

# Gestione della sindrome di Turner in età pediatrica e durante la vita adulta

RITA SALOMONE, FRANCESCO CHIARELLI\*

*Clinica Pediatrica, Università di Chieti*

*\*Segretario Generale Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE)*

La sindrome di Turner è presente in un caso ogni 2500 nati con fenotipo femminile: è dunque una "malattia rara". Tuttavia un sospetto di sindrome di Turner è legittimo per molti pazienti sotto statura con fenotipo femminile. Per altro verso, la sindrome rappresenta un modello interessante, sia per la storia naturale, sia per gli aspetti psicosociali, sia per gli aspetti biologici e per il trattamento sostitutivo. Il Consensus, così come viene presentato, qui, in sintesi, è comunque un documento esemplare, prezioso, accurato e completo, un esempio per se stesso; e crediamo che estenda efficacemente la somma delle conoscenze generali sulla sindrome e sullo sviluppo puberale, utili anche per quei pediatri che non avranno l'opportunità di incontrare e seguire un caso.

## IL METODO

Per la stesura del Consensus sono stati creati dei gruppi di lavoro costituiti da esperti che si sono occupati della revisione della letteratura. In assenza di una buona evidenza scientifica, per la stesura delle linee guida è stata utilizzata l'opinione degli esperti. Il lavoro è stato suddiviso in sezioni riguardanti la metodica diagnostica, la patologia cardiovascolare, la crescita e lo sviluppo, l'area psicosociale e la gestione del paziente in età adulta.

La sindrome di Turner (TS) ha un'incidenza di circa 1 su 2500 nati vivi con fenotipo femminile. Il quadro clinico è caratterizzato da alterazioni genetiche, dell'apparato cardiovascolare, del sistema endocrino, della sfera psicosociale e dell'apparato riproduttivo.

Il progresso delle conoscenze scientifiche ha determinato la necessità di un aggiornamento delle linee guida riguardanti la gestione e il trattamento delle pazienti affette da TS sia durante l'età pediatrica che durante la vita adulta.

## CARE OF GIRLS AND WOMEN WITH TURNER SYNDROME

*(Medico e Bambino 2008;27:157-165)*

### Key words

*Turner syndrome, Consensus statement, Diagnosis, Care*

### Summary

*This consensus statement arose from an interdisciplinary meeting of geneticists, paediatricians, cardiologists, internists, behavioural health specialists, and gynaecologists involved in the care of and clinical research on patients with Turner Syndrome (TS). The goal was to address new information and experience that have accrued in the last few years since the latest international workshop on practical implications for the diagnosis and care of persons with TS. An expanded view of congenital cardiovascular disease in TS led to the recommendation of diagnostic cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) study for all patients and increased focus on regular monitoring of systemic blood pressure and aortic diameter in children and adults. GH treatment has now been proven to increase adult height, although it has not been proven that this effect confers an advantage to adults with TS. Since growth appears to continue with the gradual introduction of oestradiol, pubertal development generally should not be delayed to further increase adult height. There are many questions that remain unanswered regarding care for girls and women with TS, such as identifying the optimal age of initiation and duration of GH treatment, specific interventions for attention and perceptual deficits, the best method of ovarian hormone replacement across lifespan, and the most effective monitoring for osteoporosis, hypertension, diabetes, dyslipidemia and cardiovascular disease.*

Data l'importanza dell'argomento, è stato realizzato un Consensus sponsorizzato dal *National Institute of Child Health and Human Development* (NI-

CHD), condiviso da esperti, tenutosi a Bethesda, Maryland, nell'aprile 2006. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati su *J Clin Endocrinol Metab*

(2007;92:10-25): "Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group".

## DIAGNOSI

### Definizione

La TS è caratterizzata da peculiari aspetti clinici in soggetti fenotipicamente femmine, associati all'assenza completa o parziale del secondo cromosoma sessuale, con o senza linee cellulari in mosaicismo.

Gli individui con cariotipo 45X0, che non presentano i caratteristici aspetti clinici, non sono considerati affetti da TS.

Alterazioni cromosomiche, quali un isocromosoma o un cromosoma X ad anello sono di frequente riscontro in ragazze con aspetti clinici caratteristici della sindrome, talvolta fenotipicamente indistinguibili dalle pazienti con monosomia del cromosoma X.

Alcuni soggetti con TS mostrano una mancanza parziale di uno dei due cromosomi X. Nel caso in cui si verifichi una delezione del braccio corto del cromosoma X, con perdita del gene SHOX (*short-stature homeobox-containing gene*), sono presenti bassa statura e altre anomalie scheletriche, mentre la funzione ovarica può essere normale. Al contrario, quando è presente una delezione nel braccio lungo di uno dei due cromosomi X nella banda q24, si manifesta un mancato sviluppo ovarico.

### Diagnosi prenatale

L'indagine ecografica prenatale è in grado di rilevare alcuni segni che possono far sospettare la diagnosi di TS, quali l'aumento della translucenza nucale, il riscontro di coartazione dell'aorta o anomalie della sezione sinistra del cuore, brachicefalia, anomalie renali, polidramnios, oligoidramnios e ritardo di crescita intrauterino. Tuttavia, questi reperti non sono specifici. Il riscontro di igroma cistico rende la diagnosi più probabile.

Sono frequenti anomalie nel dosaggio dell' $\alpha$ -fetoproteina, della  $\beta$ -gonadotropina corionica, inibina A ed estriolo non coniugato su siero materno.

L'ultrasonografia e gli screening sul siero materno non sono ritenuti diagnostici, pertanto è obbligatoria l'effettuazione del cariotipo. Soprattutto nei casi di mosaicismo, la diagnosi prenatale di monosomia dei cromosomi

sessuali non sempre è attendibile, pertanto il cariotipo deve essere ripetuto dopo la nascita.

Il grado di mosaicismo individuato prima della nascita non è predittivo della gravità del fenotipo.

I feti con cariotipo 45X0 con evidenza ultrasonografica di effusioni pleuriche o igroma cistico presentano un'elevata mortalità in utero. Molte gravidanze con diagnosi prenatale di TS sono portate a termine.

La decisione circa il proseguimento o l'interruzione della gravidanza è molto difficile, pertanto è importante fornire ai genitori informazioni adeguate. Gli individui con mosaicismi diagnosticati in seguito al riscontro di alterazioni ecografiche hanno più probabilità di manifestare sintomi clinici rispetto ai mosaicismi scoperti nel corso di esami di screening effettuati ad esempio per l'età avanzata materna, che peraltro non è associata a un'aumentata incidenza di TS. In epoca prenatale è difficile stabilire la prognosi dei feti con mosaicismi 45X0 e 46XX, tuttavia un valido aiuto può essere fornito dall'esame ecografico. Il medico e il genetista devono fornire informazioni accurate circa la prognosi, le complicanze, la qualità della vita degli individui affetti da TS. Il consulto prenatale dovrebbe evidenziare la variabilità degli aspetti clinici. Spesso infatti il quadro clinico è meno grave di quello descritto sui libri di testo.

### Diagnosi postnatale

Tutte le bambine con sospetta TS devono essere indirizzate ad effettuare un cariotipo. Il cariotipo, secondo le indicazioni dell'*American College of Medical Genetics*, deve essere effettuato su almeno 30 cellule per identificare circa il 10% dei mosaicismi con un'attendibilità del 95%. La FISH (*fluorescence in situ hybridization*) può essere effettuata nel caso di probabile mosaicismo. Il cariotipo viene di solito effettuato su cellule di sangue periferico; tuttavia, nei casi di sospetto clinico con cariotipo normale, l'analisi può essere effettuata su un tessuto (ad esempio la pelle).

Nel caso in cui si ritrovi un frammento cromosomico non identificabile, è indicato l'esame del DNA per l'identi-

ficazione dell'Y. In presenza di virilizzazione in ragazze con TS è necessario indagare la presenza di tumori delle gonadi o del surrene, nonché l'effettuazione del cariotipo per la ricerca di cellule contenenti Y. Il significato clinico dell'Y in pazienti senza segni di virilizzazione necessita di ulteriori studi. La presenza di cellule contenenti l'Y è associata ad aumentata incidenza di gonadoblastoma a rischio di trasformazione in tumore a cellule germinali; pertanto, in questi casi, è indicata la gonadectomia profilattica per via laparoscopica. La maggior parte delle donne con TS con cellule contenenti l'Y sono sterili, anche se sono stati documentati alcuni casi di gravidanza spontanea. In futuro sarà possibile la crioconservazione del tessuto ovarico prima della gonadectomia.

### Indicazione al cariotipo

La diagnosi di TS può essere sospettata in femmine che manifestano alterazioni della crescita in assenza di altre cause, pubertà ritardata o in presenza di un quadro clinico caratterizzato da edema delle mani e dei piedi, presenza di pterigio del collo, anomalie cardiache (in particolare coartazione dell'aorta e ipoplasia della sezione sinistra), bassa attaccatura dei capelli, ipoplasia della mandibola, bassa statura associata a velocità di crescita inferiore al 10° centile per l'età, valori elevati di FSH, cubito valgo, unghie ipoplasiche o iperconvesse, presenza di nevi pigmentati multipli, metacarpo corto, palato ogivale, otite media cronica.

### Screening neonatale

È importante effettuare una diagnosi precoce, poiché l'identificazione di malformazioni cardiache previene l'instaurarsi di complicanze. Inoltre, la diagnosi precoce facilita la prevenzione del ritardo di crescita, delle alterazioni dell'udito e delle difficoltà di apprendimento. In futuro, la diagnosi precoce in presenza di follicoli vitali consentirà la crioconservazione di tessuto ovarico.

Esistono indagini di screening basate sul metodo PCR per evidenziare l'aneuploidia dei cromosomi sessuali, ma non sono effettuabili su tutta la popola-

## Gestione della sindrome di Turner in età pediatrica e durante la vita adulta

zione di neonati. Nei casi in cui è indicato eseguire lo screening, la diagnosi deve essere sempre confermata dal cariotipo. Talvolta lo screening neonatale identifica anomalie dei cromosomi sessuali che non danno conseguenze cliniche in soggetti fenotipicamente normali; questo rischio ha per contro i benefici della diagnosi precoce della TS o di altri disordini del cromosoma X.

### APPARATO CARDIOVASCOLARE

#### Frequenza e tipi di difetti congeniti

L'elevata mortalità intrauterina dei feti con cariotipo 45X0 è determinata dalla presenza di anomalie cardiache o dell'aorta.

I feti con cardiopatie congenite, quali valvola aortica bicuspidale e coartazione dell'aorta, spesso presentano l'igroma cistico.

Recenti studi, effettuati con la diagnostica per immagini, hanno evidenziato un'elevata frequenza di valvola aortica bicuspidale (16%) e coartazione dell'aorta (11%) in adulte affette da TS. Molto spesso, infatti, la diagnosi di questi difetti cardiaci viene posta durante la tarda infanzia o in età adulta e, talvolta, casi misconosciuti all'esame ecografico sono stati identificati mediante risonanza magnetica.

I rischi associati alla presenza di valvola aortica bicuspidale nei pazienti con TS sono simili a quelli della popolazione generale.

Lo studio con risonanza magnetica (RM) angiografica in pazienti asintomatici ha evidenziato inoltre un'ampia gamma di anomalie cardiache di incerto significato clinico. In circa il 50% dei casi è stata evidenziata un'anomalia dell'angolazione e della lunghezza dell'arco aortico. Queste differenze anatomiche non sembrano essere clinicamente significative, ma possono dipendere da alterazioni della parete aortica che risulta maggiormente a rischio di dilatazione aneurismatica e dissecazione. Il ritorno venoso anomalo polmonare parziale ha un'incidenza del 13%, rispetto all'1% della popolazione generale. Nella maggior parte dei casi le vene anomale sono le vene polmonari sinistre, mentre nella popolazione generale è più frequente l'anomalia delle vene polmonari di destra. Le manifestazioni cliniche dipendono dal grado di shunt sinistro-destro. Nelle donne con TS è stata inoltre riscontrata una dilatazione di altri grossi vasi, quali l'arteria brachiale e la carotide.

#### Elettrocardiografia

Le donne adulte con TS hanno un'elevata incidenza di anomalie della conduzione e della ripolarizzazione cardiaca. Deviazione assiale destra, anomalie dell'onda T, accelerazione della conduzione atrio-ventricolare, prolungamento del QTc sono riscontrati più frequentemente in bambine e donne con TS rispetto alla popolazione generale. La deviazione assiale destra è associata alla presenza di ritorno venoso anomalo polmonare parziale, mentre le altre anomalie elettrocardiografiche non sembrano essere correlate a difetti anatomici. Questi dati, la inusuale tachicardia riscontrata in utero e le alterazioni del tono simpatico-vagale suggeriscono un difetto intrinseco nella regolazione autonoma del sistema cardiovascolare.

Pertanto, sembra essere giustificato eseguire un monitoraggio elettrocardiografico.

#### Rischio di dissezione aortica

Uno degli aspetti più importanti della TS riguarda la rara ma, spesso letale, eventualità di dilatazione, dissezione o rottura aortica in soggetti di giovane età. La dissezione di aneurismi aortici

si verifica più frequentemente in presenza di fattori di rischio, quali valvola aortica bicuspidale o altre anomalie della valvola, coartazione o dilatazione aortica e ipertensione sistemica.

#### Screening cardiologico

Al momento della diagnosi deve essere eseguita una valutazione cardiologica mediante l'esame ecocardiografico bidimensionale e color-doppler (Tabella 1), la visita cardiologica e l'esecuzione di un elettrocardiogramma.

Nelle pazienti adulte l'ecocardiografia può avere un valore limitato a causa delle dimensioni della gabbia toracica e della presenza di obesità. In questi casi può essere utile effettuare la risonanza magnetica nucleare (RMN). La RMN deve comunque essere effettuata in tutti i casi nel momento in cui l'età della paziente ne consente la collaborazione, per cui non è più necessaria la sedazione.

Oltre allo screening per i difetti anatomici, è importante valutare la pressione arteriosa ed effettuare lo studio elettrocardiografico. L'ipertensione arteriosa è di frequente riscontro nella TS, interessando il 25% delle ragazze, e questa percentuale aumenta in età adulta. In caso di ipertensione è indicato, oltre al monitoraggio, anche il

### SCREENING E MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE PER LE RAGAZZE E LE DONNE CON SINDROME DI TURNER

**Screening:** tutte le pazienti devono essere sottoposte a screening al momento della diagnosi di sindrome di Turner

- La valutazione deve essere effettuata da un cardiologo con esperienza in cardiopatie congenite
- È raccomandata la determinazione della pressione arteriosa rilevata ai 4 arti
- Tutte le pazienti devono effettuare valutazione per immagini del cuore, della valvola aortica, dell'arco aortico e delle vene polmonari
- L'ecocardiogramma è effettuabile sia nelle lattanti che nelle ragazze
- La RM e l'ecocardiogramma sono effettuabili nelle donne adulte
- ECG

**Monitoraggio:** il follow-up è stabilito in base alla clinica

- Le pazienti normotese e senza segni di patologia cardiovascolare dovrebbero effettuare:
  - Rivalutazione con diagnostica per immagini in circostanze specifiche, quali per esempio ingresso in un centro di assistenza per adulti, gravidanza, riscontro di ipertensione arteriosa. Le ragazze che hanno effettuato solo l'ecocardiogramma dovrebbero eseguire RM nel momento in cui raggiungono un'età che consente la collaborazione
  - Al di fuori di queste circostanze è consigliata la rivalutazione con diagnostica per immagini ogni 5-10 anni
- Per le pazienti con patologia cardiovascolare il trattamento e i controlli devono essere decisi dal cardiologo

Tabella 1

trattamento. Se l'ECG evidenzia un QTc lungo, devono essere evitati i farmaci che possono determinare l'allungamento del QT.

#### Trattamento con GH e sistema cardiovascolare

Alcuni Autori hanno riportato una normale morfologia e funzionalità del ventricolo sinistro in ragazze trattate con GH. Inoltre, due recenti studi effettuati mediante RM non hanno riportato effetti negativi sul diametro aortico nelle pazienti in trattamento.

#### Follow-up

Nelle pazienti in cui non si riscontrano difetti cardiaci, è opportuno eseguire controlli periodici della pressione arteriosa e una rivalutazione tramite RM al momento del passaggio dalla gestione pediatrica a quella adulta.

Nelle adulte con TS normotese che non presentano difetti anatomici cardiaci è prudente rivalutare le dimensioni dell'aorta ogni 5-10 anni.

In presenza di un importante difetto cardiovascolare, la frequenza dei controlli clinici e strumentali deve essere valutata caso per caso.

Le pazienti o i genitori di pazienti che sono considerate ad alto rischio per dilatazione aortica o dissezione, devono essere informati dei rischi correlati, della comparsa di sintomi a cui prestare attenzione e della necessità di eseguire profilassi antibiotica prima di interventi chirurgici.

#### Monitoraggio della dilatazione aortica

Sono disponibili i diametri normali dell'aorta in rapporto alla superficie corporea per adulte con TS. Valori non corretti maggiori di 28-32 mm possono identificare pazienti con diametro maggiore del 95% rispetto ai controlli.

In presenza di una dilatazione della radice dell'aorta, è indicato uno stretto controllo della pressione arteriosa. Poiché l'ipertensione nella TS è prevalentemente notturna, può essere utile un monitoraggio della pressione arteriosa durante le 24 ore. Nelle pazienti con dilatazione e ipertensione che presentano anche tachicardia, possono essere somministrati  $\beta$ -bloc-

canti. Anche se la loro utilità nella TS non è stata ancora dimostrata, questi farmaci si sono rivelati utili nel ridurre la percentuale di dilatazione e dissezione nei pazienti affetti da sindrome di Marfan.

#### Gravidanza

La gravidanza spontanea o assistita può essere programmata solo dopo un'accurata valutazione cardiologica. Sono stati riportati infatti casi di dissezione aortica fatale durante la gravidanza e nel periodo del postpartum. Una storia di difetto cardiaco trattato chirurgicamente, valvola aortica bicuspidale o evidenza di dilatazione o ipertensione arteriosa, possono rappresentare una controindicazione relativa alla gravidanza.

#### Esercizio fisico

Un moderato esercizio fisico aerobico può essere incoraggiato nelle pazienti con TS. Lo svolgimento di attività fisica agonistica può essere autorizzato dal cardiologo, dopo esecuzione di un'accurata valutazione cardiologica e RMN dell'aorta. L'esercizio fisico intenso è controindicato nelle pazienti con significativa dilatazione aortica.

#### ASSISTENZA MEDICA PER LE BAMBINE CON SINDROME DI TURNER

Una volta posta la diagnosi di TS, la paziente deve essere indirizzata a un centro specializzato in grado di fornire un approccio multidisciplinare. Per l'ottimizzazione dell'assistenza alle bambine con TS l'équipe dovrebbe comprendere specialisti in endocrinologia pediatrica, audiologia, genetica, cardiologia, dermatologia, sviluppo, nefrologia, terapia occupazionale, oftalmologia, chirurgia ortopedica, otorinolaringoiatria, psicologia e logopedia (*Tabella II, Tabella III*).

#### Sistema linfatico

Anomalie del sistema linfatico si sviluppano in molti feti con TS che nella maggior parte dei casi non sopravvivono oltre il terzo trimestre di gestazione.

Nei feti che sopravvivono, il linfedema e l'igroma cistico residuano nell'edema periferico e nello pterigium colli che rappresentano i segni principali della TS nel periodo neonatale. Nella maggior parte dei casi, il linfedema si risolve spontaneamente entro i primi 2 anni di età, ma può ripresentarsi in qualsiasi momento della vita, in parti-

#### SCREENING ALLA DIAGNOSI IN BAMBINE E ADULTE CON SINDROME DI TURNER

##### Tutti i pazienti

- Valutazione cardiologica specialistica
- Ecografia renale
- Valutazione audiologica specialistica
- Valutazione di scoliosi/cifosi
- Informazioni sulla sindrome di Turner; contatti con gruppi di supporto
- Valutazione della crescita e dello sviluppo puberale

##### 0-4 anni

- Valutazione della dislocazione dell'anca
- Visita oculistica (età  $\geq 1$  anno)

##### 4-10 anni

- Valutazione della funzionalità tiroidea e screening per malattia celiaca
- Valutazione psico-sociale e dell'apprendimento
- Valutazione ortodontica (età  $\geq 7$  anni)

##### > 10 anni

- Valutazione della funzionalità tiroidea e screening per malattia celiaca
- Valutazione psico-sociale e dell'apprendimento
- Valutazione ortodontica
- Valutazione della funzionalità ovarica/necessità del trattamento con estrogeni
- Funzionalità epatica, glicemia, assetto lipidico, esame emocromocitometrico
- Funzionalità renale (creatininemia, azotemia)
- Mineralometria ossea (> 18 anni)

Tabella II

**MONITORAGGIO  
LONGITUDINALE****Tutti i pazienti**

- Valutazione cardiologica specialistica
- Rilevazione della pressione arteriosa ogni anno
- Valutazione ORL e audiologica ogni 1-5 anni

**< 5 anni**

- Valutazione della capacità sociale a 4-5 anni

**Età scolare**

- Valutazione della funzionalità tiroidea ed epatica ogni anno
- Screening per malattia celiaca ogni 2-5 anni
- Valutazione dell'apprendimento e dei progressi sociali ogni anno
- Valutazione odontoiatrica e ortodontica quando necessario

**Ragazze più grandi e adulte**

- Glicemia e assetto lipidico ogni anno
- Valutazione della funzionalità tiroidea ed epatica ogni anno
- Screening della malattia celiaca
- Valutazione dello sviluppo puberale e sessuale

Tabella III

colare all'inizio della terapia con GH o estrogeni, associato alla ritenzione salina. Nei casi di linfedema significativo sono raccomandati fisioterapia decongestionante, massaggi per il drenaggio linfatico, bendaggio compressivo ed esercizio fisico. La terapia diuretica può essere evitata. Nella maggior parte dei casi non è necessario ricorrere alla chirurgia vascolare.

**Apparato urinario**

Malformazioni congenite dell'apparato urinario si riscontrano nel 30-40% delle bambine con TS. Le più frequenti sono rappresentate da malformazioni del sistema collettore (20%), rene a ferro di cavallo (10%), malrotazione o altre anomalie di posizione (5%). Malformazioni anatomiche del rene si verificano più frequentemente nei soggetti con cariotipo 45X0, mentre le malformazioni del sistema collettore sono più frequenti nei casi di mosaicismo. Pertanto, un'accurata valutazione ecografica renale deve essere eseguita al momento della diagnosi di TS.

**Apparato visivo**

Nelle pazienti con TS si riscontrano frequentemente epicanto, ptosi, ipertelorismo, rima palpebrale inclinata verso il basso. Lo strabismo e l'ipermetropia si riscontrano nel 25-35% dei casi, aumentando il rischio di ambliopia. Pertanto, le bambine con TS devono effettuare una valutazione oftalmologica a 12-18 mesi di età.

**Apparato uditivo**

Malformazioni dell'apparato uditivo sono frequenti nelle pazienti con TS. Come conseguenza delle anomalie della base cranica, si verifica un'anomala relazione anatomica tra la tuba di Eustachio e l'orecchio medio, che comporta lo svilupparsi di frequenti otiti medie e riduzione dell'udito.

Pertanto, ogni anno devono essere effettuati otoscopia e timpanogramma. In caso di otite acuta, la terapia deve essere aggressiva per l'importanza che la riduzione dell'udito può avere sullo sviluppo del linguaggio e per il rischio di colesteatoma conseguente all'otorrea persistente.

Dopo un episodio di otite media acuta, la rivalutazione deve essere effettuata a distanza di 6-8 settimane per verificare la regressione dell'essudato. In presenza di essudato per più di 3 mesi o otiti medie acute suppurative ricorrenti è necessaria la valutazione da parte dello specialista otorinolaringoiatra.

Se la diagnosi di TS è posta in età adulta, deve essere effettuata un'accurata valutazione audiologica. Nelle pazienti con storia di otite acuta o riduzione dell'udito, le indagini audiologiche devono essere effettuate annualmente. In assenza di storia clinica di otiti acute e riduzione dell'udito, la valutazione audiologica deve essere effettuata ogni 2-3 anni. Il trattamento delle flogosi delle alte vie respiratorie può ridurre il rischio di ipoacusia.

**Apparato ortodontico**

Gli aspetti distintivi della sindrome includono un appiattimento della base cranica con riduzione della lunghezza posteriore e retrognazia. La mascella è generalmente stretta, con arco palatale alto, mentre la mandibola è ampia ed è presente micrognazia. Si verificano fre-

quentemente precoce eruzione dei denti definitivi, alterazioni dello smalto, carenza di dentina, radice corta. Le pazienti affette da TS devono effettuare una visita odontoiatrica all'età di 2 anni e una visita ortodontica non più tardi dei 7 anni. Sono indicati periodici controlli ortodontici, poiché la terapia con GH può determinare un'alterazione delle proporzioni cranio-facciali.

**Autoimmunità**

Le persone con TS mostrano un'elevata incidenza di tiroidite autoimmune e malattia celiaca.

La tiroidite autoimmune è comune nelle bambine con TS ed è stata descritta in bambine di appena 4 anni. Recentemente è stato segnalato che il 24% di bambine e adolescenti seguite longitudinalmente ha sviluppato ipotiroidismo e il 2,5% ipertiroidismo. Generalmente, non vi sono segni clinici manifesti di ipotiroidismo. Il dosaggio degli anticorpi tiroidei identifica le pazienti ad alto rischio. È necessario un controllo della funzionalità tiroidea mediante il dosaggio di TSH e FT4 ogni anno dall'età di 4 anni.

Il rischio di malattia celiaca è aumentato nelle pazienti con TS (circa il 4-6%). Pertanto, lo screening per la celiachia dovrebbe essere eseguito all'età di 4 anni e successivamente ogni 2-5 anni mediante il dosaggio delle transglutaminasi IgA.

**Cute**

È stato evidenziato che le ragazze con TS presentano un numero più elevato di nevi melanocitari acquisiti rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, non appare aumentato il rischio di sviluppare melanomi. L'elevata incidenza di cheloidi sembra essere correlata all'elevato numero di interventi di chirurgia plastica a cui queste pazienti possono essere sottoposte.

**Apparato scheletrico**

La bassa statura è probabilmente la più comune e facilmente riconoscibile caratteristica clinica della TS. Il deficit staturale è dovuto prevalentemente alla aploinsufficienza del gene SHOX, localizzato nella regione Xp-terminale pseudoautosomica del cromosoma X.

La maggior parte delle pazienti affette da TS presenta bassa statura con un'altezza di 20 cm inferiore rispetto al bersaglio staturale. Tipicamente, queste pazienti manifestano ritardo di crescita intrauterino dalla metà della gravidanza, scarso accrescimento durante l'infanzia e assenza dello scatto di crescita puberale.

L'aspetto fisico è tozzo, con mani e piedi relativamente grandi. Inoltre, è presente collo corto, cubito valgo, ginocchio valgo e IV metacarpo breve. Le lattanti con TS presentano un aumentato rischio di lussazione congenita dell'anca. Le ragazze presentano più frequentemente cifosi, scoliosi e dislocazione vertebrale rispetto alla popolazione generale.

#### **Trattamento per migliorare l'accrescimento staturale**

Lo scopo del trattamento è quello di raggiungere un'altezza adeguata per l'età il più precocemente possibile, entrare in pubertà al tempo fisiologico e raggiungere una normale altezza da adulto. Il trattamento è effettuato con GH che può determinare un significativo aumento della velocità di crescita. Le ragazze con TS presentano generalmente una secrezione di GH normale. I test di provocazione sono indicati nei casi in cui l'accrescimento è relativamente anormale rispetto a quanto ci si aspetta dalle curve di crescita specifiche per la TS. L'efficacia della terapia con GH nell'incrementare la statura finale è ormai ben documentata da diversi studi. Una revisione della letteratura effettuata dal gruppo canadese ha evidenziato che i soggetti randomizzati per ricevere GH (0,3 mg/kg/settimana, dose massima 15 mg/settimana) raggiungevano una statura finale di 7,2 cm superiore rispetto al gruppo di controllo dopo in media 5,7 anni di trattamento.

I fattori predittivi dell'altezza finale includono una statura relativamente alta all'inizio della terapia, l'altezza dei genitori, il precoce inizio della terapia e la durata e l'utilizzo di alte dosi di GH. Non è ancora stata stabilita l'età ideale a cui iniziare il trattamento.

I dati preliminari dello studio "Toddler Turner", nel quale 88 ragazze tra i 9 mesi e i 4

anni sono state randomizzate per ricevere trattamento con GH o non trattamento, indicano che la terapia è efficace se iniziata precocemente. La decisione di iniziare il trattamento può essere considerata non appena si manifesta il ritardo di crescita (riduzione del percentile su curve di crescita). I potenziali rischi e benefici devono essere discussi con la famiglia. La Food and Drug Administration (FDA) approva una dose iniziale di GH di 0,375 mg/kg/settimana. L'efficacia è maggiore se la somministrazione avviene tutti i giorni alla sera. La dose può essere modificata in base alla risposta in termini di crescita e ai livelli sierici di IGF-I. Dosi più elevate di quelle approvate dall'FDA determinano uno scarso guadagno di altezza finale, sebbene non aumentino il rischio di effetti collaterali a lungo termine.

Quando il GH viene somministrato a dosaggio elevato, si verifica un aumento dei valori di IGF-I, e ciò potrebbe determinare effetti collaterali a lungo termine. Al di sotto dei 9 anni di età, la terapia è intrapresa solo con GH. Al di sopra dei 9 anni e nei casi di estrema bassa statura, al GH si possono associare gli anabolizzanti, ad esempio l'oxandrolone al dosaggio di 0,5 mg/kg; dosi maggiori dovrebbero essere evitate, poiché possono determinare eccessiva virilizzazione (ingrandimento del clitoride, acne, cambiamenti nella voce ecc.) e avanzamento dell'età ossea. La terapia può essere proseguita fino al raggiungimento di un'altezza soddisfacente o fino al raggiungimento di uno scarso potenziale di crescita (età ossea >14 anni, e velocità di crescita < 2 cm/anno). Le pazienti in trattamento devono essere valutate ogni 3-6 mesi. Lo sviluppo di scoliosi o cifosi non preclude di continuare il trattamento con GH; tuttavia, una stretta collaborazione con un chirurgo ortopedico è indispensabile.

#### **Induzione della pubertà**

L'assenza dello sviluppo puberale è una delle caratteristiche più frequenti della TS, sebbene il 30% delle pazienti entri spontaneamente in pubertà e il 3% consegua una gravidanza spontanea. In più del 90% dei casi si riscontra insufficienza gonadica.

Prima di intraprendere la terapia sostitutiva con estrogeni, può essere utile escludere la possibilità di una pubertà spontanea mediante la determinazione dei livelli di gonadotropine sieriche. Nei casi in cui la terapia estrogenica è necessaria, il modo e il tempo di somministrazione devono rispecchiare gli eventi di una pubertà normale (*Tabella IV*). La terapia con estradiolo a basso dosaggio può essere intrapresa dai 12 anni di età. Sembra ingiustificato rimandare la terapia a 15 anni di età per ottimizzare il potenziale d'altezza.

Sono disponibili diverse preparazioni estrogeniche. Comunemente si utilizza la somministrazione orale, ma può essere utilizzata la somministrazione sottocute o iniettiva. Generalmente, la dose iniziale è pari a 1/10°-1/8° della dose utilizzata nell'adulto, da incrementare gradualmente nell'arco di 2-4 anni. Successivamente, si utilizzano dosaggi che determinano valori estrogenici nel range di normalità per una donna adulta: estradiolo orale 2 mg/kg/die, transdermico 0,1 mg/die, estradiolo cipionato iniettabile 2,5 mg/mese.

Per permettere un normale sviluppo della mammella e dell'utero, sembra opportuno introdurre il progestinico 2 anni dopo l'inizio della terapia estrogenica. È importante informare le pazienti che la terapia deve essere proseguita fino all'età della menopausa, per prevenire l'osteoporosi e mantenere la femminilizzazione.

#### **Gestione di transizione dall'età pediatrica all'età adulta**

Il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto di solito avviene a 18 anni.

L'età di transizione dalla gestione pediatrica a quella dell'adulto rappresenta il momento ideale per la valutazione del rischio individuale di morbidità in età adulta e per la promozione di uno stile di vita corretto. Al fine di assicurare una buona mineralizzazione ossea deve essere incoraggiato un introito di calcio elementare di 1000 mg/die prima dei 10 anni e successivamente di 1200-1500 mg/die. Spesso è necessaria una supplementazione orale. È essenziale l'educazione a un'alimentazione sana e all'esercizio fisico per mantenere un buon peso.

#### **PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE E DI APPRENDIMENTO**

##### **Sviluppo cognitivo e apprendimento**

Nella maggior parte delle pazienti con TS lo sviluppo psicointellettuale è normale per quanto riguarda il quoziente di intelligenza e il linguaggio, anche se nelle pazienti con cromosoma X ad anello si è evidenziato un maggior rischio di ritardo mentale.

Sono presenti difetti minimi dell'organizzazione temporo-spaziale, della motricità fine e difficoltà nell'apprendi-

## Gestione della sindrome di Turner in età pediatrica e durante la vita adulta

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA OVARICA		
Età	Raccomandazioni per le varie età	Commenti
10-11	Valutazione della pubertà spontanea mediante la stadiazione di Tanner e il dosaggio dell'FSH	Basse dosi di estrogeni non arrestano la crescita in altezza indotta dal GH
12-13	In assenza di pubertà spontanea e alti valori di FSH iniziare la terapia sostitutiva con bassi dosaggi di estradiolo	Dosaggi iniziali equivalenti di estradiolo: 0,2-0,4 mg/mese im, 0,25 µg/die per via transdermica, 0,25 mg/die di estradiolo micronizzato per via orale
12,5-15	Incrementare gradualmente la dose dell'estradiolo nell'arco di 2 anni fino al raggiungimento del dosaggio da adulto (ad esempio 14, 25, 37, 50, 75, 100, 200 µg al giorno per via transdermica)	La dose abituale quotidiana da adulto è 100-200 µg di estradiolo transdermico, 2-4 mg di estradiolo micronizzato, 20 µg di etinilestradiolo, 1,25-2,5 mg di estrogeno equino coniugato
14-16	Introdurre terapia ciclica con progesterone dopo 2 anni dall'inizio della terapia estrogenica o quando si verifica il sanguinamento uterino	Al momento, il progesterone micronizzato per via orale rappresenta la scelta migliore, la dose abituale da adulto è 200 mg/die dal 20° al 30° giorno di un ciclo mensile o dal 100° al 120° giorno di un ciclo di 3 mesi
14-30	Continuare la terapia con estrogeni a dosaggio pieno fino ai 30 anni di età	Alcune donne possono preferire i contraccettivi orali per la terapia ormonale sostitutiva. Monitorare lo spessore dell'endometrio
30-50	Il dosaggio più basso di estrogeno in grado di fornire protezione contro l'osteoporosi è di 0,625 mg di estrogeno equino coniugato o equivalenti	Monitorare i fattori di rischio per l'osteoporosi, la dieta, l'esercizio fisico, misurare la densità minerale ossea e iniziare un regolare screening mammografico all'età di 45 anni
> 50	Valutare la necessità di proseguire la terapia estrogenica come per le altre donne in menopausa	Si presentano nuove opzioni per la terapia ormonale sostitutiva, pertanto queste raccomandazioni necessiteranno di nuovi aggiornamenti nel prossimo futuro

Tabella IV

mento delle scienze matematiche. Nonostante ciò, molte adulte con TS conseguono la laurea.

### Sviluppo psicologico

Spesso la funzione comportamentale è normale. Tuttavia è stato riscontrato un aumentato rischio di isolamento sociale, immaturità e ansietà. Le ragazze hanno un'identità sessuale femminile, ma le adolescenti e le giovani adulte conseguono la maturità sessuale più tardi rispetto alle coetanee. Il processo di sviluppo è influenzato positivamente dal trattamento con GH ed estrogeni.

### Aspetti psicologici dell'adulto con sindrome di Turner

Le giovani trattate con GH hanno generalmente una normale percezione fisica, ma spesso si verifica un decremento dell'autostima.

È stato evidenziato un aumentato livello di paura e ansietà rispetto alle donne mestruate, ma simile a donne con insufficienza ovarica non da TS, suggerendo che l'infertilità può contribuire alla disfunzione psico-sociale.

### Raccomandazioni

La TS è associata a un aumentato rischio di problematiche psico-sociali. Sono necessari interventi medici e psicologici al fine di aumentare e migliorare l'autostima.

Una valutazione psicologica è indicata prima dell'ingresso a scuola o al momento della diagnosi. Tuttavia, può essere effettuata in ogni momento nel caso di difficoltà scolastiche. Le bambine con TS possono presentare altre condizioni (dislessia, deficit dell'attenzione), per le quali devono essere valutate e trattate. Dato il riscontro in alcuni casi di difficoltà dell'apprendimento, possono essere necessarie alcune facilitazioni in aula.

È raccomandata l'induzione della pubertà all'età appropriata, per evitare le implicazioni psicologiche che possono essere determinate dall'assenza dello sviluppo puberale. Inoltre, bisogna affrontare la discussione riguardo alla sessualità e alla riproduzione. È importante affrontare questo argomento in modo corretto ed esaustivo, perché la mancanza di informazione può avere conseguenze negative per la

ragazza e per la donna. Infine, l'attenzione deve essere posta alle attitudini professionali della ragazza, in modo tale da favorire l'indipendenza a iniziare dall'adolescenza. Il maggior impedimento nel raggiungimento dell'indipendenza dalla famiglia è rappresentato dalla difficoltà nell'apprendimento; tuttavia molte donne con TS raggiungono uno stato professionale elevato.

### GESTIONE MEDICA DELLA PAZIENTE ADULTA

#### Follow-up medico e della terapia sostitutiva

Al momento del passaggio all'assistenza da adulto, la donna con TS deve essere sottoposta a una valutazione medica riguardante non solo i problemi specifici attinenti alla sindrome, ma comprendente uno screening per l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete e la dislipidemia. Nell'età adulta devono essere monitorizzati i problemi emersi durante l'infanzia, quali cardiopatie congenite, patologia tiroidea, malattia celiaca o ipoacusia. La valutazione medica annuale deve comprendere l'esame fisico generale, la determinazione della pressione arteriosa, l'auscultazione cardiaca, l'esame del seno e il pap test. Come in età pediatrica, è importante una valutazione otologica, in quanto

più del 60% delle pazienti sviluppa sordità neurosensoriale che si manifesta più frequentemente dopo i 35 anni di età. Nelle pazienti asintomatiche la valutazione può essere effettuata ogni 2-3 anni. In presenza di storia di riduzione dell'udito, essa deve essere effettuata più frequentemente. Molti dei problemi delle pazienti con TS sono determinati dall'obesità conseguente allo scarso esercizio fisico e a uno stile di vita sedentario.

L'educazione a una dieta regolare e all'esercizio fisico potrebbe rientrare in un piano di prevenzione del diabete, dell'ipertensione e dell'osteoporosi. Il BMI dovrebbe essere inferiore a 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### Esami di laboratorio

Controlli laboratoristici possono essere effettuati ogni 1-2 anni e includono l'esame emocromocitometrico, la funzionalità renale, epatica, tiroidea e l'assetto lipidico.

#### Patologia epatica

Gli enzimi epatici, in particolare gamma-glutamyl-transferasi, alanina-aminotransferasi e fosfatasi alcalina, si riscontrano frequentemente elevati nelle donne con TS. Nella maggior parte dei casi, gli elevati valori enzimatici non si associano a patologia epatica, anche se frequentemente all'esame biotico si riscontrano iperplasia nodulare rigenerativa e altre lesioni strutturali. Il trattamento con estrogeni non è associato a danno epatico e non è controindicato in presenza di ipertransaminasemia.

In caso di persistenza di ipertransaminasemia per 6-12 mesi, è indicata l'ecografia epatica per escludere la presenza di steatosi. Se non è presente steatosi, ma i livelli di transaminasi rimangono elevati o continuano ad aumentare, è necessaria una visita specialistica per valutare la necessità di eseguire una biopsia eco-guidata.

#### Funzionalità renale

Anche se anomalie renali congenite si riscontrano nel 30% delle pazienti con TS, la funzionalità renale è normale. Nei soggetti con anomalie del sistema collettore sono frequenti infezioni delle vie urinarie, pertanto è consigliato effettuare frequentemente lo screening per infezione delle vie urinarie.

#### Metabolismo osseo

Esiste un'aumentata incidenza di fratture in donne adulte con TS che non hanno effettuato una corretta terapia estrogenica. Tuttavia, sembra esistere un deficit intrinseco della corticale ossea estrogeno-indipendente. La valutazione della densità minerale ossea può essere effettuata al momento della prima valutazione in un centro per adulti. I controlli successivi devono essere programmati sulla base della prima valutazione. In caso di densità ossea normale, la valutazione successiva deve essere effettuata tra i 40 e i 50 anni o al momento dell'interruzione della terapia estrogenica. In caso di riscontro di densità minerale ossea bassa in una giovane donna è necessario

identificare i fattori contribuenti, quali scarsa compliance alla terapia sostitutiva, fumo, abuso di alcol, malattia celiaca o deficit di vitamina D. Una terapia estrogenica adeguata migliora la densità minerale ossea. Inoltre, poiché molte donne presentano bassi valori di vitamina D, è essenziale un introito adeguato di calcio e vitamina D. L'esercizio fisico deve essere incoraggiato allo scopo di preservare una buona densità minerale ossea. I bifosfonati non sono indicati nel trattamento dell'osteopenia nelle giovani donne con TS, poiché questi farmaci non sembrano determinare un aumento della corticale ossea; inoltre la riduzione della corticale non è associata a un aumentato rischio di fratture. Nelle donne con osteoporosi confermata è indicato il trattamento medico che si effettua nella popolazione generale.

#### Fattori di rischio per patologia delle coronarie

Le pazienti affette da TS presentano un aumentato rischio di sviluppare coronaropatia. L'ipertensione colpisce più del 50% delle giovani pazienti. Pertanto la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorizzata e l'ipertensione trattata.

Il diabete mellito tipo 2 è frequente in queste pazienti. Il test di tolleranza glucidica evidenzia un'alterata tolleranza glucidica o diabete in più del 50% dei casi, nella maggior parte di casi associato a un difetto di secrezione insulinica.

Le donne con TS presentano elevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi.

#### Tiroide e malattia celiaca

Lo screening per la valutazione della funzionalità tiroidea e la malattia celiaca deve essere proseguito durante l'età adulta.

#### Terapia ormonale sostitutiva

È raccomandata la terapia ciclica sostitutiva con estrogeni e progestinici, poiché previene i segni e i sintomi associati alla carenza di estrogeni. Le donne che non effettuano il trattamento hanno un elevato rischio di osteoporosi. Nella maggior parte delle donne è sufficiente un dosaggio di 2 mg di estradiolo al giorno, ma le richieste individuali possono variare da 1 a 4 mg/die. Al pari della popolazione generale che effettua terapia estrogenica, è indicato eseguire un'ecografia pelvica e la biopsia endometriale in caso di comparsa di sanguinamenti vaginali anomali. La concentrazione androgenica è ridotta in molte donne con TS; la terapia sostitutiva androgenica può essere considerata in alcuni casi e da centri specialistici. La terapia estrogenica può essere continuata fino all'età della normale menopausa.

#### Fertilità

La maggior parte delle donne con TS sono sterili, anche se sono stati documentati alcuni casi di gravidanza spontanea. Le donne che intraprendono la gravidanza, la portano a termine nella maggior parte dei casi, non essendo stata documentata una maggiore incidenza di

parti pretermine e di aborti. Tuttavia, esiste un aumentato rischio di complicanze materne, dovute alla frequente necessità di effettuare il taglio cesareo a causa della bassa statura e all'aumentata incidenza di ipertensione e diabete. Inoltre, in gravidanza appare aumentato il rischio di dilatazione e dissezione dell'aorta. Pertanto, la gravidanza spontanea o assistita richiede uno stretto controllo medico del sistema cardiovascolare, della funzionalità tiroidea e della tolleranza glucidica.

#### Donne con ovaie funzionanti

Nelle donne con normale funzionalità ovarica la gravidanza non deve essere posticipata per il rischio di insufficienza ovarica prematura.

#### Donne con insufficienza ovarica

In caso di insufficienza ovarica la gravidanza può essere intrapresa mediante la donazione degli ovociti o dell'embrione. La metodica richiede un'adeguata terapia sostitutiva ormonale da intraprendere nei 2 anni precedenti la gestazione al fine di migliorare la circolazione uterina. È necessario l'impianto di un embrione alla volta per il rischio addizionale di gravidanza gemellare.

#### Criopreservazione di tessuto ovarico o ovociti immaturi

Recenti studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato che le adolescenti con segni di pubertà spontanea possono avere ovaie con follicoli vitali. Nonostante essa venga effettuata in centri specialistici, la possibilità di criopreservazione del tessuto ovarico e gli ovociti immaturi sembra promettente.

## CONCLUSIONI

Se la diagnosi di TS viene posta in epoca prenatale, i genitori devono essere informati riguardo al miglioramento della qualità di vita osservato recentemente in queste pazienti.

La risonanza magnetica angiografica deve essere effettuata insieme all'esame ecografico per valutare la presenza di difetti cardiaci. In presenza di difetti cardiaci le pazienti devono essere informate riguardo ai rischi connessi alla gravidanza e all'esercizio fisico intenso.

L'induzione della pubertà non deve essere ritardata per agevolare la crescita staturale.

È importante focalizzare l'attenzione sull'importanza della terapia ormonale sostitutiva per la femminilizzazione e la prevenzione dell'osteoporosi.

In età adulta deve essere effettuata

## Gestione della sindrome di Turner in età pediatrica e durante la vita adulta

### MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Per effettuare diagnosi di sindrome di Turner è obbligatoria l'analisi del cariotipo.
- ❑ Posta la diagnosi di sindrome di Turner, la paziente deve essere indirizzata a un centro specializzato in grado di fornire un approccio multidisciplinare.
- ❑ La decisione di iniziare il trattamento con GH può essere presa in considerazione non appena si manifesta il ritardo di crescita (riduzione del percentile su curve di crescita).
- ❑ L'FDA approva una dose iniziale di GH di 0,375 mg/kg/settimana.
- ❑ La terapia con GH può essere proseguita fino al raggiungimento di un'altezza soddisfacente o fino al raggiungimento di uno scarso potenziale di crescita (età ossea > 14 anni, e velocità di crescita < 2 cm/anno).
- ❑ La terapia sostitutiva con estradiolo a basso dosaggio può essere intrapresa dai 12 anni di età. Per permettere un normale sviluppo della mammella e dell'utero, sembra opportuno introdurre il progestinico 2 anni dopo l'inizio della terapia estrogenica.
- ❑ La terapia ormonale sostitutiva deve essere proseguita fino all'età della menopausa.
- ❑ Nella maggior parte delle pazienti con sindrome di Turner lo sviluppo psicotelluttivo è normale. Tuttavia è consigliabile un adeguato supporto psicologico.
- ❑ Al momento del passaggio all'assistenza da adulto, la donna con sindrome di Turner deve essere sottoposta a una valutazione medica riguardante non solo i problemi specifici attinenti alla sindrome, ma comprendente uno screening per l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete e la dislipidemia.
- ❑ La maggior parte delle donne con sindrome di Turner sono sterili, anche se sono stati documentati alcuni casi di gravidanza spontanea.
- ❑ È stato documentato un aumentato rischio di complicanze materne; pertanto, la gravidanza spontanea o assistita richiede uno stretto controllo medico.

una valutazione periodica delle dimensioni dell'aorta, dell'ipertensione, del diabete e della dislipidemia.

**Indirizzo per corrispondenza:**  
Francesco Chiarelli  
e-mail: [chiarell@unich.it](mailto:chiarell@unich.it)

### Bibliografia di riferimento

- Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet* 2004; A129:16-20.
- Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
- Bondy CA, Lange E, Ceniceros I, Bakalov VK. Declining estrogen use in young women with Turner syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:1322.
- Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992-7.
- Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006;91:513-20.
- Hamamy HA, Dahoun S. Parental decisions following the prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2004; Biol 116:58-62.
- Okada Y. The quality of life of Turner women in comparison with grown-up GH-deficient women. *Endocr J* 1994;41:345-54.
- The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-6.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility* 2005;83:1074-5.
- Verlinde F, Massa G, Lagrou K, et al. and Belgian Study Group of Paediatric Endocrinology. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 2004;62:161-7.