario spontaneo associato ad una percentuale maggiore di ovaia visibili ecograficamente. In questo gruppo, l'età dei primi segni puberali è risultata simile a quella dei

soggetti normali e avviene prima che nelle altre pazienti Turner (Mazzanti et al.,1994).

E' bene precisare che alcune pazienti con sindrome di Turner presentano lo sviluppo di peli pubici e/o ascellari, in quanto la produzione di ormoni androgeni surrenalici è normale, almeno per i primi dieci anni di vita. Pirazzoli et al. nel 1984 hanno condotto uno studio sui rapporti fra funzione surrenalica e gonadi nella sindrome di Turner. La valutazione, in queste bambine, dello sviluppo pilifero pubico in rapporto ai livelli di deidroepiandrosterone (DHA), deidroepiandrosterone-solfato (DHA-S), androstenedione ($\Delta 4$) e testosterone (T), induce a ritenere che il normale sviluppo di questo carattere sessuale non dipenda soltanto dagli androgeni, ma sia il risultato di un'azione multifattoriale di origine sia surrenalica che gonadica.

ALTERAZIONI ORMONALI

Le alterazioni ormonali presenti nella sindrome di Turner derivano principalmente dalla anomala funzione ovarica. Il deficit di ormoni ovarici può anche avere ripercussioni su altri sistemi ormonali. Inoltre possono svilupparsi, con una maggiore frequenza rispetto alla popolazione normale, altre anomalie ormonali.

Ormoni sessuali: è presente una riduzione della secrezione estrogenica dovuta all'alterata funzionalità ovarica. Il mancato incremento secretivo estrogenico alla pubertà determina una inadeguata crescita e sviluppo dell'utero, della vagina e delle mammelle.

Le gonadotropine ipofisarie che controllano la funzionalità ovarica, l'ormone luteinizzante (LH), e in particolare l'ormone follicolo stimolante (FSH), sono aumentate in quanto il feedback tra ipotalamo-ipofisi-gonadi è intatto.

L'aumentata secrezione di queste gonadotropine è già osservabile nei primi mesi di vita. Durante l'infanzia, in genere dai 3 ai 7 anni, i livelli basali di LH e di FSH sono normali. Superati gli 8 anni, i livelli sierici di questi ormoni aumentano al di sopra della norma, perciò in questo periodo la valutazione può avere un significato diagnostico. Nello studio precedentemente menzionato (Mazzanti et al.,1997) si è visto che esistono differenze nella secrezione di questi ormoni in relazione ai diversi cariotipi: le pazienti Turner con mosaicismo della X avevano livelli più bassi di gonadotropine e livelli più alti di estradiolo, rispetto a quelle con altri cariotipi.

Ormone della crescita: lo studio dei livelli sierici e della secrezione dell'ormone della crescita (GH) e degli ormoni da esso mediati, chiamati insulin-like growth factors (IGFs o somatomedine) è sempre stato considerato importante nell'individuare la natura dello scarso accrescimento delle pazienti con sindrome di Turner.

I primi studi dimostrarono un deficit di GH in pochi casi, mentre la maggior parte delle pazienti presentavano normali livelli sierici di GH durante i vari test.

Nel 1985 Ross et al., hanno mostrato che i livelli sierici di GH misurati nelle 24 ore sono sotto la norma dopo circa l'ottavo anno di età. Le IGFs di queste pazienti possono trovarsi sia al di sopra che al di sotto del range di normalità.

Normalmente durante la pubertà l'innalzamento dei livelli di estrogeni porta ad un aumento del GH e delle IGFs.

Nelle pazienti con sindrome di Turner non si ha lo spurt accrescitivo puberale, si può quindi presupporre che la riduzione di crescita dopo i nove anni sia parzialmente causata dal deficit relativo e funzionale del GH.

Altri autori (Albertsson,1991; Zadik,1993) sostengono che le pazienti con sindrome di Turner abbiano una secrezione di GH deficitaria indipendentemente dall'età, con una frequenza più elevata rispetto ai soggetti normali.

Uno studio su 81 pazienti, presso la nostra clinica (Pirazzoli et al., 1999) ha dimostrato che la secrezione spontanea di GH è più bassa nelle pazienti Turner, nei vari gruppi di età, rispetto a soggetti normali prepuberi con bassa statura, ma non differisce da quella dei pazienti con deficit di GH.

Per quanto riguarda i livelli delle somatomedine, i risultati sono stati estremamente variabili: lievemente alti o bassi (Saenger, 1976; Lecornu, 1973). Altri autori (Cuttler, 1985) hanno invece documentato una mancanza del normale incremento delle IGFs nel periodo puberale. Nelle nostre pazienti abbiamo riscontrato bassi livelli di somatomedine indipendentemente dall'età.

Wit et al., (1992) hanno effettuato uno studio su 26 pazienti con sindrome di Turner valutando l'andamento della concentrazione del GH nelle 24 ore. Da questa ricerca è emerso che le pazienti prepuberi di età inferiori ai 12 anni mostrano un profilo sierico della concentrazione di GH nelle 24 ore che è simile a quello osservato in un gruppo di 26 bambini normali, ma di bassa statura.

Malgrado ciò, le pazienti con sindrome di Turner crescono molto meno in altezza rispetto alla popolazione normale.

E' chiaro perciò che un'alterazione nella secrezione del GH non può spiegare la scarsa crescita staturale durante l'infanzia.

In conclusione questi dati suggeriscono un errore nella traslazione del segnale del GH che, probabilmente, si trova oltre il punto di produzione delle IGFs.

Androgeni: nella sindrome di Turner la concentrazione della maggior parte degli androgeni si mostra ridotta, anche se il deidroepiandrosterone presenta una tendenza all'aumento. La funzione biologica di questo ormone è sconosciuta anche se è possibile che nelle bambine, come nei maschi, gli androgeni abbiano un significato nella crescita durante la pubertà.

Funzionalità tiroidea: esiste in queste pazienti un aumento dell'incidenza di alterazioni della ghiandola tiroide quali la tiroidite di Hashimoto, l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo (German et al.,1986; Van Vliet,1988). La tiroidite di Hashimoto compare in circa il 10% delle pazienti esaminate: rara nei primi anni di vita, aumenta con l'aumentare dell'età.

La prevalenza degli anticorpi antiroide, quali gli anticorpi anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi e anti-microsomiali, si osserva in circa il 20% delle pazienti con sindrome di Turner (22,2% secondo Radetti et al.,1995;14% secondo Massa et al.,1993), valore questo molto più elevato rispetto a quello osservato nella popolazione normale (1,3-2,6%). German e Plotnick nel 1986 mostrarono che la frequenza di anticorpi antitiroide aumenta con l'età fino a raggiungere un plateau del 45% circa a 18 anni nelle pazienti con cariotipo 45,X e di circa il 55% a 11 anni nelle pazienti con altri cariotipi.

La causa dell'aumentata incidenza di disordini autoimmuni nelle pazienti con sindrome di Turner, è sconosciuta: non è ancora chiaro se l'anomalia cromosomica possa predisporre all'autoimmunità o sia la conseguenza di un disordine autoimmune.

Ridotta tolleranza glucidica: una ridotta tolleranza al glucosio è di frequente riscontro nelle pazienti con sindrome di Turner. Il metabolismo glicidico è migliore nelle pazienti in età puberale rispetto a quelle in età prepubere, tuttavia la secrezioni di insulina è minore rispetto alla popolazione normale. La migliore tolleranza ai carboidrati nella età puberale potrebbe essere dovuta alla quasi totale assenza di secrezione estrogenica-progestinica in queste pazienti. E' stata inoltre accertata una differenza nella tolleranza ai carboidrati in base al cariotipo, come evidenziato soprattutto nelle pazienti con alterazioni strutturali della X (Cicognani; 1988;)

Durante la terapia con ormone della crescita peggiora la sensibilità all'insulina, soprattutto dopo 7-8 anni di terapia, ma alla sospensione del GH ritorna a valori preterapia. La sensibilità all'insulina è influenzata negativamente dall'indice di massa corporea e dai livelli dei trigliceridi plasmatici, come del resto nella popolazione normale (Mazzanti et al 2005).

TERAPIA

I cardini fondamentali del trattamento sono essenzialmente tre:

- fornire un trattamento ormonale per il ritardo dell'accrescimento
- fornire un trattamento sostitutivo con ormoni sessuali
- fornire un corretto appoggio psicologico

Fornire un trattamento del ritardo dell'accrescimento

La bassa statura è il carattere fenotipico più costante e che in un certo senso caratterizza la sindrome di Turner (Lyon et al.,1985), manifestandosi già in età pediatrica come ritardo progressivo dell'accrescimento. In tale età può rappresentare l'unico segno clinico indicativo della sindrome, in pazienti con stigmata malformative sfumate. In seguito, durante l'età puberale, la statura di questi soggetti si pone ulteriormente al di sotto della curva di normalità, non verificandosi lo spurt accrescitivo puberale. La statura adulta di queste pazienti è significativamente al di sotto dei valori di normalità, circa 20 cm inferiore rispetto a que popolazione femminile di controllo della stessa etnia (Ranke et al.,1988; Davenport et al.,1999).

Numerosi tentativi terapeutici sono stati effettuati nell'intento di accelerare la velocità di crescita di questi soggetti e di migliorarne la statura definitiva, quali:

- ormone dell'accrescimento
- estrogeni, androgeni e steroidi anabolizzanti

Il trattamento della bassa statura influisce su molti altri aspetti della gestione delle pazienti con sindrome di Turner, come la terapia estrogenica, l'adattamento psicologico, la socializzazione e il rendimento scolastico (Saenger et al.,2001).

Ormone dell'accrescimento: il GH ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante è ormai largamente disponibile e ciò ha reso possibile una valutazione critica della efficacia del GH nei soggetti trattati per lunghi periodi di tempo.

Oggi il GH è diventato il principale trattamento della bassa statura nelle pazienti con sindrome di Turner e l'effetto positivo di tale terapia è stato dimostrato da numerosi autori.

Rosenfeld (1998) ha condotto uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato del trattamento con GH da solo o in combinazione con oxandrolone, nelle pazienti con sindrome di Turner. 17 pazienti sono stati trattate con solo GH e hanno raggiunto una statura finale di 150.4 ± 5.5 cm, che è di 8.4 ± 4.5 cm superiore alla statura prevista prima della terapia. Altri 43 sono stati invece trattate con GH ed oxandrolone, raggiungendo una statura di 152.1 ± 5.9 cm, 10.3 ± 4.7 cm superiore a quella prevista prima della terapia. Le conclusioni di questo studio furono che il GH, sia da solo che in associazione con oxandrolone, è in grado di aumentare la velocità di crescita e la statura finale nelle pazienti con sindrome di Turner.

I risultati di uno studio condotto da Sas (1999) hanno confermato questi dati sul miglioramento della statura finale nelle pazienti trattate con alte dosi di GH. La dose di GH utilizzata nello studio di Hochberg e Zadik (1999) era di circa 0.8 UI/Kg/settimana, quella di Rosenfeld era di 1UI/Kg/settimana; recenti studi hanno dimostrato l'importanza delle alte dosi per ottenere un maggior risultato (Van Teunenbroek,1996; Carel,1998)

Chernausek (2000) ha rilevato che il numero di anni di trattamento con l'ormone dell'accrescimento prima dell'inizio della terapia estrogenica sono un importante fattore predittivo per il valore di statura finale.

Oggi la terapia col GH è utilizzata routinariamente in soggetti con sindrome di Turner, con o senza deficit dell'ormone dell'accrescimento, ma solo a dosi elevate (0.9-1 UI /Kg/settimana) sembrano avere un effetto positivo, sia a breve termine che sulla statura definitiva.

Cacciari et al., 1999 in uno studio condotto su 135 pazienti Turner che hanno raggiunto la statura definitiva con diversi regimi terapeutici hanno dimostrato che la terapia con GH ad alte dosi e per lunghi periodi dà risultati più soddisfacenti rispetto al GH a basse dosi o associato ad oxandrolone. In particolare i migliori risultati sono stati ottenuti in un gruppo di 74 pazienti trattate con GH ad alte dosi (1UI/Kg/settimana) per almeno 4 anni (4 anni, 143.3 ± 6.4 cm; 6 anni, 153.8 ± 4.0 cm). La risposta delle pazienti alla terapia non è apparsa essere influenzata dalla presenza di deficit nella secrezione del GH, mentre i fattori che sembrano influenzare positivamente la statura finale sono la target height e l'assenza di attività ovarica spontanea e di menarca..

Altri importanti fattori genetici influenzano la crescita, quali il peso per l'età gestazionale.

La risposta iniziale individuale di trattamento sembra essere un importante parametro predittivo dell'esito finale (Ranke,1999).

Ancora oggi non si conosce quale sia l'età ideale di inizio della terapia con GH e forse, solo uno studio multicentrico preposto a questo, potrà darci forse una risposta.

Tutti questi dati rappresentano una indubbia conferma alla validità della terapia con ormone dell'accrescimento nei pazienti con sindrome di Turner.

È stato inoltre dimostrato che la terapia con ormone della crescita non presenta particolari effetti negativi sul metabolismo dei carboidrati, infatti i livelli di

emoglobina glicosilata rimangono compresi nel range di normalità. I livelli di insulina a digiuno e post prandiali aumentano durante la terapia, ma ritornano ai livelli normali dopo la sua sospensione.

Saenger et al., 1996 hanno dimostrato che dopo 7 anni di terapia con GH, non si hanno alterazioni delle dimensioni del ventricolo sinistro cardiaco, delle dimensioni del setto o della pressione sanguigna.

I nostri studi in accordo con quelli riportati da Saenger non mostrano alcun effetto negativo della terapia con GH sulla funzionalità cardiaca e sulle dimensioni dell'aorta (Mazzanti et al.,2000) neppure sulla tolleranza glucidica (Mazzanti et al.2005).

Estrogeni, androgeni e steroidi anabolizzanti: durante il normale sviluppo, la produzione endogena di estrogeni non solo porta allo spurt accrescitivo puberale, ma accelera anche la saldatura delle cartilagini epifisarie, la cui fusione impedisce ogni ulteriore sviluppo in altezza.

Circa 80-90 % delle pazienti con sindrome di Turner presenta “ovarian failure” per cui deve ricorrere alla terapia estro-progestinica per l'induzione della pubertà. Prima di iniziare la terapia estro-progestinica bisogna valutare i livelli di gonadotropine sieriche per escludere la possibilità di uno sviluppo sessuale spontaneo tardivo.

In passato veniva posticipato il più possibile l'inizio della terapia estrogenica (dopo i 15 anni); ma, in realtà, si è visto che questa terapia non va a ridurre il potenziale accrescitivo di queste pazienti; anzi va solo a peggiorare il grado di mineralizzazione ossea e l'aspetto psico-sociale legato all'ipogonadismo.

Molti studi recenti, infatti, sottolineano come l'inizio della terapia estrogenica debba iniziare ai 12 anni di età in modo da permettere una pubertà, la più vicina a quella fisiologica, senza che vi siano interferenze sull'effetto positivo della terapia

con ormone della crescita (GH) sulla statura finale, ma anzi anche a migliorarla (Ranke et al, 2005).

In particolare, gli estrogeni sembrano non avere un effetto negativo sulla crescita in base alla dose, formulazione e periodo di somministrazione con cui vengono utilizzati.

Gli estrogeni somministrati per via orale, attraverso un primo passaggio attraverso la circolazione portale possono aumentare l'espressione dei recettori del GH e la generazione di IGF1, funzionando essenzialmente come antagonisti: in realtà questo effetto non si osserva se vengono somministrati ad una dose fisiologica.

Nello stesso tempo vi sono differenze tra l'effetto di estradiolo ed etinilestradiolo: il gruppo etinilico presenta un legame covalente con estradiolo che lo protegge dal metabolismo epatico, per cui si lega al recettore degli estrogeni in forma immodificata prolungando il tempo di occupazione del recettore rispetto all'estradiolo.

Inoltre, è importante il periodo di somministrazione (12 anni), perchè si va a sfruttare la capacità di crescita dei condrociti dei piatti epifisari, che è accelerata in maniera indipendente dal GH o dalle basse dosi di estradiolo, fino ad un punto oltre cui la senescenza limita la capacità di replicazione in risposta alla stimolazione ormonale (Ranke et al, 2005).

Gli estrogeni utilizzati a basse dosi, inoltre consentono un modesto grado di femminilizzazione, che emula una pubertà fisiologica.

La terapia estrogenica, pertanto, può essere iniziata a 12 anni di età con basse dosi (0,2-0,4 mg/mese per via intramuscolo; 6,25 micron/die per via transdermica; 0,25 mg/die per via orale) per un periodo di 2-4 anni; solo successivamente si inserisce la terapia progestinica (200 mg/die per 10 gg al mese) per consentire un normale sviluppo del seno e dell'utero.

Dopo circa 2 anni si può aumentare la dose fino a quella da adulte (10-200 microg per via transdermica; 2-4 mg/die per via orale), cercando di preferire la via transdermica che risulta più fisiologica rispetto a quella orale (Bondy et al 2007).

Fornire un trattamento sostitutivo con ormoni sessuali : nei casi con disgenesia o insufficienza gonadica, la terapia sostitutiva va intrapresa all'età in cui fisiologicamente inizia la pubertà.

Nei soggetti normali l'estradiolo comincia ad aumentare a circa 9 anni e continua per altri 2-4 anni fino a che non raggiunge i livelli riscontrabili nelle giovani donne. Il menarca normalmente compare sui 13 anni e lo sviluppo sessuale completo si raggiunge a 14-15 anni, con un range di normalità ± 2 anni.

Il principio fondamentale della terapia è quello di simulare il più possibile una situazione fisiologica normale: gli estrogeni vengono somministrati inizialmente a basse dosi, cioè circa 1/6-1/8 della dose adulta per raggiungere lo sviluppo mammario ed uterino.

Gradualmente la dose deve essere aumentata della stessa quantità ad intervalli di 6 mesi, fino a raggiungere, dopo 2-3 anni, la dose adulta.

All'inizio non è necessario somministrare anche progesterone, che verrà iniziato quando la dose di estrogeni raggiunge più della metà della dose adulta.

Con un appropriato trattamento ormonale, lo sviluppo uterino risulta nella norma.

La mestruazione oltre a rappresentare un fattore di autostima, gioca un ruolo importante nella prevenzione dei cambiamenti patologici della mucosa uterina.

Questo è importante perché è presente un leggero aumento del rischio di sviluppare endometriosi e adenocarcinoma uterino nell'uso incontrastato di estrogeni nelle pazienti con disgenesia gonadica. Comunque gli estrogeni coniugati sembrano essere più sicuri, soprattutto se usati ciclicamente in associazione al progesterone.

Il trattamento con ormoni sessuali è anche importante per prevenire la riduzione del contenuto minerale osseo (Rubin, 1998; Mazzanti, 2000).

Fornire un corretto appoggio psicologico

La diagnosi e le sue implicazioni devono essere spiegate accuratamente sia alla famiglia che alla paziente, quando questa raggiunge un'età appropriata. In particolare si deve insistere sul fatto che le bambine affette da sindrome di Turner sono femmine non ambigue e che con terapia adeguata sono in grado di avere una normale maturazione sessuale, con mestruazioni regolari e anche con rapporti sessuali normali.

SCOPO DELLA RICERCA

Scopo della ricerca

La sindrome di Turner è una anomalia cromosomica relativamente comune nelle femmine (circa 1: 2,500 nati), circa 1/50 feti sono affetti, ma solo l'1% di questi sopravvive fino alla nascita. Questa perdita intrauterina così alta, insieme all'osservazione che nei nati vivi rispetto ai feti abortiti vi è un maggior numero di cariotipi in mosaico della X rispetto alle monosomie, consente la speculazione che tutti i pazienti nati vivi dovevano essere dei mosaici per linee cellulari critiche, e che la monosomia della X sia, probabilmente, incompatibile con la vita (Hook et al).

All'analisi citogenetica convenzionale circa il 40-60% delle pazienti con sindrome di Turner presenta un cariotipo 45,X, il resto un'anomalia strutturale della X o vari tipi di mosaicismo (Hook et al).

Un mosaicismo con una linea cellulare con un cromosoma Y normale o anormale è stato identificato nel 5-6% delle femmine con sindrome di Turner (Magenis-Medlej et al).

Le tecniche di analisi citogenetica e molecolare hanno evidenziato un alta prevalenza di mosaicismi nascosti della Y o materiale Y positivo nelle pazienti con sindrome di Turner (Binder, Lopez, Fernandez-Garcia, Gravholt, Nishi et al): in diversi studi della letteratura è riportato un ampio range da 0% (Larsen et al) al 61% (Coto et al). Questo probabilmente dipende dalle diverse sequenze Y-specifiche studiate, dalla sensibilità della tecnica (Binder, Nishi, Kokova et al) e dai criteri di selezione del gruppo (Binder, Nagafuchi, Mendes, Patsalis, Osipova et al).

Circa il 5% delle pazienti con sindrome di Turner presenta un certo grado di segni di iperandrogenismo peripuberale, che va da un discreto irsutismo alla clitoridomegalia con virilizzazione dei genitali esterni, che può essere espressione di un mosaicismo del cromosoma Y probabilmente soprattutto a livello del sangue, più che delle gonadi, oppure dipendente dall'eccesso di androgeni che si origina a

livello delle gonadi disgenetiche, e quindi indipendente dalla sua costituzione cromosomica (Mendes et al).

L'ovaio di un feto 45,XO va incontro ad una fase di differenziazione normale nei primi tre mesi di vita intrauterina, poi segue una accelerazione del normale processo di perdita degli oociti con una concomitante accelerazione della fibrosi stromale che porta alla formazione di gonadi definite "streaks" (Weiss et al).

L'ipogonadismo primitivo e la seguente infertilità non sono da considerare eventi inevitabili nella Sindrome di Turner; esistono casi di sviluppo puberale spontaneo riportate in letteratura sia in pazienti con una linea cellulare con più di una X, sia in pazienti con monosomia della X (in cui la presenza di gonadi "streak" è più frequente) (Park, Lyon, Lippe, Severi, Cives, Mazzanti, Hibi, Massarano et al).

Le pazienti con Sindrome di Turner possono presentare un ampio spettro di funzionalità ovarica che può portare anche alla comparsa di segni puberale fino al ciclo mestruale, anche se, a causa del progressivo e inevitabile declino della funzione ovarica, queste pazienti vanno incontro frequentemente ad una menopausa precoce.

Una delle stigmate delle pazienti con Sindrome di Turner è la bassa statura, per migliorare la loro prognosi staturale, viene effettuata terapia con ormone della crescita per periodi lunghi ed alle alte dosi. Questa terapia consente un guadagno staturale molto variabile da 6 a 16 cm (Hochberg, Schweizer, Johnson, Nilsson, Rosenfeld, Cacciari, Reiter, Chernausek, Quiigley, Stahnke et al) che sicuramente avvicina la loro statura a quella di normalità. Nelle pazienti in cui non si verifica la pubertà spontanea, questa viene indotta con la terapia sostitutiva estro-progestinica nei tempi il più vicino possibili alla pubertà, in quanto molti autori recentemente hanno sottolineato che questa terapia non influisce sul raggiungimento della statura finale (Bondy et al).

Esiste una piccola percentuale di pazienti con Sindrome di Turner che mostrano segni di pubertà anticipata/precoce. Secondo alcuni autori il tentativo di frenare la pubertà con analoghi LHRH migliora la prognosi staturale.

Nel passato nelle pazienti con Sindrome di Turner in cui si verifica una pubertà spontanea con menarca si è rilevata una forte penalizzazione per quanto riguarda il raggiungimento della statura finale (Cacciari 1998).

Gli agonisti dell'LHRH vengono utilizzati come agenti terapeutici per il trattamento della pubertà precoce centrale e con prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (gonadotropino-dipendenti) (Crowley, Cicognani, et al), in particolare in soggetti normali con età cronologica inferiore agli 8 anni all'esordio dei sintomi con rapida progressione del quadro clinico ed avanzamento dell'età ossea ≥ 2 DS, nei quali la prognosi staturale all'esordio appare maggiormente compromessa (Cacciari, 1983, 1994).

Lo scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare l'incidenza dello sviluppo puberale spontaneo in un gruppo di pazienti con Sindrome di Turner, la distribuzione per cariotipo riguardo alla comparsa ed il completamento della pubertà spontanea, l'effetto dello sviluppo puberale spontaneo sulla statura finale, le eventuali differenze dal punto di vista auxologico per quanto riguarda le pazienti con pubertà anticipata/precoce trattate con analoghi dell'LHRH.

SOGGETTI E METODI

Soggetti

171 pazienti con sindrome di Turner, seguite nel nostro centro di Endocrinologia Pediatrica, ci sono state inviate per bassa statura e/o amenorrea primaria.

Prima di raccogliere e valutare i dati è stato firmato il consenso informato dalle pazienti o dai loro esercenti la potestà se minori.

I criteri di inclusione sono stati: diagnosi citogenetica e molecolare di Sindrome di Turner, fenotipo femminile senza segni di ambiguità genitale o evidente clitoridomegalia, raggiungimento della statura finale.

171 di queste pazienti sono state seguite durante il periodo della pubertà.

Sono state sottoposte a valutazione dei segni puberali (peli pubici e sviluppo del seno), in accordo agli stadi di Tanner (Tanner et al) ed ecografia pelvica per valutare la presenza delle gonadi (Mazzanti et al).

La comparsa dello sviluppo mammario allo stadio B2 veniva considerato il primo segno di sviluppo puberale spontaneo.

Campioni di sangue per lo studio immunofluorimetrico dei livelli basali di LH, FSH, estradiolo, sono stati raccolti all'ultima valutazione prima della comparsa dei primi segni puberali o in ogni caso prima dei 14 anni di età cronologica.

Le pazienti hanno eseguito terapia con ormone della crescita, alle basse dosi 0,16 mg/kg/settimana e/o alle alte dosi 0,33 mg/Kg/settimana per via sottocutanea, le pazienti che non hanno mostrato segni di sviluppo puberale spontaneo hanno iniziato terapia con etinilestradiolo alla dose di 50 ng/kg al giorno per 21 gg al mese, aggiungendo il progesterone dal 11° giorno fino al 21 per via orale.

La terapia con analogo LHRH è stata eseguita con Triptorelina fiale da 3,75mg alla dose di 1 fiala ogni 28giorni.

Metodi

Analisi Citogenetica

L'analisi citogenetica convenzionale è stata eseguita, al momento della diagnosi, su cromosomi in metafase da linfociti periferici utilizzando il bandeggio sia C che G. Per ogni paziente sono state analizzate almeno 50 metafasi.

Nelle pazienti positive per la presenza di materiale Y solo alla PCR e non all'analisi citogenetica convenzionale è stato utilizzato lo studio FISH in metafase ed interfase, utilizzando le sonde CEP 18 SA/X SG/Y SO VYSIS.

Analisi PCR

Tutte le pazienti sono state studiate per la presenza di materiale del cromosoma Y utilizzando come marcatori il gene SRY e la regione centromerica DYZ3 (costituita da sequenze ripetute). Il DNA è stato isolato dai leucociti attraverso procedure standard. Un frammento di 778 basi comprendente la regione codificante del gene SRY è stato amplificato con PCR utilizzando una coppia di primers complementari alle regioni introniche fiancheggianti. Un frammento di 222 basi corrispondente all'esone 5 del gene del recettore degli androgeni è stato coamplificato come controllo interno. I prodotti della PCR sono stati purificati mediante kit commerciale (Qiagen) e il sequenziamento automatico di entrambi i filamenti è stato ottenuto utilizzando oltre ai primer di PCR, due primer interni, il kit ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (PE) ed il sequenziatore ABI Prism 377 gel analyzer come già descritto (Balsamo et al) (Fig.2).

Tutti i tecnici erano di sesso femminile.

Esami ormonali

Campioni di sangue sono stati raccolti per determinare la concentrazione basale di estradiolo (RIA kit, D.P.C., in fase liquida), LH e FSH (Fluoroimmunoassay kit, Eurogenetics). Per quanto riguarda l'estradiolo la sensibilità del metodo era di 3

pg/ml come determinato dalla media \pm 3 SD rispetto allo standard zero. Lo studio del coefficiente interassay a 30 pg/ml era 17.2 (%).

Valutazione antropometrica

La misura della statura in piedi e statura seduta finali e di quelle prima della comparsa dei segni puberale e/o prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita è stata effettuata con statimetro di Harpenden.

I dati della statura sono espressi in cm e in sds utilizzando le tavole di calcolo di Milani per la Sindrome di Turner (SDSTUR) e di normalità per la popolazione italiana (SDSIT); quelle di Prader per quanto riguarda la statura seduta e la lunghezza dell'arto superiore ed inferiore. La comparsa dello sviluppo mammario allo stadio 2 di Tanner viene definito come primo segno di sviluppo puberale, la comparsa del menarca come completamento della pubertà.

Analisi statistica

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma computerizzato Statistical Package for Social Science (SPSS, Inc., Chicago, IL). La significatività statistica è stata valutata utilizzando X^2 , ANOVA e l'analisi di regressione multipla.

RISULTATI

Risultati

Sviluppo puberale spontaneo in 171 soggetti

Analisi citogenetica e molecolare

Le 171 pazienti con sindrome di Turner presentano all'analisi citogenetica una distribuzione caratterizzata da 60 pazienti (35,5%) con 45,XO, 30 pazienti (17,5%) con mosaicismo della X, 66 pazienti (38,5%) con anomalie strutturali della X e 12 pazienti (7%) con mosaicismo della Y con cromosoma normale o anormale. In 3 pazienti è stata rilevata solo con analisi molecolare mediante PCR la presenza di materiale Y (8,5%)(Grafico 1).

Su tutte le pazienti è stata condotta l'analisi molecolare mediante PCR per lo studio dei marcatori del cromosoma Y in particolare per lo studio del gene SRY e la regione centromerica DYZ3. Tutte le pazienti risultate positive alla ricerca di materiale Y hanno presentato positività per le regioni sia SRY che DYZ3.

L'età media alla valutazione con PCR era 16.7 ± 6.8 anni.

Queste pazienti sono state seguite durante la fase puberale.

Distribuzione per cariotipo

Le pazienti con sindrome di Turner che hanno presentato il primo segno di sviluppo puberale spontaneo con la comparsa iniziale del bottone mammario (B2) sono state 35/124 (28,2%) con un età media di $12,83 \pm 2,12$ anni.

Queste pazienti presentano una distribuzione per cariotipo pari a 5 pazienti (14,2%) con 45,XO, 12 pazienti (34,5%) con mosaicismo della X, 17 pazienti (48,5%) con anomalie strutturali della X (in particolare 12 con un isocromosoma, 4 un ring e 1 una delezione) e 1 paziente (2,8%) un mosaicismo della Y (Grafico 2).

Di queste pazienti solo 18 hanno completato lo sviluppo puberale con il menarca spontaneo; queste presentano una distribuzione per cariotipo pari a 2 pazienti (11,1%) con 45,XO, 10 pazienti (55,6%) con mosaicismo della X, 6 pazienti (33,3%) con anomalie strutturali della X (di cui 3 con isocromosoma, 2 ring e 1 delezione), nessuna paziente con mosaicismo della Y con cromosoma (Grafico 3) L'età media del menarca è stato di $13,81 \pm 1,72$ anni.

Ecografia ovarica

Su 18 pazienti con sindrome di Turner e comparsa di B2 spontaneo, in 8 non sono visibili ecograficamente le ovaie, in 5 pazienti solo una ed in 5 entrambe, nelle 17 pazienti che hanno sviluppato il menarca tutte mostrano almeno 1 ovaio, si visualizzano invece 2 ovaie solo in 9 pazienti.

In base al cariotipo, a livello ecografico sono visibili le ovaie, indipendentemente dallo sviluppo puberale, in 18 soggetti con anomalia strutturale della X, in 17 con 45,XO, in 12 con mosaicismo della X, in 1 con materiale Y.

Livelli ormonali

Per quanto riguarda gli esami ormonali sono stati eseguiti il dosaggio delle gonadotropine, ormone follicolo-stimolante (FSH) e luteneizzante (LH), e di estradiolo prima della comparsa dei segni puberali.

Le pazienti sono state divise in 3 gruppi, n°A quello che non ha avuto segni di sviluppo per cui la pubertà è stata indotta con la terapia estro-progestinica, n°B quello che ha presentato solo il B2 spontaneo, n°C quello che ha completato lo sviluppo con il menarca.

I valori di gonadotropine nella fase prepuberale sono risultati significativamente più alti, mentre quelli di estradiolo più bassi, nelle pazienti che non sviluppano pubertà spontanea rispetto alle pazienti dei gruppi sia 1 che 2.

A conferma di questo dato, all'analisi della Covarianza, esclusa la possibile influenza dell'età, si è riscontrata una significativa differenza dei livelli ormonali delle gonadotropine, ormone follicolo-stimolante ($P=0,001$) e luteneizzante ($P=0,03$) più alti nel gruppo di pazienti che hanno avuto una pubertà indotta, rispetto a quelli con B2 spontaneo e quelli con menarca spontaneo, ed anche livelli di estradiolo più alti nei soggetti con menarca spontaneo rispetto a quelli con B2 spontaneo e pubertà indotta ($P=0,001$)(tab1).

VALUTAZIONI SU 122 SOGGETTI SEGUITI FINO AL COMPLETAMENTO DELLO SVILUPPO PUBERALE E AL RAGGIUNGIMENTO DELLA STATURA FINALE

122 soggetti sono stati seguiti fino al completamento dello sviluppo puberale e al raggiungimento della statura finale.

31(25,4%) soggetti hanno mostrato un'iniziale comparsa dei segni di pubertà ad un'età di $12,22 \pm 2,05$, e solo 18 (14,7%) hanno avuto il menarca spontaneo ad un'età media di $13,78 \pm 1,24$.

Distribuzione per cariotipo

Distribuzione per cariotipo:

48 (39,3%) pazienti con 45,XO

- 45 (38,5%) non hanno presentato segni di sviluppo,
- 1 pazienti ha avuto il B2 spontaneo
- 2 hanno completato lo sviluppo con il menarca,

41 (34,6%) pazienti con alterazioni strutturali della X,

- 26 non hanno presentato segni di sviluppo,
- 9 pazienti hanno avuto il B2 spontaneo,
- 6 hanno completato lo sviluppo con il menarca,

24 (19,6%) con mosaicismo della X,

- 12 non hanno presentato segni di sviluppo,
- 3 pazienti hanno avuto il B2 spontaneo,
- 9 hanno completato lo sviluppo con il menarca,

9 (7,3%) con materiale Y,

- 1 ha presentato B2 spontaneo.

Per quanto riguarda lo sviluppo puberale spontaneo, all'analisi statistica del χ sia la comparsa del B2 spontaneo ($\chi = 20,6$; $p = 0,0001$) che il menarca ($\chi = 19,6$; $p = 0,0002$) risultano più frequente nei soggetti con mosaicismo della X e meno in quelli con 45,XO, rispetto ai soggetti attesi.

Ecografia ovarica

In base al cariotipo l'ecografia pelvica ha evidenziato la presenza di ovaie in:

11 pazienti con 45,XO (di cui 2 hanno sviluppato menarca)

13 con anomalie strutturali della X (4 hanno sviluppato B2, 6 menarca)

17 con mosaicismo della X (2 hanno sviluppato B2, 9 menarca)

2 con materiale Y (1 ha sviluppato B2).

Cicli mestruali

Delle 18 pazienti che hanno presentato menarca, hanno avuto cicli mestruali regolari sia per intensità che durata solo 9 pazienti, mentre le altre 9 hanno presentato irregolarità o amenorrea secondaria per cui è stato necessario iniziare terapia sostitutiva estro-progestinica.

Per quanto riguarda il cariotipo per le pazienti che hanno completato lo sviluppo, la più alta percentuale di pazienti con cicli regolari presenta mosaicismo della X (7 pazienti), la più alta percentuale di pazienti che sviluppa amenorrea secondaria

appartiene al gruppo con anomalie strutturali della X (4 pazienti), anche se non in maniera statisticamente significativa.

Gravidanza

Delle pazienti che hanno presentato sviluppo puberale spontaneo completo una con cariotipo in mosaico della X (50% su sangue) ha avuto una gravidanza spontanea decorsa fisiologicamente che ha dato esito alla nascita di una femmina a cariotipo 46,XX normale femminile.

Statura finale

La statura finale nelle pazienti che hanno sviluppato menarca o solo il B2 spontaneo (31 pazienti) non è risultata differente da quella raggiunta dalle 91 pazienti in cui la pubertà è stata indotta con la terapia estro-progestinica, anche se ai limiti della significatività ($P=0,06$; $t=-1,9$) (cm $147,4 \pm 7,6$, vs cm $153,25 \pm 7,01$, vs cm $149,37 \pm 6,58$).

Per quanto riguarda la statura finale non si sono riscontrate differenze tra le pazienti che hanno avuto pubertà spontanea o indotta; perché la pubertà spontanea inizia cronologicamente prima ma comporta un'incremento staturale maggiore in un tempo più breve rispetto a quelle con pubertà indotta (età alla statura finale in anni $18,66 \pm 2,8$ vs $15,83 \pm 2,5$; $P=0,001$; $t=3,98$).

Per quanto riguarda l'influenza dei diversi cariotipi sulla statura finale, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative, nelle pazienti sia trattate sia non-trattate con ormone della crescita.

All'analisi statistica della regressione multipla per quanto riguarda la statura finale le variabili che sono risultate statisticamente più significative, sono la durata della terapia con ormone della crescita alle alte dosi ($P=0,0001$; $t=7,05$), la statura all'inizio della terapia ($P=0,0001$; $t=7,44$), l'età all'inizio della terapia ($P=0,0001$; $t=-5,44$), la target ($P=0,004$; $t=3,7$).

La statura finale delle pazienti è influenzata, quindi, in maniera statisticamente significativa dalla terapia con ormone della crescita, in particolare quando la terapia viene fatta ad alte dosi 0,33mg/kg e per un lungo periodo (P=0,001).

Le pazienti, che non hanno eseguito terapia con ormone della crescita mostrano una statura, secondo le curve di crescita del Gruppo Italiano di Studio della Sindrome di Turner (G.I.S.S.T.) e anche secondo le nuove curve di crescita italiane di Cacciari et al., statisticamente inferiore rispetto a quelle che hanno fatto terapia con ormone della crescita ad alte dosi e per un periodo superiore a 4 anni sia che abbiano avuto la pubertà spontanea che indotta (P=0,001) (tab 2-3).

Anche l'incremento staturale, inteso come la differenza in cm tra la statura prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita e la statura finale, è stato significativamente maggiore nelle pazienti che hanno fatto terapia con ormone della crescita, in particolare alle alte dosi (p = 0,0001), mentre lo sviluppo puberale spontaneo sia per quanto riguarda il B2 che il menarca spontaneo non sembra avere un'influenza significativa.

La terapia con ormone della crescita sembra non avere effetto sull'età di comparsa del menarca, che era in media di anni $14,1 \pm 1,6$ nei soggetti non trattati con ormone della crescita e di anni $13,49 \pm 2,04$ in quelle trattate.

Dal momento che la terapia con ormone della crescita influenza soprattutto la crescita delle ossa lunghe sono state valutate anche le proporzioni corporee nelle pazienti che hanno eseguito terapia con ormone della crescita ad alte dosi per più di 4 anni: la statura finale è l'unica variabile significativa per quanto riguarda la statura seduta e la lunghezza dell'arto superiore ed inferiore (P=0,0001).

5 pazienti hanno presentato segni di pubertà precoce/anticipata ad un'età media di $9,25 \pm 1,48$ anni, un'ecografia pelvica con segni di attività follicolare e un innalzamento dei valori delle gonadotropine plasmatiche, per cui è stato fatto un tentativo terapeutico, al fine di migliorare la prognosi staturale, con analoghi LHRH.

La statura finale delle pazienti trattate con ormone della crescita e con menarca spontaneo, che hanno eseguito terapia con analoghi LHRH è risultata superiore anche se non in modo significativo rispetto a quelle non trattate con LHRH ($154,34 \pm 5,18$ vs $146,66 \pm 6,05$), probabilmente per l'eseguità del campione in esame.

All'analisi della regressione multipla si è visto che la terapia con analoghi LHRH non influisce statisticamente sulla statura finale.

Prendendo in esame solo le pazienti che hanno eseguito terapia con ormone della crescita ad alte dosi e confrontando l'incremento staturale in sds per le curve di crescita per la sindrome di Turner tra le pazienti che hanno eseguito terapia con LHRH rispetto a quelle con pubertà spontanea si evidenzia una differenza significativa ($0,65 \pm 0,42$ vs $-0,13 \pm 0,46$; $p=0,001$) (tab.4).

DISCUSSIONE

Discussione

Sviluppo puberale spontaneo

In passato, l'incidenza di sviluppo puberale spontaneo nella Sindrome di Turner era riportato in letteratura attorno al 5-10% (Park, Lyon, Massarano, Massa, Pasquino et al.), anche se i dati più recenti (Lippe, Severi, Missov, Sybert et al.) raggiungono anche il valore del 20%.

I nostri dati sia per quanto riguarda l'incidenza del menarca (14,5%), sia per quanto riguarda l'età di comparsa ($13,81 \pm 1,72$ anni) si avvicinano maggiormente a questi ultimi.

Infatti, se consideriamo i soggetti con segni di un iniziale sviluppo, che poi non si completa, raggiungiamo una percentuale del 25,4% che è maggiore rispetto ai dati riportati nel passato e soprattutto con le principali caratteristiche della Sindrome di Turner, come l'infantilismo sessuale.

Probabilmente questo è legato ad una maggiore capacità di porre diagnosi di Sindrome di Turner, nel non escludere quelle pazienti che presentano bassa statura e poche e/o lievi stigmati turneriane e/o soprattutto segni di sviluppo puberale.

L'età cronologica di comparsa dei primi segni di sviluppo di $12,06 \pm 2,08$ anni è lievemente più alta rispetto alla popolazione normale di $11,15 \pm 1,1$ anni (Marshall), ma non in maniera statisticamente significativa.

43 soggetti su 171 avevano un ovaio visibile, tutti i soggetti con menarca spontaneo mostravano ecograficamente almeno un ovaio, 10 in cui erano visibili bilateralmente non hanno avuto sviluppo puberale spontaneo.

La possibilità di visualizzare ecograficamente le ovaie sembra un dato non significativo ai fini dell'avvio dello sviluppo puberale, la presenza bilaterale, però sembra favorirne il completamento con il menarca.

Per quanto riguarda lo sviluppo puberale spontaneo, sicuramente, è da tenere in considerazione la correlazione negativa per quanto riguarda i livelli di FSH e LH, ed invece quella positiva per estradiolo.

Sulla base dei dati ormonali, non è comunque possibile porre una diagnosi di “ovarian failure”.

La diagnosi di “ovarian failure” nella sindrome di Turner non è facile, bisogna tenere in considerazione che, nella fase prepuberale i livelli anche alti delle gonadotropine, visto l’ampio range, come anche, la mancata visualizzazione delle ovaie, non precludono un eventuale sviluppo e che lo sviluppo sessuale può comparire più tardivamente rispetto alla popolazione normale.

VALUTAZIONI SU 122 SOGGETTI SEGUITI FINO AL COMPLETAMENTO DELLO SVILUPPO PUBERALE E RAGGIUNGIMENTO DELLA STATURA FINALE

La comparsa del B2 spontaneo e del menarca si riscontra nelle pazienti con mosaicismo della X in maniera superiore ai soggetti attesi, mentre è inferiore nei soggetti con 45,XO; come se la presenza della seconda X fosse fondamentale nel consentire l’avvio dello sviluppo puberale.

Delle pazienti che hanno avuto uno sviluppo puberale completo solo 9/18 presentano cicli regolari, le altre pazienti sono dovute ricorrere a terapie sostitutive per irregolarità dei cicli o comparsa di amenorrea secondaria.

I soggetti con cicli regolari hanno prevalentemente un cariotipo con mosaicismo della X, mentre quelle con anomalie strutturali della X vanno incontro più frequentemente ad amenorrea secondaria, anche se non in maniera statisticamente significativa.

Sembra, apparentemente, che in questi soggetti sia di fondamentale la presenza della seconda X per indurre, ma anche mantenere una pubertà fisiologica.

E’ sempre consigliabile in questa pazienti la terapia sostitutiva estro-progestinica, soprattutto in presenza di livelli di gonadotropine elevate, per evitare

l'anovulatorietà dei cicli che potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un'iperplasia endometriale e/o la formazione di cisti ovariche (Missov et al).

Per quanto riguarda la gravidanza, in letteratura è riportata una maggior frequenza di aborto, di anomalie cromosomiche e malformazioni in nati da pazienti con Sindrome di Turner, per cui in genere sono consigliate le gravidanze assistite e le ovo-donazioni (Massarano, Stanhope, Kawagoe et al): un soggetto con mosaicismo della X (50% su sangue) ha presentato una gravidanza fisiologica con la nascita di una femmina normale con cariotipo 46,XX normale femminile.

La comparsa dello sviluppo puberale nella Sindrome di Turner non influenza la statura finale, soprattutto per quanto riguarda la comparsa del B2 mentre il menarca in maniera negativa risulta ai limiti della significatività.

Le pazienti con menarca spontaneo raggiungono significativamente prima la statura finale, questo però, non determina una prognosi staturale peggiore.

Probabilmente, nelle pazienti con pubertà spontanea, questa fase di estrogenizzazione determina un maggiore spurt puberale con un incremento della velocità di crescita che recupera la perdita legata al più precoce arresto accrescitivo.

Ai fini della prognosi staturale, le correlazioni maggiori sono rappresentate dalla terapia con ormone della crescita, dalla statura e dall'età di inizio della terapia, e dal target.

La più importante variabile è rappresentata dalla terapia con ormone della crescita che va effettuata per il maggior tempo possibile e alle alte dosi.

La prognosi staturale è, anche, influenzata positivamente dalla statura di inizio della terapia con ormone della crescita e negativamente dall'età di inizio della terapia.

Le pazienti, infatti, che meglio rispondono alla terapia con ormone della crescita sono quelle che iniziano la terapia quando presentano la minor deflessione della

curva di crescita rispetto ai percentili di normalità, e che, quindi, iniziano più precocemente la terapia.

Uno dei principali benefici nell'iniziare precocemente la terapia con ormone della crescita è quello riuscire a normalizzare la statura durante l'infanzia, in modo da poter indurre la pubertà ad una età il più vicino possibile a quella fisiologica, creando meno disagi sia psicologici, per quanto riguarda la bassa statura e l'amenorrea rispetto alle coetanee, sia fisici come il grado di mineralizzazione ossea.

La statura all'inizio della terapia è poi, una variabile strettamente dipendente dal target; variabili strettamente legate tra loro, che sembrano voler sottolineare come intervengano sulla crescita anche fattori di carattere genetico.

Dal momento che la terapia con ormone della crescita influenza soprattutto la crescita delle ossa lunghe sono state valutate anche le proporzioni corporee nelle pazienti che avevano eseguito terapia con ormone della crescita ad alte dosi per più di 4 anni: la statura finale rappresenta l'unica variabile significativa per quanto riguarda la statura seduta e la lunghezza dell'arto superiore ed inferiore.

La terapia con estro-progestinici utilizzata per indurre la pubertà nei soggetti che non mostrano pubertà spontanea induce la fusione ossea a livello epifisario, per cui rappresenta un fattore limitante per la crescita ossea di questi soggetti, anche se non tutti gli autori sono concordi (Grumbach, Johnston, Quigley, Cacciari, Nilsson, Chernausek et al.).

Per questa ragione, si raccomanda di iniziare la terapia estro-progestinica il più tardi possibile, ed anche se non è stata ancora definita un'età precisa, probabilmente non prima dei 14 anni di età (Pasquino, Massa et al.).

In letteratura sono riportati alcuni tentativi terapeutici con analoghi LHRH, utilizzati in quelle pazienti con Sindrome di Turner e segni di pubertà anticipata/precoce (Rotenstein, Stanhope et al.).

5 pazienti che hanno presentato segni di pubertà anticipata con comparsa di B2 ad un'età media di anni $9,2 \pm 1,49$ sono state trattate con analoghi LHRH, nel tentativo di migliorare la prognosi staturale.

Ai fini della statura finale la più importante variabile risulta sempre la terapia con ormone della crescita eseguita alle alte dosi.

Probabilmente la terapia con analoghi LHRH può migliorare la prognosi staturale in un gruppo molto selezionato di pazienti con sindrome di Turner che presenta segni di pubertà precoce/anticipata per cui il precoce arresto accrescitivo non consentirebbe un trattamento a lungo termine con ormone della crescita.

CONCLUSIONI

I nostri dati mostrano un'alta incidenza di menarca nella sindrome di Turner, e se si considerano anche le pazienti che hanno uno sviluppo sessuale incompleto si raggiungono percentuali elevate rispetto al passato.

Per quanto riguarda il cariotipo, lo sviluppo sessuale compare più frequentemente nelle pazienti con mosaicismo della X e che presentano valori non elevati di gonadotropine, sia che le ovaie siano o non visibili.

Le pazienti che ricevono una diagnosi precoce di Sindrome di Turner possono iniziare tempestivamente la terapia con ormone della crescita, riuscendo a raggiungere una statura definitiva vicina alla normalità e anche in tempi molto vicini a quelli delle ragazze normali e quindi iniziare anche la terapia estro-progestinica più precocemente rispetto al passato, senza creare alle giovani disagi psicologici, sia per quanto riguarda la bassa statura che l'ipogonadismo, che fisici per quel che riguarda la mineralizzazione ossea.

Alla fine, le variabili che influiscono sulla prognosi staturale, sono la durata della terapia con ormone della crescita alle alte dosi ed in particolare, la statura e l'età di inizio del trattamento, strettamente legati al target. La pubertà spontanea o indotta non sembra influenzare la statura finale.

Importante, è quindi iniziare precocemente la terapia con ormone della crescita e alle alte dosi.

Saranno necessari ulteriori studi per definire l'età in cui iniziare la terapia sia con ormone della crescita sia estro-progestinica, anche se probabilmente non sarà possibile, perchè il maggior beneficio sarà ottenibile solo attraverso una estrema personalizzazione della terapia.

BIBLIOGRAFIA

Acheson Rm, Zampa Ga

Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's Syndrome Lancet
1961;I:917-920

Affara NA, Chalmers IJ, Ferguson-Smith MA. Analysis of the SRY gene in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. Hum Mol Genet. 1993, 2(6):785-789.

Albertsson-Wikland K., Ranke M.B. (eds) Excerpta Medica;129-36

Albright F., Smith P.M., Fraser R., A syndrome characterized by ovarian insufficiency and decreased stature Amer JS 1942; 204: 625-648

Alvarez F, Soto M., Sanchez M., Fernandez M., Lanes R Molecular analysis in Turner syndrome J.Pediatr 2003;142: 336-40

Atria A., Sanz R. And Donoso S. Necropsy study of a case of Turner's syndrome : a case report Journal Clinical Endocrinology 1948;8:397-405

Baldazzi L, Baroncini C, Pirazzoli P, Balsamo A, Capelli M, Marchetti G, Bernardi F, Cacciari E. Two mutations causing complete androgen insensitivity: a frame-shift in the steroid binding domain and a Cys→Phe substitution in the second zinc finger of the androgen receptor. Hum Mol Genet. 1994, 3(7):1169-1170.

Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, Tartaglia L, Cassio A, Mantovani V, Piazzini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Mainetti B, Zappulla F. CYP21 analysis and

phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2000, 53(1):117-125.

Belke MA, Bogan JS, Beer-Romero P, Page DC. Evidence that the SRY protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomica*. 1993, 17(3):736-739.

R.Bergamaschi,L.Mazzanti, R.Caudarella, A.Buffa, A.Masi, S.Valgimigli, E.Cacciari

Bone Mineral Metabolism in Patients with Turner's Syndrome at Final Height: GH Therapy and/or Estrogens. Longitudinal Data

Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 3532-3536.

Cacciari E., Bernasconi S., Mazzanti L., And The Italian Study Group For Turner Syndrome (Isigts) Spontaneous growth and results of growth hormone therapy in patient with Turner syndrome In Turner syndrome in a Life-Span Perspective,1995.

Emanuele Cacciari, Laura Mazzanti, and The Italian Study Group For Turner Syndrome Final Height of Patients with Turner's Syndrome Treated with Growth Hormone (GH): Indications for GH Therapy Alone at High Doses and Late Estrogen Therapy *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 4510-4514

Canlorbe P., Toublanc Je., Borniche P., Grouchy Mosaique 45,X/46,XX/47,XXX avec phénotype turnérien et ovaries normaux Ann Pediat, 1972 ;19: 861

Steven D. Chernausek, Kenneth M. Attie, Jose F. Cara, Ron G. Rosenfeld, James Frane And The Genetech,Inc. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000;85:2439-2445

A.Cicognani, L. Mazzanti, D. Tassinari, A. Pellacani, A. Forabosco, L. Landi, C. Pifferi, And E. Cacciari Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype European Journal of Pediatrics 1988;148: 64-68

Coto E, Toral JF, Menendez MJ et al. PCR-based study of the presence of Y chromosome sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome. Am J Med Genet. 1995, 57:393-396.

Cuttler L, Van Vliet G, Conte Fa, Kaplan SI, Grumbach Mm Somatomedine C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effects of chronic estrogen replacement therapy J Clinic Endoc and Met 1985;1087-1092

Damiani D, Guedes DR, Fellous M, et al. Ullrich-Turner syndrome: relevance of searching for Y chromosome fragments. J Pediatr Endocrinol Metab.1999, 12:827-831.

Decourt I. The chromosomal sex of patients with Turner's syndrome Rew.Ass.Med.Brasil,1954

De La Chapelle A. Cytogenetical and clinical observation in female gonadal dysgenesis *Acta Endocrin. (suppl)* 1962;65

Elsheikh M., Dunger D.B., Conway G.S., Wass J.A.H. Turner's syndrome in adulthood *Endocrine reviews* 2002, 23(1): 120-140

Fernández-García R, García-Doval S, Costoya S, Pásaro E Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism. *Clin Genet* 2000, 58:201-208.

Ford Ce., Jones Kw. A sex chromosomal anomaly in a case of gonadal dysgenesis *Lancet*, 1959

Gantt PA, Byrd, Greenblatt RB, McDonough PG. A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril.* 1980, 34:216-221.

German El, Plotnick Lp Age-related antithyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner's syndrome *Acta P Scand* 1986;60:932-935

Gilboa Y., Rosenberg T. Typical Turner's syndrome with 45 X0 Karyotype and normal menstruations *Helv Paediat Acta* 1975;30:281

Giraud F., Hartung M., Brusquet Y., Fértili La té des femmes 45X/46XX et 45X/46XX/47XXX *Ann Génét*, 1970 ;13 :255

Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J., Morbidity in Turner syndrome J. Clin.Epidemiol 1998, 51: 147-58

Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85:3199-3202

GrumbachMM., 2000 Estrogen, bone, growth and sex:a sea change in conventional wisdom JPEM 13 (suppl 6): 1439-55

Kawagoe S., Kaneko N., Hiroi M. 1993. The pregnancy outcome of Turner syndrome Excerpta Medica 101-105

Kokova M, Siegel SF, Wenger SL, Lee Pa, Trucco M Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA. Lancet. 1993, 342:140-143.

Krawczyinski M., Maciejewski J. Les anomalies de la vascularisation du systeme urogenital dans le syndrome de Turner Pediatrie,1974. 4 :413-22.

Hasle H., Olsen J.H., Nielsen J., Hansen J., Friedrich U., Tommerup N., Occurence of cancer in women with Turner syndrome B.J.Cancer 1996, 73: 1156-59

Z.Hochberg, Z.Zadik Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study European Journal of Endocrinology 1999 Sep;141: 218-224

Hook EB, Watburton 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 Y abnormalities or mosaicism. *Hum Genet.* 1983, 64:24-27.

Johnson DI, Betts P., Dunger D., Barne N., Swift PG., Bukler JM., Butler gm. A multicenter trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in turner Syndrome: near final height analysis. 2001 *Arch Dis Child* 84:76-81

Jorgensen N., Muller J., Jaubert F., Clausen O.P., Skakkebaek Heterogeneity of gonadoblastoma germ cells: similarities with immature germ cells, spermatogonia and testicular carcinoma in situ cells *Hystopatology* 1997, 30: 177-86

Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science.* 1997, 278:675-680.

Lau Y.F.C. Sex chromosome genetics 99-Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene *Am.J.Hum.Genet* 1999, 64:921-7

Lau YFC, Chou PM, Iezzoni JC, Alonzo JA, Komuves L.G. Expression of a candidate for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma *Cytogenet. Cell Genet.* 2000, 91: 160-4

Lecornu M Le facteur serique de sulfation (somatomedine) dans les retard de croissance, le gigantisme cerebral et l'acromegalie *Arch Fr Pediatr* 1973 ;30 :595-608

Lippe B., Geffner M.E., Dietrich R.B., Boechat M.I., Kangarloo H. Renal malformations in Patients With Turner Syndrome: imaging in 141 Patients *Pediatrics*,1988;82:852-6

Lippe B., WestraSJ., Boechat MI 1993 Ovarian function in Turner syndrome : recognizing the spectrum.Excerpta Medica 117-122

Lisser H., Cortis L.E., Escamilla R.F. Et Godberg M.B. Syndrome of congenitally ovaries wiyh sexual infantilism, high urinary gonadotrophins, short stature and other congenital abnormalities J. Clin. Endocr. 1947.7,665

Litvak A.S., Rousseau T.G., Wrede L.D., Mabry C.C. And Mcroberts W. The association of significant renal anomalies wuth Turner's syndrome J. of Urology, 1978.120:671-2.

Lopez M, Canto P, Aguinaga M et al. Frequency of Y chromosomal material in Mexican patients with Ullrich-Turner syndrome. Am J Med Genet 1998, 76:120-124.

Lyon AJ;; Preece MA., Grant DB. 1985 Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch.Dis.Chilld. 60:932-935

Magenis RE, Breg WR, Clark KA, et al. Distribution of sex chromosome complements in 651 patients with Turner's syndrome. Am J Hum Genet. 1980, 32:79A.

Manuel M, Katayama PK, Jones HWJ. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. Am J Obstet Gynecol. 1976, 124:293-300

Marshall WA., Tanner Jm.1969. Variations in pattern of pubertla changes in girls. Arch Dis Child 44: 291-303

Massa G., De Zegher F., Vandershueren-Lodeveickx M. Thyroid function in Turner's syndrome In Basic and Clinical Approach to Turner's syndrome,1993.Hibi I., Takano K.(eds) Excerpta Medica;129-135

Massa G., Vandershueren-Lodeveickx., Malvaux P.1990 Linear growth in in patient with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. Eur.J. Ped 149

Massa G., Heinrichs C., Verlinde S., Thomas M., Bourguignon J.P., Craen M., Francois I., Du Caju M. Maes., De Shepper J. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner Syndrome treated with growth hormone does not affect final height; 2003; JCEM 88(9): 4168- 74

Massarano AA., Adams JA., Preece MA., Brook BGD: 1989 Ovarian ultrasound appearance in Turner syndrome. Jped. 114: 568-73

Mazzanti L., Nizzoli G., Tassinari D., Bergamaschi R., Magnani C., Chiumello G., Cacciari E., Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with differential karyotypes Acta Pediatr 1994;83:299-304

Mazzanti L., Cacciari E., Bergamaschi R., Tassinari D., Magnani C., Perri A., Scarano E., Plucchinotta V. Pelvic ultrasonography in patient with Turner's syndrome: aged-related findings in different karyotypes Journal of Pediatrics,1997;131:1-6

Mazzanti L., Cacciari E., And The Italian Study Group For Turner Syndrome Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome The Journal of Pediatrics November 1998:688-692

L.Mazzanti, R.Bergamaschi, E.Scarano, A.Masi, R.Sciutti, G.Tani, E.Cacciari
Renal Malformations in Patients with Turner's Syndrome Hormone Research
1999;59

L. Mazzanti, D. Prandstraller, F.M. Picchio, E. Cacciari And The Italian Study
Group For Turner Syndrome (Isgts) Italian Turner syndrome study: cardiac
function and complications Elsevier Science 2000: 125-134

L.Mazzanti, R.Caudarella, R.Bergamaschi, A.Buffa, E.Scarano, A.Perri, A.Masi,
B.Zanzani, E.Cacciari Bone mineral metabolism in patients with Turner's
syndrome treated with GH and estrogen Italian Journal of Mineral & Electrolyte
Metabolism 2000;14:1-4

L.Mazzanti, R.Bergamaschi, A.Andreoli, E.Scarano, S.Nanni, S.Strocchi,
B.Zanzani, E.Cacciari Psychological Outcome in Turner Syndrome at Young-Adult
Age: Influence of GH and Estrogen Therapy Pediatric Research 2001; 138A

L.Mazzanti, R.Bergamaschi, L.Castiglioni, F. Zappulla, P.Pirazzoli, A.Cicognani
Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment
Horm.Research 2005; 64 suppl 3;51-7

L.Mazzanti, A.Cicognani, L.Baldazzi, R.Bergamaschi, E.Scarano, S.Strocchi,
Nicoletti, F.Mencarelli, Pittalis, A.Forabosco, E.Cacciari Gonadoblastoma in
Turner syndrome and Y-chromosome-derived material Am.J.Med.Gen. 2005
135(2):5150-4

Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, et al Screening for Y derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, 75:1289-1292.

Mendes JRT, Strufaldi MWL, Decelo R, et al. Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism. *Clin Endocrinol.* 1999, 50: 19-26.

Missov S., Counil F., Counture A., Dumas R., Sultan C. 1995 Turner syndrome and ovaries : an advantage or a risk ? *Hom.Res* 44(suppl1):62

Nagafuchi S, Tamura T, Nakahori Y, et al. The majority of the marker chromosomes in Japanese patients with stigmata of Turner syndrome are derived from Y chromosome. *Hum Genet.* 1992, 89:590-592.

Nilsson KO., Alberton-Wikland K., Alm J., Aronson S., Gustafsson J., Hagenas I., Hager A., Ivarsson SA., Karlberg. Improved final height in girl's with Turner Syndrome treated with growth hormone and oxandrolone 1996 *JCEM* 81:635-40

Nilsson KO., for the swedish study of growth hormone treatment Timong of oestrogen therapy in girls with Turner syndrome. 2000 Elsevier Science BV 185-97

Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, Mendonca BB, Billerbeck AEC Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: Nested PCR is not a reliable method. *Am J Med Genet.* 2002, 107:299-305.

Osipova GR, Karmanov ME, Kozlova SI, Evgrafov OV PCR detection of Y specific sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome: Clinical implications and limitations. *Am J Med Genet.* 1998, 76:283-287.

Page DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development*. 1987, 101(Suppl):151-155.

Park E., Bailey JD., Cowell CA 1983 Growth and maturation of patients with Turner syndrome *Ped Res* 17:1-7

A.M. Pasquino, F. Passeri, I. Pucarelli, M. Segni And G. Municchi On Behalf Of The Italian Study Group For Turner's Syndrome Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:1810-1813

Patsalis PC, Hadjimarcou MI, Velissariou V et al. Supernumerary marker chromosomes (SMCs) in Turner syndrome are mostly derived from the Y chromosome. *Clin Genet*. 1997, 51:184-190.

Pfeiffer RA, Lambertz B, Friederiszick FK, Distel H, Pawlowitzki IH, Nicole R, Ober KG, Ruches J. Die nosologische Stellung des XO/XY-Mosaizismus. *Arch Gynaekol*. 1968, 206:369-410.

P. Pirazzoli, A. Cicognani, E. Frejaville, D. Tassinari, L. Mazzanti, J. Arrigoni, T. Quirino, E. Cacciari Rapporti tra funzione surrenalica e gonadi nella sindrome di Turner *Italian Journal Pediatric* 1984;10:239-243

Pirazzoli P., Mazzanti L., Bergamaschi R., Scarano E., Nanni S., Zucchini S., Gualandi S., Cicognani A., And Cacciari E. Reduced spontaneous growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome *Acta Paediatr* 88:610-13; 1999

Plachte F.L. Clinical, laboratory, operative and post mortem observations in infants and children with multiple congenital malformations. *J. of Clin. Endocr.* 1948.8,584

Pranstraller D., Mazzanti L., Picchio F.M., Magnani C., Bergamaschi R., Perri A., Tsingos E., Cacciari E. Turner's syndrome: Cardiologic Profile According to the Different Chromosomal Patterns and Long –Term Clinical Follow-up of 136 Nonpreselected Patients *Pediatr Cardiol* 20:108-112;1999

Quigley CA., Crowe BJ., Anglin DG., Chipman JJ., and the US turner syndrome group. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multicenter trial to near final height *JCEM* 87: 2033-41

Radetti G., Mazzanti L., Paganini C., Bernasconi S., Russo G., Rigon F., Cacciari E. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome *Acta Pediatrica*,1995;84:909-12

Ranke Mb, Pfluger H, Rosendail W, Stubbe Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature *Eur J Pediatr* 1983;141:81-88

Ranke Mb. An introduction to Turner's syndrome Oxford Clinical Communications,1989

Ranke M.B. For The Esple/Lwpes Height development in Turner syndrome: results of an international survey conducted by ESPE/LWPES *Pediatric Research*,1993;33(suppl):s11

M.B. Ranke, A.Lindberg, P.Chatelain, P.Wilton, W.Cutfield, K.Albertsson-Wikland And Da Price, On Behalf Of The Kigs International Board Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models Acta Pediatrica 1999;Suppl 433:122-125

Ranke M.B. And Saenger P. Turner's syndrome The Lancet 2001,358: 309-314
Reiter EO., Blethen SL., Baptisa J., Prince L. 2001. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner syndrome. JCEM 86: 4510-15

Rosenfeld R.G. And The Genentech National Group Growth hormone therapy in Turner's syndrome: an update on final height Acta Paediatrica (suppl.) 1992;383:-6

Rg. Rosenfeld, Km. Attie, Md, J. Frane, Ja. Brasel, S. Burstein, Jf. Cara, S. Chernausek, Rw. Gotlin, J. Kuntze, Bm. Lippe, Md, Cp. Mahoney, Wv. Moore, P. Saenger, Aj. Johanson Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height The Journal of Pediatrics 1998;132(2): 319-324

Rotenstein D., Evanchec K.A. Treatment of precocious puberty in two patients with Turner mosaicism 2005 JPEM 18:819-22

Rubin K. Osteoporosis in Turner syndrome In: Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds) Turner syndrome. New York: Marcel Dekker, 1990; 301-317

Saenger P, Schwartz E The interaction of growth hormone somatomedin and estrogen patients with Turner's syndrome Acta Endocrinologica 1970;81:9-18

Saenger P Turner's syndrome The New England Journal of Medicine,1996; 335:1749-1754

P.Saenger, K.Albertsson Wikland, G.S. Conway, M. Davenport, C.H. Gravolt, R. Hintz, O. Hovatta, M. Hulcrantz, K. Landin-Wilhemsen, A. Lin, B. Lippe, A.M. Pasquino, M. B. Ranke, R. Rosenfeld, And M. Silberbach Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001,86: 3061-3069

Severi F., Larizza D. 1991 La pubertà nella sindrome di Turner .Simposio internazionale di Firenze

Simpson JL, Photopulos G. The relationship of neoplasia to disorders of abnormal sexual differentiation. Birth Defects: Original Article Series. 1976, 12:15-50.

Sinisi A.A., Perrone L., Quarto C., Barone M., Bellastella A., Faggiano M., Dysgerminoma in 45,X Turner syndrome: report of a case Clinical Endocrinology 1998, 28: 187-193

Speed Rm. Oocyte development in X0 fetuses of a man and mouse: the possible role of heterologous Xchromosome pairing in germ cells survival Chromosoma 1986;94:115-24

Schweizer r., Ranke MB., Binder G., Herdach F., Zapadlo M., Grauer Ml., Schweizer CP., Wollman HA. Eperience with growth hormone therapy in Turner syndrome in a single center: low total height gain, no further gains after puberty onset and unchaged body proportions 2000; Horm.Res.53: 228-238

Stanke N., Keller E., Landy H., and the serono study group 2002 Favorable final height outcome in girls with Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone, despite starting treatment of 10 years of age. *JPEM* 15: 129_38

Stanhope R., Massarano A., Brooks CGD 1993 The natural history of ovarian demise in Turner syndrome. *Excerpta Medica* 93-99

Sybert VP. 1995 The adult patient with Turner syndrome. *Excerpta Medica* 205-218

Talerman A., Haije W.G., Baggerman L., Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary *Cancer* 1978, 41: 272-8

Tanaka T., Satoh M., Tanae A., Hibi. 1995 Bone age maturation during Growth promoting and GnRHa treatment in Turner syndrome *Elsevier Science BV* 191-200

Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962.

Tsuchiya K., Reijo R., Page C., Disteche C.M., Gonadoblastoma susceptibility region on the Y chromosome *Am.J.Genet* 1995, 57: 1400-07

Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Disteche CM 1995 Gonadoblastom: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 57:1400-1407

Turner Hh. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus

Endocrinology 1938;23:566-74

Van Der Putte Scg. Lymphatic malformation in human fetuses Virchows Arch A. Path. Anat. and Histol. 1977;376:233

Van Vliet G Hormonal changes during development in Turner's syndrome Acta Ped Scand (suppl) 1988;343:31-37

Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. Cancer Genet Cytogenet. 1987, 25:191-218.

Wax J.R., Prabhakar G., Hutchins G.M., Stetten G., Blakemore K.J. Unilateral renal hypoplasia and contralateral renal agenesis: a new association with 45,X/46,XY mosaicism Am J Perinatal 1994 May;II (3):184-186

Wit J.M., Massarano A.A., Kamp G.A., Hindmarsh P.C., Van Es A., Brook C.G.D., Preece M.A., Matthews D.R. Growth Acta Endocrinologica, 1992;127:7-12

Zadik Z, Landau H, Altman Y, Chen M And Liebermane Assessment of growth (GH) axis in Turner syndrome using 24-h integrated concentrations of: GH, IGF-I, plasma GH binding activity, GH binding to IM9 cells and GH response to pharmacological stimulation Excerpta Medica 1993;261-274

TABELLE E GRAFICI

Tab.1 Dosaggi ormonali preterapia nelle 124 pazienti

Sviluppo puberale	N°pz (124)	Dosaggio LH (mIU/mL)	Dosaggio FSH (mIU/mL)	Dosaggio estradiolo (mIU/mL)
Gruppo A	93	19,45 ± 16,23*	79,45 ± 41,58**	14,41 ± 13,42***
Gruppo B	15	13,97 ± 11,62*	70,3 ± 57,4**	17,13 ± 13,97***
Gruppo C	18	7,8 ± 10,58*	20,84 ± 35,47**	36,53 ± 34,49***

Analisi varianza ANOVA

***p=0,03**

****p=0,001**

*****p=0,001**

Tab.2 Statura finale in SDS per le curve di crescita del GIIST

Sviluppo puberale	N°pz (52 totali)	No terapia GH	N° pz (70 totali)	Terapia GH (>4 anni)
Gruppo A	43	0,82 ± 0,98	48	1,97 ± 0,73*
Gruppo B	2	0,6 ± 0,75	11	2,3 ± 0,95*
Gruppo C	7	0,49 ± 1,12	11	1,55 ± 1,08*

Analisi varianza ANOVA

***p=0,001**

Tab.3 Statura finale in SDS pre le curve di crescita percentili italiani Cacciari et al

Sviluppo puberale	N°pz (52 totali)	No terapia GH	N° pz (70 totali)	terapia GH (>4 anni)
Gruppo A	43	-3 ± 1,07	48	-1,75 ± 0,79*
Gruppo B	2	-3,24 ± 0,82	11	-1,39 ± 1,03*
Gruppo C	7	-3,41 ± 1,18	11	-2,2 ± 1,18*

Analisi varianza ANOVA

***p=0,001**

Tab.4 Incremento staturale in sds per le curve di crescita della sindrome di Turner delle 70 pazienti che hanno eseguito terapia con ormone della crescita alle alte dosi per > 4 anni in base allo sviluppo puberale

Sviluppo puberale	N°pz (70 totali)	Incremento staturale in sds
Indotto	48	0,9 ± 0,84
B2 spontaneo	11	1,34 ± 1,06
Menarca spontaneo	6	-0,13 ± 0,47
Precoce/ anticipata (terapia LHRH)	5	0,65 ± 0,43*

Analisi varianza ANOVA

***p=0,001**

Grafico 1. Distribuzione per cariotipo delle 171 pazienti

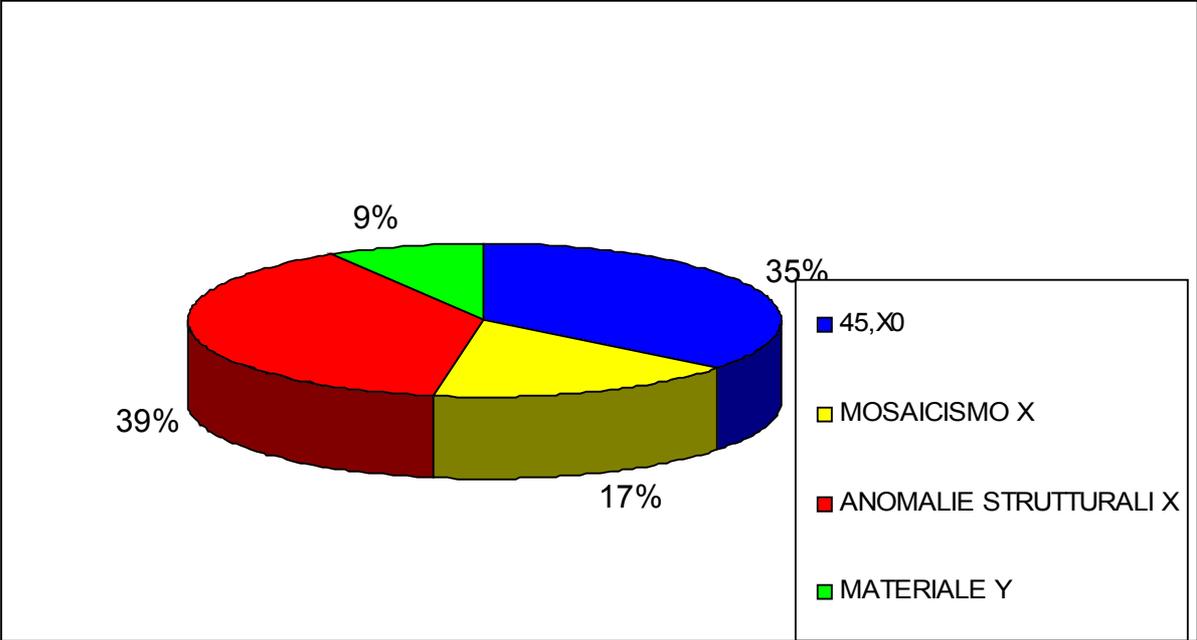


Grafico 2. Distribuzione per cariotipo dei soggetti con B2 spontaneo

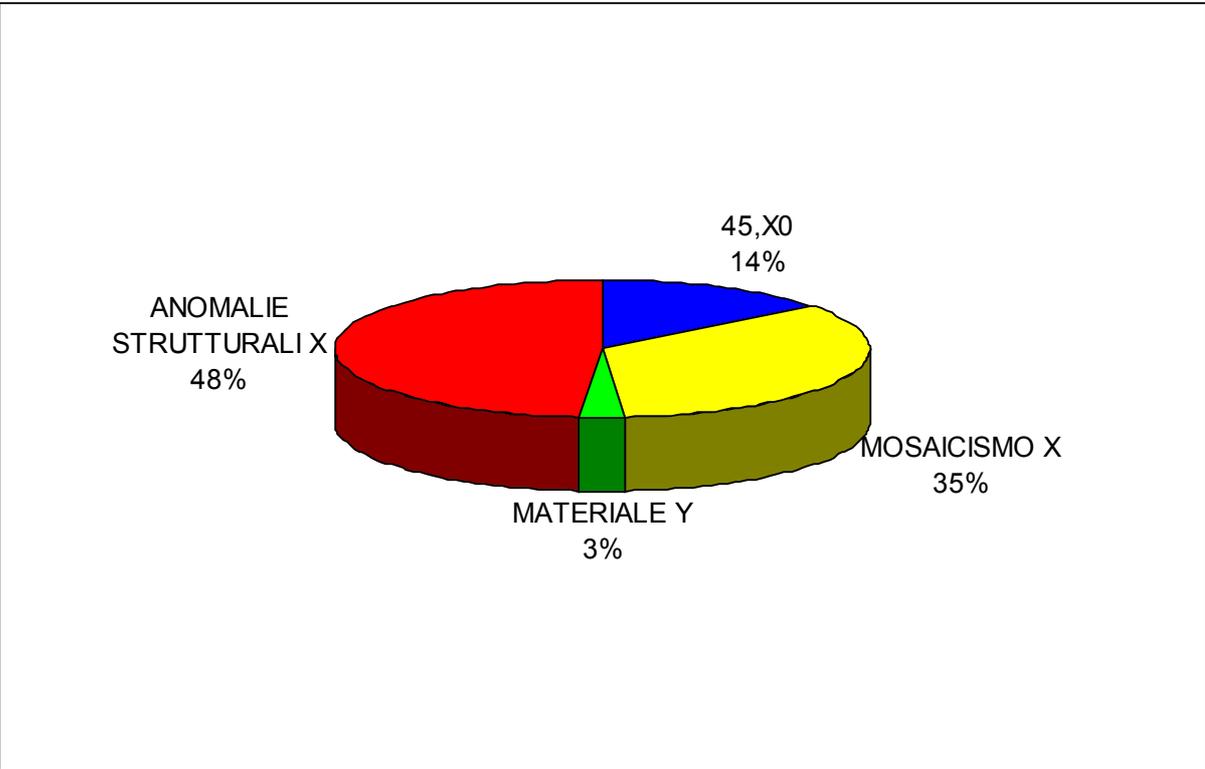


Grafico 3 Distribuzione per cariotipo dei soggetti con menarca spontaneo

