



EDITORE  
Claus H. Gravholt

# Turner – know your body!

UN LIBRO SULLA SINDROME DI TURNER



Traduzione di Giovanna Maria Parisi

Edito da Fototext  
Gothenburg 2010

ISBN: 978-91-633-6634-5

Questo libro e' prodotto  
rispettando l'ambiente.



# Prefazione

## Caro lettore

**L**a sindrome di Turner è una condizione complessa che può e dovrebbe essere considerata da diverse prospettive in modo che tutti gli aspetti della sindrome siano osservati e riconosciuti. Le ragazze e le donne con la sindrome di Turner possono e dovrebbero vivere una vita che sia il più possibile vicina a una vita "normale". Per far questo potrebbe essere necessario il supporto da diversi campi della medicina come la genetica, la pediatria, la ginecologia e l'ostetricia, l'endocrinologia, la cardiologia, la chirurgia toracica, l'otorinolaringoiatria ed altre specializzazioni così come un sostegno psicologico e sociale.

L'approccio alla sindrome di Turner dovrebbe quindi partire da un punto di vista olistico e focalizzarsi sugli aspetti che si manifestano durante tutta la vita. Gli anni recenti ci hanno insegnato molto e ora disponiamo di una gran quantità di nuove conoscenze su "la sindrome di Turner dalla culla alla tomba".

Il libro che sta tenendo in mano è il risultato dell'interesse scrupoloso verso le ragazze e le donne con la sindrome di Turner, nonché dell'aiuto e dell'impegno incondizionato di un gran numero di persone. Come vedrà nell'indice hanno collaborato al libro molti autori sia dall'Europa che dagli Stati Uniti.

Si può leggere il libro come un volume unico, oppure come un insieme di capitoli a sé stanti che è possibile consultare indipendentemente.

Il libro è inteso come un'ispirazione, un'informazione e un aiuto a quanti sono interessati alla sindrome di Turner.

Il libro è stato scritto per le ragazze e le donne con la sindrome di Turner, per le loro famiglie, per il medico generico che ha una paziente con la sindrome di Turner, per il pediatra che incontra la bambina con la sindrome di Turner, e per tutti i medici, infermiere/i e quanti forniscono assistenza e che vengono a contatto con persone con la sindrome di Turner. Uno degli obiettivi è divulgare le più recenti nozioni scientifiche fra tutti i profani che nutrono un interesse per la sindrome di Turner.

Questo libro non intende essere la primaria fonte d'informazione sulla sindrome di Turner, ma una fonte cui rivolgersi quando non si riescono a trovare notizie rilevanti nei depliant o su internet. In altre parole, l'intento è stato quello di creare un libro specializzato e dettagliato composto da diversi capitoli, ognuno dei quali dedicato ad un particolare aspetto della sindrome. L'obiettivo era rendere disponibili le più recenti conoscenze derivate dalla ricerca, di conseguenza alcuni capitoli potrebbero essere scritti in un linguaggio un po' difficile. A tutti gli autori è stata data la libertà di scrivere i loro capitoli mantenendosi entro le linee guida della Consensus Conference sulla sindrome di Turner avvenuta a Washington DC (USA) nel 2006, e del documento di consenso redatto

in quell'occasione. Le informazioni contenute nei singoli capitoli riflettono le conoscenze disponibili in quelle aree.

Mi auguro che questo libro soddisferà il bisogno d'informazioni della maggioranza dei lettori. Comune fra tutti gli autori è un genuino interesse verso la sindrome di Turner. Per la maggior parte sono medici professionisti, medici e psicologi, ma anche donne con la sindrome di Turner e i loro cari sono stati in grado di contribuire con le loro esperienze personali raccontando che cosa significa avere e vivere con la sindrome di Turner. Tutti gli specialisti che hanno preso parte alla creazione di questo libro sono coinvolti professionalmente con la sindrome di Turner.

Vorrei ringraziare Novo Nordisk per l'incalcolabile aiuto dato a questo libro. Quando ho chiesto un supporto, Novo Nordisk è stata immediatamente d'accordo, contribuendo con una sovvenzione non condizionata, senza la quale la realizzazione di questo libro non sarebbe stata possibile.

CLAUS H. GRAVHOLT  
editore

# Indice

## Parte 1 La sindrome di Turner nell'infanzia e la genetica

- 1. La sindrome di Turner nell'infanzia \_\_\_\_\_ 12**  
Knud W. Kastrup, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Glostrup, Danimarca
  - 2. La crescita spontanea nelle ragazze con la sindrome di Turner \_ 18**  
Rune W. Næraa, Kurt Kristensen, Dipartimento di Pediatria, Ospedale regionale di Randers, Danimarca
  - 3. Il trattamento con l'ormone della crescita \_\_\_\_\_ 22**  
Katharina Main, Dipartimento crescita e riproduzione, Rigshospitalet Copenhagen, Danimarca
  - 4. Transizione – da ragazza-Turner a donna-Turner \_\_\_\_\_ 30**  
Line Cleemann, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Hillerød, Danimarca
  - 5. La pubertà – la transizione fra l'infanzia e l'età adulta \_\_\_\_\_ 36**  
Kirsten Holm, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Hillerød, Danimarca
  - 6. Malattie croniche negli adolescenti \_\_\_\_\_ 44**  
Grete Teilman, Kirsten Holm, Kirsten Holm, Centro di medicina adolescenziale, Rigshospitalet Copenhagen, Danimarca, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Hillerød, Denmark
  - 7. Segni tipici della sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 56**  
Marsha Davenport, Anita Azam, Divisione di endocrinologia pediatrica, Università del North Carolina a Chapel Hill, NC, USA
  - 8. La sindrome di Turner e la genetica \_\_\_\_\_ 66**  
Jun Xu, Christine M. Disteche, Dipartimento di scienze biomediche, Università di Tufts, MA, USA.  
Dipartimento di patologia e medicina, Università di Washington, WA, USA
-

## Parte 2 La sindrome di Turner nell'adulto

- 9. Epidemiologia della sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 96**  
Kirstine Stochholm, Dipartimento medico M, Ospedale universitario di Århus, Denmark
- 10. Patologie cardiache congenite nella sindrome di Turner \_\_\_\_ 102**  
Melissa L. Loscalzo, Dipartimento di pediatria, Divisione di genetica, Università della South Florida, USA
- 11. Malattie dell'aorta nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 110**  
Carolyn Bondy, Capo della Divisione di endocrinologia dello sviluppo, Istituto nazionale della salute del bambino e dello sviluppo umano, Istituti nazionali della salute, Maryland, USA
- 12. Pressione sanguigna alta \_\_\_\_\_ 120**  
Kristian Havmand Mortensen, Dipartimento medico M, Ospedale universitario di Århus, Danimarca
- 13. Malattie della tiroide nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 128**  
Kerstin Landin-Wilhelmsen, Sezione di endocrinologia, Dipartimento di medicina interna, Ospedale universitario di Sahlgrenska, Svezia
- 14. L'osteoporosi nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 140**  
Gerard S. Conway, Dipartimento di endocrinologia, Ospedali del college universitario di Londra, UK
- 15. Diabete \_\_\_\_\_ 148**  
Britta Hjerrild, Dipartimento medico M, Ospedale universitario di Århus, Danimarca
- 16. Malattie gastrointestinali nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 154**  
Laura Mazzanti, Ambulatorio Malattie rare, Sindromologia e Auxologia, Dipartimento di pediatria, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Italia
- 17. Coinvolgimento del fegato nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 168**  
Dominique Roulot, Unità di Epatologia, Ospedale Avicenne, Francia
- 18. Udito e malattie dell'orecchio medio nella sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 178**  
Malou Hultcrantz, Dipartimento di otorinolaringoiatria, Istituto Karolinska, Svezia
-

## Parte 3 Fertilità e psicologia

### 19. Trattamento con gli ormoni sessuali \_\_\_\_\_ 188

Claus H. Gravholt, Dipartimento medico, Ospedale universitario di Århus, Danimarca

### 20. Qualità della vita e vita sessuale nelle giovani donne Turner \_\_\_\_\_ 196

Jean-Claude Carel, Dipartimento di endocrinologia e diabetologia pediatrica,  
INSERM U690 e Centro di riferimento di malattie endocrine rare della crescita,  
Ospedale universitario Robert Debré, Francia

### 21. Aspetti psicologici e psichiatrici della sindrome di Turner \_\_\_\_\_ 206

David H. Skuse, Unità di scienze comportamentali e cognitive, Istituto di sanità infantile, UK

### 22. Fertilità, gravidanze spontanee e donazione di ovuli \_\_\_\_\_ 224

Outi Hovatta, istituto Karolinska, Dipartimento di scienze cliniche, intervento e tecnologia,  
Ospedale universitario Karolinska, Svezia

## Part 4 Il punto di vista delle persone con la sindrome di Turner

### Adulti – La storia di Dorte \_\_\_\_\_ 234

Dorte Brodersen

### Adolescenti – La storia di Mathilde \_\_\_\_\_ 237

Mathilde Andrup

### Bambine – La storia di Sarah \_\_\_\_\_ 241

Ilse, John, Charlotte, Simon e Sarah Clayre



Parte

1

# **La sindrome di Turner nell'infanzia e la genetica**

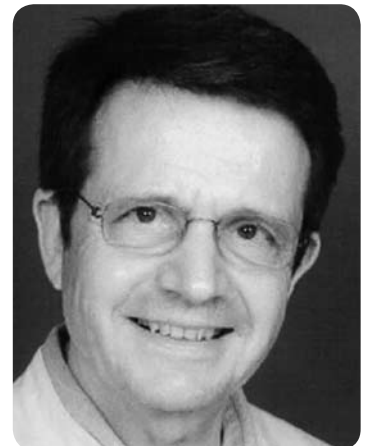
CAPITOLO

1

# La sindrome di Turner nell'infanzia

KNUD W. KASTRUP

DM, ex consulente del  
Dipartimento di Pediatria,  
Ospedale di Glostrup,  
Copenhagen, Danimarca



**M**olti genitori di ragazze con la sindrome di Turner vivono l'attesa prima della diagnosi finale, come uno stress. L'esperienza dimostra che la diagnosi spesso viene fatta in ritardo, nell'infanzia e nell'adolescenza, in alcuni casi la sindrome viene diagnosticata nell'età adulta (vedi capitolo 9 sull'epidemiologia) quando il deficit di crescita diventa evidente.

### *Le bambine nella prima infanzia*

Nelle neonate e nelle bambine che muovono i primi passi, gli aspetti caratteristici possono essere molto lievi tuttavia fin dalla nascita si verificano frequentemente problemi di crescita. Il peso alla nascita è spesso più basso, con una conseguente mancanza di aumento di peso e problemi di nutrizione. I genitori che hanno vissuto questo periodo raccontano della mancanza di supporto e comprensione da parte del personale ospedaliero con cui hanno avuto a che fare, e addirittura di un atteggiamento di riprovazione come se non si stessero prendendo abbastanza cura della loro bambina. Una volta accertata la diagnosi e fornita una spiegazione a tutti i problemi, i genitori spesso provano un gran sollievo e riferiscono che quello è stato un periodo molto stressante per loro e per i loro figli.

Nei casi in cui la diagnosi è fatta precocemente è importante che i genitori comprendano che le bambine con la sindrome di Turner seguono il loro proprio percorso di crescita, e che non si ottiene nulla forzandole a mangiare. Piccoli pasti frequenti sono spesso sufficienti quando i problemi con il cibo sono particolarmente

pronunciati e solo raramente è necessario ricorrere a misure più serie come l'alimentazione artificiale.

Va sottolineato che tutte le ragazze che in giovane età mostrano problemi nella crescita devono essere esaminate per la sindrome di Turner.

### *Edema linfatico e piega del collo*

In una neonata, i sintomi classici della sindrome di Turner sono il gonfiore delle mani e della parte superiore dei piedi e la ritenzione dei fluidi (edema) nella regione del collo (Figura 1). Tale gonfiore può variare molto da bambina a bambina e può andare e venire durante l'infanzia. La presenza di questo gonfiore alla nascita fornisce subito una forte indicazione per la sindrome di Turner ed è causato da un accumulo di linfa che non riesce a defluire attraverso i canali linfatici, come normalmente dovrebbe avvenire, perché i vasi linfatici non sono adeguatamente sviluppati. Spesso le unghie sono piccole e deboli e a causa del gonfiore attorno ad esse causano irritazioni e infezioni.

Durante la gestazione il gonfiore al collo può essere più pronunciato e può tirare la pelle così tanto che alla nascita si forma una piega della pelle dal collo alla spalla. La piega può essere paragonata ad un'ala o ad un vecchio giogo. Se la piega è molto aderente il movimento del collo è limitato. La piega può anche costituire un problema estetico ma non è urgente da operare.

### Figura 1

Gonfiore congenito delle mani e delle parti superiori dei piedi dovuto all'inadeguato sviluppo del sistema linfatico.



Lo sviluppo inadeguato dei vasi linfatici può essere accompagnato da uno sviluppo non corretto dell'aorta. Le anomalie dell'aorta sono discusse più dettagliatamente in seguito (capitolo 11). Qui si vuole solo menzionare la costrizione (coartazione) che può essere presente all'uscita dell'aorta dal cuore e che può causare dei sintomi durante l'infanzia. Questa costrizione può rivelarsi in un ridotto apporto di sangue alle gambe e in un'elevata pressione sanguigna nelle braccia. L'anomalia può essere riscontrata in tutti i neonati che pertanto vengono controllati per ascoltare la pulsazione nell'inguine che se non si percepisce andrebbe effettuato un ecocardiogramma.

### *Infezione dell'orecchio medio*

Un altro importante motivo per effettuare diagnosi precoci è l'elevato rischio di ripetute infezioni dell'orecchio medio che a lungo termine

possono aumentare la probabilità di perdere l'udito. Questo perché il passaggio dalla bocca all'orecchio medio, la tromba d'Eustachio, non è adeguatamente sviluppato. La mancanza di ricambio d'aria nell'orecchio medio causa un accumulo di fluido che può essere doloroso e causare infezione e pertanto potrebbe essere necessario un trattamento di drenaggio. In ogni caso è consigliato un controllo regolare da parte di un otorinolaringoiatra, e contestualmente essere controllato l'udito (vedi inoltre il capitolo 18). Un udito danneggiato può influenzare negativamente la percezione del linguaggio e inibirne lo sviluppo.

### *Vista*

Si deve prestare attenzione anche agli occhi, poiché alcune ragazze con la sindrome di Turner soffrono di strabismi.

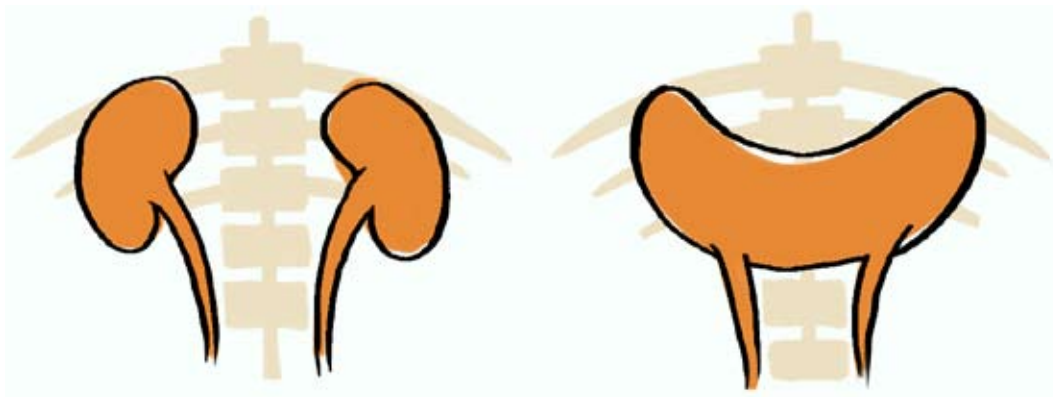
Poiché lo strabismo ha un'elevata tendenza ad essere accompagnato da presbiopia, sono raccomandati controlli regolari presso un oculista per evitare qualsiasi danno permanente alla vista.

### *Reni e urine*

Tutti i bambini che nell'infanzia soffrono di frequenti infezioni della vescica o della pelvi dovrebbero essere controllati per indagare su eventuali anomalie del tratto urinario. Nella maggior parte dei casi è sufficiente un'ecografia. Anomalie del tratto urinario sono frequenti nelle ragazze con la sindrome di Turner, il più delle volte dovute a cambiamenti nel bacino e costrizione degli ureteri. Una parziale

**Figura 2**

La figura presenta l'anatomia del rene normale, ed il rene "a ferro di cavallo" che si può notare nella sindrome di Turner.



fusione della regione inferiore dei reni potrebbe esserne la causa (Figura 2). Raramente è necessaria un'operazione, ma dipende dalla frequenza delle infezioni del tratto urinario e dalla gravità dell'anomalia. Le ragazze che soffrono di ripetute infezioni del tratto urinario e presentano un'anomalia del tratto urinario dovrebbero sempre essere controllate indipendentemente dal fatto che la sindrome di Turner sia presente o meno.

### *Crescita*

Un sintomo caratteristico della sindrome di Turner è la crescita lenta rilevata da una deviazione dalla curva di crescita normale per una bambina. Spesso questa deviazione è evidente alla nascita, ma è dai 6 anni d'età che la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner sarà al di sotto della curva di crescita normale. Sono state delineate curve speciali poiché è stato dimostrato che la crescita nella sindrome di Turner segue un modello comune

e unico. La deviazione del modello di crescita è così caratteristica che dovrebbe far nascere immediatamente il sospetto di sindrome di Turner se tale diagnosi non è stata ancora effettuata.

Il modello della crescita è descritto più dettagliatamente più avanti (capitolo 2). Qui si menzionerà solo l'importanza di una diagnosi precoce perché il trattamento con l'ormone della crescita può essere iniziato efficacemente fin dalla prima infanzia. Tale trattamento può aumentare l'altezza finale in modo consistente.

La causa dell'inibizione della crescita non è la mancanza dell'ormone della crescita, che con il trattamento si risolverà in un incremento della altezza, ma deve essere ricercato in un'alterazione genetica nello sviluppo delle ossa. Oltre all'inibizione della crescita, quest'alterazione può risultare in un'inclinazione anormale della colonna (cifoscoliosi) con un torace largo e

una posizione scorretta di gomiti, ginocchia e polsi. Le alterazioni nei casi più pronunciati, richiedono l'osservazione e il trattamento da parte di un chirurgo ortopedico.

### *Metabolismo*

La tiroide, situata nella regione anteriore della gola, produce l'ormone tiroideo necessario per il normale sviluppo delle ossa e per la crescita. Le ragazze con la sindrome di Turner possono essere prive dell'ormone tiroideo. Ciò determina non solo una maggiore inibizione della crescita ma anche stanchezza e aumento di peso. In alcuni casi questa mancanza di ormone tiroideo è dovuta ad alterazioni del sistema immunitario che produce gli anticorpi che attaccano i tessuti del loro stesso corpo (autoimmunità). La diagnosi è possibile attraverso l'analisi di un campione di sangue, e la cura si effettua semplicemente con compresse. Le malattie autoimmuni sono lievemente più frequenti nella sindrome di Turner e verranno discusse altrove (capitoli 13 e 16). Qui viene menzionata la mancanza di ormone tiroideo perché una diagnosi precoce e un trattamento immediato sono importanti per il benessere e la crescita.

### *Scuola ed apprendimento*

Le ragazze con la sindrome di Turner hanno una normale capacità intellettuale. Alcune ragazze però sembrano avere particolari problemi d'apprendimento in matematica, mentre le loro abilità linguistiche sono normali. Possono esserci problemi di concentrazione e difficoltà con la percezione dello spazio che indiretta-

mente si possono esprimere in problemi nei movimenti. Alcune ragazze raccontano che in certi periodi si sono sentite tagliate fuori e isolate e che questo può causare disagi nei contatti sociali a scuola. Esistono, sia a livello nazionale che internazionale, gruppi di contatto e di supporto che giocano un ruolo molto importante nel fornire informazioni ai genitori e alle ragazze con la sindrome di Turner. Il loro contributo all'accettazione e alla comprensione dei problemi che potrebbero presentarsi è inestimabile, e collaborano nel superare queste difficoltà aiutando la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner a condurre una vita del tutto normale. È essenziale che il personale sanitario coinvolto nel trattamento di pazienti con la sindrome di Turner sia consapevole dei problemi sopra menzionati, che possono essere risolti al meglio raccogliendo e coordinando gli input necessari dagli altri specialisti.

# CAPITOLO 2

## La crescita spontanea nelle ragazze con la sindrome di Turner



RUNE W. NAERAA  
DM, Primario specialista

KURT KRISTENSEN  
DM, Specialista, PhD

Dipartimento di Pediatria,  
Ospedale regionale di Randers,  
Randers, Danimarca





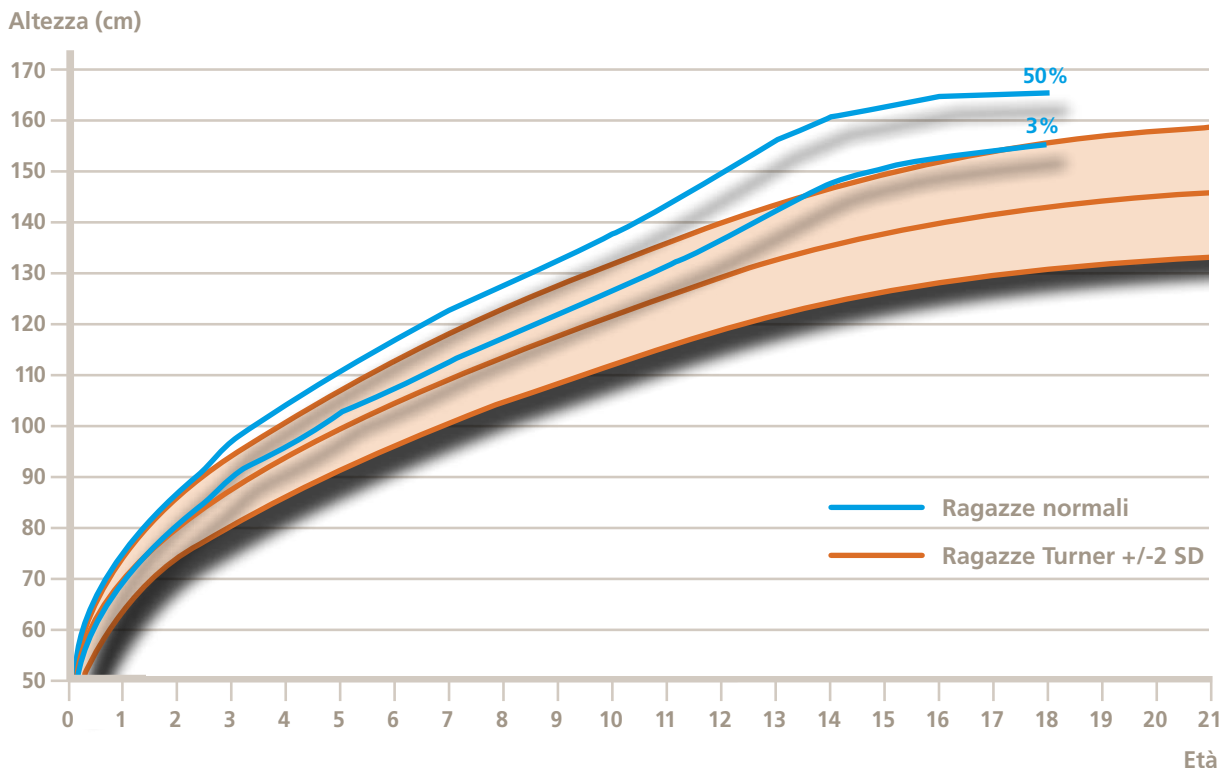
Un tasso di crescita più basso e l'altezza ridotta sono i tratti caratteristici delle ragazze con la sindrome di Turner, poiché la maggior parte (più del 90%) ha questa caratteristica. La causa di tale bassa statura non è la mancanza dell'ormone della crescita o di altri ormoni, ma è dovuta a un'alterazione nelle aree di crescita delle ossa. Quest'alterazione è espressa da una ridotta sensibilità all'ormone della crescita ed è, infatti, necessario un dosaggio molto più alto per stimolare la crescita ossea. Tuttavia questa non è la spiegazione completa, perché anche un trattamento con dosi alte di ormone della

crescita normalizza solo in parte lo sviluppo in altezza. La causa genetica che sta all'origine è la singola copia del gene denominato "SHOX" (Short-stature HOmeoboXcontaining gene). Il gene SHOX è collocato sull'estremità distale del braccio corto del cromosoma X e produce una proteina che gioca un ruolo particolarmente importante nella crescita e nella maturazione delle ossa di braccia e gambe.

La ridotta sensibilità nelle zone di crescita e l'assenza del gene SHOX fa sì che le ragazze con la sindrome di Turner si sviluppino "con il freno a mano tirato" nel periodo della crescita. Inoltre la maggior parte delle ragazze

**Figura 1**

La curva dell'altezza Turner con curve normali per un confronto.



non ha uno scatto di crescita nella pubertà, a causa della carenza dell'ormone femminile (estrogeno).

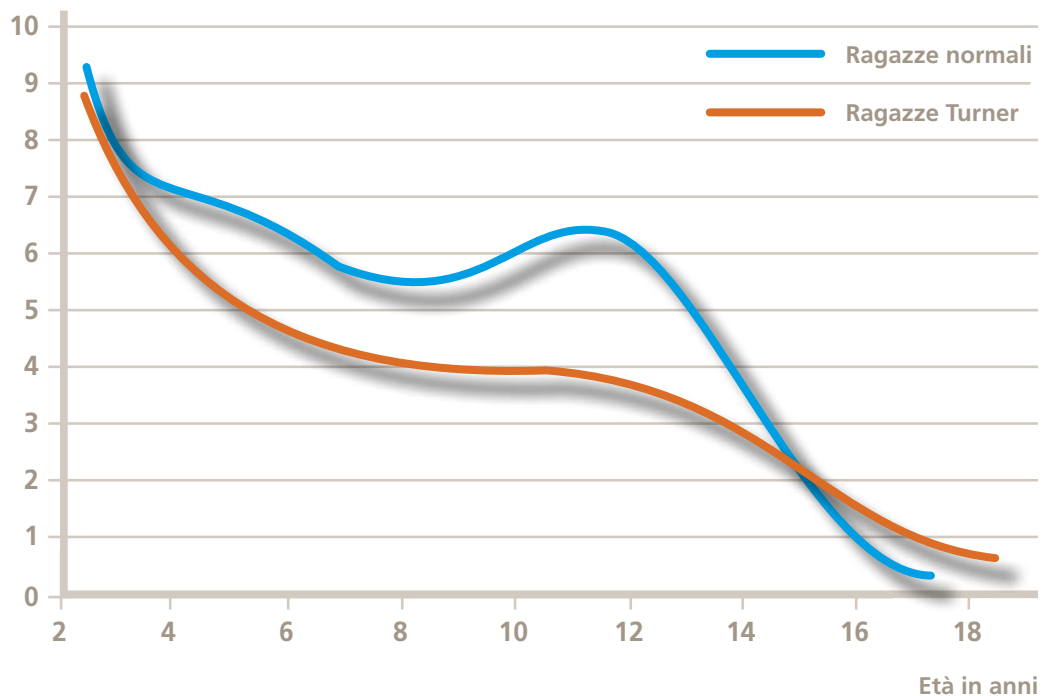
Le neonate con la sindrome di Turner sono spesso più piccole delle altre neonate. In media, una bimba Turner nata a termine pesa circa 2.800 g contro i 3.300 g della media normale, e misura circa 48 cm contro i 51 cm della norma. Questa crescita ridotta è visibile già nelle prime fasi della gravidanza. Le bambine premature con la sindrome di Turner nate prima della 32a settimana hanno lunghezza e peso lievemente più bassi (2). La crescita più lenta è particolarmente evidente negli

ultimi tre mesi della gravidanza e influisce in uguale misura su lunghezza e peso (2). Dopo la nascita, il tasso di crescita durante i primi anni è solo lievemente minore che nelle altre bambine, ma in seguito è chiaramente più lento (Figura 2). A 12 anni d'età, una ragazza con la sindrome di Turner è più piccola delle altre coetanee e recupererà leggermente. La ragione è che all'inizio della pubertà le ragazze normalmente hanno un tasso di crescita più veloce. La maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner non entra nella pubertà e quindi non ha questo scatto nella crescita, tuttavia continueranno a crescere per molti anni laddove le altre ragazze si fermano.

**Figura 2**

Progressione del tasso di crescita delle ragazze Turner.

Velocità di crescita in cm per anno



Le donne adulte con la sindrome di Turner sono circa 20 cm più basse delle altre donne, anche se l'altezza finale di ogni donna dipende dall'altezza dei genitori. Se una donna con la sindrome di Turner ha genitori alti, sarà più alta delle altre donne Turner, ma sarà in ogni modo più bassa delle sue sorelle di circa 20 cm. Questo significa anche che le ragazze con la sindrome di Turner provenienti da diversi gruppi etnici con differenti altezze medie non hanno sempre la stessa altezza. Per esempio, una donna con la sindrome di Turner in Nord Europa è alta in media 147 cm, negli Stati Uniti 143 cm e in Giappone 139 cm.

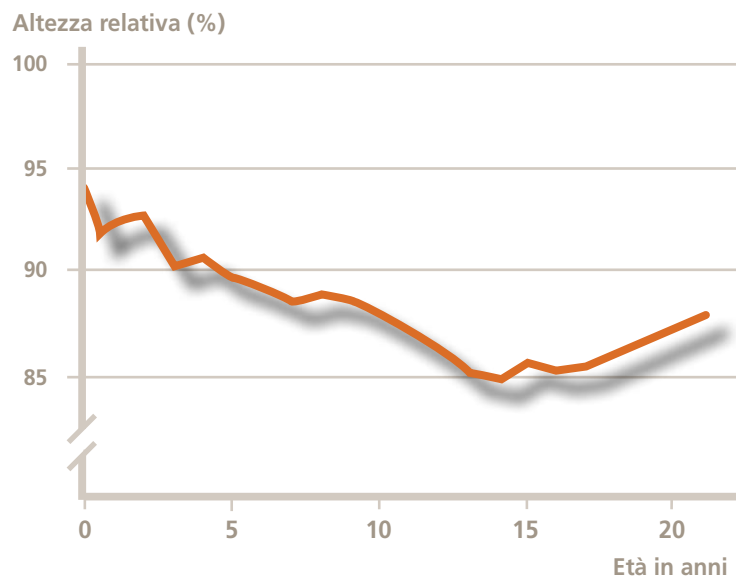
Questo disturbo nella crescita influisce non solo sull'altezza ma anche sulle proporzioni corporee. La tipica donna con la sindrome di Turner ha gambe corte, un corpo ampio e un collo largo e corto, ma le sue mani e i suoi piedi sono sviluppati normalmente in proporzione all'altezza. Può essere compromessa la crescita di ossa specifiche, ma di solito non in modo significativo. Per esempio le due ossa più esterne nella mano (metacarpi) e nei piedi (metatarsali) sono spesso più brevi. Inoltre, quando una ragazza con la sindrome di Turner allunga le braccia, ha un angolo di carico fra la parte superiore e quell'inferiore tipicamente più largo delle altre ragazze, che vuol dire che non può stendere le braccia completamente. Il palato è spesso

alto, che potrebbe significare semplicemente un tono di voce più nasale. L'elevata tendenza ad infezioni dell'orecchio medio nelle ragazze con la sindrome di Turner è molto probabilmente dovuta agli effetti sulla crescita delle ossa facciali (vedi il capitolo sull'udito). La crescita ridotta della mandibola spesso si rivela in un mento sfuggente e può causare problemi ortodontici. La curvatura della colonna, che si manifesta di frequente, è un'altra condizione che può richiedere un trattamento.

Nei paesi più sviluppati la terapia con l'ormone della crescita ha sottilmente cambiato le caratteristiche tipiche delle donne con la sindrome di Turner, specialmente riguardo all'altezza. Si può leggerne di più nella sezione dedicata alla terapia con l'ormone della crescita.

**Figura 3**

Progressione dell'altezza di una tipica ragazza Turner come percentuale dell'altezza di una ragazza normale.



# CAPITOLO 3

## Il trattamento con l'ormone della crescita

KATHARINA MAIN

DM, PhD, Specialista,  
Professoressa associata di ricerca clinica  
Dipartimento crescita e riproduzione GR,  
Rigshospitalet Copenhagen  
&  
Università di Copenhagen,  
Copenhagen, Danimarca



### *Perché proporre l'ormone della crescita alle ragazze con la sindrome di Turner?*

**L**a maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner non raggiunge spontaneamente la propria altezza determinata geneticamente. La bassa statura in sé stessa ovviamente non è una malattia, ma può influire negativamente su alcune persone, sia psicologicamente sia sulle attività ordinarie di tutti i giorni. È ancora materia di dibattito se la bassa statura abbia una qualche influenza sulla posizione sociale, sull'istruzione e sul lavoro. In ogni caso, raggiungere un'altezza e uno sviluppo normali sembra attualmente essere di beneficio per la qualità della vita delle ragazze Turner (1). Negli anni '80 e '90 molti studi sono stati condotti in tutto il mondo per scoprire se le ragazze con la sindrome di Turner potessero raggiungere una maggiore altezza finale dopo la somministrazione dell'ormone della crescita ed i risultati sono stati positivi.

### *Alle ragazze Turner manca l'ormone della crescita?*

La maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner non è priva dell'ormone della crescita, ma sembrano essere meno sensibili agli effetti di tale ormone nel corpo. Se la curva della crescita spontanea è più bassa di quanto ci si aspetta, es. se la crescita si è fermata completamente, il medico spesso esamina la ragazza per scoprire se soffre di altri disturbi, fra cui la mancanza dell'ormone della crescita. Tali esami sono importanti perché permettono di iniziare tempestivamente il trattamento più adeguato.

### *Che cos'è l'ormone della crescita?*

L'ormone della crescita è una proteina prodotta nell'ipofisi di tutti gli esseri umani. L'ormone della crescita viene secreto a brevi intervalli varie volte al giorno, specialmente durante la notte mentre dormiamo. Come indica il nome, si tratta di un ormone importante per la crescita dei bambini e degli adolescenti. In realtà, l'ormone della crescita è prodotto per tutta la durata della nostra vita. L'ormone gioca anche un ruolo molto importante per il metabolismo. Rafforza le ossa, i muscoli, il cuore e la circolazione, e influisce sul metabolismo di grassi e carboidrati. L'ormone della crescita stimola il fegato a produrre il cosiddetto fattore di crescita, IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1), che rappresenta uno dei fattori più importanti per la crescita delle ossa (Figura 1).

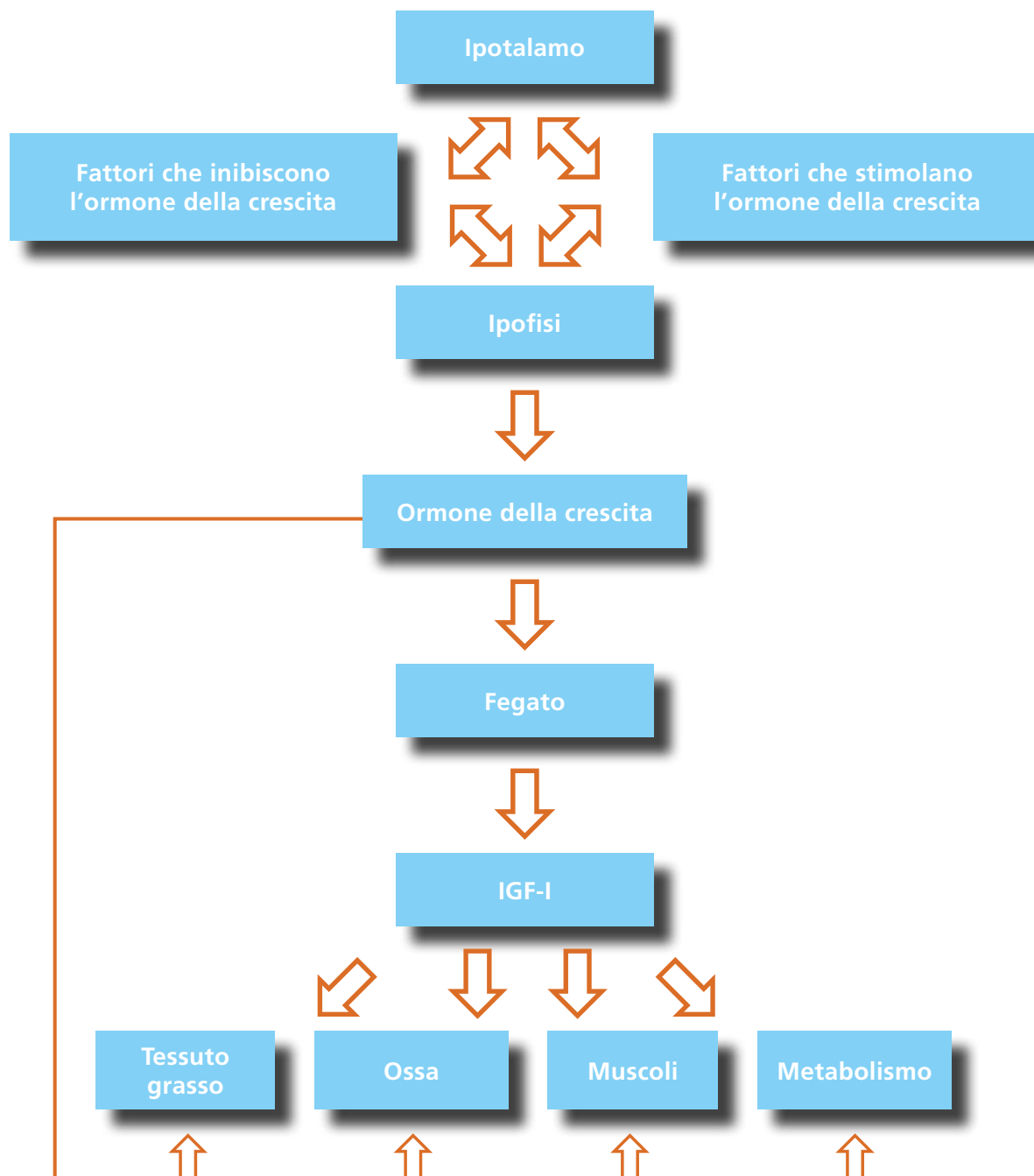
In passato l'ormone della crescita utile per il trattamento doveva essere estratto dalle ipofisi delle persone decedute. Grazie alla biotecnologia, oggi può essere prodotto in quantità illimitate ed è una copia chimica esatta dell'ormone naturale. Attualmente varie aziende farmaceutiche producono l'ormone della crescita completamente comparabile, per effetto e ed efficacia a quello naturale.

### *Qual'è l'effetto dell'ormone della crescita sull'altezza finale?*

Il trattamento con l'ormone della crescita nelle ragazze con la sindrome di Turner aumenta il tasso di crescita e l'altezza finale attesa. Ci sono grandi differenze negli incrementi dell'altezza finale ed esistono pochi studi con gruppi di controllo soddisfacenti. L'incremento sembra essere

**Figura 1**

L'ormone della crescita è prodotto dall'ipofisi e viene regolato dai fattori stimolanti e inibenti. L'ormone della crescita stimola il fegato a produrre un fattore di crescita, IGF-1, importante per le ossa, i muscoli e i tessuti grassi del corpo.



fra i 6 e gli 8 cm dopo 5–7 anni di trattamento. Tale accrescimento dipende dall'età e dall'altezza all'inizio del trattamento, dalla dose di ormone della crescita, dalla durata del trattamento, e dall'altezza dei genitori come espressione del target di altezza genetico. Alcune ragazze Turner hanno più benefici da questo trattamento, altre meno, ma non è comunque possibile prevederne l'esito con certezza (2).

In generale, le ragazze Turner vengono trattate con una dose di ormone della crescita maggiore di quella data ai ragazzi con deficit di GH, che ricevono in media 27  $\mu\text{g/kg/die}$ . Le linee guida internazionali consigliano una dose iniziale di 54  $\mu\text{g/kg/die}$ . Questa dose viene in seguito regolata in base all'effetto sulla crescita ed al livello di fattori di crescita nel sangue. Sembra esistere una chiara relazione fra il dosaggio e l'effetto: più ormone della crescita viene somministrato, maggiore è il beneficio sull'altezza finale. Con dosi tre volte superiori di quelle date ai ragazzi con deficit dell'ormone della crescita (90  $\mu\text{g/kg/die}$ ), sono state riportate altezze finali maggiori di 16.9 cm rispetto alle attese (3). Alcuni centri che effettuano il trattamento sono tuttavia riluttanti a dare dosi alte di ormone della crescita perché queste inducono livelli di fattori di crescita nel sangue più alti del normale. Non sono ancora stati rilevati effetti collaterali dopo il trattamento, ma le donne con la sindrome di Turner continuano ad essere tenute sotto osservazione.

### *Come si somministra il trattamento?*

Il trattamento viene somministrato con un'iniezione sottocutanea una volta al giorno. Si raccomanda di iniettare l'ormone della crescita prima di andare a letto così da imitare al meglio il ritmo

naturale della produzione dell'ormone. Tutti i preparati a base di ormone della crescita sono contenuti in penne, che ne rendono semplice la somministrazione. Gli aghi usati per le iniezioni sono così piccoli che spesso non si nota il foro d'entrata. I genitori normalmente fanno le iniezioni ai bambini piccoli, mentre i ragazzi più grandi e gli adolescenti possono farsele da soli dopo aver ricevuto istruzioni dal personale medico. L'esperienza ci ha mostrato che anche i pazienti col timore dell'ago o quelli che hanno paura delle analisi del sangue possono usare questo trattamento da soli a casa.

### *Quando si inizia e si finisce il trattamento, e quando ci si deve far controllare?*

Nella maggior parte dei casi il trattamento inizia intorno ai 5–6 anni d'età e continua finché le ragazze smettono di crescere, verso i 15–16 anni. Il trattamento può ovviamente essere interrotto prima, nel caso in cui l'altezza raggiunta sia soddisfacente. Il trattamento può anche essere iniziato prima, laddove la crescita nella prima infanzia venga considerata davvero scarsa (4).

Ad alcune ragazze Turner la diagnosi viene fatta più tardi nell'infanzia o vicino alla pubertà, e in questi casi è necessaria una valutazione individuale per capire se il trattamento con l'ormone della crescita sia ancora rilevante. Più a lungo si può somministrare l'ormone della crescita, migliore sarà l'esito finale sull'altezza.

Durante il trattamento, la bambina sarà visitata ogni 3 - 4 mesi, per misurazioni dell'altezza e del peso e per le analisi del sangue. Occasionalmente saranno effettuate lastre alla mano sinistra per determinare la cosiddetta età delle ossa: una va-

lutazione della maturità delle aree di crescita delle ossa. L'età ossea, non quella cronologica della bambina, determina quanto potrà continuare a crescere. È importante che durante il trattamento con l'ormone della crescita questa maturazione non avvenga troppo rapidamente.

### *Ci sono effetti collaterali?*

Sebbene l'ormone della crescita influisca su molti processi nel corpo, è stato dimostrato che effetti collaterali durante il trattamento sono estremamente rari e spesso temporanei. Poiché l'ormone della crescita sintetico è stato introdotto solo negli anni '80, ancora non conosciamo effetti collaterali a lungo termine negli adulti. All'inizio del trattamento con l'ormone della crescita, può verificarsi in particolare, edema: ritenzione dei fluidi nel corpo, visibile soprattutto nelle mani, nei piedi e nelle palpebre. Questo accade più frequentemente nei bambini con problemi ai reni e al cuore. Si tratta di un fenomeno temporaneo e innocuo, che spesso può essere completamente evitato iniziando il trattamento con metà della dose per le prime 2–4 settimane.

Durante il trattamento potrebbero formarsi "Pseudotumori cerebrali" (Ipertensione intracraniale benigna): un mal di testa improvviso e violento a volte accompagnato da vomito e disturbi alla vista. I sintomi sono simili a quelli riscontrati nelle meningiti, aneurismi o tumori al cervello. Per questo la bambina deve essere visitata al Pronto Soccorso per escludere queste eventualità. Una volta escluse queste condizioni, è accertato che i sintomi sono causati dall'ormone della crescita e quindi una pausa nel trattamento li farà sparire in breve tempo.

Si pensa che lo "Pseudotumore cerebrale" sia scatenato da un violento squilibrio del fluido nel cervello. Dopo una pausa, il trattamento può essere ripreso normalmente senza problemi. Lo "Pseudotumore cerebrale" è un effetto collaterale estremamente raro.

La malattia di Legg-Calvé-Perthès riguarda le aree di crescita dell'osso dell'anca, che in caso di crescita rapida può diventare instabile, muoversi leggermente e quindi causare dolore. Il disturbo può verificarsi in tutti i bambini, particolarmente nella pubertà, ed è più frequente nei maschi. Il rischio che tale disturbo si manifesti, è lievemente più alto durante il trattamento con l'ormone della crescita. Il trattamento consiste nel riposo fino alla guarigione, ma in alcuni casi è necessaria l'operazione.

Rischio di cancro: l'ormone della crescita non sembra essere associato ad un maggior rischio di tumore o di ricaduta di un tumore precedente.

Tutti i bambini possono soffrire spontaneamente di "dolori della crescita" durante l'infanzia e la pubertà. La causa di questo fenomeno non è stata completamente chiarita. I dolori della crescita si rivelano di solito come sofferenza o agitazione motoria nelle gambe durante la notte e può essere attenuata da un massaggio gentile, dal calore, o da leggeri antidolorifici, se necessario. Alcuni ragazzi hanno questi dolori durante il trattamento con l'ormone della crescita, specialmente se si sta rivelando efficace. Di norma, tale condizione è temporanea.



**Figura 2**

Esempi di tre modelli di crescita in ragazze con la sindrome di Turner (45X). E: altezza stimata, M: altezza della madre, F: altezza del padre, T: potenziale familiare atteso (altezza target), SD: deviazione standard (0 SD = media).

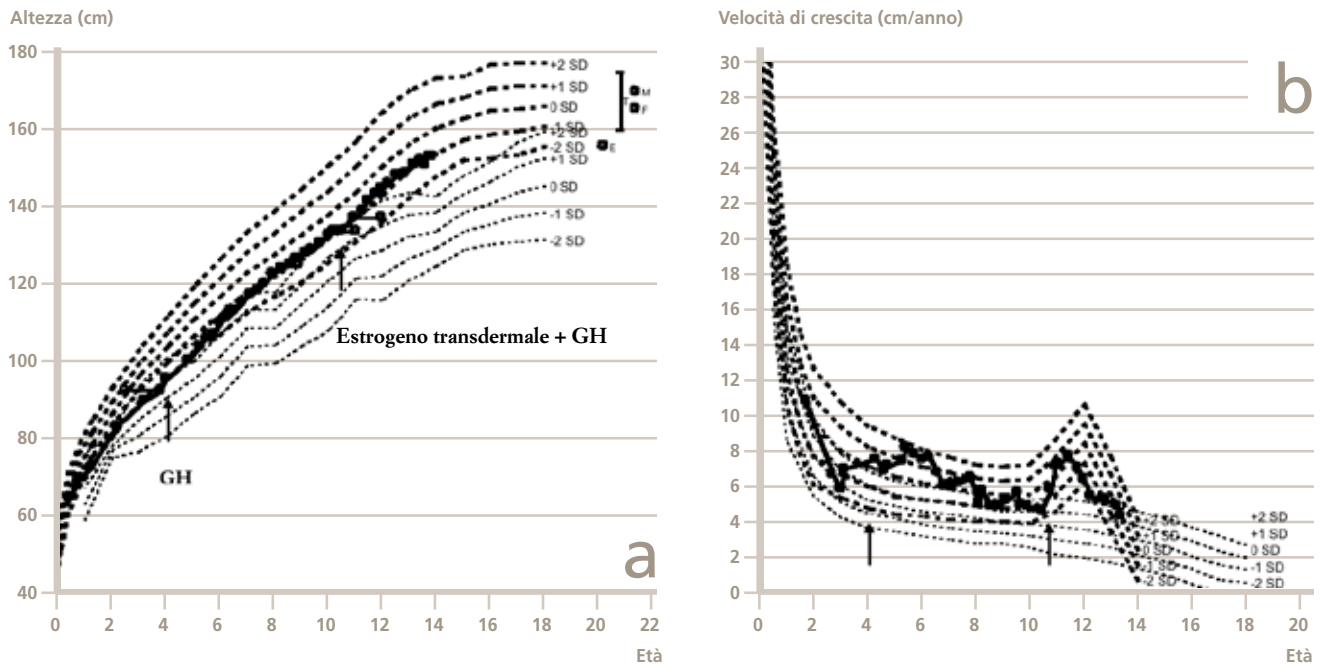
a) Inizio del trattamento con l'ormone della crescita a 4 anni; il trattamento viene regolato in base alle misurazioni di IGF-1. L'età delle ossa è rappresentata dalle linee orizzontali (il punto è a sinistra se l'età delle ossa è più giovane di quella cronologica, e a destra se più vecchia). Il grafico presenta l'altezza delle ragazze Danesi sane, in alto, e agisce come punto di riferimento per le ragazze Danesi con la sindrome di Turner che non hanno ricevuto trattamento, presentate in basso. Il supplemento di estrogeno sotto forma di cerotti è iniziato all'età di 11 anni.

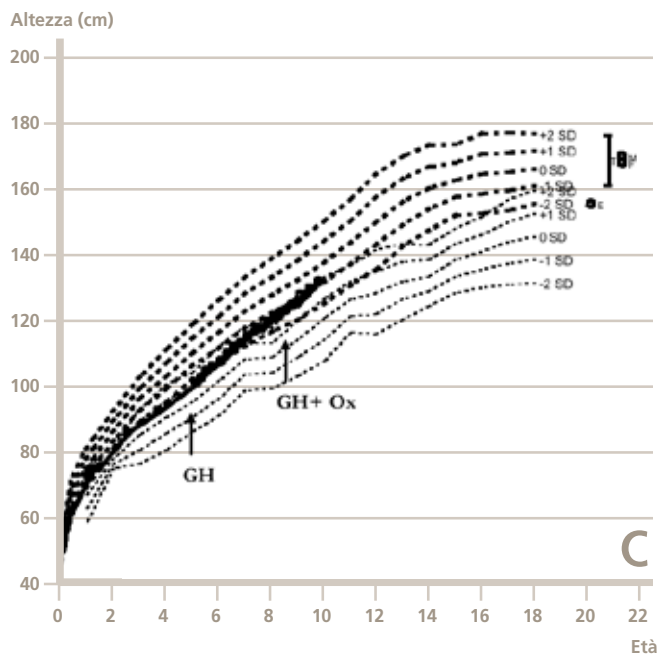
b) Il tasso di crescita della stessa ragazza come nel caso (a) durante il trattamento con l'ormone della crescita (GH) e l'estrogeno in pubertà.

c) La progressione della crescita quando il trattamento con l'ormone della crescita è iniziato a 5 anni d'età, e il trattamento con l'Oxandrolone a 9 anni d'età.

d) Il tasso di crescita della stessa ragazza come nel caso (c) durante il trattamento con l'ormone della crescita (GH) e l'Oxandrolone (Ox).

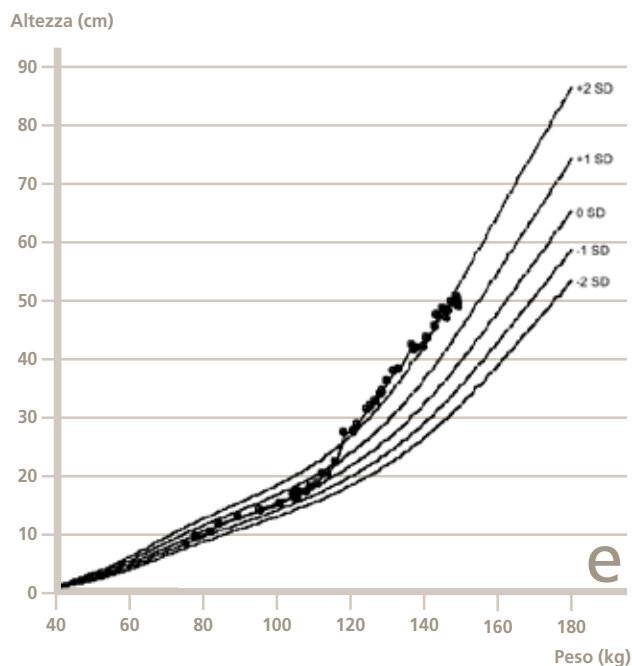
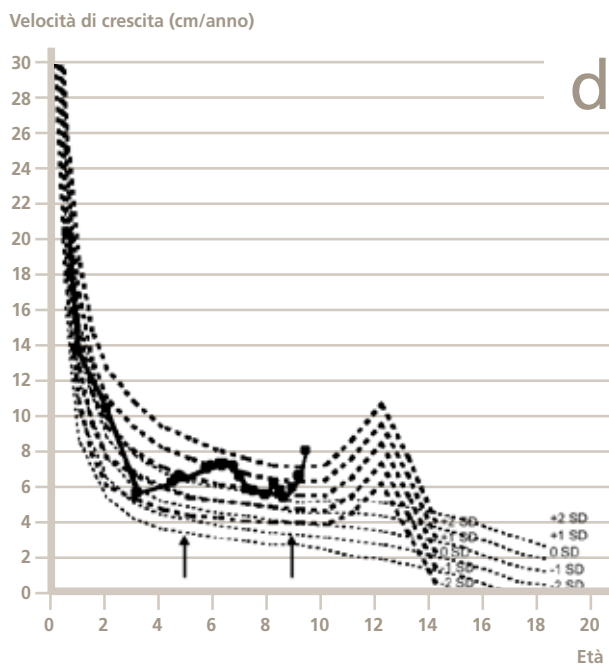
e) L'aumento in peso-per-altezza dall'infanzia all'età adulta. Il paziente è stato anche trattato con l'ormone della crescita e l'estrogeno durante questo tempo.





Dolore alle giunture e ai muscoli: molte ragazze Turner soffrono di dolore diffuso e rigidità nei muscoli e nelle giunture, spesso senza ragione specifica. In alcune bambine e adolescenti il trattamento con l'ormone della crescita può causare tali sintomi. In questi casi è importante escludere la possibilità di un disturbo reumatico.

L'ormone della crescita abbassa la sensibilità all'insulina e può quindi innalzare i livelli di zucchero nel sangue. Per questo, il metabolismo del glucosio viene monitorato costantemente durante il trattamento. Un aumento d'incidenza di diabete (di tipo 2 o "diabete degli anziani") è stato riscontrato in adulti sottoposti a trattamento con ormone della crescita, è invece estremamente raro nei bambini.



L'ormone della crescita sembra non avere effetti negativi sul cuore, sulla pressione sanguigna o sui grassi nel sangue. Attualmente alcuni studi stanno investigando la possibilità che il trattamento con l'ormone della crescita a lungo termine abbia effetti benefici sui disturbi cardiovascolari nelle donne con la sindrome di Turner.

La famiglia di una bambina con la sindrome di Turner dovrebbe seriamente considerare se il trattamento con l'ormone della crescita non si basi troppo sull'altezza. Il trattamento potrebbe influire negativamente sugli sforzi per aiutare la bambina ad accettare che una bassa statura sia perfettamente normale. Le aspettative non devono essere eccessive. L'ormone della crescita non è una "cura miracolosa" in grado di "modellare" l'altezza finale.

### *Tutte le ragazze con la sindrome di Turner possono ricevere il trattamento con l'ormone della crescita?*

Nell'Europa occidentale e in molti altri Paesi il trattamento con l'ormone della crescita per le ragazze con la sindrome di Turner è approvato dalle autorità sanitarie. Questo significa che le autorità hanno esaminato i risultati degli studi disponibili ed hanno ritenuto il trattamento utile e sicuro. Questo significa anche che nella maggior parte dei Paesi il trattamento, benché costoso, è rimborsato dal sistema sanitario nazionale. Inoltre, alcune assicurazioni private coprono i costi del trattamento (in Danimarca, il trattamento con l'ormone della crescita delle ragazze Turner avviene negli ambulatori pediatrici degli ospedali, e le famiglie ricevono le medicine e le attrezzature per la somministrazione gratuitamente).

### *Tutte le ragazze con la sindrome di Turner devono prendere l'ormone della crescita?*

Il trattamento con l'ormone della crescita è disponibile per tutte le ragazze con la sindrome di Turner, ma possono esserci situazioni in cui si può, correttamente considerare se sia o meno il caso di scegliere questo trattamento. Le ragazze Turner con genitori alti possono raggiungere spontaneamente un'altezza finale che rientri nei limiti di una normale statura più bassa di una ragazza sana. Alcune famiglie potrebbero quindi non sentire la necessità del trattamento per la crescita. In altri casi, i genitori considerano il trattamento, con le iniezioni e le visite di controllo, troppo stressante per la bambina, tanto da annullarne i benefici.

## Riferimenti

1. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006; 148(1):95-101.
2. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887.
3. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1119-1125.
4. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multi-center trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3406-3416.

CAPITOLO

4

# Transizione – da ragazza Turner a donna Turner

LINE CLEEMANN

DM

Dipartimento di pediatria,  
Ospedale di Hillerød,  
Hillerød, Danimarca



### *Che s'intende per transizione?*

**T**ransizione significa "passaggio da uno stato ad un altro". Riguardo alla sindrome di Turner, transizione significa trasferirsi dalle visite di controllo in un Dipartimento pediatrico alle visite di controllo in un Dipartimento per adulti. Questa non è una transizione improvvisa e rapida, ma avviene nell'arco di diversi anni, durante i quali la giovane ragazza con la sindrome di Turner ed i suoi genitori, insieme al pediatra preparano la fine delle visite nel Dipartimento dei bambini e pianificano il futuro controllo nel Dipartimento per gli adulti.

### *Perchè abbiamo bisogno di conoscere la transizione?*

La transizione è importante. La sindrome di Turner è per la vita, ed essa è associata ad un elevato rischio di numerose complicazioni. Con alcune di queste complicazioni si può essere nati, altre sorgono nell'infanzia e altre solo più tardi nell'età adulta. Che si abbiano o no queste complicazioni, quali, e quanto seriamente influiscano sulla propria vita, varia da ragazza a ragazza. Quando non si va più dal pediatra si possono creare complicazioni che richiedono di essere ancora seguite e trattate, o possono sorgere di nuove che andranno esaminate quando si diventa adolescenti e poi adulti. Il periodo di transizione è quindi un ponte fondamentale fra il Dipartimento pediatrico e il Dipartimento per adulti, e deve adeguarsi alle speranze e ai desideri di ogni ragazza.

### *Come avviene la transizione nella sindrome di Turner?*

Al momento, non esiste un piano di transizione comune che si adatti a tutte le ragazze con la sindrome di Turner, in qualunque Paese esse vivano (in Danimarca esistono linee guida locali nei vari Dipartimenti pediatrici, ma possono essere molto diverse fra loro). Ciò significa che il controllo su un adulto viene effettuato da vari tipi di medici per adulti come ginecologi, specialisti della fertilità, endocrinologi, o medici generici.

Medici di altri Paesi hanno studiato e scritto articoli sulla transizione nella sindrome di Turner (1–5). Nel 2006, molti dei più autorevoli dottori del mondo nel campo della ricerca sulla sindrome di Turner si sono riuniti e hanno discusso dei migliori metodi di trattamento. Ne sono risultate delle linee guida internazionali che includono il quando e il come la transizione dovrebbe avvenire e che cosa questo periodo dovrebbe comprendere (6).

### *Quando dovrebbe avvenire la transizione?*

La transizione nella sindrome di Turner dovrebbe essere pianificata in modo dettagliato sia riguardo alla durata che nella sua definizione. Dovrebbe iniziare presto nella pubertà, cioè intorno ai 12–13 anni d'età, quando inizia il trattamento con gli ormoni sessuali femminili, e quando il trattamento con l'ormone della crescita sta per finire (5). Le ragazze Turner non andranno più al Dipartimento pediatrico intorno ai 16–18 anni d'età cioè quando hanno smesso di crescere e la pubertà è finita.

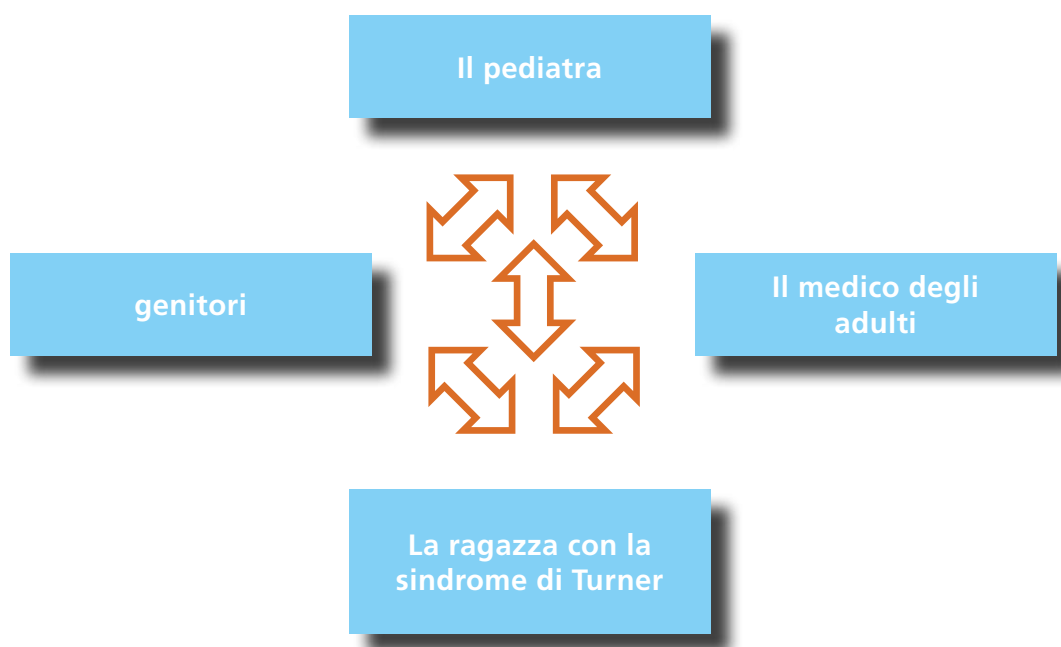
### *Come dovrebbe avvenire la transizione?*

La crescita in altezza ed il trattamento con l'ormone della crescita per la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner durante l'infanzia è uno degli aspetti più importanti da seguire nel Dipartimento pediatrico. All'inizio del periodo di transizione, a 12–13 anni d'età, la pubertà prende il posto della crescita in altezza come aspetto primario, cioè lo sviluppo del seno, la crescita di peli sessuali e la prima mestruazione (5). Durante il periodo di transizione, è naturale per i genitori ritirarsi sempre più dalla scena, e per la giovane

imparare ad assumersi la responsabilità della propria salute e ad affrontare le complicazioni che potrebbero intervenire come conseguenze della sindrome (6). Dopo tanti anni di visite al Dipartimento pediatrico e, in molti casi, d'iniezioni giornaliere con l'ormone della crescita, la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner non vede l'ora di essere libera e indipendente. È comunque importante che la giovane capisca perché deve ancora andare dal dottore e alle visite di controllo, e che impari a prendersi cura di se stessa e mantenersi in buona forma (6).

**Figura 1**

La comunicazione durante la transizione.



### *Che cosa dovrebbe comprendere la transizione?*

Durante il periodo di transizione, la condizione di ogni ragazza è valutata riguardo a:

- Funzionalità delle ovaie in relazione allo sviluppo puberale e necessità del trattamento con ormoni sessuali femminili.
- Complicazioni sorte nell'infanzia che richiedono continuità di controllo e trattamento (p.es. difetto cardiaco congenito, anomalie renali congenite, infezioni croniche dell'orecchio medio, gonfiori a piedi e gambe).
- Rischi di complicazioni nell'età adulta (sovrappeso, diabete, metabolismo basso anomalo, livello elevato di sostanze grasse nel sangue, celiachia (allergia al glutine), pressione alta, dilatazione dell'aorta, danni all'udito, osteoporosi).
- Attitudini psicosociali (maturità, autostima, scuola, apprendimento, amici, fidanzati).

In base ai risultati, si eseguono esami e trattamenti adeguati e, alla fine del periodo di transizione, la ragazza con la sindrome di Turner, il pediatra e l'endocrinologo che eseguirà i futuri controlli prepareranno insieme un piano terapeutico che deve essere condiviso con la giovane che essendo coinvolta in prima persona, vi aderirà continuando con le visite di controllo anche nell'età adulta. Inoltre l'aiuterà ad ottenere il miglior stato di salute possibile quando sarà adulta (5).

Oltre a questo, ci sarà un bisogno costante di consigli e informazioni durante la transizione, che deve essere adattata continuamente al livello di maturità e alle necessità della ragazza. Ciò potrebbe includere argomenti come:

- Che significa essere una donna con la sindrome di Turner?
- I benefici dei controlli continuino da adulta.
- I vantaggi e gli svantaggi del trattamento con ormoni sessuali femminili.

**Figura 2**

La comunicazione dopo la transizione.



- Sterilità involontaria e opzioni per il trattamento (donazione delle uova, adozione).
- Sesso, contraccezione (se richiesto), infezioni trasmesse sessualmente.
- Opzioni per andar via da casa, per l'istruzione e il lavoro nel futuro.
- Relazioni sociali (amici di entrambi i sessi, fidanzati).

### *Che cosa è importante per una buona transizione?*

La sindrome di Turner non è semplice, anzi può essere molto complessa, con una quantità di complicazioni che affliggono le donne durante tutta la loro vita. Si deve quindi considerare la sindrome e il periodo di transizione come un insieme e capire che spesso, è necessaria l'esperienza di vari medici (2). Sono importanti per una buona transizione il coordinamento e la comunicazione (Figure 1 e 2). L'endocrinologo che sostituirà il pediatra deve essere uno specialista della sindrome di Turner e coordinarsi con altri specialisti. Di conseguenza la specializzazione del medico non è un fattore critico (7). Si può discutere se sia meglio effettuare i controlli da adulte negli ambulatori multidisciplinari dei maggiori ospedali, o in ambulatori specialistici decentralizzati in ospedali regionali più piccoli o in studi privati. Tralasciando i problemi di dislocamento, è importante che il dottore conosca bene la rete locale di collaboratori in determinate specializzazioni e allo stesso modo conosca quali eventuali complicazioni future avranno bisogno di essere trattate in un ospedale centrale più grande.

### *C'è bisogno di un piano comune nazionale o internazionale per la transizione nella sindrome di Turner?*

Alcuni studi hanno rivelato che se non viene stilato un piano sanitario complessivo per la ragazza con la sindrome di Turner durante il periodo di transizione, c'è un rischio elevato che non andrà alle visite di controllo da adulta (4). Inoltre, molte donne adulte con la sindrome di Turner affermano di avere sintomi di numerose complicazioni (3). La mancanza di controlli è decisamente inopportuna e può portare ad un ritardo nel trattamento delle complicazioni perché sono state scoperte tardi e ciò si può risolvere in una scarsa qualità della vita, disturbi maggiori ed infine, in un maggior rischio di morire in conseguenza a qualche complicazione (4). Non sono disponibili gli studi di tutti i Paesi sulla transizione nella sindrome di Turner, perciò non possiamo dire con certezza che cosa succede alle donne dopo la fine delle visite in pediatria. Non si sa se da adulte continuano ad andare dal medico per le visite di controllo, né quanto spesso, e per quali disturbi vengano esaminate. È essenziale che un maggior numero d'informazioni sulla transizione vengano messe a disposizione delle ragazze e delle donne con la sindrome di Turner e delle loro famiglie. È importante anche che il medico e gli altri specialisti abbiano familiarità con i desideri e le necessità delle donne con la sindrome di Turner e con la qualità della loro vita. Pertanto la stesura di linee guida comuni nazionali per il periodo di transizione basate sulle linee guida internazionali (6) sarebbero di beneficio per le ragazze e



le donne, le loro famiglie, i loro medici, e per assicurare un buon trattamento alle ragazze di tutte le età.

## Riferimenti

1. Saenger P. Transition in Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004 Jun; 14 Suppl A:S72-S76.
2. Conway GS. Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004 Jun; 14 Suppl A:S77-S84.
3. Verlinde F, Massa G, Lagrou K, Froidecoeur C, Bourguignon JP, Craen M, et al. Health and psychosocial status of patients with turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 2004;62(4):161-7.
4. Pedreira CC, Hameed R, Kanumakala S, Zacharin M. Health-care problems of Turner syndrome in the adult woman: a cross sectional study of a Victorian cohort and a case for transition. *Intern Med J* 2006 Jan;36(1):54-7.
5. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract* 2008 Sep;14(6):775-81.
6. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jan;92(1):10-25.
7. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006 Jun;91(6):513-20.

CAPITOLO

5

# La pubertà – la transizione fra l'infanzia e l'età adulta

KIRSTEN HOLM<sup>1</sup>  
GRETE TEILMANN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DM, PhD, Specialistat  
Dipartimento di pediatria,  
Ospedale di Hillerød,  
Hillerød, Danimarca

<sup>1</sup> DM  
Centro di medicina adolescenziale,  
Rigshospitalet,  
Copenhagen, Danimarca



**M**olte ragazze con la sindrome di Turner vivono la pubertà come una sfida speciale – perché non viene da sé, ma richiede aiuto esterno. Per la maggior parte dei bambini e degli adolescenti, la pubertà è un evento importante, un periodo della vita che aspettano con desiderio, inquietudine, gioia e ansia. Questo processo, che richiede diversi anni, durante il quale i bambini maturano mentalmente, fisicamente e socialmente fino a diventare persone adulte, è un periodo impegnativo, divertente ma anche di vulnerabilità in cui gli adolescenti hanno molte domande e molti dubbi.

E' un periodo della vita in cui può essere duro apparire diversi dai tuoi pari. Quelle ragazze che iniziano presto la pubertà con lo sviluppo del seno, la crescita di peluria sessuale e le mestruazioni, spesso sono timide e si sentono in difficoltà ad essere le prime a cambiare aspetto. Allo stesso modo, le ragazze che sviluppano tardi si sentono diverse e isolate.

Le ragazze con la sindrome di Turner spesso appartengono al secondo gruppo. Quasi il 70–85% sperimenta che la pubertà non inizia automaticamente, altre invece che la pubertà inizia, ma che con essa finisce la crescita. Entrambi i gruppi hanno bisogno del trattamento con lo steroide sessuale per stimolare lo sviluppo del seno e dell'utero. Quasi il 90% ha bisogno del trattamento con ormoni sessuali (1). La causa di questa mancanza di sviluppo puberale nelle ragazze Turner risiede nelle ovaie. Le ragazze hanno le ovaie, ma, laddove le ovaie delle ragazze con uno sviluppo puberale normale sono piene di piccoli

follicoli che producono gli ormoni sessuali, le ovaie delle ragazze Turner sono spesso molto più piccole e i follicoli sono stati sostituiti da tessuto connettivo che non può produrre gli ormoni necessari per il normale sviluppo puberale. I follicoli sono presenti nelle prime fasi dello sviluppo fetale ma, poiché le ragazze Turner non hanno due normali cromosomi X, i follicoli spesso muoiono durante la seconda metà della gestazione intrauterina e nella prima infanzia. Studi recenti mostrano che i follicoli sono presenti in più ragazze Turner di quanto finora si sia ritenuto.

## Perché gli ormoni sessuali sono importanti?

L'ormone sessuale più importante nelle ragazze e nelle donne si chiama estrogeno. L'estrogeno è importante per numerose funzioni del corpo ed è quindi molto difficile farne a meno. La stragrande maggioranza dell'estrogeno è prodotto dalle ovaie ma modeste quantità si formano anche nelle ghiandole surrenali e nei tessuti grassi.

### *Sviluppo del seno*

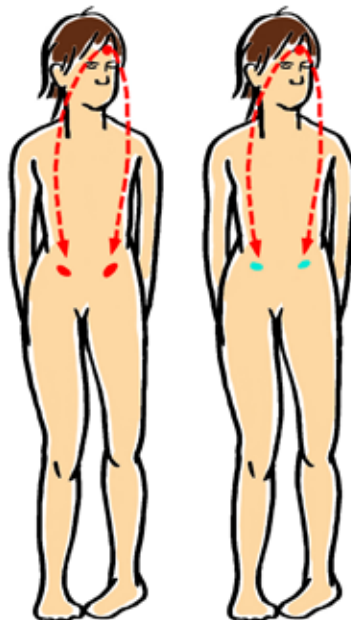
Lo sviluppo del seno nelle ragazze dipende dalla presenza dell'estrogeno. Lo sviluppo puberale normale (e il desiderato processo di sviluppo

Figura 1

L'ipofisi \_ una piccola ghiandola grande circa come un pisello che si trova nel cervello e produce gli ormoni FSH e LH all'inizio della puberà



Le ovaie sono stimulate da FSH e LH e iniziano a crescere e a produrre estrogeno.



Anche nelle ragazze con la sindrome di Turner l'ipofisi produce FSH e LH.

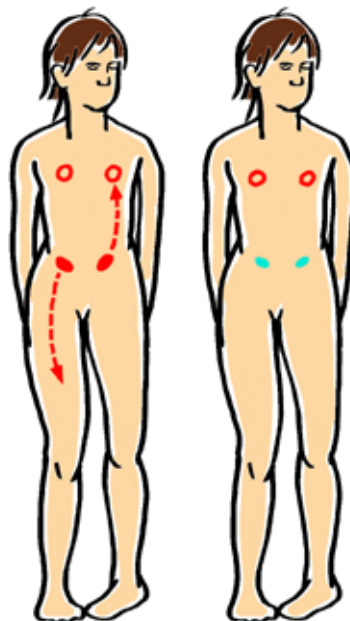


Ma le ovaie non rispondono a FSH e LH perché sono più piccole e contengono tessuto connettivo. Quindi le ovaie non producono abbastanza estrogeno.

Le ovaie secernono estrogeno.



L'estrogeno influisce su ossa, seno, utero, cervello cuore e vasi sanguigni.



Nelle ragazze con la sindrome di Turner, le ovaie non secernono abbastanza estrogeno.



L'estrogeno può essere preso sia in compresse sia in cerotti. Questo significa che ossa, seno, utero, cervello, cuore e vasi sanguigni possono svilupparsi proprio come nelle altre ragazze.

nelle ragazze con la sindrome di Turner che non entrano nella pubertà automaticamente) inizia con la produzione di quantità abbastanza piccole di estrogeno, che stimolano la crescita dei capezzoli e, più tardi, delle ghiandole mammarie (Figura 1). Di solito il seno comincia a svilupparsi intorno agli 11 anni d'età, e impiega qualche anno prima di raggiungere la sua forma "adulta". È importante per le ragazze con la sindrome di Turner che hanno bisogno di un trattamento medico per svilupparsi, che tale trattamento venga iniziato con dosi molto basse di estrogeno, da aumentare poi gradualmente. Se all'inizio le dosi sono troppo alte, i capezzoli potrebbero svilupparsi troppo velocemente rispetto al resto del seno, il quale di conseguenza, non si svilupperebbe armoniosamente. In seguito potrebbe rivelarsi molto difficile correggere tale situazione.

### *Utero*

Gli estrogeni sono responsabili della crescita e della conformazione dell'utero, e della sua capacità, più tardi, di aumentare di volume durante la gravidanza. L'utero è un muscolo abbastanza piccolo prima di entrare nella pubertà, ma quando gli estrogeni prodotti dalle ovaie arrivano a stimolarlo, inizia a crescere fino a diventare della dimensione di una piccola pera. Dopo che la mucosa che riveste l'utero è stata esposta agli estrogeni per un lungo periodo, iniziano le mestruazioni. L'età media del primo ciclo è circa 13 anni, e avviene dopo 2 – 2,5 anni dall'inizio dello sviluppo del seno. Durante il ciclo mestruale la mucosa che riveste l'utero viene espulsa. Cicli regolari richiedono un'ovulazione una

volta al mese, ma molte ragazze non hanno periodi regolari per diversi anni anche dopo la prima mestruazione.

Nelle ragazze con la sindrome di Turner si preferisce stimolare il processo naturale il più accuratamente possibile. Il loro utero è formato in maniera normale ma richiede ormoni sessuali femminili per svilupparsi in modo tale da poter, più tardi nella vita, ospitare una gravidanza.

Circa il 2–5% delle ragazze con la sindrome di Turner rimangono incinte senza assistenza medica, mentre le altre hanno bisogno della donazione di un ovulo (ovvero un ovulo da un'altra donna). Negli ultimi anni c'è stata maggior attenzione sul miglior modo di somministrare la terapia a base di ormoni sessuali, per assicurarsi che l'utero cresca e abbia le migliori potenzialità per portare a termine una futura gravidanza.

### *Crescita*

Approssimativamente si può dire che gli estrogeni in piccole quantità influiscono positivamente sulla crescita, mentre grandi quantità stimolano la chiusura delle zone di crescita delle ossa interrompendone quindi lo sviluppo. Lo scatto di crescita tipico dell'età puberale è dovuto fra le altre cause all'interazione fra l'ormone della crescita, gli ormoni metabolici e gli ormoni sessuali.

Gli effetti degli ormoni sessuali sulla crescita possono costituire un fattore importante su quando iniziare il trattamento estrogenico nelle ragazze con la sindrome di Turner. Se la ragazza avrà un'altezza alla fine della crescita, molto

ridotta, potrebbe essere preferibile ritardare un po' il trattamento a base di ormoni sessuali, in modo che la terapia con l'ormone della crescita abbia più tempo per agire prima che gli ormoni sessuali chiudano le zone di crescita. D'altro canto la ragazza potrebbe desiderare svilupparsi alla stessa velocità delle sue coetanee e quindi desiderare d'iniziare il trattamento più presto. Spesso bisogna bilanciare le varie necessità per trovare la soluzione che si adatta meglio alle esigenze della ragazza.

### *Forma del corpo*

Gli ormoni sessuali femminili sono importanti per lo sviluppo della forma del corpo femminile e la distribuzione del grasso.

### *Densità delle ossa*

Gli estrogeni giocano un ruolo importante nell'incorporazione e nel mantenimento del calcio nelle ossa, prevenendo quindi l'insorgenza di osteoporosi.

### *Vasi sanguigni*

Gli estrogeni sono importanti nella struttura delle pareti dei vasi sanguigni e possono prevenire i primi stadi dell'aterosclerosi. Non si conosce ancora in modo definitivo quale sia il tipo migliore o la durata ottimale del trattamento a base di estrogeno per le ragazze con la sindrome di Turner, che sia in grado di prevenire lo sviluppo di malattie cardiache e circolatorie, ma alcuni studi hanno mostrato che gli estrogeni hanno un effetto positivo sulla pressione sanguigna, sui livelli di colesterolo e sullo spessore delle pareti dei vasi sanguigni (2).

### *Cervello*

È risaputo che gli ormoni sessuali influiscono sullo sviluppo del cervello. Durante la pubertà, la struttura del cervello subisce cambiamenti drammatici. Questo processo di sviluppo e maturazione è importante per la definizione del pensiero, delle emozioni e delle capacità sociali, essenziali per l'adolescente che deve imparare a prendersi cura di sé stessa, a gestire la sua vita e a interagire all'interno di reti sociali con altri giovani (3,4).

## **Qual è il momento migliore per iniziare il trattamento con l'ormone sessuale nelle ragazze con la sindrome di Turner che non entrano spontaneamente nella pubertà?**

In realtà non esiste una risposta semplice a questa domanda. Idealmente il trattamento con gli ormoni sessuali andrebbe iniziato nello stesso tempo in cui inizia la pubertà delle co-

Figura 2

Il trattamento a base di ormoni sessuali per le ragazze con la sindrome di Turner che non hanno un normale sviluppo puberale. Il trattamento è somministrato sia in compresse che in cerotti transdermici.  
Gli ormoni sessuali naturali sono preferiti ai composti sintetici.  
Il trattamento con ormoni sessuali non protegge dalla gravidanza. Si consiglia di non usare contraccettivi orali durante l’adolescenza, poiché l’estrogeno contenuto è troppo alto e potrebbe avere effetti negativi sulla crescita; inoltre l’azione anti-osteoporosi non è certa.

Età	Trattamento proposto	Compresse	Cerotti
<12	Segni di sviluppo puberale normale. Campioni di sangue per l’ormone (FSH)		
12–13	Assenza di sviluppo puberale spontaneo. FSH elevato	Estradiolo umano 0,25 mg al giorno	Cerotti con estradiolo 25µg/24 ore. Un quarto di cerotto = 6,25 µg al giorno
12,5–15	Graduale incremento della dose di estrogeno in base allo sviluppo	Incremento verso la dose da adulta (2-4 mg di estradiolo al giorno)	Incremento verso la dose da adulta 100–200 µg al giorno
14–16	Inizio del trattamento a base di progesterone ciclico dopo 2 anni di trattamento a base di estrogeno o all’inizio delle mestruazioni	Prodotti combinati con estrogeno e gestagene (progestinico) es. Trisequens	Trattamento transdermico con estrogeno integrato con compresse (5–10 mg) 10 giorni al mese o trattamento transdermico con progesterone
14–30	Trattamento ormonale proseguito a pieno dosaggio poiché la produzione di estrogeno normale raggiunge il massimo livello fra i 15–30 anni d’età	Si può iniziare a considerare il passaggio ai contraccettivi orali (vedi sotto)	
30–50	Trattamento con estrogeno proseguito per contrastare il rischio di osteoporosi e mantenere i caratteri femminili		
>50	Trattamento con ormoni sessuali proseguito in base ai fattori di rischio, come per le donne che vanno in menopausa		

etanee. Il trattamento è necessario affinché il seno abbia uno sviluppo esteticamente soddisfacente, ma allo stesso tempo deve permettere le condizioni migliori per la crescita e per ogni trattamento con l’ormone della crescita, il che significa che le zone di crescita delle ossa non si devono chiudere troppo presto. L’utero

deve svilupparsi in modo tale da poter ospitare una gravidanza quando sarà necessario, e il trattamento a base di estrogeno deve assicurare la crescita di ossa forti affinché l’osteoporosi non sopraggiunga in giovane età. Deve anche influire positivamente sul cervello così che la ragazza sia evolutivamente allo stesso

livello delle sue coetanee e, infine, è importante per la sua azione positiva sui vasi sanguigni e sulla pressione sanguigna.

Sono molti gli esiti dei trattamenti ormonali da perseguire. Fortunatamente diversi studi in corso ci permettono di acquisire costantemente nuove conoscenze, anche se c'è ancora molto da apprendere. La figura 3 presenta una panoramica degli effetti degli ormoni.

Oggi l'inizio del trattamento a base di ormoni sessuali è raccomandato intorno ai 12 anni d'età, nel caso in cui la ragazza non mostri segni di sviluppo del seno e l'analisi del sangue riveli che non ci sono segni di sviluppo puberale spontaneo. Per quanto possibile, l'obiettivo è simulare il ritmo naturale dello sviluppo puberale.

I principi di questo trattamento con ormoni sessuali sono basati su piccole dosi di estrogeno che vengono aumentate gradualmente negli anni seguenti in base alla sensibilità della ragazza all'estrogeno. La figura 2 presenta una proposta di programma di terapia ormonale per le ragazze con la sindrome di Turner. In particolare, sono valutati l'effetto del trattamento sullo sviluppo del seno, la crescita e la maturazione delle ossa. Anche le analisi del sangue possono essere d'aiuto (estrogeno, FSH e LH). Dopo circa due anni, o quando iniziano le mestruazioni, il trattamento viene integrato con un altro ormone (progesterone), somministrato per 10–14 giorni ogni mese al fine di favorire l'espulsione dell'endometrio che riveste l'utero e la regolarità dei cicli. Uno dei motivi per cui si aspettano minimo 2 anni

prima dell'inizio del trattamento al progesterone è consentire le migliori condizioni per lo sviluppo del seno e la crescita dell'utero.

Il trattamento ormonale può essere somministrato sia in compresse sia in cerotti. Per molti anni la pratica medica ha privilegiato le compresse, perché hanno il vantaggio di una facile assunzione. Lo svantaggio però è che gli estrogeni sono assorbiti dal fegato e convertiti in altri composti estrogenici. Il trattamento con i cerotti sta guadagnando sempre più consenso.

Come per tutte le cure mediche, possono verificarsi effetti collaterali. Aumento di peso, edema e sensibilità del seno, mal di testa e depressione sono stati osservati durante il trattamento a base di estrogeno; in quello a base di gestageni (progestinici) sono stati riscontrati modificazioni del peso, sensibilità al seno, cambiamenti d'umore e mestruazioni irregolari. È importante essere consapevoli che le ragazze con la sindrome di Turner, sottoposte a trattamento per l'assenza di sviluppo puberale, ricevono l'integrazione di ormoni che il corpo non è in grado di produrre da solo. Questo trattamento ormonale quindi non può essere paragonato a quello delle donne in menopausa. Si tratta di una condizione completamente diversa con un diverso profilo di effetti collaterali.

Alle ragazze Turner che non hanno uno sviluppo puberale normale si deve necessariamente proporre il trattamento ormonale. La



Figura 3

L’importanza degli ormoni sessuali per i singoli organi.

Ormone / effetto sul	Ossa	Seno	Utero	Ovaie	Cuore e vasi sanguigni	Cervello
Estrogeno	Piccole dosi: aumento del peso. Dosi alte: chiusura delle zone di crescita delle ossa. Prevenzione dell’osteoporosi.	Stimola la crescita delle ghiandole mammarie del seno	Stimola la crescita dell’utero stesso. Stimola la crescita dell’endometrio uterino	Nessun effetto sulle ovaie	Abbassa la pressione sanguigna e previene l’arteriosclerosi	Influisce sulla maturazione cognitiva, emotiva e sociale
Gestageno (proges- tinico)			Provoca le mestruazioni espellendo l’endometrio dall’utero	Nessun effetto sulle ovaie		

sfida consiste nell’adattare la terapia ad ogni ragazza per ottimizzare il risultato e ridurre al minimo gli effetti collaterali.

## Riferimenti

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25.
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(4):557-564.
3. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(8):2972-2979.
4. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement in adolescent girls. Looking through the lens of Turner Syndrome. ANN N.Y. Acad Sci 2008;1135 126-37)

# CAPITOLO 6

## Malattie croniche negli adolescenti

GRETE TEILMANN<sup>1</sup>  
DORTHE MEINKE<sup>1</sup>  
KIRSTEN HOLM<sup>2</sup>  
CHARLOTTE BLIX<sup>1</sup>  
KIRSTEN BOISEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di medicina adolescenziale,  
Rigshospitalet  
Copenhagen, Danimarca

<sup>2</sup>Dipartimento di pediatria,  
Ospedale di Hillerød,  
Hillerød, Danimarca



## Introduzione

**Q**uasi un giovane su dieci convive con una malattia o una condizione che lo costringe a contatti con i servizi sanitari più frequentemente rispetto agli altri ragazzi. Si può trattare di asma, eczema, diabete, un handicap o – come nel caso della sindrome di Turner – una variazione cromosomica congenita. Per alcuni questa condizione non incide realmente sulla loro vita e non si sentono affatto malati anche se devono prendere medicine ogni giorno. Altri hanno bisogno di venire a patti con la loro condizione per tutta la vita e dipendono continuamente dall’aiuto di altre persone. In questo capitolo usiamo l’espressione malattia cronica, ben sapendo che molte donne convivono con la sindrome di Turner conducendo una vita normale e piena.

Il sistema sanitario focalizza la sua attenzione principalmente sul trattamento dello stato di salute effettivo, per esempio sbalzi ormonali, problemi cardiaci, perdita dell’udito e prevenzione dell’osteoporosi, trascurando invece altri aspetti molto importanti nella vita di una ragazza. Questo può essere un problema notevole durante l’adolescenza, età che pone già tante sfide. Il corpo cambia drammaticamente e l’adolescente deve adattarsi a nuove situazioni a scuola e fra gli amici. Molti adolescenti con malattie croniche vivono una situazione particolarmente difficile, forse perché il loro aspetto è diverso o perché devono ricordarsi di prendere le medicine o forse perché non possono fare le stesse cose dei loro amici a causa di limitazioni fisiche. Queste condizioni possono creare una maggiore vulnerabilità di

fronte agli ostacoli, ma va ricordato che molti adolescenti malati cronici hanno acquisito, attraverso la loro malattia, esperienze e risorse uniche che conferiscono loro un vantaggio nel risolvere i problemi che incontrano e nel generare sicurezza e protezione.

Questo capitolo fornisce una panoramica delle nostre conoscenze complessive sulle malattie croniche negli adolescenti e pone particolare enfasi su ciò che si sa delle ragazze con la sindrome di Turner. Si evidenzierà il modo in cui le malattie croniche possono incidere sulla vita di un adolescente, le strategie usate dagli adolescenti per affrontare la vita con una malattia cronica e come i genitori ed il sistema sanitario possono ottimizzare i loro sforzi per aiutare questi giovani.

## Indipendenza e dipendenza

La pubertà per molti ragazzi, è un periodo complicato, impegnativo e divertente. Durante la pubertà, lo sviluppo dell’identità riceve un forte stimolo e l’adolescente inizia a staccarsi dai genitori. Per la maggior parte dei giovani questo processo si protrae per alcuni anni durante i quali diventano gradualmente più indipendenti, ma questo è anche un periodo di turbolenza. Un giorno si sentono in cima al mondo, in grado di fare qualunque cosa – “disinvolto, calmo, e padrone di sé” – e il giorno dopo sono infantili.

Una malattia cronica a quest’età può prolungare la dipendenza ed i legami stretti con i genitori; se, per esempio una bambina è abituata che sia la madre a dirle quando pren-

dere la medicina e a parlare con i medici, ciò può significare che la bambina non ha preso coscienza di tutti gli aspetti della sua malattia e non ha compreso che deve imparare a prendersi cura di se stessa. Alcuni studi hanno rivelato che molti giovani non riescono a spiegare la loro condizione medica a parole loro, né il trattamento che stanno ricevendo. Questo può essere dovuto al fatto che i medici parlano con i genitori invece di rivolgersi direttamente ai ragazzi, ma può anche significare che la bambina o il bambino non si è assunta/o la responsabilità, per esempio, di prendere la medicina, anche se è obiettivamente in grado di farlo. In ogni caso il ruolo della famiglia come supporto per i bambini con una malattia cronica non deve essere sottovalutato. In uno studio olandese, giovani donne con la sindrome di Turner hanno valutato la loro vita familiare in modo migliore rispetto alla popolazione generale (1). Molti ragazzi con una malattia cronica gestiscono i fattori di stress e le frustrazioni sorprendentemente bene, specie se hanno alle spalle una famiglia ben funzionante e riescono a crescere emotivamente grazie alle esperienze acquisite affrontando periodi difficili.

### *Apparire differenti*

Tutte le persone, chi più chi meno, si preoccupano del loro aspetto. Specialmente nei momenti critici dell'adolescenza, il sentirsi troppo grassi o anche avere un "capello fuori posto" può essere sufficiente a rovinare tutto. Queste ansie "comuni" condizionano anche i giovani

con malattie croniche, ma in più, questi ultimi, hanno problemi estetici peculiari della loro malattia.

Il corpo cambia drammaticamente durante la pubertà. Nelle ragazze, la pubertà normalmente inizia con lo sviluppo del seno (a circa 11 anni), quindi la crescita di peluria sessuale e più tardi il primo ciclo (a circa 13 anni). Nelle ragazze con la sindrome di Turner, la pubertà è un problema particolare perché spesso non inizia o non prosegue autonomamente. Circa il 70–85% delle ragazze con la sindrome di Turner non entra nella pubertà spontaneamente. L'assenza di sviluppo puberale può portare ad una scarsa autostima e di conseguenza ad un allontanamento da amici e da contesti sociali, come feste e attività sportive. La ragazza può essere percepita dalla gente intorno a lei più giovane di quello che è in realtà, e quindi mantenuta su un livello di sviluppo più giovane, senza che le vengano concessi gli stessi privilegi e doveri delle sue coetanee. Per iniziare lo sviluppo puberale si usa l'ormone sessuale femminile estradiolo (vedi capitolo 5 sulla pubertà). Alcuni studi hanno dimostrato che è vitale iniziare il trattamento ormonale all'incirca nello stesso momento in cui le altre ragazze entrano nella pubertà. È stato mostrato come nelle ragazze con la sindrome di Turner la fiducia in sé stesse aumenti quando la pubertà inizia alla stessa età delle loro amiche coetanee (2).

Le ragazze con la sindrome di Turner sono più basse delle loro coetanee e generalmente la loro altezza finale è di circa 21 cm al di sotto della media (femminile). Ciò significa

che mentre la media per una donna danese è di 167 cm, le donne con la sindrome di Turner sono alte in media 147 cm. L'altezza di ragazze e donne con la sindrome di Turner comunque varia molto, proprio come per le altre donne. In ogni modo, la maggior parte degli studi rivela che in generale l'altezza non rappresenta il maggior problema per le ragazze con la sindrome di Turner. In uno studio francese le ragazze con la sindrome di Turner hanno indicato la perdita dell'udito, che colpisce circa una ragazza su due, come il disturbo che incide di più sulla loro vita sociale e sulla loro autostima (2).

Oltre alla bassa statura e al ritardato sviluppo puberale, le ragazze con la sindrome di Turner possono avere altri segni visibili del loro cambiamento cromosomico, come collo largo, mani e piedi gonfi, palpebre "stanche" (ptosi), bassa attaccatura dei capelli e unghie curve. Si sa ancora poco su come queste piccole differenze fisiche influiscano sull'autostima e sulla qualità della vita, ma uno studio condotto in Francia ha rivelato che non ci sono differenze fra come le ragazze con e senza la sindrome di Turner accettano il loro corpo. Questo forse perché le ragazze con la sindrome di Turner sono abituate al loro aspetto e danno importanza ad altre cose. Come ha detto una ragazza nata con una malformazione al cuore: "Non ho mai provato che cosa vuol dire apparire differente". Ma può anche essere dovuto ai metodi di ricerca che non tengono conto dei problemi speciali delle ragazze Turner, ed al fatto che durante la pubertà quasi tutte le ragazze sono molto critiche e insoddisfatte del loro corpo.

### *Età della diagnosi*

Alcuni bambini con una malattia cronica vivono la loro condizione da quando erano piccoli e forse non ricordano nemmeno un tempo senza malattia, mentre ad altri la diagnosi viene fatta più tardi. Sebbene la sindrome di Turner sia una condizione cromosomica congenita, la diagnosi può avvenire in epoche molto diverse della vita. Metà dei casi sono diagnosticati prima dei 15 anni e l'altra metà dopo. Circa il 40% di tutte le pazienti con la sindrome di Turner scoprono la loro malattia nella pubertà, spesso perché la pubertà non procede come dovrebbe.

Quando la sindrome di Turner è diagnosticata prima della nascita o nella prima infanzia, i genitori di solito accettano che la loro figlia debba convivere con questa condizione. Quindi adattano le loro aspettative a quanto sanno e a ciò che pensano della sindrome. Col tempo, questo atteggiamento può incidere sulle aspettative, le ambizioni, gli obiettivi della giovane stessa.

Quando la diagnosi è fatta durante la pubertà, molte giovani sprofondano in una crisi emotiva che può coinvolgere tutta la famiglia; per altre invece è un sollievo sapere che esiste una spiegazione al loro mancato sviluppo. C'è il rischio che i genitori proteggano la bambina più di quanto le sue caratteristiche e la sua condizione richiedano, e che la mantengano confinata, limitando i suoi sforzi per essere indipendente. Anche se è tipico della pubertà il rischio di percepire il proprio corpo in maniera negativa, uno studio su giovani donne

Turner non ha indicato che la sindrome possa influire negativamente sulla percezione della propria immagine (3).

### *Paure e pensieri dopo che è stata fatta la diagnosi*

Molti pensieri attraversano la mente di un giovane che ha appena scoperto di avere una malattia o una condizione che non si può curare. Esistono tre periodi nei quali gli adolescenti con una malattia cronica sono particolarmente vulnerabili: il momento in cui viene fatta la diagnosi; la pubertà; il momento in cui vanno via di casa. Per molte ragazze con la sindrome di Turner, la pubertà coinciderà con il momento della diagnosi, e quindi questo periodo sarà ulteriormente problematico per loro. I pensieri possono essere così opprimenti e l'adattamento ad una vita con una malattia cronica, così impegnativo che, per un po', non potranno far fronte a molto altro nella vita. I motivi d'ansia sono sia a breve che a lungo termine. La ragazza deve adattarsi ad una nuova identità, e sviluppare ed integrare una nuova auto consapevolezza in un momento in cui il desiderio di "essere come tutti gli altri" è particolarmente forte.

Molte delle domande che le ragazze con la sindrome di Turner pongono sono direttamente connesse alla loro condizione qui e adesso, ma molte altre domande invece riguardano il modo in cui la sindrome inciderà sulla loro vita in generale: posso continuare a fare sport come prima? Posso andare alle feste e bere birra mentre prendo l'ormone della crescita? Devo usare contraccettivi mentre prendo gli

ormoni? Il mio corpo è normale? Posso avere rapporti sessuali? Chi potrà innamorarsi di una come me? Che dirò ai miei amici? Chi deve sapere? Si può dire cosa c'è che non va in me semplicemente guardandomi? Che dirò alla gente quando farà domande? Potrò avere un fidanzato? Potrò avere figli? Posso morire a causa della mia condizione?

Molte di queste domande possono essere così pesanti e difficili da affrontare che l'adolescente, i genitori e il personale sanitario a volte, più o meno consapevolmente, evitano di toccare tali argomenti. In questo modo la giovane è lasciata sola con i suoi pensieri che potrebbero causare una profonda preoccupazione e ansietà. Per aiutare l'adolescente è importante che genitori, amici, medici e infermieri abbiano il coraggio di ascoltare e parlare delle cose che la turbano. Alcuni problemi hanno risposte e soluzioni semplici mentre altri sono più complessi ma anche negli argomenti più complessi di solito aiuta condividere le proprie preoccupazioni con qualcuno che ti vuole bene e desidera il meglio per te. L'importante è ricordarsi che alcuni dei sentimenti, dei pensieri e degli interrogativi che si pongono sono comuni anche alle adolescenti che non hanno la sindrome di Turner.

Per molti giovani con una malattia cronica, è più stressante vivere nell'incertezza di come progredirà la condizione, che conoscere la prognosi. Allo stesso modo, è più stressante avere una condizione "imprevedibile" in cui i sintomi variano da un giorno all'altro, che una condizione stabile e prevedibile. L'imprevedibilità può creare incertezza e un senso di mancanza di

controllo nella giovane ragazza, nonché confusione nei suoi amici. Può voler dire molto sapere di poter andare alle feste, agli eventi scolastici importanti, alle gite, come i propri amici. Non tutti i problemi esistenziali dipendono però dalla sindrome di Turner: è importante conoscere la differenza fra i disagi legati al vivere con una malattia cronica e i normali problemi adolescenziali. In qualche modo, per le giovani con la sindrome di Turner il percorso verso la propria identità è composto di due parti: la prima è il normale sviluppo verso un'iden

### Consigli per chi presta assistenza

Essere aperti e non rimproverare la ragazza

Usare un linguaggio comprensibile alla ragazza

Coinvolgere la ragazza nelle decisioni sul trattamento

Riconoscere che l'onestà sulla conformità alla cura è un buon inizio per una futura cooperazione

Vedere la ragazza senza i genitori

Evitare ironia e linguaggio astratto

Ricordare, e tener conto, delle risorse della famiglia e della ragazza

### Consigli per le ragazze

Cercare il supporto di altri ragazzi

Trovare un "adulto buono" con cui avere confidenza

Conoscere i propri punti di forza e scoprire che cosa rende felice

Trovare situazioni in cui si possono usare i punti di forza e le risorse

Cercare informazioni sulla malattia e sul trattamento

Fare tutte le domande che vengono in mente

### Consigli per i genitori

Permettere alla ragazza di assumersi gradualmente la responsabilità della sua malattia

Coinvolgere la ragazza nelle decisioni e sul trattamento

Mostrare confidenza con la ragazza

Rimanere qualche volta deliberatamente defilati così che la ragazza possa esprimere i propri pensieri e interrogativi  
Essere preparati ad improvvisi e frequenti cambiamenti nelle necessità della ragazza

### *Essere responsabili del proprio trattamento – o no*

Seguire una terapia medica può essere un problema per una persona giovane. Prendere le medicine si può rivelare inopportuno, scomodo e difficile da ricordare. Alcune medicine hanno effetti collaterali che rendono la malattia visibile agli altri. Sono un promemoria continuo della propria malattia cronica. I risultati di numerosi studi mostrano che solo la metà circa dei pazienti prendono le medicine come prescritto dal loro medico, e che i giovani in particolare sono propensi a “dimenticare” di prenderle per periodi più o meno lunghi. Sappiamo anche che le persone sono più inclini a curarsi per un disturbo acuto e a breve termine, che per una condizione cronica, specialmente se questa non influisce sulla loro vita quotidiana. Ciò può portare a gravi problemi di salute a breve e a lungo termine, per cui è importante comprendere i fattori che sono alla base dell’inclinazione dei giovani con una malattia cronica a non seguire il trattamento.

La maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner sono trattate con l’ormone della crescita e in più, all’inizio della pubertà, assumono ormoni sotto forma di compresse o cerotti. Alcune ragazze con la sindrome di Turner hanno bisogno anche di compresse per regolare il metabolismo. È comprensibile che i giovani preferiscano medicine che incidono minimamente sulla loro esistenza e sul loro stile di vita. Il trattamento con l’ormone della crescita richiede iniezioni ogni giorno, ed è documentato come sia difficile da seguire, tanto più per i giovani (4). Uno studio condotto in America ha mostrato che circa il

30% delle donne con la sindrome di Turner non ha preso le compresse di estrogeno come prescritto (5).

Non prendere le medicine può essere dovuto ad una semplice svista, ad una dimenticanza, alla mancanza di comprensione della ragione per cui si stanno prendendo, al fastidio per l’iniezione, agli effetti collaterali, al rifiuto e a molti altri motivi. Per la maggior parte delle persone, non si tratta di “questa o quella” terapia, ma di maggiore o minore aderenza alla terapia. Sono davvero pochi i pazienti che vogliono dire al loro dottore che non hanno preso le medicine come dovrebbero, il che significa che forse dottore e paziente non comunicano bene, e questo, a lungo andare, potrebbe avere un effetto negativo sulla salute del paziente. Perché si senta motivata a seguire con attenzione la propria terapia, è importante che la giovane capisca il motivo per cui deve prendere le medicine, come queste funzionano e le conseguenze nel non seguirla (4). Apertura e fiducia sono fondamentali quando si parla con una persona giovane. Informarla sulla sua condizione in un linguaggio che possa comprendere, avere un piano d’azione se le cose non vanno bene, e mantenere un contatto regolare col suo dottore, tutto questo contribuisce ad assicurarsi che segua la terapia.

### *Amici e relazioni sociali*

Gli amici sono molto importanti durante l’adolescenza, come il sentirsi parte di una comunità con gli altri coetanei. Gli adolescenti seguono l’esempio dei loro pari, spesso vo-



gliono essere diversi ma anche simili a loro; si formano e si modellano gli uni con gli altri molto più di quanto facciano con i genitori. E questo accade anche ai ragazzi con una malattia cronica. Per alcuni però la propria condizione può costituire un limite a tale vita sociale, sia direttamente, come risultato di impedimenti mentali o fisici, che indirettamente, come risultato di stanchezza, trattamenti, appuntamenti dal dottore o visite all'ospedale. Tenere gli amici all'oscuro della malattia può sfociare in fraintendimenti ed esclusione. È stato dimostrato che "prese in giro" e bullismo sono fra i fattori principali di depressione nelle giovani ragazze con la sindrome di Turner (6). Per molti adolescenti con una malattia cronica la scarsa autostima rappresenta un problema, e così anche per le ragazze con la sindrome di Turner, le quali soffrono di diversi disordini dell'attenzione, si sentono spesso sole ed escluse, specialmente a causa dei problemi d'udito, che colpiscono circa la metà delle pazienti. Le donne dei Paesi Bassi con la sindrome di Turner percepiscono se stesse, in confronto alle altre ragazze, come meno accettate socialmente, meno sportive e meno attraenti (1)..

Nessuno vuole essere identificato come malato, specialmente i giovani per questo molti ragazzi non desiderano parlare con altri coetanei che hanno la loro stessa condizione. Invece, studi ed esperienze, mostrano che i gruppi in cui i giovani s'incontrano e scambiano esperienze, sia in ritrovi sia via internet, sono di gran beneficio per loro.

### *Istruzione*

L'adolescenza è anche il tempo in cui si scelgono il corso di studi e l'occupazione. Per molti anni è prevalso il mito secondo il quale le ragazze con la sindrome di Turner avevano meno capacità intellettuali delle altre. Adesso sappiamo che in generale le ragazze con la sindrome di Turner hanno un'intelligenza normale. Alcuni studi hanno anzi rivelato che un maggior numero di ragazze con la sindrome di Turner completano corsi di studio più lunghi rispetto alle ragazze del resto della popolazione (7).

Tuttavia alcune ragazze possono avere problemi specifici con la percezione spaziale e la matematica. È importante che le scuole e le altre istituzioni formative si adattino ai particolari disagi fisici che possono accompagnare la sindrome di Turner – per esempio, le ragazze con problemi d'udito dovrebbero sedersi in prima fila in classe, e i tavoli e le sedie dovrebbero ovviamente essere adatti alla loro altezza. È quindi basilare che gli insegnanti, i fisioterapisti e gli ergonomi siano consapevoli delle valutazioni di cui si deve tener conto per ogni studente.

Una buona guida formativa è fondamentale per vivere il sogno di essere creativi e aperti, per conservare la fiducia in se stessi e la convinzione che si possono realizzare tante cose. Per molte donne, la sindrome di Turner può comportare restrizioni nell'attività fisica, per esempio se hanno problemi di cuore. Bisogna tenere in considerazione queste difficoltà specifiche quando si scelgono il percorso

formativo e l'occupazione, e la sfida è offrire a tutti i giovani l'opportunità di realizzare il loro pieno potenziale evolutivo.

### *Strategie di reazione*

Esistono molti modi di reagire quando si è giovani e malati cronici. Un'intera gamma di emozioni si scatena, fra cui l'ansietà e l'incertezza di essere diversi, la perdita del controllo e dell'indipendenza, il dover convivere con le limitazioni delle proprie capacità, e, a lungo termine, la paura di non poter avere figli e infine di morire. Tante ragazze, a seconda della loro situazione, usano varie strategie per affrontare la convivenza con la malattia cronica.

Il rifiuto è una strategia comune fra i giovani malati e può fornire una buona protezione per un po'. Vivono come prima, come se niente fosse accaduto. Questo metodo offre loro il tempo necessario per digerire la nuova situazione al ritmo che la loro energia mentale richiede, ma il rifiuto può risolversi nel dimenticare di prendere le medicine, nel non recarsi agli appuntamenti con il dottore, e nel non prendersi cura di se stessi come si dovrebbe.

Alcuni reagiscono diventando dipendenti dai loro genitori più di quanto avrebbero bisogno e comportandosi in modo sorprendentemente infantile. Regrediscono ad uno stadio di sviluppo precedente e più sicuro. Diminuisce la loro capacità emotiva rispetto ai sentimenti che provano e quindi non sono in grado di controllare le loro emozioni, né le situazioni che prima riuscivano a gestire e in alcuni casi si esprimono in maniera più infantile. I sensi di

frustrazione, di rabbia e di colpa per trovarsi in questa difficile situazione possono diventare un tale peso da spingere la ragazza ad esprimere la sua rabbia contro altre persone, di solito i genitori o i dottori. Può accadere che esterni questi sentimenti negativi con azioni violente, che, per esempio, sfoghi la sua rabbia lanciando, danneggiando e distruggendo oggetti.

La compensazione è un altro tipo di reazione che consiste nel modificare le normali attività per bilanciare i limiti imposti dalla nuova condizione. Per esempio una ballerina che non può più danzare, sceglie di suonare, o qualcuno che ha il diabete diventa un esperto nel preparare deliziosi manicaretti dietetici. Alcune persone intellettualizzano, hanno cioè un approccio molto razionale alla loro malattia con tutti i dettagli tecnici e pratici connessi, riuscendo, almeno in superficie, a tenere a freno le proprie emozioni e a esercitare un nuovo controllo sulla situazione.

### *Vivere pericolosamente*

Molti adolescenti amano fare esperimenti su se stessi e su ciò che li circonda e vivono la vita nella corsia di sorpasso. Alcuni si espongono a rischi e pericoli pur sapendo che non è una buona idea. Dormono troppo poco, saltano la scuola, mangiano troppo o troppo poco, fumano, bevono, fanno sesso senza protezione e provano la droga.

La ricerca più recente in questo campo rivela che gli adolescenti con una malattia cronica sperimentano e corrono rischi come tutti gli al-

tri adolescenti – forse anche di più (8). È stato mostrato per esempio che gli adolescenti con asma e diabete fumano più dei loro coetanei. La combinazione fra il vivere pericolosamente e i maggiori rischi legati alla malattia cronica, pone l'adolescente malato in una situazione doppiamente sfortunata.

Per gli adolescenti, il primo fidanzamento e le prime esperienze sessuali hanno un forte impatto sulla fiducia in se stessi e, in generale, gli adolescenti con una malattia cronica sono sessualmente attivi così come i loro coetanei. È stato mostrato che le infezioni trasmissibili per via sessuale e le gravidanze sono più frequenti fra gli adolescenti con una malattia cronica che negli altri. Questo può essere causato dal fatto che, per molti anni, il servizio sanitario ha pensato, sbagliando, che i giovani malati cronici non fossero inclini a sperimentare, provare e correre rischi, e quindi non ha riconosciuto l'importanza di promuovere atteggiamenti salutari in questo gruppo.

Sembra che le ragazze con la sindrome di Turner vivano l'esperienza del primo bacio, del primo fidanzato e del primo rapporto sessuale più tardi rispetto alle altre ragazze, e, secondo quanto riportato in uno studio francese, questo ritardo può influire negativamente sulla fiducia in se stesse (2). Ciò probabilmente è dovuto al desiderio di essere uguali alle altre e all'idea che iniziare a fare sesso più tardi sia espressione di una qualche incapacità. I giovani, inoltre, pensano sempre che gli altri abbiano iniziato a fare sesso prima di quanto effettivamente sia accaduto. Il sesso in se stesso ovviamente non è pericoloso – al con-

trario, dovrebbe essere un piacere e una parte naturale della vita, ma il sesso indesiderato e non protetto, può non essere piacevole e costituire un rischio per la salute. Alcuni studi su adolescenti sani hanno rivelato che circa il 10% ha avuto esperienze sessuali indesiderate dopo aver bevuto troppo alcool e che fra il 10 e il 20% non ha usato contraccettivi alla loro prima esperienza sessuale. Anche se l'infertilità rappresenta uno dei maggiori problemi per le donne con la sindrome di Turner, è salutare ricordare che fra il 2 e il 5% può rimanere incinta spontaneamente e soprattutto che le infezioni trasmissibili per via sessuale possono colpire chiunque. Suggerimenti e consigli sui metodi contraccettivi sono quindi importanti come per tutti gli adolescenti. Alcune donne con la sindrome di Turner hanno problemi cardiaci e per loro è fondamentale evitare gravidanze non programmate e discutere col medico molto prima di un'eventuale maternità.

### *Consigli per genitori e personale sanitario*

Sebbene gli amici svolgano un ruolo molto importante nello sviluppo dell'identità di un adolescente malato, della sua autostima, e nella stimolazione di tutti i sensi, i genitori e la famiglia sono fondamentali per gli adolescenti con una malattia cronica. A volte si stancano del supporto e dell'aiuto dei genitori, del loro porre limiti alle attività, del loro sguardo premuroso e delle loro raccomandazioni sul prendersi cura di se stessi, ma nello stesso tempo sappiamo che possono aver bisogno, magari solo per un momento, di grande affetto, supporto e attenzione, salvo poi un momento

dopo voler stare da soli, escludendo i genitori e rimanendo in silenzio nel loro atteggiamento di rifiuto. Per un parente o per il personale sanitario può essere difficile bilanciare queste oscillazioni, in altre parole, un genitore deve saper “cambiare marcia” per adattarsi.

Gli adolescenti con una malattia cronica possono cavarsela spesso meglio di quanto gli adulti pensano è quindi importante che i genitori, i medici e gli assistenti sanitari lo coinvolgano attivamente nel suo trattamento. Ciò deve avvenire in maniera graduale così che tutti possano abituarsi all’idea che la ragazza si assumerà sempre più la responsabilità della sua terapia, che si formerà un quadro più maturo e realistico della sua condizione e che possa influire maggiormente su quanto sta per accadere. Potrebbe essere un bene per la ragazza iniziare già dalle prime fasi della pubertà ad abituarsi a recarsi agli appuntamenti col dottore da sola. Questo le darà l’opportunità di parlare di argomenti che non vorrebbe affrontare con i genitori e “costringerà” il dottore a dirle cosa c’è che non va in lei e qual è l’obiettivo del trattamento. Perché la cooperazione sia produttiva, l’adolescente deve accorgersi che genitori e personale medico dimostrano confidenza e fiducia in lei come persona, e si preoccupano non solo della sua condizione ma di tutti gli aspetti della sua vita.

Genitori e medici devono individuare le ragazze particolarmente vulnerabili, e stare molto attenti ai periodi in cui le cose diventano più difficili. Se una ragazza evita la socializzazione, ha una scarsa autostima o appare triste o depressa, è necessario starle più vicini, de-

dicarle tempo, attenzione e forse il sostegno di uno psicologo o di un’altra persona di cui la ragazza si fidi.

Gli adolescenti con una malattia cronica sono anche dei “ragazzi normali”. Invitandoli a parlare dei problemi normali dell’adolescenza, s’instaura un rapporto e si discute di qualcosa che non sia la malattia, anche se è questa a preoccupare i genitori e il personale sanitario. Gli adolescenti amano parlare in modo onesto e diretto del loro corpo, della loro prima esperienza sessuale, della protezione da infezioni sessuali e da gravidanze indesiderate. Focalizzando l’attenzione su ciò che va bene e sulle caratteristiche comuni a tutti gli altri ragazzi, si contribuisce a rendere il ragazzo capace di comprendere le proprie risorse e scoprire che, nonostante la sua condizione, può essere parte della comunità dei suoi coetanei. I genitori non sono mai superflui, ma devono gradualmente aggiustare il loro comportamento nello stesso modo in cui devono farlo i genitori dei ragazzi sani.

È normale che gli adolescenti a volte non seguano il loro trattamento. È necessario un atteggiamento comprensivo, aperto e non di condanna perché la comunicazione sia produttiva. Può rivelarsi utile l’accordo fra il dottore e la ragazza Turner su un trattamento “abbastanza buono”, che non sarà necessariamente perfetto da un punto di vista medico, ma sarà accettabile da parte della ragazza. Bisogna fornirle la spiegazione di come e perché agisce la cura farmacologica, e che cosa accadrà se non la segue (le conseguenze dell’interruzione del trattamento). I chiarimenti devono essere

ripetuti e, man mano che la ragazza matura, possono diventare più dettagliati. Istruzione, informazione, piani d'azione e contatti regolari aumentano il desiderio e la capacità dell'adolescente di prendersi cura di sé. Per alcuni, un diario medico costituisce un aiuto incalcolabile. Certi dottori e infermieri fanno visite domiciliari, e molte adolescenti traggono grande beneficio dai gruppi educativi, anche se all'inizio l'atteggiamento è spesso di scetticismo. L'istruzione, le informazioni e la conversazione devono svolgersi in un linguaggio che la ragazza possa capire e con cui si senta a suo agio. Bisogna fare esempi reali ed evitare situazioni ipotetiche. Per esempio, si può parlare di una situazione quotidiana come "Quando sei sull'autobus tornando a casa da scuola ..." oppure "E' più difficile ricordarti di prendere le medicine di mattina o di sera?"

## Sommario

I giovani con una malattia cronica si trovano senza dubbio in una situazione molto impegnativa e spesso difficile in cui devono adattarsi ai numerosi cambiamenti dovuti alla pubertà e, allo stesso tempo, affrontare una malattia che influisce a diversi livelli sulla loro vita. I genitori e il personale sanitario possono fare molto per aiutarli nei momenti e nelle situazioni più impegnative, come l'indipendenza rispetto alle medicine e al trattamento, l'affrontare i dubbi sulla sessualità e la contraccezione, l'istruzione, andare a vivere da soli ecc.. Alcuni dei fattori più importanti per un'interazione soddisfacente con gli adolescenti sono mostrare apertura e fiducia, e

comprendere le loro attitudini. Questo rafforza la loro indipendenza e autonomia e li rende capaci di vivere la loro vita pienamente con la malattia.

## Riferimenti

1. van Pareren YK et al: Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
2. Carel JC et al: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.
3. Lagrou K et al: Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and estrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;66(6):277-84.
4. Haverkamp F et al: Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008 Feb;30(2):307-16.
5. Hanton L et al: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence J Women's Health (Larchmt). 2003 Dec;12(10):971-7.
6. Rickert VI et al: The effects of peer ridicule on depression and self image among adolescent females with Turner syndrome. *J Adolesc. Health.* 1996 Jul;19(1):34-8.
7. Gravholt CH: Turner syndrome in adulthood. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:86-93.
8. Suris JC et al: Health risk behaviors in adolescents with chronic diseases. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):e1113-8.

# CAPITOLO 7

## Segni tipici della sindrome di Turner



MARSHA L. DAVENPORT  
DM,

ANITA AZAM  
DM

Divisione di endocrinologia pediatrica,  
Università del North Carolina a Chapel Hill,  
Chapel Hill, NC, USA



“segni tipici” della sindrome di Turner si riferiscono semplicemente alle caratteristiche che vengono riscontrate più comunemente in queste persone che nella popolazione generale. Riconoscerli, sia da parte dei genitori che del personale sanitario, è di primaria importanza per permettere diagnosi precoci. Alcuni individui con la sindrome di Turner presenteranno diversi segni mentre altri ne avranno solo uno o due (Figura 1). Alcuni segni sono presenti sin dalla nascita, mentre altri si sviluppano nel tempo; molti non hanno alcuna conseguenza, altri possono costituire un problema estetico, e altri ancora possono portare a problemi seri di salute.

In questo capitolo i segni sono raggruppati in base alla parte del corpo su cui influiscono, quindi statura, testa e collo, torace, arti, pelle o cervello. E' utile sapere che alcuni segni sono causati dalla ridotta produzione di SHOX (short stature homeobox gene sul

cromosoma X – descritto approfonditamente nel capitolo 8) in aree specifiche degli arti e del viso durante il loro processo di formazione, e che altri segni sono il risultato di uno sviluppo linfatico anormale.

Durante l’embriogenesi, lo SHOX è espresso nelle aree del gomito, polso, mano, ginocchio e caviglia durante il loro processo di formazione (Figura 2). È anche espresso nei tessuti che si svilupperanno nella mascella superiore, inferiore, nelle ossa dell’orecchio medio, nella lingua, nell’orecchio esterno e nei muscoli necessari per masticare, per compensare la pressione nei due lati del timpano, per modulare la tensione del palato molle e per la mimica facciale, quindi la ridotta produzione di SHOX spiega verosimilmente caratteristiche facciali come otite media cronica, apnea ostruttiva nel sonno e problemi nell’imparare a succhiare, soffiare, mangiare e parlare.

Il sistema linfatico maturo è costituito da una larga rete di vasi sottili per il deflusso dei fluidi e le proteine fuoriuscite dai vasi sanguigni di nuovo nel sangue ed inoltre trasporta grassi e cellule del sistema immunitario (Figura 3).

Durante lo sviluppo fetale, il sistema linfatico all’inizio si sviluppa separatamente dalle vene. In seguito il sistema linfatico sviluppa una connessione con le grosse vene nel collo; se questa connessione fallisce o se il flusso nelle vene è



Figura 1



Figura 2

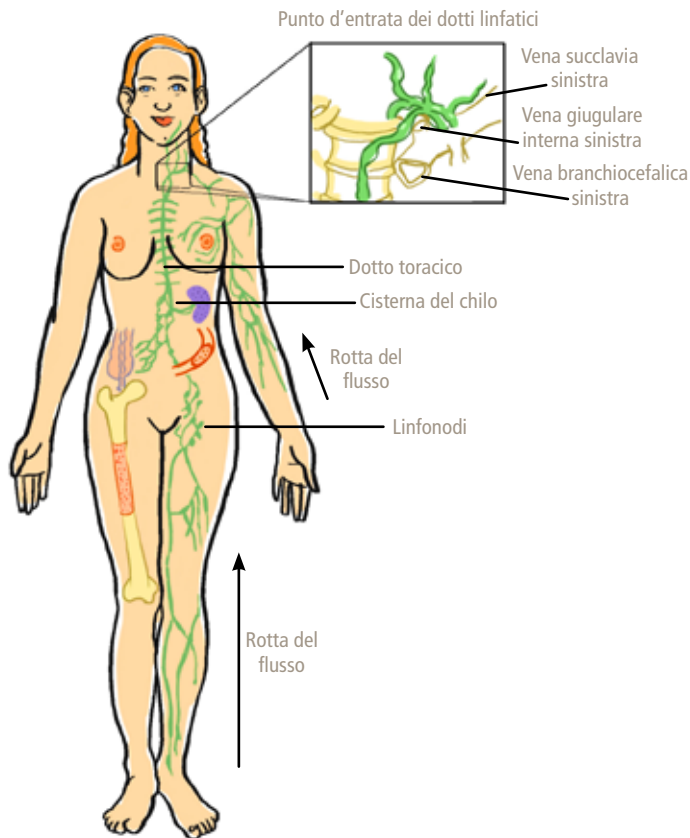
Figure 1–2

Figura 1. Le molte facce della sindrome di Turner. (1)

Figura 2. Espressione del SHOX (verde) intorno alle ossa in via di sviluppo della mano del feto. (2)



Figura 3

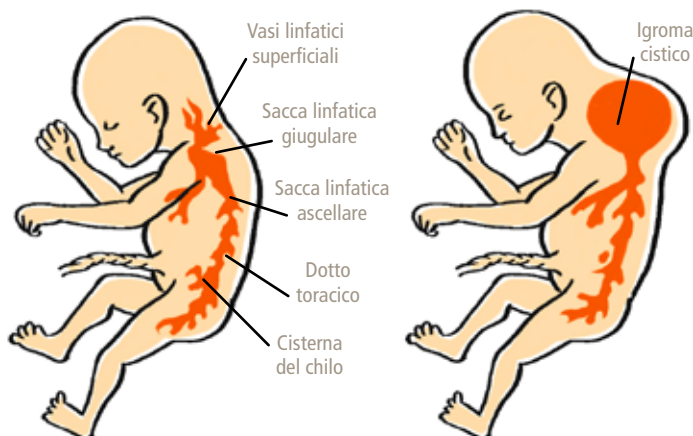


ostruito, si può formare un consistente accumulo di fluido nella parte posteriore del collo, chiamato igroma cistico (Figura 4). Se tale igroma è grave, il fluido si accumula in modo anormale intorno al cuore, ai polmoni e agli organi addominali, così come nella pelle, causando una condizione denominata idrope fetale, che spesso si rivela fatale. I vasi linfatici negli arti sono di solito sottosviluppati, causando un accumulo di fluido nelle mani e nei piedi.

Se l'igroma cistico si risolve, potrebbe comunque lasciare alla bambina con la sindrome di Turner segni come collo palmato, attaccatura dei capelli bassa e orecchie malformate (Figura 5). Differenze nell'attaccatura dei capelli e nella formazione delle unghie possono essere dovute allo sviluppo in tessuti gonfi.

## Statura

Figura 4



La *bassa statura* è il segno cardinale della sindrome di Turner. La maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner presentano una lunghezza normale alla nascita (Figura 6) ma crescono più lentamente durante tutta l'infanzia (Figura 7), e non hanno lo scatto di crescita puberale. La crescita nella prima infanzia può essere rallentata ulteriormente da difficoltà nella nutrizione (suzione debole) mentre in seguito la crescita rallenta dall'insorgenza di problemi come l'ipotiroidismo e la celia-



chia. La crescita dovrebbe essere seguita su un grafico di crescita specifico per la sindrome di Turner. Le adulte con la sindrome di Turner che non hanno ricevuto terapie che promuovessero la crescita sono in media 20 cm più basse delle altre donne adulte (Figura 8).

## Testa e collo

### Occhio

Il segno più comune nell'occhio è la piega epicantica in uno o entrambi gli occhi. Si tratta di una piega della pelle della palpebra che copre l'angolo interno dell'occhio. È molto comune nella sindrome di Turner e non ha conseguenze (Figura 9). Piccole pieghe epicantiche possono essere presenti alla nascita e spariscono non appena la radice del naso diventa più prominente.

Un altro segno comune nell'occhio è la ptosi, l'abbassamento della palpebra (Figura 10). Alcune ragazze hanno bisogno di rovesciare la testa per vedere. A volte è necessario un intervento chirurgico per alzare la palpebra.

Ma forse il segno nell'occhio più significativo è lo strabismo, un disturbo visivo in cui gli occhi non sono allineati e puntano in diverse direzioni (Figure 11). Il mancato



Figura 5



Figura 6

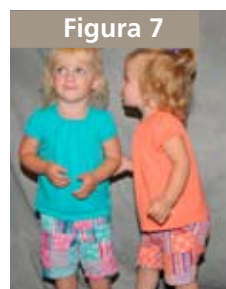


Figura 7



Figura 8



Figura 9a

Figura 9b

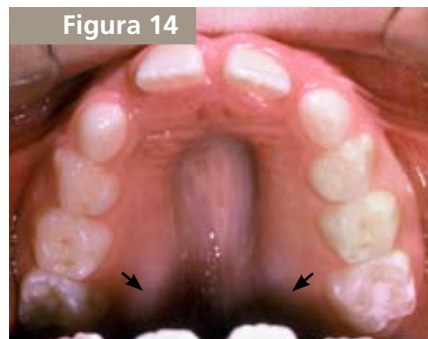
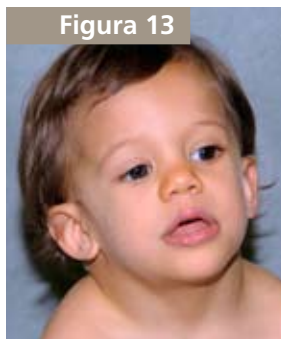
Figura 10

Figura 11

Figure 3–11

- Figura 3. Diagramma del sistema linfatico di una donna adulta. La linfa circola verso l'alto dalle gambe e dalle braccia verso i linfonodi e nei larghi condotti linfatici come la cisterna del chilo e il dotto toracico. Il sistema linfatico defluisce nel sistema venoso nel collo alla giunzione tra la vena succlavia sinistra e la vena giugulare interna sinistra (inserto). (1)
- Figura 4. Un feto normale con la connessione aperta fra sistema linfatico e vena giugulare interna (sinistra). Un feto con una connessione bloccata e un conseguente igroma cistico (destra).
- Figura 5. Pelle in eccesso staccata sulla parte posteriore del collo che ha ricoperto l'igroma cistico. Questa si cicatrizzerà formando un "collo palmato". (3)
- Figura 6. Neonata con la sindrome di Turner di lunghezza normale.
- Figura 7. Bambina di 32 mesi con la sindrome di Turner (a sinistra) la cui sorella di 21 mesi (a destra) la sorpasserà in altezza a breve. (1)
- Figura 8. Infermiera di altezza media (1,62 m) che misura un'adulto con la sindrome di Turner (1,47 m). (1)
- Figura 9. Pieghe epicantiche. Pannello in alto: pieghe epicantiche di entrambe gli occhi (la freccia indica la piega sinistra). Il ponte nasale (asterisco) è depresso in questa bambina. Pannello in basso: piega epicantica lieve sulla destra dell'adolescente. (1)
- Figura 10. Ptosi (abbassamento) della palpebra sinistra. Notare che ha anche una piega epicantica sulla sinistra. (3.)
- Figura 11. Strabismo, mancato allineamento degli occhi. L'occhio destro della ragazza è ruotato verso l'interno (esotropia) mentre l'occhio sinistro guarda dritto. (1)

allineamento può essere presente costantemente oppure andare e venire. Se grave, può portare all'ambliopia, ovvero la perdita della vista nell'occhio che non è stato usato.



## Orecchio

L'orecchio esterno può presentare diverse anomalie, nessuna delle quali influisce sull'udito. Recenti scoperte includono la fusione fra la crus superiore e quella inferiore dell'antielice e l'allargamento della conca. L'allargamento della conca spinge l'orecchio esterno fuori dal cranio, causando la prominenza dell'orecchio. La posizione dell'orecchio è spesso bassa e può essere ruotata posteriormente (Figura 12).

## Bocca e mascelle

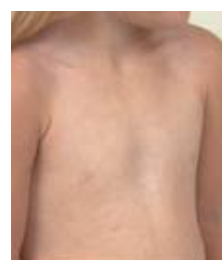
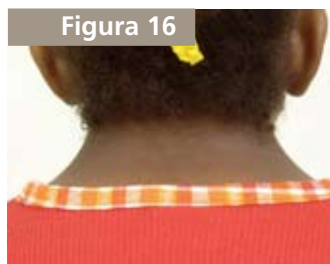
Respirare con la bocca è comune. La bocca rimane in posizione aperta (Figura 13). Questo è dovuto spesso al basso tono dei muscoli facciali espressivi e della lingua e/o all'ostruzione delle vie aeree da parte di adenoidi ingrossate e/o delle tonsille. Nel secondo caso, viene spesso accompagnato dal russare e a volte da apnea ostruttiva del sonno.

Il *palato* può essere alto e stretto e presenta spesso protuberanze palatali. Queste anomalie anatomiche possono causare difficoltà nel parlare e nel succhiare. Spesso il palato richiederà un intervento di espansione prima di poter applicare un apparecchio (Figura 14).

La *retrognazia* (posizionamento arretrato della mascella) è anche comune (Figura 15, pannello di destra), e spesso causa una mala occlusione (Figura 15, pannello di sinistra).

## Collo

Un segno comune è il collo “*palmato*” o largo (Figura 15, pannello di sinistra). Questo generalmente è un problema estetico, sebbene talvolta è abbastanza serio da limitare il tipo di colletto da indossare e il movimento del collo. Anche l’attaccatura dei capelli può essere un problema estetico infatti spesso si estende più in basso del normale sul collo che (Figura 15, pannello di destra) può essere corto come risultato della vertebra cervicale più piccola e/o fusa (Figura 16).



## Torace

In media le donne con la sindrome di Turner hanno un torace largo con un aspetto trapezoidale (più largo alle spalle che alle anche) e lo sterno spesso è concavo. Per questo, il torace viene frequentemente definito “*a scudo*” (Figura 17).

Il *pectus excavatum*, un aspetto schiacciato o incavato del petto, è causato dalla deviazione verso l’interno della terminazione inferiore dello sterno e dalla curvatura verso l’interno delle cartilagini costali (la parte delle costole attaccata allo sterno). La gradazione della depressione dello sterno varia dalla grandezza di una ciotola, ad un imbuto profondo e può progredire con la crescita (Figure 17–19).

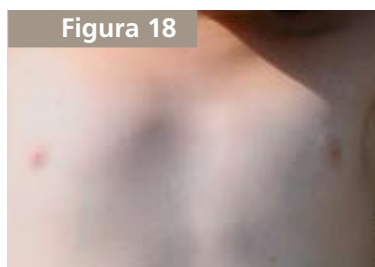


Figura 12–19

- Figura 12. Pannello a sinistra: orecchio esterno di una bambina normale di 4 anni. L’antelice (contrassegnata con una linea punteggiata blu) è una sporgenza di cartilagine a forma di “Y” ripiegata. La parte superiore della “Y” è la crus superiore. La parte inferiore della “Y” è la crus inferiore. La porzione superiore si divide in crus superiore e crus inferiore. La conca è la porzione dell’orecchio a forma di ciotola concava fra l’antelice e l’apertura del canale dell’orecchio. Pannello di destra: orecchio esterno di una giovane ragazza con la sindrome di Turner. La crus superiore e quella inferiore dell’antelice sono fuse. La conca è allargata. L’orecchio inoltre è ruotato (inclinato) all’indietro. (Pannello di destra: (3))
- Figura 13. Respirare con la bocca. La testa è inclinata all’indietro per permettere all’aria di fluire. (1)
- Figura 14. Palato alto, stretto con protuberanze palatali (frecce)
- Figura 15. Questa ragazza ha molti segni della sindrome di Turner. Ha un collo palmato che si vede meglio nella foto frontale (sinistra). Nella foto laterale (destra), si può vedere che l’attaccatura dei capelli dietro il collo è bassa, e scivola in alto prima di cadere in basso. Le sue orecchie sono basse e inclinate all’indietro (ruotate posteriormente). Ha la retrognazia (mascella arretrata). (1)
- Figura 16. Collo corto con lieve collo palmato. (3)
- Figura 17. Due foto dello stesso torace che mostrano aspetti differenti del torace “a scudo”. Pannello a sinistra: torace largo con aspetto trapezoidale causato da fianchi relativamente ampi e spalle ancora più ampie. Pannello a destra: Concavità dello sterno superiore e leggero petto escavato (depressione) dello sterno inferiore.
- Figura 18. Petto escavato. Rientranza alla base dello sterno.
- Figura 19. Cubito valgo. L’angolo fra il braccio superiore e l’avambraccio è maggiore di 15 gradi. Notare che questa ragazza ha anche un petto escavato piuttosto severo, capezzoli retratti e assenza di sviluppo del seno.

Figura 21



I capezzoli possono apparire iperdistanziati (Figura 18) e/o retratti (Figura 19). Lo sviluppo del seno nella pubertà è spesso assente o ritardato (Figure 18–19).

La scoliosi è una curvatura anormale della colonna (Figura 20).

Una colonna normale, quando vista da dietro, dovrebbe apparire come una linea dritta dalla base del collo al coccige con la curva primaria che si sviluppa per prima. Poiché la maggior parte dei ragazzi con la scoliosi non ha sintomi, essi possono sviluppare curve secondarie (compensatorie) che mantengono il livello delle spalle e danno l'apparenza di una schiena dritta.

Se una curva scoliotica nella parte superiore della schiena (area toracica) è abbastanza larga, la colonna effettuerà una rotazione oltre a curvarsi da un lato all'altro e ciò fa sì che le costole di un lato del corpo sporgano in fuori più di quelle dell'altro lato (Figura 21).

## Anca ed arti

La dislocazione congenita dell'anca è un segno importante nella sindrome di Turner che se individuata presto, può essere trattata facilmente in poche settimane altrimenti l'anca della bambina si svilupperà in modo scorretto. L'esame per la dislocazione congenita dell'anca fa parte delle valutazioni normali di ogni neonato (Figura 22).

Figura 20

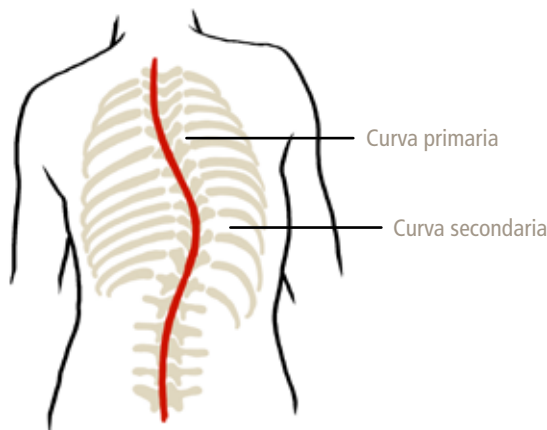
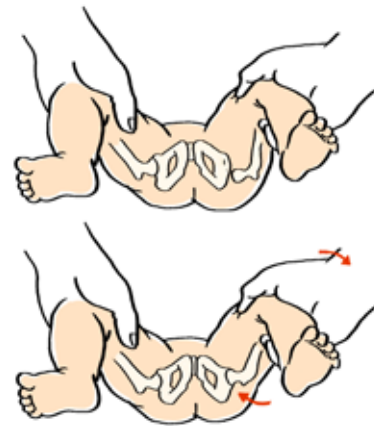


Figura 22



Il *cubito valgo* è l'angolazione del gomito maggiorata, ed è causato da anomalie nello sviluppo della giuntura del gomito formata dalla terminazione dell'omero e dell'ulna (Figura 23 e Figura 19).

La *deformità di Madelung* è relativamente rara nella sindrome di Turner ed è causata da anomalie nello sviluppo delle due ossa dell'avambraccio in cui la terminazione dell'ulna è dislocata in alto (Figura 24).

Il *quarto metacarpo corto* è relativamente comune e causa molto raramente problemi alla funzionalità della mano (Figure 25–26).

Una *piega palmare singola* è abbastanza comune e si presenta quando le due pieghe orizzontali del palmo si uniscono per formarne una sola nelle prime fasi dello sviluppo (Figura 27). Può colpire una o entrambe le mani e si riscontra spesso nella popolazione generale.

Figura 23

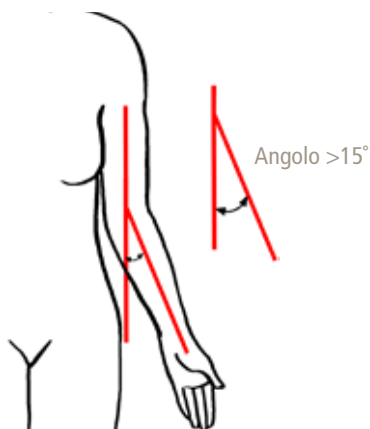


Figura 24



Figura 25



Figure 20–25

Figura 20. Disegno della scoliosi in una persona che sta in piedi più dritta possibile. In quest'illustrazione, c'è una curva primaria nella regione toracica (che contiene le costole) e una curva secondaria compensatoria in basso nella regione lombare (dorso inferiore). (3)

Figura 21. Ragazza con la scoliosi. Quando si flette, si può vedere una gobba dove le costole hanno effettuato una rotazione. (3)

La scoliosi di solito viene scoperta durante le visite di controllo abituali con il test della flessione anteriore (test di Adams), sia a scuola sia come parte delle visite pediatriche di controllo regolari della bambina. Durante il test la bambina si toglie la maglietta (può rimanere in reggiseno), e sta in piedi dritta con i piedi uniti. L'esaminatore controllerà prima che le spalle, le scapole e le anche siano simmetriche (spalle diseguali possono essere un segno di scoliosi) e che la colonna sia dritta. Poi la bambina si fletterà in avanti sulle anche, con le braccia rilassate e i palmi delle mani uniti. Nelle bambine con la scoliosi, flettersi in avanti rivelerà un'asimmetria della schiena o parete posteriore del torace che causa l'elevazione di un lato della schiena, o gibbo costale.

Figura 22. Esame di un'anca dislocata. Figura in alto: l'anca sinistra è dislocata. Figura in basso: la testa del femore dislocata è stata riposizionata nella giuntura dell'anca usando la manovra di Ortoloni. (3)

Figura 23. Il cubito valgo è presente quando l'angolo fra l'asse lungo del braccio superiore e l'asse dell'avambraccio (con i palmi in avanti) è maggiore di 15 gradi. (3)

Figura 24. Deformità di Madelung. Questa deformità relativamente rara nella sindrome di Turner è causata da uno sviluppo insolito delle ossa lunghe dell'avambraccio. La terminazione dell'ulna è dislocata in alto (freccia). (3)

Figura 25. Radiografia della mano che mostra un quarto metacarpo corto. La freccia indica il quarto metacarpo nella mano. Poiché questo è corto, cade al di sotto di una linea che unisce le terminazioni del terzo e quinto metacarpo.



Figura 26



Figura 27



Figura 28



Figura 29



Figura 30



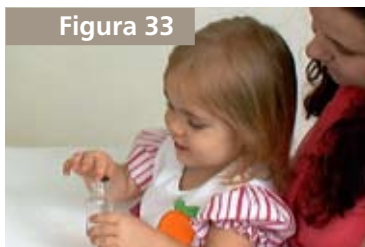
Figura 31



Figura 32



Figura 33



Il *linfedema* è un accumulo di fluido linfatico nei tessuti, è più comune nelle mani e nei piedi e generalmente è più grave alla nascita, poi migliora (Figura 28). Rimane comunque presente in circa un terzo delle ragazze e poi si risolve riapparendo poi in un altro terzo. Può causare ispessimento della pelle, scomodità nell'indossare scarpe, camminare e causa un aumento del rischio d'infezioni locali.

La displasia dell'unghia, sviluppo anormale delle unghie della mano e del piede, di solito si presenta come unghie con diametro stretto, inserite nelle dita con un angolo più acuto del normale che le fa rialzare (Figure 28–29). Le unghie incarnite sono comuni, specialmente se le unghie non vengono tagliate dritte orizzontalmente.

I piedi piatti sono comuni (Figura 30) e sono relativamente grandi in confronto all'altezza e possono aumentare con la terapia a base di ormone della crescita.

## Pelle

I nei (nevi) sono più comuni nella sindrome di Turner e aumentano di numero con l'età (Figura 31). Non c'è una maggiore probabilità che diventino cancerosi rispetto al resto della popolazione ma nonostante

questo, è bene che le famiglie tengano sotto controllo eventuali segni di un inizio di melanoma (l'ABCD): asimmetria (una metà del neo appare differente dall'altra metà), bordo irregolare o indistinto, colore che varia e diametro più largo della gomma di una matita (> 6 mm). Altri segni pericolosi di melanoma maligno includono un improvviso cambiamento nell'aspetto del neo, prurito o mollezza del neo, rossore o gonfiore intorno al neo.

*Cicatrici ipertrofiche* (Figura 32) e cheloidi possono verificarsi più comunemente nella sindrome di Turner. Le cicatrici ipertrofiche appaiono come cicatrici spesse e rosse, dovute ad una lesione della pelle e più comunemente si trovano su sterno, orecchie e spalle. Di solito si formano solo nell'area immediatamente interessata e diminuiscono in dimensione e irriducibilità nell'arco di un anno o due. Al contrario, i cheloidi si formano all'interno del tessuto della cicatrice, quindi si estendono oltre la lesione iniziale e sopra la pelle normale.

## Comportamento

I *segni comportamentali* possono includere scarsa alimentazione e ritardo nello sviluppo nei neonati. In generale, le donne con la sindrome di Turner hanno un'intelligenza normale benché alcune possono avere quella che appare come un'incapacità d'apprendimento di tipo non verbale. I segni nei bambini più grandi e negli adulti includono problemi di coordinazione, difficoltà nell'allineare colonne di numeri, nell'osservare la direzionalità, or-

ganizzare il lavoro ed "inserirsi" socialmente. Valutazioni neuro evolutive (Figura 33) possono aiutare a identificare i punti di forza e le debolezze specifici delle ragazze e a formulare programmi che facilitino l'apprendimento.

## Conclusione

Sono molti i segni riscontrati più comunemente nelle persone con la sindrome di Turner rispetto alla popolazione generale. Conoscere questi segni permette diagnosi precoci della sindrome di Turner e in alcuni casi, il trattamento immediato dei problemi relativi.

## Riferimenti

1. Photograph courtesy of Earl Nichols and the University of North Carolina at Chapel Hill
2. Clement-Jones M et al. Hum Mol Genet 2000. Vol 9 (5): 695-702
3. Copyright Eli Lilly and Company. All Rights Reserved. Used with Permission

### Figure 26–33

- Figura 26. Quarto metacarpo corto. C'è una fossetta dove dovrebbe essere la nocca. (3)
- Figura 27. C'è una singola piega palmare sulla mano destra e due pieghe normali sulla mano sinistra. (3)
- Figura 28. Linfedema del piede in una neonata. La parte superiore del piede è paffuta. Le unghie sono displastiche (poco formate). Sono piccole e inserite ad angolo acuto, e per questo rialzate. (1)
- Figura 29. Displasia delle unghie in un'adulta. Le unghie sono strette e inserite un po' profondamente. (1)
- Figura 30. Piede piatto. Notare l'assenza di un arco visibile. (3)
- Figura 31. Nei multipli sul braccio di una ragazza di 12 anni.
- Figura 32. Cicatrice ipertrofica di un taglio sulla coscia.
- Figura 33. Bambina che si sottopone a valutazione neuroevolutiva. (3)

# CAPITOLO 8

## La sindrome di Turner e la genetica



JUN XU

PhD

Dipartimento di scienze biomediche,  
Università di Tufts,  
North Grafton, MA, USA



CHRISTINE M. DISTECHE

PhD

Dipartimento di patologia e medicina,  
Università di Washington,  
Seattle, WA, USA



# Abstract

La perdita di un cromosoma sessuale nella sindrome di Turner influisce sui processi cellulari e fisiologici che richiedono un livello critico di alcuni fattori prodotti dai geni legati al sesso. Il ruolo del gene SHOX (short stature homeobox-containing) nel fenotipo della bassa statura esemplifica l'importanza del corretto dosaggio genetico. La divergenza fra cromosomi sessuali è stata accompagnata dal progressivo avvio dei meccanismi di dosaggio per assicurare un'espressione genetica bilanciata dalla sovraregolazione dei geni sull'X attivo e dall'inattivazione dell'X nelle femmine. Le donne con la sindrome di Turner differiscono dai maschi per la mancanza del cromosoma Y, e dalle femmine per la mancanza del cromosoma X inattivo; per questo, i geni aploinsufficienti (presenti solo in una copia, rispetto alle due copie normali) nella sindrome di Turner sono quelli con omologia XY, inclusi i geni situati nelle regioni pseudo-autosomaliali. Questi geni di solito sfuggono all'inattivazione dell'X nelle femmine normali e perciò hanno un'espressione più bassa nella sindrome di Turner. Inoltre, la presenza fisica di due cromosomi X attivi è necessaria per una normale ovogenesi (sviluppo delle cellule uovo nelle femmine). In questo capitolo parleremo del ruolo dei geni che possono essere coinvolti nella sindrome di Turner.

Le persone con la sindrome di Turner sono femmine con un singolo cromosoma X e perciò sono prive dell'altro cromosoma X. An-

che i maschi hanno un singolo cromosoma X ma sono protetti dal loro cromosoma Y. Un cambiamento nell'attività genica/dosaggio non determina necessariamente deficit nel funzionamento della cellula o dell'organo. Per molti geni, il livello d'espressione in certi tipi di cellula può variare molto fra individui che non presentano caratteristiche visibili; pertanto, o il prodotto di questi geni è al di sopra di un livello minimo richiesto per il normale funzionamento, oppure un sistema di feedback regola e coordina le attività dei geni interagenti. Infatti alcuni geni autosomali (gli autosomi sono i cromosomi 1–22, rispetto i cromosomi sessuali) è trascritto da singoli alleli similmente alla maggior parte dei geni legati all'X nelle femmine e dei geni legati all'Y nei maschi (Gimelbrant et al., 2007). Tuttavia il dosaggio di un buon numero di geni su un intero cromosoma ha un ruolo critico nel normale sviluppo e funzionamento di un organismo. Ciò è confermato dall'osservazione che la monosomia o trisomia sono letali per la maggior parte degli autosomi, probabilmente a causa di un dosaggio alterato di particolari geni, il cui livello d'espressione può colpire geni su altri cromosomi (FitzPatrick, 2005). Gli effetti del dosaggio dei geni sono specifici per particolari tipi di cellule e/o stadi di sviluppo, rendendo difficile individuare i geni critici senza sapere dove e quando cercare la loro disregolazione.

I cromosomi sessuali dei mammiferi differiscono in modo significativo nel loro contenuto genetico. Il cromosoma X umano contiene circa 1.500 geni, laddove il cromosoma Y ne contiene solo 150, inclusi quelli la cui trascr-

zione non è stata tradotta. Molti geni legati all'Y sono stati persi a causa della soppressione della ricombinazione fra grandi porzioni dei cromosomi sessuali (Charlesworth et al., 2005). Inoltre i geni legati all'Y si sono divisi per acquisire funzioni vantaggiose per i maschi, come quelle relative alla fertilità maschile (Rice, 1996). La perdita e la differenziazione dei geni legati all'Y implicano che la maggior parte dei geni legati all'X conserva solo un singolo allele nei maschi e due alleli nelle femmine. Per mantenere un'espressione bilanciata del genoma dei mammiferi, devono essersi evoluti due processi regolatori: (1) sovraregolazione dell'X, per raddoppiare l'espressione del gene sul cromosoma X attivo in entrambi i sessi (Gupta et al., 2006; Nguyen e Disteché, 2006); e (2) inattivazione dell'X, per silenziare un cromosoma X ed evitare l'ipertrascrizione nelle femmine (Lyon, 1961). L'inattivazione dell'X avviene nel primo sviluppo embrionale, durante il quale in ogni cellula uno dei cromosomi X viene scelto casualmente per essere messo a tacere. Lo stato di silenziamento viene mantenuto da una combinazione di meccanismi epigenetici, che comprende associazione con l'RNA non codificante XIST, modificazioni dell'istone e metilazione del DNA al termine 5' dei geni (Heard e Disteché, 2006). L'X inattiva, X<sub>m</sub> (X materna) o X<sub>p</sub> (X paterna), è silenziata coerentemente in tutte le successive cellule figlie, tranne negli ovociti (precursori delle cellule germinali femminili) dove entrambi i cromosomi X sono attivi (Gartler et al., 1972).

Per la maggior parte dei geni legati all'X i livelli di trascrizione sono simili fra femmine 46,XX, maschi 46,XY, e individui con la sindrome di Turner 45,X. Infatti l'espressione dei geni legati all'X viene "compensata" fra individui con uno o due cromosomi X dovuti all'inattivazione dell'X. Il silenziamento dell'X, comunque, non è così completo e uniforme come si pensava all'inizio. Una porzione di geni legati all'X, conosciuti come geni escape e pari a circa il 15% dei geni legati all'X, riesce ad essere espressa dal cromosoma X inattivo (Carrel e Willard, 2005). Molti geni escape si trovano nelle due regioni terminali del cromosoma X umano che condividono una completa identità con le regioni terminali del cromosoma Y. Queste due regioni sono chiamate regioni pseudoautosomali: PAR1, situata sul braccio corto e PAR2 sul braccio lungo. Lo SHOX, il gene in gran parte responsabile del fenotipo della bassa statura (un fenotipo è una caratteristica osservabile, rispetto al genotipo che rappresenta la costituzione genetica) nella sindrome di Turner è uno dei geni nella PAR1.

Gli altri geni che evitano l'inattivazione dell'X sono situati nella regione non-pseudoautosomale dell'X. Nelle femmine sono trascritti da entrambi i cromosomi X, anche se il livello di trascrizione dall'X inattiva è di solito minore in confronto a quello dell'X attiva. Alcuni di questi geni hanno conservato un paralogo (copia simile) sul cromosoma Y, mentre altri l'hanno perso. Per i paraloghi X/Y di funzione simile, il mantenimento di una copia legata all'Y suggerisce che il dosaggio sia così importante da essere bilanciato fra i sessi. Queste coppie

di geni X-Y sono le candidate per l'eziologia della sindrome di Turner. Potrebbero essere coinvolti anche i geni escape che si sono persi o si sono differenziati dalla loro copia Y qualora abbiano una specifica funzione femminile dipendente dal loro più alto livello di espressione nelle femmine. Infine si devono considerare anche i geni conosciuti per essere soggetti all'inattivazione dell'X nelle cellule somatiche, per un ruolo nel fenotipo della disgenesia ovarica della sindrome di Turner, giacché entrambi i cromosomi X diventano attivi nelle cellule germinali normali delle femmine, implicando che tali geni sarebbero anche aploinsufficienti negli ovociti Turner (Gartler et al., 1972).

Di seguito tratteremo in dettaglio dei geni individuali situati all'interno e all'esterno della PAR, della loro funzione e della potenziale disregolazione e dei fenotipi associati. I confronti fra topi e umani sono utili perché i topi con un singolo cromosoma X non presentano la maggior parte dei fenotipi della sindrome di Turner, eccetto una leggera riduzione della fertilità e alcune deficienze nell'attenzione (Burgoyne e Baker, 1985; Davies et al., 2007). Perciò i geni legati all'X che mostrano differenze significative fra le specie in posizione e regolazione sono dei candidati interessanti (Disteche et al., 2002). Per la maggior parte dei geni discussi di seguito, con l'eccezione dello SHOX, non è stato trovato fino ad oggi un coinvolgimento specifico nella sindrome di Turner. Alcuni geni, di cui non discuteremo in questa sede, hanno una funzione e/o un ruolo sconosciuti nella malattia. Molti dei geni trattati hanno un ruolo importante nello sviluppo, nella struttura della cromatina, nella funzio-

ne neuronale e nell'immunità, indicando un ruolo nella sindrome di Turner. Gli effetti del dosaggio potrebbero essere impiegati durante specifici stadi di sviluppo o tessuti; potrebbero influire sia sugli embrioni 45,X e/o la loro placenta, e/o gli adulti sopravvissuti. Poiché la maggior parte dei feti con la sindrome di Turner non sopravvive, è importante tenere a mente che l'aplo-insufficienza è altamente letale. Sarà rilevante misurare i cambiamenti globali dell'espressione genetica nella sindrome di Turner. In base ad altri studi su aneuploidie come la sindrome di Down o trisomia 21, è chiaro che i cambiamenti di dosaggio in un dato cromosoma possono influire su altri geni situati altrove nel genoma (Lockstone et al., 2007)..

## 1. Coppie di geni XY

### 1a. Geni pseudoautosomiali

I geni situati nelle regioni pseudoautosomiali rimangono identici sui cromosomi sessuali a causa della frequente ricombinazione (scambio di materiale genetico fra i cromosomi durante l'appaiamento) fra queste regioni nella meiosi del maschio. La frequenza degli scambi nel PAR1 è venti volte più alta che in qualsiasi altra parte del genoma, suggerendo che questo processo sia essenziale per l'adeguata segregazione dei cromosomi sessuali

(Blaschke e Rappold, 2006). I geni del PAR1, che ammontano almeno a 24, sono trascritti da entrambi i cromosomi sessuali nei maschi e nelle femmine (Ross et al., 2005). Di contro, non tutti i cinque geni individuati nel PAR2 sono trascritti da entrambi i cromosomi sessuali (vedi sotto). I geni umani del PAR1 non sono mantenuti nei cromosomi sessuali del topo ma sono collocati sugli autosomi. Esamineremo i principali aspetti funzionali e il ruolo nella malattia dei geni del PAR secondo l'ordine dalla fine del braccio corto a quella del braccio lungo (Figura 1).

### PPP2R3B

La fosfatasi 2A (PP2A) è eterotrimerico coinvolto nella replicazione del DNA, nella progressione del ciclo cellulare e nella tight junction. La sua subunità  $\beta$ , codificata da PPP2R3B, è responsabile della specificità del substrato (Yan et al., 2000). La PP2A fa parte di un complesso proteico implicato nelle malformazioni cavernose cerebrali familiari, una condizione associata a colpi apoplettici e ictus (Goudreault et al., 2009). PPP2R3B è molto polimorfica fra gli individui probabilmente a causa della ricombinazione molto elevata nel PAR1 (Schiebel et al., 2000).

### GTPBP6

La proteina 6 legante il GTP contiene diversi domini leganti il GTP ed è codificata da un gene espresso ubiquitariamente conservato in molte specie (Gianfrancesco et al., 1998). La sovraespressione del GTPBP6 nella sindrome di Klinefelter è in apparenza inversamente

correlata al QI verbale (Vawter et al., 2007), suggerendo che il dosaggio di questo gene potrebbe essere importante.

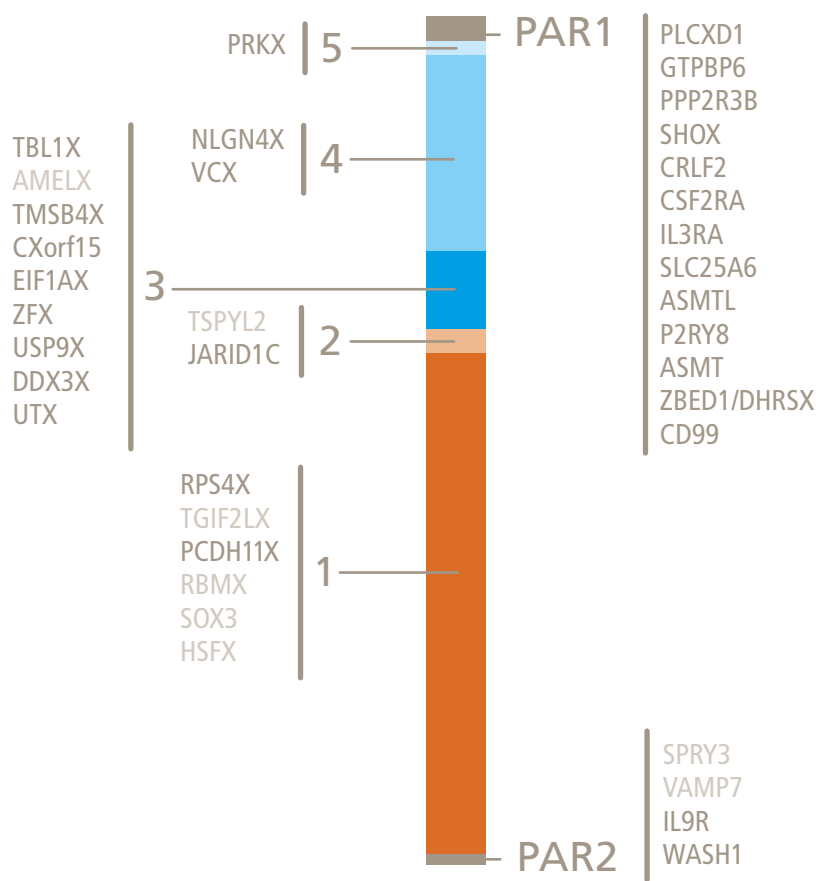
### SHOX

Lo SHOX (*short stature homeobox-containing*) è il gene PAR1 maggiormente studiato, la cui carenza è responsabile, almeno in parte, della bassa statura nella sindrome di Turner (Blaschke e Rappold, 2006). Lo SHOX è altamente conservato nelle varie specie, comprese quelle di pesci e polli. La proteina SHOX è un regolatore generale della trascrizione genetica nei condrociti. Una volta legatosi ai segnali di differenziazione con i precursori di queste cellule, lo SHOX migra dal citoplasma nel nucleo, dove due proteine SHOX formano un dimero che si lega a specifiche sequenze del DNA e avvia la trascrizione dei geni importanti per la differenziazione di cartilagine e osso. Il tema strutturale dell'omeodominio di questa proteina riveste particolare importanza in questo processo ed è spesso mutato nei pazienti con anomalie scheletriche (Blaschke e Rappold, 2006). Il doppio dosaggio dello SHOX è critico per il normale sviluppo delle ossa, e mutazioni in una copia dello SHOX causano di solito la discondrosteosi di Leri-Weill caratterizzata da bassa statura sproporzionata e da una riconoscibile curvatura del radio (conosciuta anche come la "deformità di Madelung"). Sintomi più gravi si verificano se entrambe le copie sono delete o difettose, e sono conosciuti come displasia mesomelica di Langer (Zinn et al., 2002).

Durante lo sviluppo, un intricato sistema regolatore composto da fattori proteici, si attiva per garantire livelli appropriati, tempi, e localizzazione dello SHOX. Nell’embrione del pulcino lo SHOX è limitato al nucleo centrale del primo abbozzo di arto ed in seguito ai due terzi prossimali degli arti. Questa restrizione spaziale è definita dagli effetti inibitori delle proteine nei tessuti circostanti – FGFS e BMPs

dal lato distale e acidi retinoici dal lato prossimale (Tiecke et al., 2006). Quando sono prodotte più copie ingegnerizzate di SHOX negli embrioni di pulcino, si sviluppano più noduli di cartilagine ed elementi dello scheletro più lunghi (Tiecke et al., 2006). Per questo il fenotipo è straordinariamente sensibile al dosaggio di

**Figura 1**  
Schema del cromosoma X umano, che indica la posizione dei geni con copie sul cromosoma X e sul cromosoma Y compresi i geni situati sulle regioni PAR1 e PAR2 e nei 5 strati evolutivi. I geni in nero sfuggono all’inattivazione dell’X; i geni in grigio scuro sono soggetti all’inattivazione dell’X e i geni in grigio chiaro non sono stati studiati.



SHOX e non sorprende che l'aploinsufficienza di questo gene sia la causa del fenotipo della bassa statura nella sindrome di Turner.

Lo SHOX è fra i geni più frequentemente mutati negli esseri umani con un'incidenza di uno ogni 1000 neonati (Marchini et al., 2007). L'alta frequenza di mutazioni per delezione può essere attribuita a sequenze del DNA ripetute, come gli elementi Alu, dispersi lungo lo SHOX (Schneider et al., 2005). Inoltre le sequenze di DNA che esercitano effetti regolatori sulla trascrizione dello SHOX sono state identificate a migliaia di paia di basi di distanza. In un caso di displasia scheletrica familiare (nanismo sproporzionato con arti corti), una grossa inversione della X era condivisa da madre e figlio sintomatici, con un punto di rottura situato a più di 30 kb a monte dello SHOX (Bleyl et al., 2007). Grosse delezioni sono state individuate anche in sequenze a valle, lontane 48 kb e 215 kb dallo SHOX in pazienti con la discondrosteosi di Leri-Weill (Sabherwal et al., 2007). Un database on-line utile e aggiornato frequentemente ([http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select\\_db=SHOX](http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX)) elenca polimorfismi, piccole delezioni e inserzioni identificate nello SHOX, insieme ad una descrizione dei fenotipi, dell'etnicità e dell'ereditarietà (199 voci raccolte nella versione più recente, 12 aprile 2007) (Niesler et al., 2007).

Si è comunemente pensato che lo SHOX giochi un ruolo nel determinare l'altezza finale; ma in realtà è più probabile che influenzi il rapporto fra l'altezza da seduti e l'altezza in piedi (SH/H). Le mutazioni dello SHOX sono

state individuate nel 3,2% dei bambini con bassa statura idiopatica; ma fra quelli con un rapporto SH/H alto, le mutazioni sono aumentate al 22% (Jorge e Arnhold, 2007). Per decidere se in un bambino con bassa statura debbano essere ricercate mutazioni dello SHOX è utile un sistema di valutazione del fenotipo recentemente approvato (Rapold et al., 2007). Per confermare questa scala, sono stati controllati 1.608 bambini senza legami di parentela con statura bassa sporadica o familiare, fra i quali sono state individuate 68 mutazioni dello SHOX (4,2%), in effetti i due gruppi di partecipanti, con o senza mutazioni dello SHOX, non differivano in altezza, in ogni caso segni dismorfici delle ossa come avambraccio e gamba inferiore corti, cubito valgo, deformità di Madelung, arco del palato alto e ipertrofia muscolare erano significativamente più frequenti in bambini con mutazioni. Oltre alla bassa statura, anomalie associate a insufficienze di SHOX includono trabecole irregolari, metacarpi e metatarsi corti con allargamento metafisale, allineamento osseo alterato al polso, curvatura del radio e della tibia, triangolarizzazione della testa radiale, abnorme tuberosità dell'omero, e un collo femorale anomalo (Shanske et al., 2007).

### *CRLF2*

CRLF2 (*cytokine receptor-like factor 2*) codifica per un ricettore dell'interleukina. Il ligando di CRLF2 è la linfopoietina timica stromale (TSLP) (Zhang et al., 2007). TSLP è prodotta principalmente dalle cellule epiteliali di barriera. Agendo sulle cellule dendritiche mieloidi, TSLP

influenza diversi processi come la selezione positiva delle cellule T regolatrici, l'omeostasi periferica delle cellule T, e l'infiammazione allergica mediata dalle cellule T (Ziegler e Liu, 2006). La sovraespressione di TSLP aggrava le reazioni allergiche come l'asma, suggerendo un effetto nel dosaggio.

### *CSF2RA and IL3RA*

I recettori per le interleukine formano spesso degli eterodimeri, che consistono in una catena- $\alpha$  legante specifica e in una catena- $\beta$  comune (Kitamura et al., 1991). Le catene dei recettori per l'interleukina-3 (IL3) e per il fattore che stimola la colonia di granulociti-macrofagici (GM-CSF) sono codificati dai due geni del PAR1 adiacenti IL3RA e CSF2RA. Le citochine multiple, come IL3 e GM-CSF competono per le catene- $\beta$  limitanti sulla superficie delle cellule ematopoietiche e provocano distinte risposte cellulari. Un'espressione aumentata di IL3RA è stata individuata nella leucemia mieloide acuta (AML) (Stirewalt et al., 2008). Il dosaggio di questi geni può essere importante anche nelle malattie autoimmuni, frequenti nella sindrome di Turner. In un paziente maschio XX a sesso inverso cui è stato diagnosticato un lupus eritematoso sistemico prepuberale, i geni del PAR1 situati fra IL3RA e CD99 e comprensivi di IL3RA e CSF2RA, erano trisomici a causa della traslocazione di una porzione dell'Y su un cromosoma X (Chagnon et al., 2006). Questo studio suggerisce che il dosaggio di IL3RA e CSF2RA (e forse di altri geni del PAR1) potrebbe avere un ruolo nelle malattie autoimmuni. In un report su tre ragazze con monosomia dei geni del PAR1

compresi IL3RA e CSF2RA e con uno sviluppo relativamente normale (ad eccezione della bassa statura dovuta alla perdita di SHOX) fa pensare che questi geni potrebbero non essere coinvolti nei fenotipi della sindrome di Turner che si manifestano in giovane età (Joseph et al., 1996). La proteinosi alveolare polmonare può essere causata dalla carenza di CSF2RA (Martinez-Moczygemba et al., 2008; Suzuki et al., 2008).

### *SLC25A6*

Il gene traslocatore del nucleotide adenina membro a6 codifica l'adenina nucleotide traslocasi-3, un membro della famiglia delle ADP/ATP traslocasi. Gli esseri umani hanno quattro isoforme di adenina nucleotide traslocasi codificate da geni espressi diversamente fra i vari tipi di cellule e stadi di sviluppo. Lo SLC25A6 è stato translocato da un autosoma ai cromosomi sessuali negli esseri umani e nei primati (Toder et al., 1995). Lo SLC25A6 è espresso nella membrana interna del mitocondrio, dove catalizza lo scambio ATP-ADP e contribuisce al metabolismo energetico. Come componente del poro di transizione permeabile, ha un ruolo anche nell'apoptosi mitocondrio-mediata, che è influenzata sia dalla sovraespressione che dalla carenza del gene, suggerendo un effetto del dosaggio (Yang et al., 2007).

### *P2RY8*

Il P2RY8 (*purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8*) è altamente espresso nei linfociti, il che fa pensare che abbia un ruolo importante

in queste cellule. Un recettore P2RY8 attivato si evidenzia nei cambiamenti di trascrizione genica mediati da varie vie di segnalazione come CREB e ELK-1. I pazienti con leucemia spesso esprimono P2RY8 a livelli elevati, il che probabilmente causa un'espressione disregolata dei geni target (Fujiwara et al., 2007). La rottura del P2RY8 a causa di un'inversione della X è segregato con un ritardo mentale in una famiglia, tuttavia l'inversione ha distrutto anche un altro gene legato all'X situato fuori del PAR, che è altamente espresso nel cervello e che rappresenta quindi la causa più probabile del fenotipo (Cantagrel et al., 2004).

### ASMT

L'acetilserotonina O-metiltransferasi è l'ultimo enzima coinvolto nella sintesi della melatonina, un ormone peptidico rilasciato dalla ghiandola pineale, che sincronizza l'orologio biologico (ritmo circadiano) all'interno di differenti sistemi organici. Una parziale delezione del gene ASMT è stata collegata a un aumentato rischio di autismo dopo aver individuato questa variante nel 2% della popolazione generale ma nel 7% degli individui autistici, in particolare di quelli con ritardo mentale (Cai et al., 2008). La presenza di un singolo cromosoma X nelle donne con la sindrome di Turner le porrebbe nella stessa categoria a rischio dei maschi. Tuttavia l'associazione fra ASMT e autismo è ancora controversa (Toma et al., 2007). Un dosaggio più alto di ASMT e forse di altri geni del PAR1 potrebbe inoltre essere deleterio: la triplicazione del PAR1 da ASMT a XG è stata riscontrata in una paziente

con schizofrenia, un disordine comune nella sindrome di Klinefelter e nelle femmine con tripla X (Ross et al., 2001).

### ZBED1/DHRX

ZBED1 (*zinc finger, BED-type containing 1*) e DHRX [*dehydrogenase/reductase (SDR family)*] rappresentano unità di trascrizione sovrapposte. ZBED1 è espressa ubiquitariamente e produce una proteina legante il DNA conosciuta anche come fattore legante gli elementi della replicazione del DNA (DREF). Elementi collegati alla replicazione del DNA (DREs) sono spesso individuati nei promotori dei geni coinvolti nella replicazione del DNA e nella proliferazione cellulare, per esempio molti geni delle proteine ribosomali contengono DREs nei loro promotori e fanno sì che questi geni connessi funzionalmente siano trascritti in modo coordinato. Lo spegnimento del DREF in vivo, mediato dall'interferenza del RNA, mostra di essere necessario per la normale progressione attraverso il ciclo cellulare (Ohshima et al., 2003).

### CD99

CD99 codifica per una glicoproteina sulla superficie delle cellule T, che ha un ruolo importante nella risposta infiammatoria. L'infiammazione provoca una migrazione leucocitaria verso la sede dell'infiammazione e una volta a destinazione, i leucociti allineano le loro proteine CD99 con quelle delle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni, formando tight junctions. L'attrazione omofilica formatasi tra le proteine CD99 dei due tipi di cellule facilita



la transmigrazione dei leucociti verso il sito infiammato (Vestweber, 2007). Un elevato livello di CD99 è implicato nell'arteriosclerosi. Nei topi vaccinati contro CD99, c'erano meno cellule che esprimevano CD99 e meno leucociti richiamati alle lesioni arteriosclerotiche, e di conseguenza sintomi aterogenici meno gravi (van Wanrooij et al., 2008).

### *SPRY3, VAMP7*

Questi due geni sono codificati nel PAR2. A differenza dei geni del PAR1, VAMP7 (vesicle-associated membrane protein 7) e SPRY3 (sprouty homolog 3) sono trascritti solo dal cromosoma X attivo nei maschi e nelle femmine (Esposito et al., 1997). La copia silenziata di VAMP7 sembra associata ai segnali epigenetici repressivi che includono la metilazione del DNA e le modificazioni dell'istone sia sulla X inattiva sia sulla Y in un meccanismo simile all'inattivazione dell'X (Matarazzo et al., 2002). Gli individui Klinefelter silenziano due delle tre copie di VAMP7 (Ross et al., 2006) mentre la copia silenziata di SPRY3 è associata solo ai cambiamenti dell'istone (De Bonis et al., 2006). Poiché sia VAMP7 che SPRY3 sono silenziati sulla X inattiva e sulla Y è improbabile che siano coinvolti nella sindrome di Turner.

### *IL9R*

*IL9R* (*interleukin 9 receptor precursor*) è stato recentemente aggiunto ai cromosomi sessuali situati nel PAR2. Questo gene non è soggetto né all'inattivazione dell'X né al silenziamento dell'Y. *IL9R* potrebbe avere un ruolo nell'asma (Kauppi et al., 2000).

### *1b. Coppie di geni X-Y non-pseudoautosomiali*

Le coppie di geni non-pseudoautosomiali con copie sui cromosomi X e Y sono per lo più un residuo dei cromosomi proto-sessuali ancestrali che si sono evoluti da una coppia di autosomi e progressivamente si sono divisi per mancanza di ricombinazione (Figura 1). Solo poche coppie di geni X/Y compresi *PCDH11X/Y* (protocadherin 11) e *TGIF2LX/Y* (*TGFB-induced factor homeobox 2-like*) sono trasposti fra i cromosomi sessuali dalla divergenza fra la stirpe umana e quella degli scimpanzé (Ross et al., 2005). I geni collegati all'X non-pseudoautosomiali che hanno un paralogo collegato all'Y di solito sfuggono all'inattivazione dell'X, generando costantemente trascrizioni dall'X inattiva, sebbene a un livello ridotto rispetto agli alleli sulla X attiva. Per questo i maschi avrebbero una minore espressione dei paraloghi dell'X, a meno che i paraloghi dell'Y non provvedano a qualche compensazione. Tuttavia i paraloghi dell'Y potrebbero non avere sempre la stessa funzione e di solito sono anche espressi ad un tasso ridotto rispetto agli alleli dell'X attiva (Nguyen e Disteche, risultati non pubblicati). Esistono differenze indicative fra gli esseri umani e i topi in termini di persistenza di paraloghi dell'Y e di escape dall'inattivazione dell'X, da tenere presente però che i topi con una singola X hanno un fenotipo molto più blando degli individui con la sindrome di Turner (Disteche et al., 2002).

I geni *escape* (con o senza un paralogo dell'Y) rappresentano circa il 15% dei geni umani legati all'X (Carrel e Willard, 2005). Un altro

10% di geni legati all'X sfugge in modo variabile, in altre parole la loro espressione dall'X inattiva differisce fra i tessuti, età e/o individui femminili all'interno di una popolazione. Si dovrebbe considerare che l'escape dall'inattivazione dell'X è stata studiata soprattutto in linee cellulari, che potrebbero però non rappresentare la situazione in vivo ed inoltre lo stadio di sviluppo in cui un gene escape inizia a essere trascritto sulla X inattiva può variare. Jarid1c per esempio, sfugge all'inattivazione dell'X nella preimpianto degli embrioni di topo ma diventa transitoriamente silenziato quando avviene l'inattivazione casuale dell'X in là nel tempo (Lingenfelter et al., 1998; Patrat et al., 2009). Questo silenziamento è tuttavia instabile e reversibile, così che Jarid1c sfugge all'inattivazione dell'X nelle cellule somatiche adulte (Lingenfelter et al., 1998). Il meccanismo alla base di questa reversibilità non è stato pienamente compreso ma potrebbe essere dovuto all'assenza della metilazione del DNA. Altri geni escape potrebbero non essere mai silenziati sull'X inattiva perfino negli embrioni allo stadio iniziale; viceversa, alcuni geni potrebbero riattivarsi solo in certe linee a seconda dei tessuti. I geni escape sembrano essere separati dai geni soggetti all'inattivazione dell'X da regioni che legano la proteina isolante cromatinica CTCF, che può prevenire la metilazione del DNA e proteggere questi geni dal silenziamento permanente (Filippova et al., 2005). L'importanza del ruolo delle regioni che circondano un gene escape ("dominio") è rivelata da studi che hanno mostrato che Jarid1c può sfuggire anche quando inserito come un grande transgene BAC nelle regioni

soggette all'inattivazione dell'X (Li e Carrel, 2008), laddove inseriti parziali non sfuggono (Chong et al., 2002).

La persistenza dei paraloghi dell'Y delle coppie di geni X/Y nonpseudoautosomiali è largamente sconosciuta. Questi geni legati all'Y potrebbero essere rimasti intatti perché procurano vantaggi nella riproduzione e nella sopravvivenza. Alcuni paraloghi dell'Y sono espressi esclusivamente nei testicoli. Secondo alcuni studi funzionali tuttavia, un certo numero di paraloghi dell'Y sembrano avere una funzione simile ai loro paraloghi dell'X e un'espressione ubiquitaria in molteplici tessuti. Per tali geni il dosaggio potrebbe essere importante e l'aploinsufficienza provocare i fenotipi anormali della sindrome di Turner. La teoria dei paraloghi dell'Y vantaggiosi, che possono proteggere i maschi dall'aploinsufficienza, è stata indirettamente testata calcolando il rapporto fra sostituzioni non-sinonime (Ka, cambiamenti della sequenza del DNA che alterano la sequenza di aminoacidi) e sostituzioni sinonime (Ks, cambiamenti della sequenza del DNA che non alterano la sequenza di aminoacidi). Se un gene è "protetto" e le mutazioni vengono eliminate da una popolazione, si avrà un rapporto Ka/Ks basso in molteplici specie. L'analisi di numerosi geni legati all'Y nei primati, suggerisce che questi geni siano sotto una selezione positiva (Hughes et al., 2005). Perciò, per alcuni geni, i maschi potrebbero essere protetti dalla sindrome di Turner a causa della persistenza del paralogo dell'Y, che rende queste coppie di geni X/Y dei candidati interessanti. I geni legati all'Y potrebbero anche avere un ruolo indiretto nel-

la sindrome di Turner poiché agiscono come antigeni minori d'istocompatibilità e quindi potrebbero provocare risposte autoimmunitarie in individui mosaico con una linea cellulare 46,XY. La presenza di una linea cellulare con un cromosoma Y aumenta anche il rischio di gonadoblastoma in pazienti con disgenesia gonadica (Tsuchiya et al., 1995).

Di seguito esamineremo coppie selezionate di geni X/Y che potrebbero avere un ruolo nella sindrome di Turner. La posizione delle coppie di geni X/Y è mostrata nella figura 1. La variabilità potenziale del grado di escape dall'inattivazione dell'X in tessuti e stadi di sviluppo differenti induce a pensare che abbiamo bisogno di più studi per comprendere appieno il ruolo di questi geni nella sindrome di Turner.

#### *PRKXI/Y, NLGN4XI/Y, VCXA/I/Y, TBL1XI/Y, AMELXI/Y*

*PRKX* codifica la protein chinasi x, *NLGN4X* per la neuroliginina 4X, *VCXA* per la proteina X-A a carica variabile, *TBL1X* (transducin (beta)-like 1 protein) e *AMELX* per l'amelogenina. *PRKX* è una serina/treonina chinasi cAMP-dipendente, implicata nel rene policistico autosomale dominante (Li et al., 2002). *NLGN4X* è un candidato per l'autismo e i disordini mentali; ma i pazienti con una delezione eterozigote (alcuni includono *VCX*) sembrano non essere menomati (Jamain et al., 2003; Macarov et al., 2007), suggerendo che questi geni, originariamente proposti come candidati per la disfunzione neurologica nella sindrome di Turner, potrebbero non es-

sere coinvolti (Zinn et al., 2007). Mutazioni in *AMELX* causano amelogenesi imperfetta (Crawford et al., 2007). *TBL1X* è implicato nella patogenesi dell'albinismo oculare con sordità sensorineurale a insorgenza tardiva (Bassi et al., 1999). Nel topo, *Tbl1X* è soggetto all'inattivazione dell'X, ma non nell'uomo (Disteché et al., 2002). Le funzioni dei paraloghi legati all'Y non sono ben definite: delezioni eterozigoti di *PRKY*, *TBL1Y* e *AMELY* non sembrano avere un effetto fenotipico, suggerendo che questi geni non abbiano alcun ruolo nella sindrome di Turner (Jobling et al., 2007).

#### *TMSB4XI/Y*

I paraloghi *TMSB4* codificano il peptide timosina β4 ubiquitariamente e abbondantemente in tutti i tessuti (Lahn e Page, 1997). Non si sa se i geni legati all'X e all'Y differiscono nella funzione. La timosina β4 è un peptide relativamente piccolo (43 aminoacidi) implicato nei processi di sviluppo e patologici (Hannappel, 2007), nello sviluppo del sistema vascolare e, per questo, è un candidato per il fenotipo del linfedema nella sindrome di Turner.

La timosina β4 gioca un ruolo chiave nel modulare la mobilità cellulare sequestrando monomeri di actina. Molti eventi cellulari, che includono migrazione, mitosi ed endocitosi, dipendono dalla polimerizzazione dell'actina (Hannappel, 2007). Un incremento del livello di *TMSB4X* risulta in una maggiore riserva di actina e quindi in una maggior competenza motoria della cellula. *TMSB4X* è chiaramente essenziale per la formazione dei vasi coronarici

(Smart et al., 2007; Bock-Marquette et al., 2009). Nel miocardio, le cellule progenitrici sono differenziate in cellule del muscolo liscio o in cellule endoteliali e insieme formano i tessuti vascolari. Quando *Tmsb4x* è silenziato nel cuore embrionale del topo, le staminali dell'epicardio non riescono a migrare nel miocardio e non si forma alcun tessuto vascolare (Smart et al., 2007). Negli adulti, i peptidi della timosina B4 contribuiscono probabilmente al rinnovamento dei vasi regrediti in seguito a danno cardiaco (Smart et al., 2007).

Oltre al suo ruolo nello sviluppo del vaso coronarico, la timosina B4 favorisce la crescita dei capelli promuovendo lo sviluppo, la migrazione e la differenziazione delle cellule staminali dei follicoli, ed è anche coinvolta nella guarigione delle lesioni (Philp et al., 2004; Philp et al., 2007); oltre ciò intensifica la mobilità delle cellule tumorali e la sua espressione aumenta prima delle metastasi (Ji et al., 2003). *TMSB4Y* è espresso ubiquitariamente (Lahn e Page, 1997) ed è responsabile del rigetto del trapianto (GVHD) in alcuni pazienti (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

### *EIF1AX/Y*

*EIF1AX/Y* codificano le proteine che facilitano il disassemblaggio del ribosoma nelle subunità 60S e 40S ed il conseguente legame dell'iniziatore Met-tRNA alla subunità 40S (Mitchell e Lorsch, 2008). Questi iniziatori della traduzione universalmente preservati, sono essenziali per la sintesi proteica. Entrambi *EIF1AX* ed *EIF1AY* sono espressi ubiquitariamente (Lahn e Page, 1997). Non è chiaro se il dosaggio

di questi importanti geni possa influire sulla sindrome di Turner o se può verificarsi un aumento di proteina compensatoria. *EIF1AY* è riconosciuto come antigene minore HY (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

### *ZFX/Y*

*ZFX (zinc finger, X-linked)* è stato tra i primi geni identificati che sfuggono all'inattivazione dell'X. I paraloghi sono entrambi espressi ubiquitariamente negli esseri umani. Si è speculato a lungo sulla possibilità che *ZFX/Y* abbia un ruolo nei sintomi della sindrome di Turner, specialmente nello sviluppo delle ovaie (Adler et al., 1991; Ashworth et al., 1991; Luoh et al., 1997; Simpson e Rajkovic, 1999). Sebbene sintomi simili a quelli della sindrome di Turner siano presenti in alcune femmine XY a sesso inverso con delezione di *ZFY*, questo non è sempre vero (Disteche et al., 1986; Muller et al., 1992).

La coppia di geni *ZFX/Y* potrebbe essere coinvolta nell'alto tasso di mortalità embrionale dei feti con la sindrome di Turner dato il ruolo cruciale di *ZFX* nel rinnovamento della cellula staminale. Entrambi i geni legati all'X e all'Y sono trascritti attivamente fin dallo stadio a quattro cellule (Taylor et al., 1997). *ZFX* forma un complesso regolatore trascrizionale con *Cnot3*, *Trim28*, e *c-Myc*, che agisce separatamente dal complesso centrale di *Nanog*, *Oct4*, e *Sox2* nel primo sviluppo embrionale del topo, per garantire l'auto-rinnovamento delle cellule staminali embrionali (Galan-Cardad et al., 2007; Hu et al., 2009). Il complesso regolatore trascrizionale contenente *ZFX* è anche

coinvolto nello sviluppo e nell'omeostasi delle cellule B adulte (Arenzana et al., 2009). ZFX e ZFY potrebbero non essere intercambiabili funzionalmente. L'espressione precoce di ZFY potrebbe contribuire al vantaggio della crescita del maschio in embrioni preimpianto. ZFY agisce come un antigene HY minore (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

Nei topi femmine *Zfx* è inattivato sull'X mentre *Zfy* è espresso solo nei testicoli dei maschi. Ciononostante varie caratteristiche della sindrome di Turner sono riscontrate nei topi *Zfx* mutati (Luoh et al., 1997). Anomalie possono essere individuate nel maschio e nella femmina mutanti fin dal 12,5 giorno embrionale, periodo in cui sia il numero di cellule germinali primordiali sia la misura dell'embrione sono più piccoli rispetto agli embrioni *wild-type*. Le femmine adulte omozigoti mutanti soffrono di una carenza di ovociti che comporta una vita riproduttiva significativamente ridotta.

### USP9X/Y

Le proteine USP9 (peptidasi 9 specifica per l'ubiquitina) collegate all'X e all'Y sono enzimi deubiquitinanti con substrati proteici specifici. Mutazioni nel Fam, l'omologo di *USP9X* nella mosca, causano imperfezioni nell'oogenesi e nello sviluppo dell'occhio (Fischer-Vize et al., 1992). Se l'USP9 dei mammiferi ha funzioni simili è ancora da determinare. Ciononostante, recenti scoperte confermano che la deubiquitinazione regolata da USP9 è cruciale durante lo sviluppo dei mammiferi come nell'oogenesi, suggerendo che questo gene possa essere coinvolto nelle anomalie

evolutive e riproduttive della sindrome di Turner. *USP9X* è implicato in vari processi cellulari fra cui la mitosi, attraverso la regolazione del rilascio della survivina da parte dei centromeri (Vong et al., 2005). Inoltre il coinvolgimento di *USP9X* nella proliferazione cellulare è consistente per il suo modello d'espressione: *USP9X* è altamente trascritto nella popolazione di cellule in rapida espansione negli embrioni ed è un marker staminale (Jolly et al., 2009). Il tasso di scissione degli embrioni preimpianto è significativamente ridotto quando *USP9X* è deleto (Pantaleon et al., 2001). Ne consegue che la deficienza di *USP9X* nella sindrome di Turner potrebbe indebolire lo sviluppo embrionale; inoltre *USP9X* è un candidato per l'insufficienza ovarica nella sindrome di Turner in base a quanto emerso dall'analisi di pazienti con parziali delezioni dell'X (James et al., 1998). Nei topi l'espressione di *USP9X* è riscontrata in ovociti al primo sviluppo embrionale e in ovociti adulti allo stadio di follicoli secondari (Noma et al., 2002). A differenza degli esseri umani, nei topi *USP9X* sembra essere soggetto all'inattivazione dell'X (Disteche et al., 2002).

*USP9X* potrebbe anche essere un fattore nella crescita anormale delle ossa nella sindrome di Turner. *USP9X* ha un ruolo essenziale in TGFβ e nella via di segnalazione della proteina morfogenetica dell'osso (BMP). Con l'attivazione della via di segnalazione, Smad4 trasloca dal citoplasma al nucleo e inizia la trascrizione di specifici geni formando un complesso con altre proteine, compresa Smad2, che ha bisogno della deubiquitinazione di Smad4 da parte di *USP9X* (Dupont et al., 2009), altri-

menti le cellule diventerebbero insensibili ai segnali di TGF $\beta$  e BMP e andrebbero soggette a tumorigenesi.

Si sa ancora poco sul ruolo di *USP9Y*. Sebbene sia espresso ubiquitariamente, *USP9Y* potrebbe avere una parte speciale nella spermatogenesi, come suggerito dalla scoperta di una delezione de novo, che risulta in una proteina *USP9Y* troncata in un paziente con azoospermia non-ostruttiva (Sun et al., 1999). Tuttavia in un report recente che descriveva una delezione completa di *USP9Y* in un uomo con un normale conteggio di spermatozoi, proietta dubbi sull'importanza di *USP9Y* nello sviluppo degli spermatozoi (Luddi et al., 2009). *USP9Y* è uno degli antigeni minori HY (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

### *DDX3X/Y*

Questa coppia di geni [DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3] codifica per un'elicasa dell'RNA ATP-dipendente importante nel metabolismo dell'RNA e nell'immunità. Questo gene sfugge all'inattivazione dell'X sia nell'uomo che nel topo (Disteche et al., 2002). Il dosaggio ridotto di *DDX3X* nella sindrome di Turner potrebbe risultare in una funzione immunitaria compromessa, in particolare durante lo sviluppo fetale, e di conseguenza ad un maggiore rischio di infezioni e linfedema. Tuttavia l'espressione di *DDX3Y* è ristretta alle cellule germinali maschili, mentre *DDX3X* è espresso ubiquitariamente, il che confuta una implicazione nella sindrome di Turner (Ditton et al., 2004). Nonostante ciò, questo gene potrebbe avere un ruolo nelle femmine, di-

pendente dal dosaggio. Grazie alla sua azione di srotolamento di specifici RNA, l'elicasa contribuisce alla trascrizione, splicing, RNA transport e traduzione. La specificità dei suoi substrati di RNA è probabilmente definita dalle collocazioni subcellulari, dalle proteine con cui è associata, così come dalle sequenze RNA leganti.

Numerosi studi hanno implicato *DDX3X* nella risposta immunitaria contro i virus (Schroder et al., 2008). Nelle cellule infettate da virus, *DDX3X* si accumula sui promotori dell'interferone e ne stimola l'espressione. In cellule con livelli ridotti di *DDX3X*, le reazioni immunitarie non riescono ad avviarsi e la produzione d'interferone è interrotta. È degno di nota che fenotipi gravi siano stati osservati anche quando *DDX3X* è solo parzialmente silenziato, suggerendo che il dosaggio sia importante. Alcuni virus riducono l'attacco immunitario delle cellule ospiti inibendo *DDX3X*, mentre altri come l'HIV-1 dirottano *DDX3X* a loro beneficio (Yedavalli et al., 2008).

Il ruolo di *DDX3Y* nella spermatogenesi è indicato da una grave riduzione nella produzione di spermatozoi in individui con delezioni dell'Y che includono questo gene. *DDX3X* è implicato nella spermatogenesi anche a causa della sua abbondanza negli spermatidi, mentre *DDX3Y* è abbondante negli spermatogoni, facendo pensare che tali proteine abbiano substrati di RNA o attività enzimatiche differenti. Le differenze strutturali fra le due proteine sono certamente sufficienti a provocare reazioni di

rigetto di riceventi femminili verso trapianti da donatori maschili (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

### *KDM6A/UTY (chiamati anche UTX/Y)*

La metilazione dell'istone H3 alla lisina 27 è tipicamente associata con il silenziamento del gene. KDM6A [*lysine (K)-specific demethylase 6A*] nello specifico rimuove la tri- e di-metilazione della lisina 27 dell'istone H3. UTX è coinvolto nell'attivazione trascrizionale di geni specifici durante la differenziazione delle cellule staminali embrionali rimuovendo il repressore. I geni homeobox (HOX) che controllano lo sviluppo embrionale sono fra i geni target di UTX: nelle cellule staminali embrionali, UTX è assente sui promotori del gene HOX silenziato, laddove, nei fibroblasti primari, l'attivazione è associata al reclutamento di UTX. Nello zebrafish i mutanti UTX mostrano un modello del corpo antero-posteriore interrotto (Lan et al., 2007). Il fenotipo della bassa statura nella sindrome di Turner caratterizzato da un rapporto alterato fra altezza seduti /altezza in piedi potrebbe essere dovuto in parte all'aploinsufficienza di UTX.

UTX è frequentemente mutato nei tumori, in accordo con modelli alterati della metilazione dell'istone H3 alla lisina 27 (van Haaften et al., 2009). Quando reintrodotta nelle cellule tumorali, UTX riduce effettivamente il tasso di proliferazione, agendo quindi come un soppressore tumorale. La deficienza di UTX potrebbe potenzialmente contribuire alla maggiore incidenza di certi cancri nella sindrome di

Turner, fra i quali meningioma, tumore infantile al cervello, cancro alla vescica, melanoma e cancro al corpo dell'utero. In contrasto, il rischio di cancro al seno è minore, probabilmente a causa del limitato sviluppo del seno (Schoemaker et al., 2008). Anche i trattamenti con l'ormone della crescita e con gli estrogeni possono influire su un aumento del rischio di cancro. L'implicazione di vari geni soppressori tumorali legati all'X compreso UTX rimane da sperimentare nella sindrome di Turner.

La metilazione dell'istone H3 alla lisina 27 è parte dell'apparato epigenetico responsabile nel mantenimento dello stato di silenziamento dell'X inattiva (Heard e Disteché, 2006). UTX potrebbe avere una funzione critica sia nell'escape dall'inattivazione dell'X, rimuovendo la repressione dell'istone su geni specifici, sia nella riattivazione del cromosoma X nei gameti femminili. Non è chiaro se l'escape dall'inattivazione dell'X sia interessata quando manca una copia di UTX in pazienti con la sindrome di Turner con delezioni parziali di X. UTX stesso sfugge all'inattivazione dell'X sia nell'uomo che nel topo (Disteché et al., 2002). UTY non ha la stessa attività demetilasi di UTX (Hong et al., 2007; Lan et al., 2007). UTY è trascritto ad un livello molto più basso rispetto al suo partner sull'X sia nell'uomo (Nguyen e Disteché, risultati non pubblicati), che nel topo, dove la distribuzione di espressione nel cervello differisce fra paraloghi (Xu et al., 2008a). UTY è da tempo conosciuto come causa di reazioni di rigetto di riceventi femminili verso trapianti da donatori maschili (Dierselhuis e Goulmy, 2009).



### *TSPYL2/TSPY*

TSPY (*testis-specific protein Y*) è il gene candidato per il gonadoblastoma, come mostrato dalle analisi della delezione e dagli studi sull'espressione (Tsuchiya et al., 1995). Le donne con la sindrome di Turner che hanno mosaicismismo con una linea cellulare che contiene un cromosoma Y sono a rischio per questo tumore gonadale. Esistono copie multiple (23–64) di TSPY sul cromosoma Y. TSPY è espresso normalmente solo nei testicoli, dove stimola la proliferazione e la differenziazione cellulare. I paraloghi X e Y hanno funzioni opposte: TSPY accelera la proliferazione cellulare accorciando la transizione fra G2 e mitosi, mentre TSPYL2 assicura una transizione appropriata. Entrambe le proteine hanno domini SET e si legano alla ciclina D, e probabilmente con un ruolo nel cancro. L'espressione di TSPY nelle gonadi disgenetiche stimola la sintesi proteica, accelera la proliferazione cellulare e promuove la tumorigenicità (Lau et al., 2009).

### *KDM5C/D (also called JARID1C/D)*

Le demetilasi 5C/D lisina (K)-specifiche mirano in modo specifico alla rimozione della tri- e dimetilazione della lisina 4 dell'istone H3 (Iwase et al., 2007). La metilazione della lisina 4 dell'istone H3 è associata con l'attivazione trascrizionale dei geni; quindi, la demetilazione catalizzata da JARID1C/D causa il silenziamento del gene. JARID1C/D sono trascritti ubiquitariamente e il paralogo dell'X sfugge all'inattivazione dell'X sia nell'uomo che nel topo (Disteche et al., 2002). Il cervello in sviluppo ha un livello di trascrizioni di *Jarid1c*

particolarmente alto, coerentemente con un importante ruolo nel sistema nervoso (Xu et al., 2002).

JARID1C è fra i geni più frequentemente mutati nel ritardo mentale legato all'X (Jensen et al., 2005). Alcuni pazienti risentono di sintomi come il dismorfismo facciale, bassa statura e/o ipogonadismo oltre ai fenotipi neurologici (Jensen et al., 2005; Santos et al., 2006; Abidi et al., 2008). I deficit dovuti alle mutazioni di JARID1C nei maschi non vengono compensati dalla presenza di JARID1D legato all'Y, indicando che i paraloghi non sono intercambiabili nelle funzioni, malgrado la loro elevata somiglianza nella sequenza e nella funzione di demetilasi. Si è scoperto che JARID1C e JARID1D hanno livelli d'espressione simili nel cervello umano (Nguyen e Disteche, risultati non pubblicati). Tuttavia nei topi, l'espressione di *Jarid1d* è molto più bassa di quella del suo paralogo X (Xu et al., 2008b). Nelle cellule umane coltivate, JARID1D si trova in un complesso proteico che contiene altri repressori trascrizionali come la proteina simile al Polycomb Ring6a/MBLR (Lee et al., 2007). Le attività definite per JARID1D sono probabilmente condivise da JARID1C, ma potrebbero essere coinvolte soprattutto nel rimodellamento della cromatina durante la meiosi maschile (Aki moto et al., 2008). JARID1D è stato implicato come il principale antigene HY (Dierselhuis e Goulmy, 2009).

JARID1C è coinvolto in processi apparentemente diversi collegati allo sviluppo neurale. Controlla la differenziazione neuronale sopprimendo la trascrizione di geni specifici (come



quelli implicati nella comunicazione sinaptica) nelle cellule staminali pluripotenti prima della differenziazione (Tahiliani et al., 2007). Inoltre, JARID1C regola la morte delle cellule neuronali e stimola la crescita dendritica (Iwase et al., 2007). Sebbene JARID1C sia conosciuto principalmente come un enzima regolatore della cromatina, è stato identificato anche nel citoplasma, dove è direttamente associato a Smad3, un elemento critico della via di segnalazione TGF $\beta$  con un ruolo nella formazione dell'osso, la cui attività viene repressa da JARID1C (Kim et al., 2008). Nonostante l'assenza di fenotipi neurologici gravi nella sindrome di Turner suggerisca che *JARID1C/D* non influisca criticamente su questa sindrome, le diverse funzioni di tali geni fanno ancora pensare che potrebbero essere coinvolti.

### *RPS4X/Y*

Il gene della proteina ribosomale S4 (RPS4) è conservato in tutte le specie ed è un candidato interessante per le caratteristiche della sindrome di Turner. Primo, entrambi RPS4X e RPS4Y sono componenti del ribosoma (Watanabe et al., 1993); secondo, *RPS4X* sfugge all'inattivazione dell'X negli esseri umani ma non nei topi (Distech et al., 2002). Tuttavia *RPS4X* potrebbe non essere coinvolto nella sindrome di Turner, come dimostrato dalla scoperta che l'espressione di *RPS4X* è effettivamente aumentata in individui con un cariotipo 46X,i(Xq) che hanno tre copie del gene (Just et al., 1992).

Sostituzioni non sinonime fra geni *RPS4Y* di specie differenti avvengono ad un tasso significativamente minore di quanto previsto (Andres et al., 2008), probabilmente a causa della scarsa sopravvivenza e/o dello svantaggio riproduttivo degli individui che portano queste mutazioni. *RPS4Y* potrebbe essere di beneficio per i maschi per il suo ruolo nello sviluppo muscolare. Infatti, RPS4Y è uno dei due geni più altamente espressi nel muscolo (Bakay et al., 2002). *RPS4Y* è un antigene HY minore (Dierselhuys e Goulmy, 2009).

### *PCDH11X/Y*

Il gene protocaderina 11 è stato traslocato dal cromosoma X al cromosoma Y nella linea umana (Page et al., 1984). La coppia di geni è stata proposta come candidata per l'evoluzione delle caratteristiche specifiche degli ominidi, compreso il dimorfismo sessuale dell'asimmetria cerebrale (Williams et al., 2006). PCDH11X è implicato nell'esordio tardivo del morbo di Alzheimer (Carrasquillo et al., 2009).

## 2. Sintomi della sindrome di Turner e altri disturbi collegati al sesso

I sintomi della sindrome di Turner sono presenti in molte altre malattie genetiche, sia legate all'X sia legate agli autosomi. In questa sezione esamineremo brevemente alcuni dei sintomi fisici della sindrome di Turner in relazione alle condizioni legate all'X. Può essere implicato qualsiasi gene legato all'X perché sfugge all'inattivazione dell'X anche senza il beneficio di un paralogo Y che invece protegge i maschi. In realtà l'aploinsufficienza potrebbe ancora condurre ai fenotipi della sindrome di Turner qualora fosse richiesta una più alta espressione per le normali funzioni femminili (ovariche). I nostri studi inediti mostrano l'alta espressione dei geni escape negli organi femminili specifici (Nguyen e Disteche, risultati non pubblicati). Come discusso prima, un importante avvertimento è che l'escape dall'inattivazione dell'X, che interessa circa il 15% dei geni legati all'X, è stata accertata principalmente nelle linee cellulari (Carrel, 2005 #1838). Le differenze fra tessuti e la tempistica durante lo sviluppo non sono state studiate molto; inoltre, uno studio significativo ha mostrato una escape variabile di TIMP1 (TIMP metalloproteinase inhibitor 1) fra i tessuti (Anderson e Brown, 1999). Considerando le

mutazioni nei geni soggetti all'inattivazione dell'X, le femmine con la sindrome di Turner correrebbero lo stesso rischio dei maschi, mentre le femmine eterozigote sono o inattaccabili o variabilmente colpite a causa della deviazione dall'inattivazione dell'X (Migeon, 2008). In aggiunta, essendo entrambi i cromosomi X attivi nelle cellule germinali delle femmine normali, l'aploinsufficienza di geni soggetti all'inattivazione dell'X nei tessuti somatici dovrebbe essere presa in considerazione per l'insufficienza ovarica nella sindrome di Turner.

### *Disgenesia ovarica*

La disgenesia ovarica può essere identificata nelle bambine con la sindrome di Turner, nelle quali gli ovociti primari sono completamente esauriti, presumibilmente a causa dell'apoptosi innescata dall'accoppiamento meiotico imperfetto (Cunniff et al., 1991). Infatti, gli ovociti in un ovaio 45,X proliferano normalmente nel primo sviluppo fetale mentre l'apoptosi diventa evidente e accelera nella seconda metà della gravidanza (Davenport, 2008). L'insufficienza ovarica prematura (POF) può essere causata dagli effetti strutturali delle anomalie dell'X e dall'aploinsufficienza di specifici geni. La disgenesia ovarica ha effetti secondari nella sindrome di Turner dovuti alla riduzione di estrogeni e alla sovrapproduzione di gonadotropine (LH e FSH), che potrebbero ostacolare le funzioni neurologiche, metaboliche, e/o cardiovascolari e condurre a un inizio prematuro di osteoporosi (Beck-Peccoz e Persani, 2006).

L'appaiamento dei cromosomi è necessario per la vitalità degli ovociti e quindi per lo sviluppo delle ovaie. In contrasto, la monosomia X o delezioni legate all'X di varie dimensioni e in differenti collocazioni spesso sfociano in disgenesia ovarica. Nelle donne non-mosaico entrambi le delezioni Xp e Xq sfociano in disgenesia ovarica (Toniolo e Rizzolio, 2007). D'altra parte, la disgenesia ovarica è raramente individuata in ragazze mosaico 45,X/46,XX, suggerendo che questa condizione viene evitata quando sono presenti ovociti con due cromosomi X nelle ovaie in sviluppo (Davenport, 2008). È certamente possibile che geni individuali legati all'X contribuiscano in modo specifico allo sviluppo dell'ovocita e/o dell'ovaia. Dato che il cromosoma X è ricco di geni importanti per la riproduzione, è probabile che l'insufficienza ovarica prematura (POF) possa essere causata da numerosi geni.

### *DIAPH2, BMP15, FMR1*

*DIAPH2* (omologo diafano 2), che sfugge in modo variabile all'inattivazione dell'X, è implicato nell'insufficienza ovarica ma non sono state trovate mutazioni nel POF. Invece mutazioni in *BMP15* (proteina 15 morfogenetica dell'osso) e in *FMR1* (X fragile ritardo mentale 1) causano entrambe disgenesi ovarica o insufficienza ovarica (Toniolo e Rizzolio, 2007). Come discusso sopra, *USP9X* è stato anche proposto come un candidato per l'insufficienza ovarica nella sindrome di Turner (James et al., 1998).

### *Linfedema*

Il linfedema insorge a causa dell'insufficiente funzionalità delle valvole linfatiche. Nella sindrome di Turner, il suo inizio precoce suggerisce la probabilità di un contributo diretto di geni legati all'X (Savendahl e Davenport, 2000). Infatti, il linfedema viene spesso individuato prima della nascita in feti con la sindrome di Turner. È possibile che ci siano molteplici geni implicati in questo fenotipo come mostrato dalla mancanza di correlazione fra specifiche delezioni Xp e la presenza di linfedema (Lachlan et al., 2006).

### *VEGFD*

I fattori di crescita endoteliale vascolare (VEGFs) hanno un ruolo importante nella linfangiogenesi, sia nel primo sviluppo che negli adulti, in condizioni come infiammazioni e cancro. I loro effetti sono mediati attraverso distinti recettori sulla superficie delle cellule endoteliali linfatiche (Karkkainen et al., 2001). VEGFC sembra essere il principale regolatore della linfangiogenesi attraverso il suo legarsi al recettore VEGFR3. *VEGFD*, che è mappato in Xp22,31 e condivide un'alta omologia con *VEGFC*, codifica una proteina che si lega allo stesso recettore. Studi sul topo knockout indicano che, diversamente da VEGFC, VEGFD non è essenziale per la linfangiogenesi embrionale ma probabilmente partecipa alla linfangiogenesi associata a infiammazione (Haiko et al., 2008). Comunque, non esistono prove che una singola copia di *VEGFD* sia responsabile di insufficiente linfangiogenesi e

quindi di linfedema nella sindrome di Turner, dal momento che anche i maschi contengono una singola copia di *VEGFD*.

### *IKBKG*

Le mutazioni in *IKBKG* (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma) risultano nel linfedema come *nell'incontinentia pigmenti* (Doffinger et al., 2001). La proteina mutante interrompe il segnale in risposta agli interferoni determinando una reazione immunitaria anormale. Le mutazioni sono letali nei feti maschi e causano fenotipi variabili nelle femmine portatrici che spesso risentono di linfedema grave. Sebbene *IKBKG* sfugga all'inattivazione dell'X nelle linee cellulari, la sopravvivenza delle femmine portatrici è dovuta alla deviazione dall'inattivazione dell'X a favore del normale allele, che spesso avviene durante i primissimi anni dopo la nascita (Nelson, 2006). Ciò suggerisce che *IKBKG* potrebbe non sfuggire all'inattivazione dell'X in tutti i tessuti. Ad oggi nessuna connessione definitiva è stata fatta tra *IKBKG* e linfedema nella sindrome di Turner.

Il linfedema è stato collegato anche a numerosi disturbi autosomiali. I pazienti con la sindrome di Noonan, causata da mutazioni in *PTPN11* (proteina tirosina fosfatasi, non-recettore di tipo 11), hanno spesso il linfedema (Noonan, 2006). Molti altri sintomi della sindrome di Turner sono stati riscontrati anche nella sindrome di Noonan (quali ptosi, collo palmato, attaccatura dei capelli profonda sulla nuca, bassa statura, clinodactilia, petto a scudo, petto a imbuto). È possibile che una via biologica

coinvolga *PTPN11* e certe proteine legate all'X, risultanti nei fenotipi condivisi. Un candidato è il gene legato all'X *SH2D1A* (proteina 1A del dominio SH2) mutato in un disturbo linfoproliferativo associato a immunodeficienza. *SH2D1A* è coinvolto sia nell'espansione delle cellule T sia nella differenziazione delle cellule B nelle risposte immunitarie (Schwartzberg et al., 2009).

Gli effetti compressivi o ostruttivi del linfedema fetale spesso conducono ad altri sintomi della sindrome di Turner come pieghe della nuca, pterygium colli, obesità, e difetti cardiovascolari congeniti (valvola aortica bicuspidale e coartazione aortica) (Loscalzo et al., 2005). Deformità scheletriche comuni come metacarpo corto, cubito valgo, così come segni scheletrici craniofacciali e cervicali possono anche risultare da effetti compressivi (Ogata, 2002). Il progenitore originario del cromosoma X conservato, Xm o Xp, è stato proposto ripetutamente per un coinvolgimento in diversi sintomi della sindrome di Turner incluso il linfedema. Tuttavia, uno studio importante non ha riportato nessuna evidenza di origine parentale nelle caratteristiche fisiche della sindrome di Turner (Bondy et al., 2007).

### *Malformazioni cardiovascolari*

Molte pazienti con la sindrome di Turner soffrono di anomalie cardiovascolari come coartazione dell'aorta, valvola aortica bicuspidale, dilatazione della radice aortica, difetti del setto interatriale e interventricolare (Matura et al., 2007). I problemi cardiovascolari rappresentano la maggior causa di mortalità prematura e

la dissezione aortica acuta si verifica a un'età molto più giovane fra le donne con la sindrome di Turner che nella popolazione femminile generale. Gli effetti compressivi e/o ostruttivi del linfedema fetale potrebbero essere responsabili, almeno in parte, delle anomalie cardiovascolari (Loscalzo et al., 2005). Nella sindrome di Turner l'associazione tra linfedema e fenotipi cardiovascolari è correlata con varie delezioni legate all'X.

Difetti cardiaci prenatali nella sindrome di Turner sono associati ad un elevato livello di VEGF, con o senza linfedema (Brandenburg et al., 2005). I fattori VEGF partecipano alla crescita dell'endotelio ed alla trasformazione dei cuscinetti endocardici nell'embrione, da endocardici a mesenchimali. Un livello insolitamente alto di VEGF è spesso associato a idropi fetali, sviluppo anormale del cuscinetto endocardico e conseguenti difetti congeniti del cuore, come visto nella sindrome di Turner. Un eccesso di VEGF nella parete delle sacche giugulari dilatate (igroma cervicale) potrebbe contribuire agli altri sintomi come la bassa statura e la disgenesia gonadale (Brandenburg et al., 2005). Non si sa se *VEGFD* legato all'X sia coinvolto.

Anche la sindrome di Noonan ha un fenotipo cardiovascolare che spesso interessa la parte destra del cuore ed è associato principalmente alla stenosi polmonare valvolare, in contrasto alla stenosi aortica e alla coartazione nella sindrome di Turner (Noonan, 2006). Molte altre mutazioni autosomiali si manifestano nella valvola aortica calcificata e colpita da stenosi.

Rimane ancora da determinare se qualche gene legato all'X interagisca con questi geni candidati.

### *Anomalie renali*

Quali siano i geni legati all'X alla base della disfunzione renale nella sindrome di Turner è una domanda aperta. Numerose mutazioni legate all'X sono associate con disturbi renali che sfociano in gravi fenotipi nei maschi e in sintomi variabili nelle femmine portatrici a causa dell'aploinsufficienza o degli effetti dominanti. Non è stato trovato alcun legame tra linfedema e disfunzioni renali (Loscalzo et al., 2005).

### *OFD1*

Questo gene (sindrome oro-facciale-digitale 1) adiacente al PAR1 sfugge all'inattivazione dell'X. Le mutazioni in *OFD1* sono responsabili della sindrome oro-facciale-digitale di tipo 1 (Ferrante et al., 2006) e del ritardo mentale (Budny et al., 2006). La malattia del rene policistico è stata individuata in alcuni pazienti con mutazioni di *OFD1*. Il fenotipo renale è riscontrato nel topo knockout *Ofd1*, dove le femmine eterozigoti presentano una formazione menomata delle ciglia e reni cistici, suggerendo un effetto del dosaggio (Ferrante et al., 2006).

### *KAL1*

*KAL1* (sequenza della sindrome di Kallmann 1) è un altro gene escape situato vicino al PAR1 le cui mutazioni sono associate a disfunzioni

renali. Caratteristiche diagnostiche della sindrome di Kallmann includono ipogonadismo ipogonadotropico e anosmia. L'agenesia renale unilaterale, è stata individuata frequentemente (Schwaderer et al., 2007). KAL1 è una proteina di membrana che produce un prodotto solubile dopo scissione proteolitica. Le mutazioni di KAL1 colpiscono principalmente i maschi, ma sono frequentemente riscontrate femmine portatrici, suggerendo un effetto nel dosaggio.

### *Palato diviso*

*TBX22* è un gene che sfugge all'inattivazione dell'X e le cui mutazioni causano nei maschi e nelle femmine portatrici il palato diviso legato all'X. Il suo prodotto proteico è un repressore trascrizionale espresso specificamente nelle lamine palatali embrionali (Andreou et al., 2007). La deficienza

### *Funzioni mentali*

La sindrome di Turner è associata a lievi deficit mentali relativi al riconoscimento spaziale (Zinn et al., 2007). Un gran numero di geni legati all'X, molti con omologia XY e che sfuggono all'inattivazione dell'X, sono espressi nel cervello e per questo sembrano dei candidati interessanti (Ropers, 2008). Deficit nell'attenzione visivo-spaziale sono stati riportati in topi con un singolo cromosoma X (Davies et al., 2007). Le potenziali differenze nelle performance tra donne con la sindrome di Turner che hanno ereditato la loro X dalla madre o dal padre hanno condotto all'ipotesi che alcuni di questi geni subissero imprinting (Skuse et

al., 1997). I confronti tra donne Turner con Xp o Xm aiuterà a chiarire questa questione. I pazienti mosaico con linee che contengono cromosomi ad anello derivanti dall'X piccolo hanno un alto rischio di ritardo mentale, dovuto in parte alle anomalie dell'inattivazione dell'X sui cromosomi ad anello (Leppig et al., 2004).

## Sommario

Per riassumere, le donne con la sindrome di Turner hanno livelli proteici di geni del PAR e di geni che sfuggono all'inattivazione dell'X (con o senza un paralogo Y) ridotti rispetto alle donne sane. Le analisi di delezione hanno mostrato che il braccio corto del cromosoma X umano contiene molti dei geni importanti per la sindrome di Turner. Ciononostante, nessuno di questi geni, a parte lo *SHOX*, è stato confermato come responsabile di particolari sintomi. Il deficit di geni legati all'X nella sindrome di Turner è probabilmente il maggior responsabile dei fenotipi. La necessità di appaiare i due cromosomi X attivi nella meiosi è importante anche per la comprensione della disgenesia ovarica. Infine, alcuni fenotipi Turner relativi a malattie autoimmuni potrebbero essere causati da un mosaicismo insospettato per una linea cellulare XY, dal momento che la maggior parte dei paraloghi Y sono conosciuti per agire come antigeni HY. Molto rimane da studiare in termini d'identificazione di geni

specifici nella sindrome di Turner. L'avvento di nuove tecnologie sarà utile a questi studi per seguire l'espressione genica globale.

## Riconoscimenti

Questo lavoro è stato sovvenzionato dalle donazioni di NIH GM046883 e GM079537. Ringraziamo Xinxian Deng e Joel Berletch per i loro utili commenti.

## Riferimenti

- Abidi, F.E., L. Holloway, C.A. Moore, D.D. Weaver, R.J. Simensen, R.E. Stevenson, R.C. Rogers and C.E. Schwartz, 2008. Mutations in JARID1C are associated with X-linked mental retardation, short stature and hyperreflexia. *J Med Genet* 45, 787-93.
- Adler, D.A., S.L. Bressler, V.M. Chapman, D.C. Page and C.M. Disteche, 1991. Inactivation of the Zfx gene on the mouse X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 4592-4595.
- Akimoto, C., H. Kitagawa, T. Matsumoto and S. Kato, 2008. Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes Cells* 13, 623-33.
- Anderson, C.L. and C.J. Brown, 1999. Polymorphic X-chromosome inactivation of the human TIMP1 gene. *Am J Hum Genet* 65, 699-708.
- Andreou, A.M., E. Pauws, M.C. Jones, M.K. Singh, M. Bussen, K. Doudney, G.E. Moore, A. Kispert, J.J. Brosens and P. Stanier, 2007. TBX22 missense mutations found in patients with X-linked cleft palate affect DNA binding, sumoylation, and transcriptional repression. *Am J Hum Genet* 81, 700-12.
- Andres, O., T. Kellermann, F. Lopez-Giraldez, J. Rozas, X. Domingo-Roura and M. Bosch, 2008. RPS4Y gene family evolution in primates. *BMC Evol Biol* 8, 142.
- Arenzana, T.L., M.R. Smith-Raska and B. Reizis, 2009. Transcription factor Zfx controls BCR-induced proliferation and survival of B lymphocytes. *Blood* 113, 5857-67.
- Ashworth, A., S. Rastan, R. Lovell-Badge and G. Kay, 1991. X-chromosome inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. *Nature* 351, 406-8.
- Bakay, M., P. Zhao, J. Chen and E.P. Hoffman, 2002. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromuscul Disord* 12 Suppl 1, S125-41.
- Bassi, M.T., R.S. Ramesar, B. Caciotti, I.M. Winship, A. De Grandi, M. Riboni, P.L. Townes, P. Beighton, A. Ballabio and G. Borsani, 1999. X-linked late-onset sensorineural deafness caused by a deletion involving OA1 and a novel gene containing WD-40 repeats. *Am J Hum Genet* 64, 1604-1616.
- Beck-Peccoz, P. and L. Persani, 2006. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 1, 9.
- Blaschke, R.J. and G. Rappold, 2006. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 16, 233-9.
- Bleyl, S.B., J.L. Byrne, S.T. South, D.C. Dries, D.A. Stevenson, A.F. Rope, A.M. Vianna-Morgante, G.C. Schoenwolf, J.D. Kivlin, A. Brothman and J.C. Carey, 2007. Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes. *Am J Med Genet A* 143A, 2785-95.
- Bock-Marquette, I., S. Shrivastava, G.C. Pipes, J.E. Thatcher, A. Blystone, J.M. Shelton, C.L. Galindo, B. Melegh, D. Srivastava, E.N. Olson and J.M. DiMaio, 2009. Thymosin beta4 mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary developmental program and epicardial progenitor cell activation in adult mice in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 46, 728-38.
- Bondy, C.A., L.A. Matura, N. Wooten, J. Troendle, A.R. Zinn and V.K. Bakalov, 2007. The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet* 121, 469-74.
- Brandenburg, H., E.A. Steegers and A.C. Gittenberger-de Groot, 2005. Potential involvement of vascular endothelial growth factor in pathophysiology of Turner syndrome. *Med Hypotheses* 65, 300-4.
- Budny, B., W. Chen, H. Omran, M. Fliegau, A. Tzschach, M. Wisniewska, L.R. Jensen, M. Raynaud, S.A. Shoichet, M. Badura, S. Lenzner, A. Latos-Bielenska, et al., 2006. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet* 120, 171-8.
- Burgoyne, P.S. and T.G. Baker, 1985. Perinatal oocyte loss in XO mice and its implications for the aetiology of gonadal dysgenesis in XO women. *J Reprod Fertil* 75, 633-45.
- Cai, G., L. Edelman, J.E. Goldsmith, N. Cohen, A. Nakamine, J.G. Reichert, E.J. Hoffman, D.M. Zurawiecki, J.M. Silverman, E. Hollander, L. Soorya, E. Anagnostou, et al., 2008. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: Efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Med Genomics* 1, 50.
- Cantagrel, V., A.M. Lossi, S. Boulanger, D. Depetris, M.G. Mattei, J. Gecz, C.E. Schwartz, L. Van Maldergem and L. Villard, 2004. Disruption of a new X linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet* 41, 736-42.
- Carrasquillo, M.M., F. Zou, V.S. Pankratz, S.L. Wilcox, L. Ma, L.P. Walker, S.G. Younkin, C.S. Younkin, L.H. Younkin, G.D. Bisceglia, N. Ertekin-Taner, J.E. Crook, et al., 2009. Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41, 192-8.
- Carrel, L. and H.F. Willard, 2005. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434, 400-4.
- Chagnon, P., R. Schneider, J. Hebert, P.R. Fortin, S. Provost, C. Belisle, M. Gingras, V. Bolduc, C. Perreault, E. Silverman and L. Busque, 2006. Identification and characterization of an Xp22.33;Yp11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54, 1270-8.
- Charlesworth, D., B. Charlesworth and G. Marais, 2005. Steps in the evolution of heteromorphic sex chromosomes. *Heredity* 95, 118-28.
- Chong, S., J. Kontaraki, C. Bonifer and A.D. Riggs, 2002. A Functional chromatin domain does not resist X chromosome inactivation: silencing of cLys correlates with methylation of a dual promoter-replication origin. *Mol Cell Biol* 22, 4667-76.



26. Crawford, P.J., M. Aldred and A. Bloch-Zupan, 2007. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2, 17.
27. Cunliffe, C., K.L. Jones and K. Benirschke, 1991. Ovarian dysgenesis in individuals with chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 86, 552-6.
28. Davenport, M.L., 2008. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1135, 126-37.
29. Davies, W., T. Humby, A.R. Isles, P.S. Burgoyne and L.S. Wilkinson, 2007. X-monosomy effects on visuospatial attention in mice: a candidate gene and implications for Turner syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61, 1351-60.
30. De Bonis, M.L., A. Cerase, M.R. Matarazzo, M. Ferraro, M. Strazullo, R.S. Hansen, P. Chiurazzi, G. Neri and M. D'Esposito, 2006. Maintenance of X- and Y-inactivation of the pseudoautosomal (PAR2) gene SPRY3 is independent from DNA methylation and associated to multiple layers of epigenetic modifications. *Hum Mol Genet* 15, 1123-32.
31. Dierselhuis, M. and E. Goulmy, 2009. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*
32. Disteche, C.M., M. Casanova, H. Saal, C. Friedman, V. Sybert, J. Graham, H. Thuline, D.C. Page and M. Fellous, 1986. Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46,XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 7841-7844.
33. Disteche, C.M., G.N. Filippova and K.D. Tsuchiya, 2002. Escape from X inactivation. *Cytogenet Genome Res* 99, 36-43.
34. Ditton, H.J., J. Zimmer, C. Kamp, E. Rajpert-De Meyts and P.H. Vogt, 2004. The AZFa gene DBY (DDX3Y) is widely transcribed but the protein is limited to the male germ cells by translation control. *Hum Mol Genet* 13, 2333-41.
35. Doffinger, R., A. Smahi, C. Bessia, F. Geissmann, J. Feinberg, A. Durandy, C. Bodemer, S. Kenwick, S. Dupuis-Girod, S. Blanche, P. Wood, S.H. Rabia, et al., 2001. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 27, 277-85.
36. Dupont, S., A. Mamidi, M. Cordenonsi, M. Montagner, L. Zacchigna, M. Adorno, G. Martello, M.J. Stinchfield, S. Soligo, L. Morsut, M. Inui, S. Moro, et al., 2009. FAM/USP9x, a deubiquitinating enzyme essential for TGFbeta signaling, controls Smad4 monoubiquitination. *Cell* 136, 123-35.
37. Esposito, T., F. Gianfrancesco, A. Ciccodicola, M. D'Esposito, R. Nagaraja, R. Mazzarella, M. D'Urso and A. Forabosco, 1997. Escape from X inactivation of two new genes associated with DXS6974E and DXS7020E. *Genomics* 43, 183-190.
38. Ferrante, M.I., A. Zullo, A. Barra, S. Bimonte, N. Messaddeq, M. Studer, P. Dolle and B. Franco, 2006. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet* 38, 112-7.
39. Filippova, G.N., M.K. Cheng, J.M. Moore, J.P. Truong, Y.J. Hu, D.K. Nguyen, K.D. Tsuchiya and C.M. Disteche, 2005. Boundaries between chromosomal domains of X inactivation and escape bind CTCF and lack CpG methylation during early development. *Dev Cell* 8, 31-42.
40. Fischer-Vize, J.A., G.M. Rubin and R. Lehmann, 1992. The fat facets gene is required for *Drosophila* eye and embryo development. *Development* 116, 985-1000.
41. FitzPatrick, D.R., 2005. Transcriptional consequences of autosomal trisomy: primary gene dosage with complex downstream effects. *Trends Genet* 21, 249-53.
42. Fujiwara, S., Y. Yamashita, Y.L. Choi, H. Watanabe, K. Kurashina, M. Soda, M. Enomoto, H. Hatanaka, S. Takada, K. Ozawa and G. Mano, 2007. Transforming activity of purinergic receptor P2Y<sub>6</sub> protein coupled, 8 revealed by retroviral expression screening. *Leuk Lymphoma* 48, 978-86.
43. Galan-Caridad, J.M., S. Harel, T.L. Arenzana, Z.E. Hou, F.K. Doetsch, L.A. Mirny and B. Reizis, 2007. Zfx controls the self-renewal of embryonic and hematopoietic stem cells. *Cell* 129, 345-57.
44. Gartler, S.M., R.M. Liskay, B.K. Campbell, R. Sparkes and N. Gant, 1972. Evidence for two functional X chromosomes in human oocytes. *Cell Differ* 1, 215-8.
45. Gianfrancesco, F., T. Esposito, L. Montanini, A. Ciccodicola, S. Mumm, R. Mazzarella, E. Rao, S. Giglio, G. Rappold and A. Forabosco, 1998. A novel pseudoautosomal gene encoding a putative GTP-binding protein resides in the vicinity of the Xp/Yp telomere. *Hum Mol Genet* 7, 407-14.
46. Gimelbrant, A., J.N. Hutchinson, B.R. Thompson and A. Chess, 2007. Widespread monoallelic expression on human autosomes. *Science* 318, 1136-40.
47. Goudreaux, M., L.M. D'Ambrosio, M.J. Kean, M.J. Mullin, B.G. Larsen, A. Sanchez, S. Chaudhry, G.I. Chen, F. Sicheri, A.I. Nesvizhskii, R. Aebersold, B. Raught, et al., 2009. A PP2A phosphatase high density interaction network identifies a novel striatin-interacting phosphatase and kinase complex linked to the cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) protein. *Mol Cell Proteomics* 8, 157-71.
48. Gupta, V., M. Parisi, D. Sturgill, R. Nuttall, M. Doctolero, O.K. Dudko, J.D. Malley, P.S. Eastman and B. Oliver, 2006. Global analysis of X-chromosome dosage compensation. *J Biol* 5, 3.
49. Haiko, P., T. Makinen, S. Kesitalo, J. Taipale, M.J. Karkkainen, M.E. Baldwin, S.A. Stacker, M.G. Achen and K. Alitalo, 2008. Deletion of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF-D is not equivalent to VEGF receptor 3 deletion in mouse embryos. *Mol Cell Biol* 28, 4843-50.
50. Hannappel, E., 2007. beta-Thymosins. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 21-37.
51. Heard, E. and C.M. Disteche, 2006. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Dev* 20, 1848-67.
52. Hong, S., Y.W. Cho, L.R. Yu, H. Yu, T.D. Veenstra and K. Ge, 2007. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 18439-44.
53. Hu, G., J. Kim, Q. Xu, Y. Leng, S.H. Orkin and S.J. Elledge, 2009. A genome-wide RNAi screen identifies a new transcriptional module required for self-renewal. *Genes Dev* 23, 837-48.
54. Hughes, J.F., H. Skaletsky, T. Pyntikova, P.J. Minx, T. Graves, S. Rozen, R.K. Wilson and D.C. Page, 2005. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 437, 100-3.
55. Iwase, S., F. Lan, P. Bayliss, L. de la Torre-Ubieta, M. Huarte, H.H. Qi, J.R. Whetstone, A. Bonni, T.M. Roberts and Y. Shi, 2007. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 128, 1077-88.
56. Jamain, S., H. Quach, C. Betancur, M. Rastam, C. Colineaux, I.C. Gillberg, H. Soderstrom, B. Giros, M. Leboyer, C. Gillberg and T. Bourgeron, 2003. Mutations of the X-linked genes encoding neurexins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27-9.
57. James, R.S., B. Coppin, P. Dalton, N.R. Dennis, C. Mitchell, A.J. Sharp, D.H. Skuse, N.S. Thomas and P.A. Jacobs, 1998. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet* 102, 507-16.
58. Jensen, L.R., M. Amende, U. Gurok, B. Moser, V. Gimmel, A. Tzschach, A.R. Jancke, G. Tariverdian, J. Chelly, J.P. Fryns, H. Van Esch, T. Kleefstra, et al., 2005. Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 76, 227-36.
59. Ji, P., S. Diederichs, W. Wang, S. Boing, R. Metzger, P.M. Schneider, N. Tidow, B. Brandt, H. Buerger, E. Bulk, M. Thomas, W.E. Berdel, et al., 2003. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 22, 8031-41.



60. Jobling, M.A., I.C. Lo, D.J. Turner, G.R. Bowden, A.C. Lee, Y. Xue, D. Carvalho-Silva, M.E. Hurler, S.M. Adams, Y.M. Chang, T. Kraaijenbrink, J. Henke, et al., 2007. Structural variation on the short arm of the human Y chromosome: recurrent multigene deletions encompassing Amelogenin Y. *Hum Mol Genet* 16, 307-16.
61. Jolly, L.A., V. Taylor and S.A. Wood, 2009. USP9X enhances the polarity and self-renewal of embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Mol Biol Cell* 20, 2015-29.
62. Jorge, A.A. and I.J. Arnhold, 2007. Anthropometric evaluation of children with SHOX mutations can be used as indication for genetic studies in children of short stature. *J Med Genet* 44, e90; author reply e91.
63. Joseph, M., E.S. Cantu, G.S. Pai, S.M. Willi, P.R. Papenhausen and L. Weiss, 1996. Xp pseudoautosomal gene haploinsufficiency and linear growth deficiency in three girls with chromosome Xp22;Yq11 translocation. *J Med Genet* 33, 906-11.
64. Just, W., C. Geerkens, K.R. Held and W. Vogel, 1992. Expression of RPS4X in fibroblasts from patients with structural aberrations of the X chromosome. *Hum Genet* 89, 240-2.
65. Karkkainen, M.J., L. Jussila, R.E. Ferrell, D.N. Finegold and K. Alitalo, 2001. Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue oedema. *Trends Mol Med* 7, 18-22.
66. Kauppi, P., T. Laitinen, V. Ollikainen, H. Mannila, L.A. Laitinen and J. Kere, 2000. The IL9R region contribution in asthma is supported by genetic association in an isolated population. *Eur J Hum Genet* 8, 788-92.
67. Kim, T.D., S. Shin and R. Janknecht, 2008. Repression of Smad3 activity by histone demethylase SMCX/JARID1C. *Biochem Biophys Res Commun* 366, 563-7.
68. Kitamura, T., N. Sato, K. Arai and A. Miyajima, 1991. Expression cloning of the human IL-3 receptor cDNA reveals a shared beta subunit for the human IL-3 and GM-CSF receptors. *Cell* 66, 1165-74.
69. Lachlan, K.L., S. Youings, T. Costa, P.A. Jacobs and N.S. Thomas, 2006. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet* 118, 640-51.
70. Lahn, B.T. and D.C. Page, 1997. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 278, 675-680.
71. Lan, F., P.E. Bayliss, J.L. Rinn, J.R. Whetstone, J.K. Wang, S. Chen, S. Iwase, R. Alpatov, I. Issaeva, E. Canaani, T.M. Roberts, H.Y. Chang, et al., 2007. A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development. *Nature* 449, 689-94.
72. Lau, Y.F., Y. Li and T. Kido, 2009. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 87, 114-22.
73. Lee, M.G., J. Norman, A. Shilatifard and R. Shiekhattar, 2007. Physical and functional association of a trimethyl H3K4 demethylase and Ring6a/MBL, a polycomb-like protein. *Cell* 128, 877-87.
74. Leppig, K.A., V.P. Sybert, J.L. Ross, C.M. Cuniff, T. Trejo, E. White, W.H. Raskind and C.M. Disteche, 2004. Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. *Am. J. Med. Genet.* 128, 276-284.
75. Li, N. and L. Carrel, 2008. Escape from X chromosome inactivation is an intrinsic property of the Jarid1c locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 17055-60.
76. Li, X., H.P. Li, K. Amsler, D. Hyink, P.D. Wilson and C.R. Burrow, 2002. PRKX, a phylogenetically and functionally distinct cAMP-dependent protein kinase, activates renal epithelial cell migration and morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 9260-5.
77. Lingenfelter, P.A., D.A. Adler, D. Poslinski, S. Thomas, R.W. Elliott, V.M. Chapman and C.M. Disteche, 1998. Escape from X inactivation of Smcx is preceded by silencing during mouse development. *Nat Genet* 18, 212-3.
78. Lockstone, H.E., L.W. Harris, J.E. Swatton, M.T. Wayland, A.J. Holland and S. Bahn, 2007. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics* 90, 647-60.
79. Loscalzo, M.L., P.L. Van, V.B. Ho, V.K. Bakalov, D.R. Rosing, C.A. Malone, H.C. Dietz and C.A. Bondy, 2005. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics* 115, 732-5.
80. Luddi, A., M. Margollicci, L. Gambera, F. Serafini, M. Cioni, V. De Leo, P. Balestri and P. Piomboni, 2009. Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med* 360, 881-5.
81. Luoh, S.W., P.A. Bain, R.D. Polakiewicz, M.L. Goodheart, H. Gardner, R. Jaenisch and D.C. Page, 1997. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 124, 2275-2284.
82. Lyon, M., 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 190, 372-373.
83. Macarov, M., M. Zeigler, J.P. Newman, D. Strich, V. Sury, A. Tenenbaum and V. Meiner, 2007. Deletions of VCX-A and NLGN4: a variable phenotype including normal intellect. *J Intellect Disabil Res* 51, 329-33.
84. Marchini, A., G. Rappold and K.U. Schneider, 2007. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 113, 116-23.
85. Martinez-Moczygemba, M., M.L. Doan, O. Elidemir, L.L. Fan, S.W. Cheung, J.T. Lei, J.P. Moore, G. Tavana, L.R. Lewis, Y. Zhu, D.M. Muzny, R.A. Gibbs, et al., 2008. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med* 205, 2711-6.
86. Matarazzo, M.R., M.L. De Bonis, R.I. Gregory, M. Vacca, R.S. Hansen, G. Mercadante, M. D'Urso, R. Feil and M. D'Esposito, 2002. Allelic inactivation of the pseudoautosomal gene SYBL1 is controlled by epigenetic mechanisms common to the X and Y chromosomes. *Hum Mol Genet* 11, 3191-8.
87. Matura, L.A., V.B. Ho, D.R. Rosing and C.A. Bondy, 2007. Aortic dilation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 116, 1663-70.
88. Migeon, B.R., 2008. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 19, 2052-9.
89. Mitchell, S.F. and J.R. Lorsch, 2008. Should I stay or should I go? Eukaryotic translation initiation factors 1 and 1A control start codon recognition. *J Biol Chem* 283, 27345-9.
90. Muller, U., V.G. Kirkels and J.M. Scheres, 1992. Absence of Turner stigmata in a 46,X/Yp-female. *Hum Genet* 90, 239-42.
91. Nelson, D.L., 2006. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev* 16, 282-8.
92. Nguyen, D.K. and C.M. Disteche, 2006. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet* 38, 47-53.
93. Niesler, B., R. Roth, S. Wilke, F. Fujimura, C. Fischer and G. Rappold, 2007. The novel human SHOX allelic variant database. *Hum Mutat* 28, 933-8.
94. Noma, T., Y. Kanai, M. Kanai-Azuma, M. Ishii, M. Fujisawa, M. Kurohmaru, H. Kawakami, S.A. Wood and Y. Hayashi, 2002. Stage- and sex-dependent expressions of Usp9x, an X-linked mouse ortholog of Drosophila Fat facets, during gonadal development and oogenesis in mice. *Mech Dev* 119 Suppl 1, S91-5.
95. Noonan, J.A., 2006. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 7, 251-5.
96. Ogata, T., 2002. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 5, 1289-94.
97. Ohshima, N., M. Takahashi and F. Hirose, 2003. Identification of a human homologue of the DREF transcription factor with a potential role in regulation of the histone H1 gene. *J Biol Chem* 278, 22928-38.
98. Page, D.C., M.E. Harper, J. Love and D. Botstein, 1984. Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution. *Nature* 311, 119-23.

99. Pantaleon, M., M. Kanai-Azuma, J.S. Mattick, K. Kaibuchi, P.L. Kaye and S.A. Wood, 2001. FAM deubiquitylating enzyme is essential for preimplantation mouse embryo development. *Mech Dev* 109, 151-60.
100. Patrat, C., I. Okamoto, P. Diabanguoua, V. Vialon, P. Le Baccon, J. Chow and E. Heard, 2009. Dynamic changes in paternal X-chromosome activity during imprinted X-chromosome inactivation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 5198-203.
101. Philp, D., A.L. Goldstein and H.K. Kleinman, 2004. Thymosin beta4 promotes angiogenesis, wound healing, and hair follicle development. *Mech Ageing Dev* 125, 113-5.
102. Philp, D., S. St-Surin, H.J. Cha, H.S. Moon, H.K. Kleinman and M. Elkin, 2007. Thymosin beta 4 induces hair growth via stem cell migration and differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 95-103.
103. Rappold, G., W.F. Blum, E.P. Shavrikova, B.J. Crowe, R. Roeth, C.A. Quigley, J.L. Ross and B. Niesler, 2007. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 44, 306-13.
104. Rice, W.R., 1996. Evolution of the Y sex chromosome in animals: Y chromosomes evolve through the degeneration of autosomes. *BioScience* 46, 331-343.
105. Ropers, H.H., 2008. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 18, 241-50.
106. Ross, M.T., D.V. Grafham, A.J. Coffey, S. Scherer, K. McLay, D. Muzny, M. Platzer, G.R. Howell, C. Burrows, C.P. Bird, A. Frankish, F.L. Lovell, et al., 2005. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434, 325-37.
107. Ross, N.L., R. Wadekar, A. Lopes, A. Dagnall, J. Close, L.E. Delisi and T.J. Crow, 2006. Methylation of two Homo sapiens-specific X-Y homologous genes in Klinefelter's syndrome (XXY). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 544-8.
108. Ross, N.L., J. Yang, C.A. Sargent, C.A. Boucher, S. Nanko, R. Wadekar, N.A. Williams, N.A. Affara and T.J. Crow, 2001. Triplication of several PAR1 genes and part of the Homo sapiens specific Yp11.2/Xq21.3 region of homology in a 46,X,t(X;Y)(p22.33;p11.2) male with schizophrenia. *J Med Genet* 38, 710-9.
109. Sabherwal, N., F. Bangs, R. Roth, B. Weiss, K. Jantz, E. Tiecke, G.K. Hinkel, C. Spaich, B.P. Hauffa, H. van der Kamp, J. Kapeller, C. Tickle, et al., 2007. Long-range conserved non-coding SHOX sequences regulate expression in developing chicken limb and are associated with short stature phenotypes in human patients. *Hum Mol Genet* 16, 210-22.
110. Santos, C., L. Rodriguez-Revena, I. Madrigal, C. Badenas, M. Pineda and M. Mila, 2006. A novel mutation in JARID1C gene associated with mental retardation. *Eur J Hum Genet* 14, 583-6.
111. Savendahl, L. and M.L. Davenport, 2000. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137, 455-9.
112. Schiebel, K., J. Meder, A. Rump, A. Rosenthal, M. Winkelmann, C. Fischer, T. Bonk, A. Humeny and G. Rappold, 2000. Elevated DNA sequence diversity in the genomic region of the phosphatase PPP2R3L gene in the human pseudoautosomal region. *Cytogenet Cell Genet* 91, 224-30.
113. Schneider, K.U., N. Sabherwal, K. Jantz, R. Roth, N. Muncke, W.F. Blum, G.B. Cutler, Jr. and G. Rappold, 2005. Identification of a major recombination hotspot in patients with short stature and SHOX deficiency. *Am J Hum Genet* 77, 89-96.
114. Schoemaker, M.J., A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, A.F. Wright and P.A. Jacobs, 2008. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 4735-42.
115. Schroder, M., M. Baran and A.G. Bowie, 2008. Viral targeting of DEAD box protein 3 reveals its role in TBK1/IKKepsilon-mediated IRF activation. *Embo J* 27, 2147-57.
116. Schwaderer, A.L., C.M. Bates, K.M. McHugh and K.L. McBride, 2007. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 22, 52-6.
117. Schwartzberg, P.L., K.L. Mueller, H. Qi and J.L. Cannons, 2009. SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat Rev Immunol* 9, 39-46.
118. Shanske, A.L., M. Puri, B. Marshall and P. Saenger, 2007. Unique deletion in exon 5 of SHOX gene in a patient with idiopathic short stature. *Horm Res* 67, 61-6.
119. Simpson, J.L. and A. Rajkovic, 1999. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 89, 186-200.
120. Skuse, D.H., R.S. James, D.V. Bishop, B. Coppin, P. Dalton, G. Aamodt-Leeper, M. Bacarese-Hamilton, C. Creswell, R. McGurk and P.A. Jacobs, 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705-8.
121. Smart, N., C.A. Risebro, A.A. Melville, K. Moses, R.J. Schwartz, K.R. Chien and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature* 445, 177-82.
122. Smart, N., A. Rossdeutsch and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 and angiogenesis: modes of action and therapeutic potential. *Angiogenesis* 10, 229-41.
123. Stirewalt, D.L., S. Meshinchi, K.J. Kopecky, W. Fan, E.L. Pogosova-Agadjanyan, J.H. Engel, M.R. Cronk, K.S. Dorcy, A.R. McQuary, D. Hockenbery, B. Wood, S. Heimfeld, et al., 2008. Identification of genes with abnormal expression changes in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 8-20.
124. Sun, C., H. Skaletsky, B. Birren, K. Devon, Z. Tang, S. Silber, R. Oates and D.C. Page, 1999. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23, 429-32.
125. Suzuki, T., T. Sakagami, B.K. Rubin, L.M. Nogee, R.E. Wood, S.L. Zimmerman, T. Smolarek, M.K. Dishop, S.E. Wert, J.A. Whitsett, G. Grabowski, B.C. Carey, et al., 2008. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 205, 2703-10.
126. Tahiliani, M., P. Mei, R. Fang, T. Leonor, M. Rutenberg, F. Shimizu, J. Li, A. Rao and Y. Shi, 2007. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *Nature* 447, 601-5.
127. Taylor, D.M., P.F. Ray, A. Ao, R.M. Winston and A.H. Handyside, 1997. Paternal transcripts for glucose-6-phosphate dehydrogenase and adenosine deaminase are first detectable in the human preimplantation embryo at the three- to four-cell stage. *Mol Reprod Dev* 48, 442-8.
128. Tiecke, E., F. Bangs, R. Blaschke, E.R. Farrell, G. Rappold and C. Tickle, 2006. Expression of the short stature homeobox gene Shox is restricted by proximal and distal signals in chick limb buds and affects the length of skeletal elements. *Dev Biol* 298, 585-96.
129. Toder, R., G.A. Rappold, K. Schiebel and W. Schempp, 1995. ANT3 and STS are autosomal in prosimian lemurs: implications for the evolution of the pseudoautosomal region. *Hum Genet* 95, 22-8.
130. Toma, C., M. Rossi, I. Sousa, F. Blasi, E. Bacchelli, R. Alen, R. Vanhala, A.P. Monaco, I. Jarvela and E. Maestrini, 2007. Is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European populations. *Mol Psychiatry* 12, 977-9.
131. Toniolo, D. and F. Rizzolio, 2007. X chromosome and ovarian failure. *Semin Reprod Med* 25, 264-71.
132. Tsuchiya, K., R. Reijo, D.C. Page and C.M. Disteché, 1995. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 57, 1400-7.
133. van Haaften, G., G.L. Dalgliesh, H. Davies, L. Chen, G. Bignell, C. Greenman, S. Edkins, C. Hardy, S. O'Meara, J. Teague, A. Butler, J. Hinton, et al., 2009. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet* 41, 521-3.

134. van Wanrooij, E.J., P. de Vos, M.G. Bixel, D. Vestweber, T.J. van Berkel and J. Kuiper, 2008. Vaccination against CD99 inhibits atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res* 78, 590-6.
135. Vawter, M.P., P.D. Harvey and L.E. DeLisi, 2007. Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 728-34.
136. Vestweber, D., 2007. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 218, 178-96.
137. Vong, Q.P., K. Cao, H.Y. Li, P.A. Iglesias and Y. Zheng, 2005. Chromosome alignment and segregation regulated by ubiquitination of survivin. *Science* 310, 1499-504.
138. Watanabe, M., A.R. Zinn, D.C. Page and T. Nishimoto, 1993. Functional equivalence of human X- and Y-encoded isoforms of ribosomal protein S4 consistent with a role in Turner syndrome. *Nat Genet* 4, 268-71.
139. Williams, N.A., J.P. Close, M. Giouzei and T.J. Crow, 2006. Accelerated evolution of Protocadherin11X/Y: a candidate gene-pair for cerebral asymmetry and language. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 623-33.
140. Xu, J., P.S. Burgoyne and A.P. Arnold, 2002. Sex differences in sex chromosome gene expression in mouse brain. *Hum Mol Genet* 11, 1409-19.
141. Xu, J., X. Deng and C.M. Disteche, 2008b. Sex-specific expression of the X-linked histone demethylase gene *Jarid1c* in brain. *PLoS ONE* 3, e2553.
142. Xu, J., X. Deng, R. Watkins and C.M. Disteche, 2008a. Sex-specific differences in expression of histone demethylases *Utx* and *Uty* in mouse brain and neurons. *J Neurosci* 28, 4521-7.
143. Yan, Z., S.A. Fedorov, M.C. Mumby and R.S. Williams, 2000. PR48, a novel regulatory subunit of protein phosphatase 2A, interacts with Cdc6 and modulates DNA replication in human cells. *Mol Cell Biol* 20, 1021-9.
144. Yang, Z., W. Cheng, L. Hong, W. Chen, Y. Wang, S. Lin, J. Han, H. Zhou and J. Gu, 2007. Adenine nucleotide (ADP/ATP) translocase 3 participates in the tumor necrosis factor induced apoptosis of MCF-7 cells. *Mol Biol Cell* 18, 4681-9.
145. Yedavalli, V.S., N. Zhang, H. Cai, P. Zhang, M.F. Starost, R.S. Hosmane and K.T. Jeang, 2008. Ring expanded nucleoside analogues inhibit RNA helicase and intracellular human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Med Chem* 51, 5043-51.
146. Zhang, K., L. Shan, M.S. Rahman, H. Unruh, A.J. Halayko and A.S. Gounni, 2007. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293, L375-82.
147. Ziegler, S.F. and Y.J. Liu, 2006. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol* 7, 709-14.
148. Zinn, A.R., D. Roeltgen, G. Stefanatos, P. Ramos, F.F. Elder, H. Kushner, K. Kowal and J.L. Ross, 2007. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 3, 24.
149. Zinn, A.R., F. Wei, L. Zhang, F.F. Elder, C.I. Scott, Jr., P. Marttila and J.L. Ross, 2002. Complete SHOX deficiency causes Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 110, 158-63.

parte

2

# La sindrome di Turner nell'adulto

# CAPITOLO 9

## Epidemiologia della sindrome di Turner

KIRSTINE STOCHHOLM  
DM, PhD  
Dipartimento medico M,  
Ospedale universitario di Århus,  
Århus, Danimarca



### *Quante ragazze hanno la sindrome di Turner?*

**L**a sindrome di Turner ha un'incidenza di circa 50 femmine su 100.000 nate vive (1).

### *Quante ragazze hanno la sindrome di Turner in Europa?*

Si stima che ci siano fra le 110.000 e le 120.000 ragazze/donne con la sindrome di Turner in UE.

### *Come insorge la sindrome di Turner?*

Normalmente ogni persona ha 44 cromosomi e due cromosomi sessuali. I cromosomi sessuali determinano il sesso del bambino e possono essere X o Y. La madre dà un cromosoma X ed il padre può dare un cromosoma X o un cromosoma Y. Il risultato è 46,XX (femmina) o 46,XY (maschio, perché la presenza di un cromosoma Y di norma stimola anche lo sviluppo dei testicoli).

La sindrome di Turner può insorgere in diversi modi. La combinazione dei cromosomi è chiamata cariotipo, e vi sono differenti cariotipi che possono causare la sindrome di Turner. Il più noto è 45,X, ma anche il cromosoma Y può essere presente nelle ragazze con la sindrome di Turner sebbene si debba dire che il cariotipo 45,Y non è normalmente compatibile con la vita.

### *Quando viene fatta la diagnosi?*

Spesso non si scopre immediatamente che la neonata ha la sindrome di Turner. Possono esserci molte ragioni poichè l'aspetto di una neonata con la sindrome di Turner non è necessariamente diverso da quello di una neonata normale. Uno studio condotto su tutte le ragazze danesi cui è stata diagnosticata la sindrome di Turner rivela che l'età mediana della diagnosi è intorno ai 15 anni. In altre parole: la metà di tutte le ragazze con la sindrome di Turner avevano meno di 15 anni al momento della diagnosi, e l'altra metà aveva 15 anni o più (Figura 1) (1).

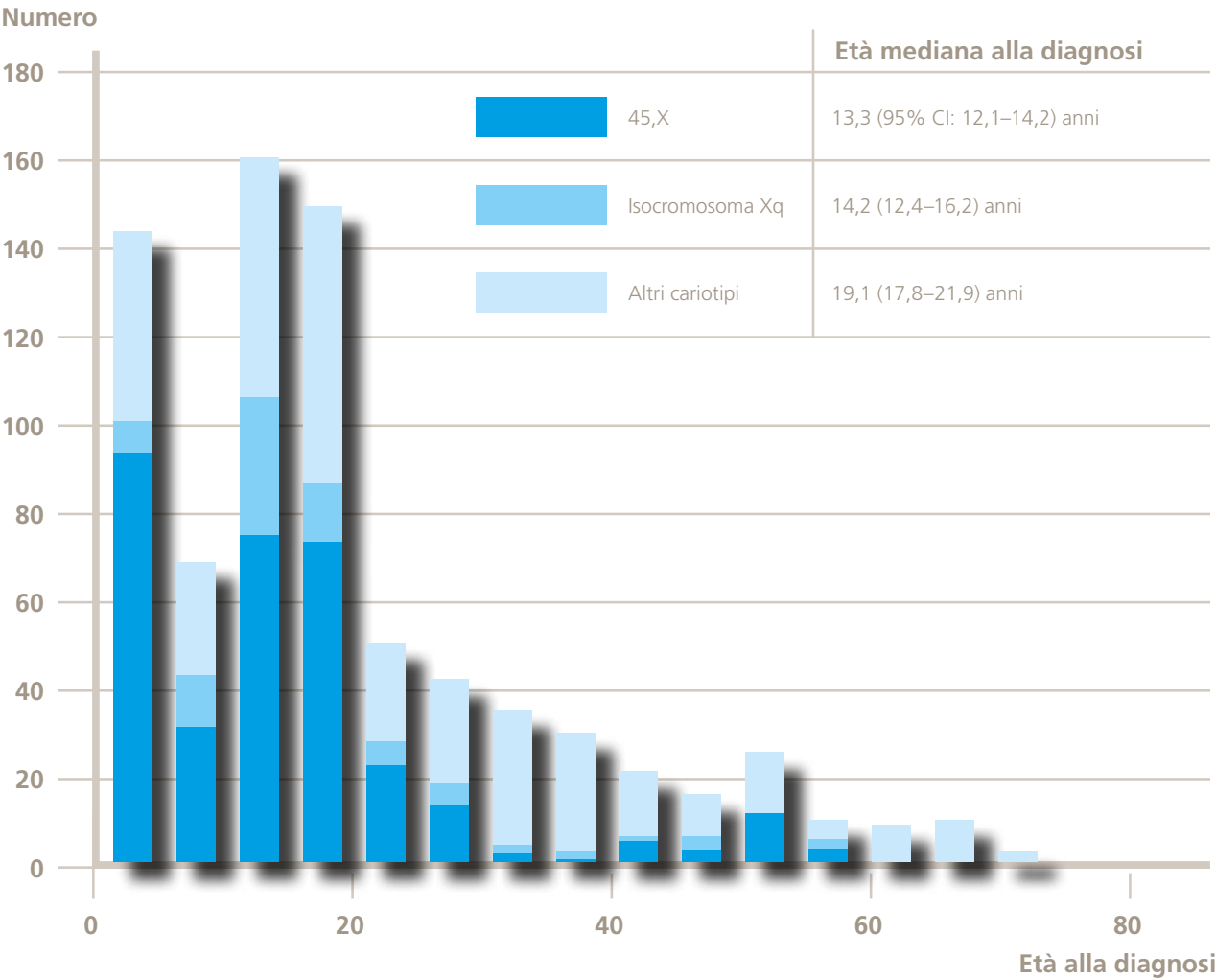
Se le ragazze con la sindrome di Turner vengono divise in 3 sottogruppi in base al cariotipo, risulta evidente una differenza fra i gruppi dell'età della diagnosi. Le ragazze prive di un cromosoma X (cariotipo 45,X), vengono diagnosticate prima ad un'età mediana di 13 anni. Un secondo sottogruppo, con una speciale combinazione cromosomica (isocromosoma Xq), è diagnosticato ad un'età mediana di 14 anni. L'ultimo sottogruppo degli "altri" cariotipi viene diagnosticato ad un'età mediana di 19 anni (Figura 1). Tale distribuzione può essere motivata dal fatto che le ragazze cui manca la maggior parte del cromosoma X, e quindi la maggior parte delle informazioni genetiche, spesso hanno un aspetto di gran lunga differente. L'età media in cui avviene la diagnosi è diminuita nel periodo fra il 1970 al 1999 (1), infatti le ragazze oggi vengono diagnosticate ad un'età più giovane rispetto al passato.

Come mostrato nella Figura 1, tante ragazze con la sindrome di Turner sono diagnosticate poco dopo la nascita, molto probabilmente a causa di cambiamenti congeniti evidenti. La bassa statura è presente in quasi tutte le ragazze (non curate) e può portare ad una diagnosi durante la pubertà, mentre in molte

ragazze la sindrome viene riconosciuta intorno o immediatamente dopo il periodo della prima mestruazione perché le mestruazioni e il normale sviluppo puberale sono in genere assenti. Come si può vedere nel grafico, la diagnosi può essere fatta anche ad un'età piuttosto avanzata.

**Figura 1**

Il numero di persone con la sindrome di Turner e l'età al momento della diagnosi divise in tre sottogruppi con cariotipi differenti. IC: intervallo di confidenza.





### *Quante ne vengono diagnosticate?*

Nel 1970 veniva diagnosticata 1 ragazza su 10 nate con la sindrome di Turner; in altre parole 9 su 10 non erano diagnosticate (Figura 2). Nel 1999, una su due ha ricevuto la diagnosi corretta(1).

### *Quali patologie?*

Il quadro globale dell'incidenza della malattia nella sindrome di Turner è indicato nelle indagini del registro: è stato scoperto, valutando il numero di contatti con i servizi sanitari che il tasso di malattia è elevato nella sindrome di Turner e complessivamente maggiore rispetto alle donne della popolazione generale. Se si esaminano in dettaglio i motivi dei contatti con i servizi sanitari, emerge un quadro dovuto ad anomalie congenite, disturbi metabolici, diabete e malattie cardiovascolari (1–2).

### *Sul cancro – come patologia?*

È importante sottolineare che, come malattia, l'incidenza del cancro è uguale a quella della popolazione generale. Due diversi studi hanno dimostrato che esiste un maggior rischio di cancro al colon (3) e un rischio ridotto di sviluppare il cancro al seno (4). Queste due scoperte non sono state però confermate.

### *Quali sono le cause di decesso?*

Complessivamente, la mortalità è maggiore in un gruppo di donne con la sindrome di Turner rispetto ad un gruppo di donne d'età corrispondente dello stesso Paese (1–2).

Uno studio danese sulle cause di morte ha scoperto un numero elevato di decessi per malattie cardiovascolari, anomalie congenite e disturbi ormonali. Questi calcoli sono basati su 69 decessi su 781 persone. Gli stessi studi indicano un miglioramento nella prognosi, con la mortalità in calo, dal 1970 al 1999. Uno studio inglese ha rilevato un numero elevato di decessi dovuti a malattie cardiovascolari, anomalie congenite, diabete, epilessia, malattie del fegato, malattie del tratto urinario, alcune malattie intestinali e polmonite. In questo studio, 296 persone sono decedute su un totale di 3.439.

Una semplice, ma rara causa di elevata mortalità è la rottura dell'aorta (dissezione aortica). L'aorta è l'arteria più grande che distribuisce il sangue dal cuore all'apparato circolatorio. Sappiamo che le donne con la sindrome di Turner hanno maggiori rischi di un accrescimento sproporzionato dell'aorta che porta danni alla struttura o alla sua rottura: la dissezione aortica. Questa può potenzialmente essere mortale e si verifica in alcune donne con la sindrome di Turner a un'età sostanzialmente minore rispetto alla popolazione generale. Si stima che ogni 100.000 persone/anni per donne con la sindrome di Turner, ci saranno 36 casi di rottura dell'aorta. Nella popolazione generale, si stima che quest'incidenza è di 6 su 100.000 persone/anni, di cui una su tre saranno donne. Inoltre, l'età media per la dissezione aortica nelle donne con la sindrome di Turner è di circa 36 anni, mentre nella popolazione generale la rottura dell'aorta si verifica nel gruppo d'età di 50–80 anni (5).

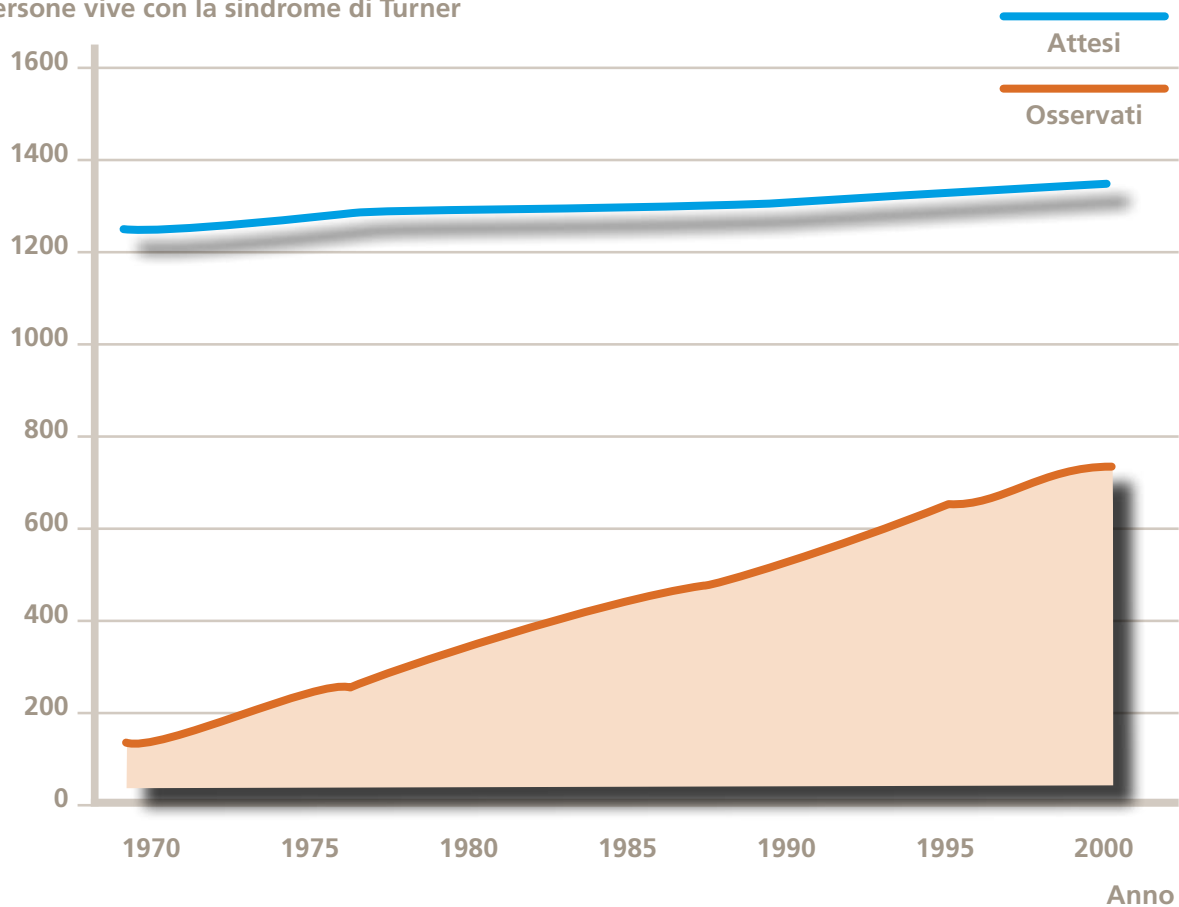
Infine, si può affermare che fra le donne con la sindrome di Turner c'è una maggiore mortalità con il cariotipo 45,X rispetto agli altri cariotipi.

### *Cancro come causa di decesso?*

In generale, non è stato rilevato alcun rischio superiore di morte dovuto al cancro; infatti, uno studio inglese ha mostrato che il rischio per il cancro al seno è notevolmente inferiore rispetto alla popolazione generale (2).

Il numero di persone diagnosticate con la sindrome di Turner, confrontato con il numero atteso. La differenza fra il numero atteso e quello delle diagnosi corrisponde a tutte le persone con la sindrome di Turner che non hanno ancora ricevuto una diagnosi.

**Persone vive con la sindrome di Turner**



## Riferimenti

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10):3897-3902.
2. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12):4735-4742.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(2):147-158.
4. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 2):177-188.
5. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16(5):430-436.

CAPITOLO

10

# Patologie cardiache congenite nella sindrome di Turner

MELISSA L. LOSCALZO

DM,

Dipartimento di pediatria, Divisione di genetica,  
Università della South Florida,  
St. Petersburg, Florida, USA



### *Complicazioni cardiovascolari – un problema considerevole*

**L**e complicazioni più preoccupanti e pericolose nelle ragazze e donne con la sindrome di Turner sono collegate al sistema cardiovascolare. Da quando la tecnologia diagnostica si è perfezionata, il tipo e il grado di severità delle condizioni del cuore associate alla sindrome di Turner sono state trovate molto più consistenti di quanto si fosse creduto in passato; questo ha evidenziato l'importanza dei controlli cardiaci nelle ragazze e donne con la sindrome di Turner per tutto l'arco della loro vita.

### *Cariotipo e collo palmato*

Gli effetti più rilevanti dei disturbi cardiaci congeniti sono spesso riscontrati nel feto in fase di sviluppo con il cariotipo 45,X. Questi feti spesso mostrano segni di insufficienza cardiaca accompagnata da un accumulo di fluido linfatico al collo. Tale accumulo è chiamato igroma cistico oppure, dopo la nascita, collo palmato. C'è quindi una maggior probabilità che i feti con igroma cistico abbiano un difetto cardiaco congenito, in particolare della parte sinistra del cuore: i problemi più comuni del cuore sinistro sono valvola aortica bicuspidale e coartazione dell'aorta. La valvola aortica bicuspidale si manifesta quando la valvola è formata da due soli lembi invece dei tre abituali, e la coartazione è un restringimento dell'arco aortico. Non conosciamo completamente la ragione per cui igroma cistico e anomalie cardiache tendono a comparire insieme. Potrebbe essere perché l'accumulo di fluido linfatico ostruisce il flusso del sangue dal cuore in sviluppo,

oppure per la mancanza del cromosoma X di un comune gene che potrebbe influire sullo sviluppo del cuore.

### *Anomalie congenite del cuore e dei grandi vasi*

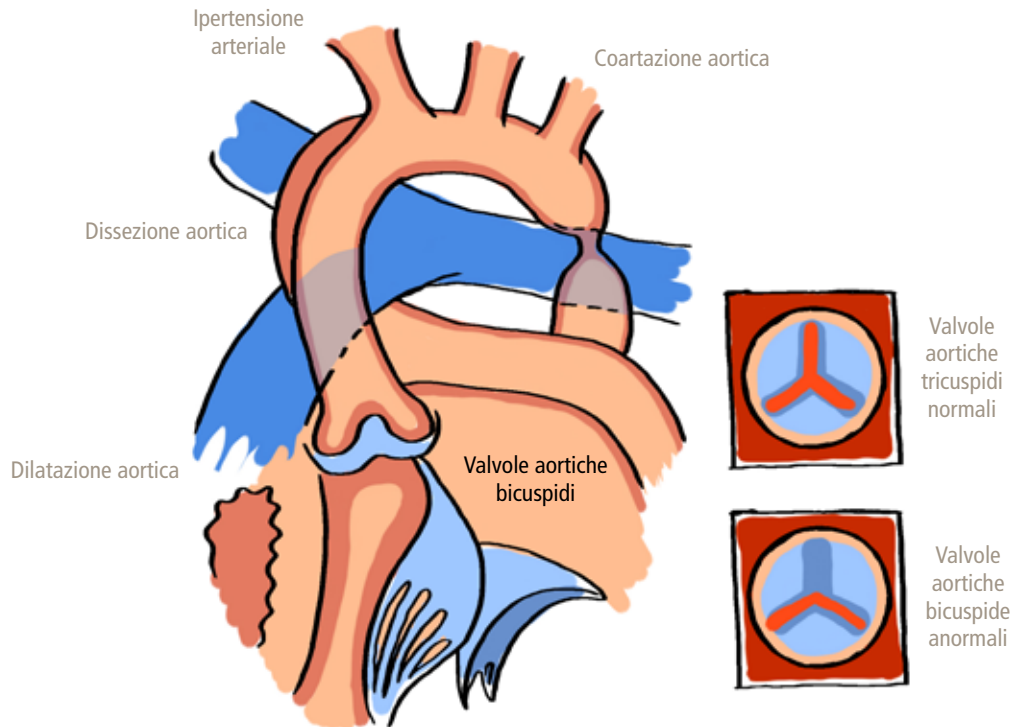
Le anomalie cardiache spesso non causano sintomi e per questo motivo potrebbero non essere diagnosticate fin dopo l'infanzia o addirittura nell'età adulta. La valvola aortica bicuspidale e la coartazione dell'aorta sono le anomalie cardiache più diffuse e sono presenti rispettivamente nel 16% e nell'11% circa degli individui con la sindrome di Turner.

Ragazze e donne con un collo palmato hanno approssimativamente una probabilità quattro volte superiore di avere queste due anomalie. Spesso la valvola aortica bicuspidale e a volte la coartazione, sono asintomatiche dopo la nascita e durante l'infanzia, ma comunque possono essere associate a complicazioni come restringimento della valvola aortica (stenosi), infezione del rivestimento interno del cuore (endocardite batterica) e aneurisma dell'aorta ascendente, rottura e dissezione (sanguinamento all'interno e attraverso la parete aortica).

È quindi molto importante identificare queste e altre anomalie cardiache il prima possibile, e il modo più semplice per farlo è un ecocardiogramma, anche se a volte è necessaria una scansione per immagini a risonanza magnetica (RMN) per scoprire anomalie che sono sfuggite nell'ecocardiogramma.

**Figura 1**

La figura illustra l'aspetto delle valvole aortiche bicuspidi, della coartazione aortica e il punto nell'aorta ascendente in cui spesso avviene la dissezione. Inoltre, la figura illustra il frequente verificarsi dell'ipertensione.



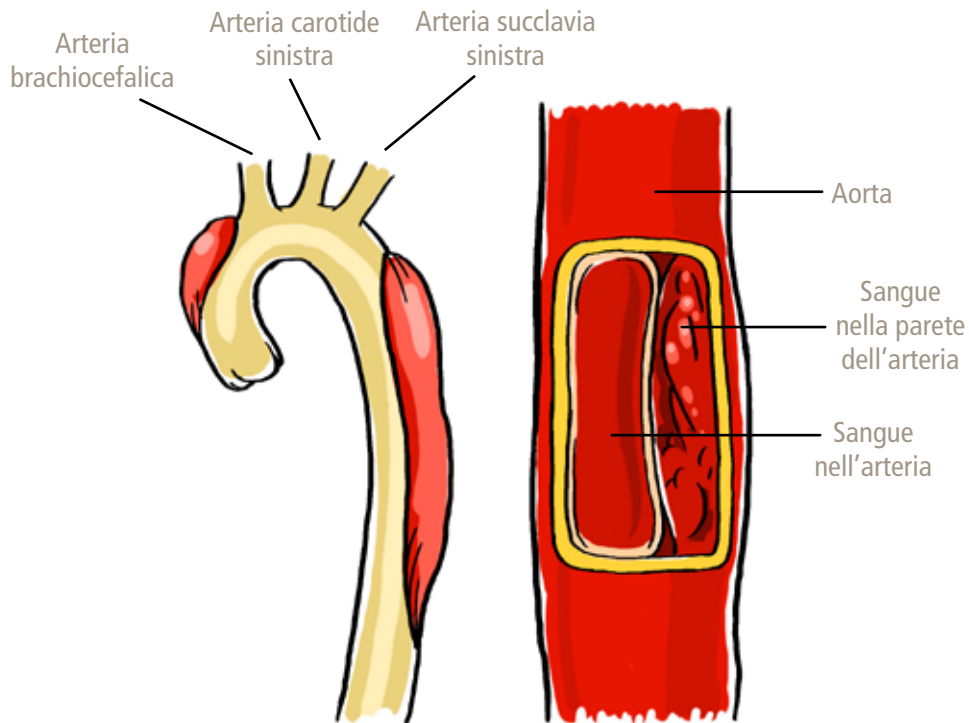
Alcuni studi che hanno usato la RMN su ragazze e donne con la sindrome di Turner hanno infatti mostrato che queste hanno numerose alterazioni nel sistema vascolare, molte delle quali difficili o impossibili da vedere con l'ecocardiogramma. Circa la metà delle donne avranno un angolo insolito dell'arco aortico o un arco aortico più lungo del normale (chia-

mato "arco aortico trasversale allungato") (Figura 3. L'arco aortico trasversale allungato identificato dalla RMN).

Alcune donne avranno, nel sistema venoso difetti quali il ritorno venoso polmonare anormale parziale oppure la vena cava superiore sinistra persistente che si manifestano con più frequenza rispetto alla popolazione di ragazze e donne generale. Non è chiaro se queste

**Figura 2**

Dissezione aortica.



alterazioni conducano a sintomi o complicazioni, ma indicano comunque che il sistema vascolare nella sindrome di Turner è unico sotto molti aspetti. Ulteriori studi potrebbero fornire informazioni aggiuntive sul significato di queste anomalie vascolari.

### *Complicazioni delle anomalie congenite*

La più devastante, benché rara, complicazione cardiaca è la rottura dell'aorta, o dissezione. Questa può sopraggiungere ad ogni ragazza o donna con la sindrome di Turner, ma quelle con disturbi cardiaci congeniti come valvola aortica bicuspidale, coartazione o altri fattori di rischio quale un'alta pressione sanguigna corrono rischi maggiori a causa di

**Figura 3**

Arco aortico trasversale allungato identificato dalla RMN.



tali complicazioni. Inoltre, il 40 / 50% delle ragazze e donne con la sindrome di Turner avrà l'allargamento dell'aorta ascendente che è stato individuato come precursore della dissezione o rottura. Come per gli individui senza la sindrome di Turner, tale allargamento si manifesta più spesso quando sono presenti la valvola aortica bicuspidale, la coartazione o l'ipertensione; tuttavia può manifestarsi anche senza questi fattori di predisposizione. La gravidanza costituisce un'altra condizione di rischio per la dissezione. È possibile che nella sindrome di Turner esista un'anomalia del sistema vascolare che aumenta la suscettibilità a questa complicazione.

### *Controllo e diagnosi*

A causa della varietà di anomalie cardiache che possono accompagnare la sindrome di Turner, si raccomanda che ragazze e donne eseguano controlli cardiaci regolari, iniziando con una prima visita cardiologica al momento della diagnosi. Tale visita includerà un elettrocardiogramma (ECG) e un ecocardiogramma oltre ad una storia completa e ad un esame fisico da parte del cardiologo. Anche i neonati cui è stata fatta una diagnosi prenatale e un ecocardiogramma già prima della nascita, dovrebbero ripeterlo dopo la nascita. È fondamentale che siano visualizzati bene cuore e aorta per intero. Esistono quattro punti importanti dai quali il cardiologo valuta l'aorta: la valvola aortica, la radice aortica ai seni di Valsava, la giunzione sinotubolare (dove l'aorta incontra la radice), e un centimetro circa sopra la giunzione sinotubolare, sito classico della dilatazione dell'aorta. Se non si riuscisse ad ottenerli si dovrebbe effettuare una RMN anche nel caso in cui sia necessaria la sedazione. Infatti, tutti gli individui con la sindrome di Turner dovrebbero sottoporsi a RMN periodicamente prima dell'inizio dell'adolescenza, o non appena sia possibile farla senza anestesia. Sarebbe meglio se la risonanza magnetica venisse effettuata da un cardiologo e un radiologo esperti nella valutazione dell'aorta.

A quante state riscontrate anomalie cardiache congenite, la frequenza e il tipo di controlli saranno decisi dal cardiologo, mentre le ragazze con immagini cardiache normali (eco o RMN), e una normale pressione sanguigna, dovrebbero essere riesaminate durante la



transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti. Una valutazione cardiologica completa è inoltre essenziale prima di considerare un'eventuale gravidanza per il rischio di dissezione aortica. Anche l'aumento della pressione sanguigna rappresenta una valida ragione per un'immediata rivalutazione cardiologica. Altrimenti la risonanza magnetica andrebbe ripetuta a intervalli dai 5 ai 10 anni per monitorare le dimensioni e la struttura dell'aorta.

Sebbene la dissezione aortica e la rottura siano eventi alquanto rari, è importante che le donne con la sindrome di Turner e uno o più fattori di rischio siano controllati attentamente per monitorare lo sviluppo di questa temibile complicazione. I fattori di rischio includono, come detto prima, ipertensione, valvola aortica bicuspid, coartazione, dilatazione aortica e gravidanza (Figura 4). In ogni caso, sia la dissezione che la rottura si possono verificare anche senza che nessuno di questi fattori di rischio sia implicato; infatti, circa il 10–25% di quante hanno subito una dissezione aortica non ha conosciuto alcun fattore di rischio a parte la diagnosi di base della sindrome di Turner. Le dimensioni dell'aorta vanno tenute sotto stretta sorveglianza, e, se scopre l'aorta allargata, il cardiologo somministrerà una terapia medica come quella a base di beta-bloccanti.

### Gravidanza

Una valutazione cardiovascolare è di particolare importanza prima di decidere se rimanere incinta. Come menzionato, la gravidanza in

sé costituisce un fattore di rischio rilevante per la dissezione e la rottura aortica; la possibilità che queste avvengano è maggiore nelle donne che già hanno altri fattori di rischio. In ogni modo, le donne con un'anomalia cardiaca congenita come valvola aortica bicuspid o coartazione, precedenti interventi chirurgici, dilatazione aortica nota o ipertensione non dovrebbero probabilmente rimanere incinte.

### Attività fisica e trattamento medico

Gli stessi fattori di rischio dovrebbero essere presi in considerazione attentamente quando si sceglie un'attività fisica. Un esercizio aerobico moderato e regolare (come andare in bicicletta o esercizi salutari per il cuore), è di solito incoraggiato come parte di uno stile di vita sano; le donne con la sindrome di Turner con dilatazione aortica, dovrebbero però evitare attività come esercizi isometrici (per

Figura 4

## Fattori di rischio per la dissezione aortica

Gravidanza  
Ipertensione  
Valvola aortica bicuspid  
Coartazione  
Dilatazione aortica

esempio sollevamento pesi) e sport accaniti e competitivi. Questo tipo di attività potrebbe stressare troppo una parete aortica già stressata, portando ad un ulteriore allargamento o addirittura alla dissezione o rottura; quindi, la decisione di partecipare a competizioni sportive dovrebbe essere presa solo dopo una scansione aortica completa, preferibilmente una RMN recente e, se ancora in dubbio, si può consultare un cardiologo per avere consigli sul livello di esercizi consentito.

### *Conduzione intracardiaca anormale – un'altra anomalia per tutta la vita*

Le donne con la sindrome di Turner non hanno solo anomalie cardiache strutturali, ma possono anche essere soggette ad una varietà di alterazioni elettrocardiografiche, anomalie del ritmo cardiaco, che includono conduzione accelerata dalle cavità superiori (atri) a quelle inferiori (ventricoli) del cuore oppure intervallo QTc prolungato (correnti elettriche anormali nella muscolatura del cuore). Anche la tachicardia, o ritmo del cuore accelerato, è comune ed è stata riscontrata perfino nei feti. Questo fa pensare che le ragazze e le donne Turner potrebbero avere un'anomalia di base della porzione del sistema nervoso che controlla funzioni come la frequenza del battito cardiaco, la temperatura, il dolore e la risposta alla paura, chiamato sistema nervoso autonomo. Non sappiamo se queste alterazioni ritmiche sono significative, ma è importante che le persone con la sindrome di Turner si sottopongano periodicamente a ECG. Se il QTc nell'ECG è elevato, è meglio

evitare certe medicine che prolungheranno ulteriormente questo intervallo, poiché possono causare anomalie del ritmo cardiaco di alcuni individui, con o senza sindrome di Turner, che hanno QTc prolungato. Il dottore potrà consigliare su quali medicine evitare e su quanto spesso ripetere l'ECG.

### *Prospettive*

Rimane ancora molto da imparare sui problemi cardiaci congeniti che colpiscono le ragazze e le donne con la sindrome di Turner. Negli anni a venire si spera di avere una comprensione maggiore dei disturbi cardiaci congeniti e acquisiti e del loro significato clinico, e quindi di migliorare il loro monitoraggio e trattamento. Nel frattempo una maggior consapevolezza e un controllo coscienzioso sono importanti per evitare complicazioni potenzialmente molto gravi.

## Riferimenti

1. Bondy, C. A., M. L. Loscalzo, et al. (2006). "Spectrum of cardiovascular abnormalities in Turner syndrome." International Congress Series Wellness for Girls and Women with Turner Syndrome. Proceedings of the Consensus Conference - April 6-9, 2006, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health, Bethesda, Washington DC, U.S.A. 1298: 111-116.
2. Bondy, C. A. and The Turner Syndrome Consensus Study Group (2007). "Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group." *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 10-25.

CAPITOLO

11

# Malattie dell'aorta nella sindrome di Turner

CAROLYN A. BONDY

DM

Capo della Divisione di endocrinologia dello  
sviluppo, Istituto nazionale della salute del  
bambino e dello sviluppo umano (NICHD),  
Istituti nazionali della salute (NIH),  
Bethesda, Maryland, USA



## Introduzione

L'aorta è il maggior vaso sanguigno che trasporta sangue fresco, ricco di ossigeno, dal cuore al corpo. Il sangue emerge dalla cavità principale del cuore che funge da pompa e passa nell'aorta attraverso la valvola aortica. L'aorta origina nel torace superiore e si dirige verso la testa, irradiando ramificazioni che portano sangue alla testa e alle braccia (Figura 1). Si curva quindi verso il basso, estendendosi lungo la spina dorsale fino all'addome, dove origina ramificazioni che forniscono sangue agli organi interni. Infine l'aorta si divide nelle due arterie principali che irrorano le gambe. La valvola aortica e l'aorta si sviluppano nei primissimi mesi di vita fetale, ed eventuali alterazioni negli effetti dei geni durante questa fase possono causare anomalie anatomiche cardiovascolari alla nascita, conosciute come disturbi cardiaci "congeniti".

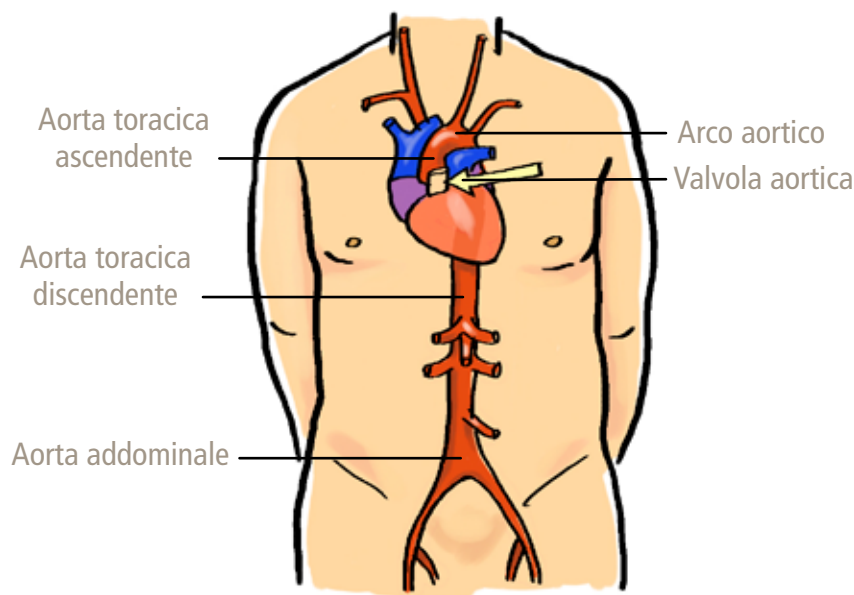
Questo capitolo prende in esame i difetti della valvola aortica e dell'aorta riscontrati in ragazze e donne con la sindrome di Turner, in base all'esperienza acquisita nella valutazione di oltre 400 pazienti durante gli ultimi cinque anni all'Istituto nazionale di salute (NIH) di Bethesda (USA). Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione cardiaca globale che si è avvalsa della consulenza e della verifica di esperti, dell'ecocar-

diografia e della risonanza magnetica, e di altri studi cardiaci come indicato. Si possono trovare informazioni più dettagliate in recenti articoli scientifici disponibili sul sito NIH: <http://turners.nichd.nih.gov/>.

## Difetti della valvola aortica

I difetti nello sviluppo della valvola aortica costituiscono la forma più comune di disturbo cardiaco congenito nella popolazione generale, colpendone l'1–2%; è tuttavia molto più diffuso nella sindrome di Turner in cui ha un'incidenza del 30% circa. La valvola aortica normalmente è formata da tre lamine, o cuspidi, radicate in un anello di tessuto connettivo duro che unisce il tratto uscente dal cuore all'aorta ascendente. Quando il muscolo cardiaco si contrae, il sangue è spinto fuori attraverso la valvola aperta. Nel momento in cui le

Figura 1



tre lamine si aprono separatamente, si forma un ampio orifizio triangolare per il deflusso del sangue. A volte però, durante lo sviluppo fetale, due delle tre lamine rimangono fuse insieme, o parzialmente o alla base della valvola o a metà rispetto alla cima o totalmente (Figura 2). Questo fa sì che le due lamine rimangano unite e funzionino come una singola lamina, dando luogo ad un'apertura più simile ad una fenditura che a un triangolo. Nel caso di fusione parziale, l'anomalia può essere definita valvola aortica bicuspidè "funzionale", mentre la fusione completa delle due cuspidi è conosciuta semplicemente come valvola aortica bicuspidè. Questo difetto è di solito senza sintomi nei bambini e nei giovani adulti e viene facilmente mancato nell'ecocardiografia transtoracica di routine. Per essere sicuri di aver ricevuto un'adeguata valutazione riguardo le anomalie della valvola aortica, il cardiologo deve essere riuscito a visualizzare chiaramente tutte le tre lamine della valvola aortica controllando che funzionino indipendentemente. In caso la valvola aortica non fosse ben visibile sull'eco, occorrerà una risonanza magnetica (vedi maggiori informazioni sulla risonanza magnetica cardiaca sotto).

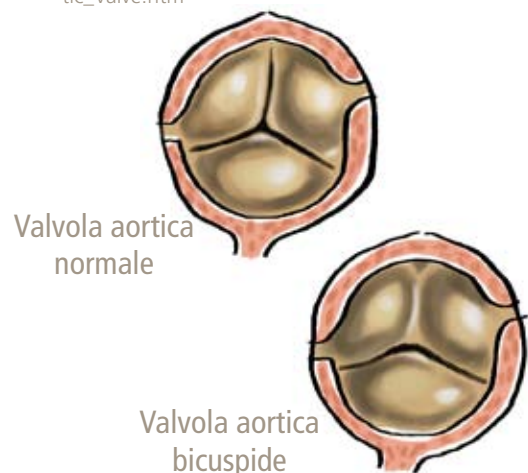
È importante conoscere la struttura della valvola aortica negli individui Turner perché c'è un rischio di deterioramento della funzionalità della valvola aortica bicuspidè col passare del tempo. Se non identificata presto e propriamente trattata, può causare danni irreparabili al cuore, e sembra che ciò accada sia con la valvola aortica bicuspidè sia con la valvola aortica bicuspidè parziale o funzionale. Il flusso di sangue attraverso la valvola aortica

bicuspidè è irregolare e spesso turbolento e può causare un suono o mormorio udibile con lo stetoscopio. Col tempo la turbolenza potrebbe danneggiare la valvola tanto da provocare una perdita, permettendo così al sangue di riversarsi indietro nel cuore (rigurgito o insufficienza aortica); se una notevole quantità di sangue ritorna nel cuore invece di proseguire nella circolazione del corpo, avrà luogo un'insufficienza cardiaca. L'età, un'infezione o un'infiammazione possono far diventare la valvola viscosa o rigida, così

## Figura 2

Valvole aortiche normale e bicuspidè. È di vitale importanza conoscere anche lo status della valvola aortica in ragazze e donne con la sindrome di Turner perché la presenza di una valvola aortica bicuspidè è strettamente associata ad un'aorta anormale e al rischio di complicazioni come l'aneurisma o la dissezione dell'aorta. Vedi la sezione sottostante "Aneurisma o dilatazione dell'aorta".

Da [http://www.med.yale.edu/intmed/cardio/echo\\_atlas/entities/aortic\\_stenosis\\_bicuspid.html](http://www.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/entities/aortic_stenosis_bicuspid.html). Per un'ulteriore discussione dei problemi legati alla valvola aortica bicuspidè BAV con eccellenti illustrazioni, vedi: [http://www.teamt.us/Bicuspid\\_Aortic\\_Valve.htm](http://www.teamt.us/Bicuspid_Aortic_Valve.htm)



da impedirle di aprirsi adeguatamente per far passare sangue sufficiente a rifornire il corpo. Questa situazione si chiama stenosi aortica e può causare respiro affannato in seguito ad uno sforzo leggero, dolore al petto, palpitazioni o sincope. Sapere della presenza di una struttura anormale della valvola aortica permette al paziente di essere seguito da un cardiologo esperto di disturbi alla valvola con valutazioni regolari del funzionamento della valvola e un intervento tempestivo per correggere i problemi, prima che sia prodotto un danno permanente. La tecnologia medica per correggere i difetti della valvola sta avanzando rapidamente e probabilmente col tempo verranno trattati sempre più casi senza dover intervenire chirurgicamente a cuore aperto (Figura 2).

### *Coartazione aortica*

Questo difetto implica una costrizione, o restringimento dell'aorta, che ostacola il flusso del sangue (Figura 3a). Una costrizione molto grave di solito diventa evidente precocemente a causa dell'alta pressione sanguigna nella parte superiore del corpo e della bassa pressione con scarsa circolazione nella parte inferiore. Se non corretta, una coartazione aortica grave causa l'allargamento, ed eventualmente l'insufficienza del cuore. Il trattamento consiste di norma in una resezione chirurgica della porzione ristretta e nel ricongiungimento delle due terminazioni dei segmenti aortici normali. A volte viene usato un innesto (un tubo fatto di Dacron o di materiale simile) per riconnettere le due parti dell'aorta o per bypassare la coartazione.

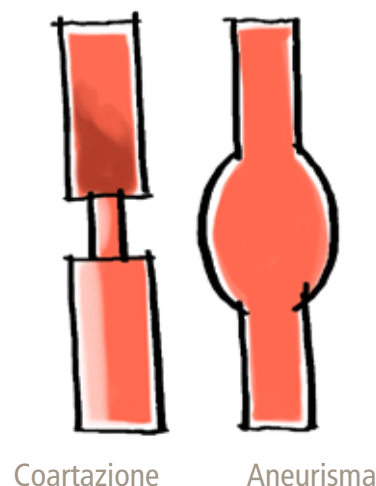
Se una coartazione aortica è molto grave, potrebbe essere necessario ripararla durante l'infanzia e quindi riesaminarla una o più volte quando la bambina cresce. In casi isolati non associati alla sindrome di Turner, è stata usata la dilatazione endovascolare della regione aortica ristretta tramite angioplastica con palloncino, ma tale approccio non si è affermato per le ragazze con la sindrome di Turner. Una coartazione riparata chirurgicamente, negli anni successivi all'intervento, dovrebbe essere monitorata con sistemi come l'angiografia con risonanza magnetica poiché potrebbe occasionalmente formarsi un aneurisma nell'area dell'anastomosi. Inoltre la coartazione è spesso associata ad altre anomalie come la valvola aortica bicuspid, che richiedono un monitoraggio continuo da parte del cardiologo.

### *Aneurisma o dilatazione dell'aorta*

Un aneurisma è la dilatazione di un'arteria simile a un palloncino o a un rigonfiamento (Figura 3b) e può essere presente fin dalla nascita o svilupparsi durante la vita postnatale. Alcuni aneurismi sembrano essere dovuti a una debolezza intrinseca dell'arteria o nella struttura della parete aortica come,

**Figura 3**

Coartazione e aneurisma aortico.



per esempio, nella sindrome di Marfan (una sindrome spesso complicata da dilatazione aortica e problemi relativi a muscoli, scheletro e occhi). Questa malattia è causata dalla mutazione o delezione di uno dei diversi geni importanti per l'integrità della parete arteriosa. L'aorta appare normale alla nascita ma durante la crescita del bambino Marfan, l'aorta ascendente progressivamente si allunga o si dilata e la parete diventa sempre più sottile e debole. Alcune medicazioni specifiche come i beta-adrenergici bloccanti (come il metoprololo) e più recentemente i bloccanti per il sistema angiotensina (come il losartan) sono moderatamente efficaci nel rallentare o in certi casi arrestare la dilatazione. Tuttavia molti individui con la sindrome di Marfan si sottopongono a intervento chirurgico per correggere l'aneurisma aortico e prevenire la dissezione (lacerazione nella parete aortica) o la rottura.

L'aneurisma aortico, in diversi pazienti, si verifica anche in associazione con la presenza di una valvola aortica bicuspidale, e ciò sembra essere particolarmente vero nella sindrome di Turner, per questo è molto importante conoscere le condizioni della valvola aortica; se anormale, allora si deve valutare molto attentamente il diametro dell'aorta ascendente. L'ecocardiografia transtoracica di routine ha spesso difficoltà a produrre un'immagine dell'aorta toracica, e non basta calcolare solo il diametro della "radice aortica" che è la porzione più bassa dell'aorta. La regione che si dilata nei pazienti con valvola aortica bicuspidale è l' "aorta ascendente" (Figura 1) che si trova qualche centimetro più in alto

nel petto e si può facilmente valutare tramite risonanza magnetica cardiaca. I cardiologi pediatrici sono esperti nell'interpretare la grandezza dell'aorta in base alla misura del corpo del paziente, ma la maggior parte dei cardiologi degli adulti non considera questo punto che invece è molto rilevante nel caso di adulti eccezionalmente piccoli, come le donne con la sindrome di Turner alte meno di 1,50 m. L'aorta è proporzionale alla misura del corpo e individui di bassa statura hanno normalmente aorte piccole. La "gamma normale" di diametri aortici deriva dallo studio di uomini e donne nella media, con un'altezza media combinata di 170 cm circa. Quello che viene considerato un normale diametro aortico per quel gruppo può in realtà rappresentare un aneurisma per qualcuno alto 140 cm. Per tener conto delle differenze fra le dimensioni corporee nei pazienti adulti, si è definito l'indice della misura aortica, che considera il diametro aortico in cm (al livello dell'arteria polmonare determinato da RMN cardiaca) e lo divide per l'area del corpo della persona. Nessuna donna di controllo aveva un indice di misura aortica maggiore di 2,4 cm/m<sup>2</sup>; circa il 10% del gruppo di adulte Turner lo aveva, e parecchie di queste donne hanno avuto complicazioni serie legate alla dissezione. Perciò consideriamo un indice di misura aortica >2,4 cm/m<sup>2</sup> per identificare pazienti ad alto rischio di complicazioni e che necessitano di continuo monitoraggio, di trattamento medico e di un possibile intervento chirurgico qualora il diametro aumenti ulteriormente. Gli individui con un indice di misura aortica >2 cm/m<sup>2</sup> hanno

bisogno anche di continuo monitoraggio ed eventuale trattamento medico con i bloccanti per il sistema angiotensina (1).

### *Trattamento per la dilatazione aortica nella sindrome di Turner*

Il miglior trattamento per la dilatazione aortica o l'aneurisma nella sindrome di Turner è al momento sconosciuto. Alcuni studi attualmente in corso stanno prendendo in esame farmaci come il metopropolo o il losartan per valutare la possibilità di essere d'aiuto anche in questa condizione, ma i risultati non sono ancora noti. I pazienti con la sindrome di Marfan reagiscono generalmente abbastanza bene con la chirurgia profilattica che sostituisce il loro aneurisma aortico con un innesto sintetico per prevenire la dissezione o la rottura. Questa tecnica non è ancora stata sperimentata nella sindrome di Turner perché non è chiaro quale grado di dilatazione dovrebbe richiedere l'intervento. Al momento questo è il miglior consiglio che possiamo offrire alle pazienti con la sindrome di Turner ed evidenti anomalie aortiche.

Per ragazze e donne con:

- Valvola aortica bicuspidale ma diametro aortico normale: controllare il funzionamento della valvola aortica bicuspidale e il diametro aortico ogni 1–2 anni, a discrezione del proprio cardiologo. Gli adulti dovrebbero essere seguiti presso un "Centro per cardiopatie congenite nell'adulto" in cui il personale deve essere esperto in difetti congeniti del cuore e dove siano disponibili un'educazione e un supporto rivolti al paziente.
- Valvola aortica normale ma aorta ascendente dilatata, ovvero indice di misura aortica  $>2 \text{ cm/m}^2$ . Necessità di un controllo aggressivo della pressione sanguigna con obiettivo 110/70 mm Hg. Si consiglia fortemente i bloccanti il recettore dell'angiotensina come prima linea di trattamento con l'aggiunta di bloccanti i canali del calcio se necessario. Si raccomandano controlli dal cardiologo ogni 6–12 mesi per valutare la stabilità delle dimensioni aortiche. Se stabile per alcuni anni, allora definire la frequenza secondo il consiglio del proprio cardiologo.
- Valvola aortica bicuspidale e aorta ascendente dilatata: questa sembra essere la situazione a più alto rischio per potenziali complicazioni all'aorta. Le raccomandazioni sono:
  - a) Istruzione del paziente e della famiglia sui segni e sintomi di dissezione aortica (dolore al petto o alla schiena, la sensazione di stare per avere un "infarto", sudore freddo) e necessità di cercare soccorso immediato in un centro medico importante (le dissezioni aortiche possono essere riparate chirurgicamente se diagnosticate entro circa 24 ore dopo l'insorgenza).
  - b) Indossare un medaglione/braccialetto "aneurisma aortico" di allerta medico – questo permetterà al personale del pronto soccorso di ordinare immediatamente il test corretto (RMN o CT dell'aorta) per ottenere la giusta diagnosi.



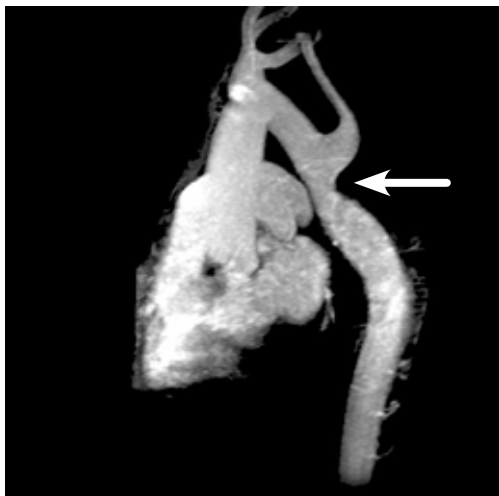
c) controllo cardiologico periodico ogni 6–12 mesi o più frequentemente, secondo la necessità, con uno specialista in disturbi cardiaci congeniti.

d) Trattamento medico a base di bloccanti per il sistema angiotensina per una potenziale protezione dell'aorta e per mantenere la pressione sanguigna a circa 110/70 mm Hg.

Se la funzionalità della valvola aortica bicuspidale si deteriora al punto da richiedere un intervento chirurgico, è bene prendere in considerazione la riparazione dell'aneurisma aortico.

#### Figura 4

Una coartazione moderata (freccia bianca) è stata identificata dalla generazione d'immagini a risonanza magnetica cardiaca usando gadolinio come agente di contrasto (risonanza magnetica angiografica o MRA). Questa donna ha avuto una grave ipertensione per molti anni, ma la coartazione non era stata individuata con l'ecocardiogramma, e la pressione sanguigna nelle gambe mai controllata fino alla visita al NIH.



#### Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca ha molti vantaggi rispetto l'ecocardiografia. Primo, visualizza chiaramente l'intera aorta toracica e tutti i grandi vasi. Spesso, vedendo l'intero arco aortico, è perfettamente visibile che la porzione ascendente è dilatata rispetto al resto della struttura, e questa visione d'insieme non è mai possibile con l'ecocardiografia. Secondo, permette d'individuare anomalie insospettite dell'arco aortico e dell'aorta discendente (come nella coartazione nella Figura 4). Terzo, circa il 15% delle donne con la sindrome di Turner ha vasi polmonari anormali che potrebbero richiedere intervento chirurgico e che raramente vengono identificati dall'ecocardiografia. Infine, la valvola aortica può essere visualizzata con chiarezza nella maggior parte dei casi, permettendo di controllare la sua apertura per eventuali segni di flusso sanguigno anormale. Gli svantaggi sono che il costo e la lentezza di acquisizione immagini. È comunque assolutamente necessario fare una buona risonanza magnetica cardiaca per sapere con che cosa si ha a che fare, e i successivi controlli, per esempio della funzionalità della valvola aortica bicuspidale o del diametro aortico, possono essere eseguiti con un'ecocardiografia. La tomografia computerizzata cardiaca fornisce una risoluzione anatomica e dettagli simili a quelli che si ottengono con la MRI, ma fa anche uso di una sostanziale quantità di radiazioni, motivo per cui è mantenuta per le emergenze o per pazienti che non possono fare la risonanza magnetica.

### *Prevalenza di disturbi cardiaci congeniti nella sindrome di Turner*

Nello studio sulla popolazione condotto all'Istituto nazionale per la salute (NIH) negli U.S.A., il 30% di circa 400 partecipanti ha una valvola aortica anormale, e di quelle con valvola aortica bicuspidale solo la metà circa ha l'aorta ascendente dilatata. Di quelle con una valvola aortica normale, circa il 10% ha l'aorta dilatata. Di tutto il gruppo, circa il 50% ha qualche anomalia cardiovascolare, il che ci induce a pensare che il sistema cardiovascolare sia "colpito" dalla deficienza genetica della sindrome di Turner. Per il rimanente 50%, anche dopo gli esami e le acquisizioni d'immagini più approfonditi, non si è in grado di riscontrare alcuna evidenza di anomalie cardiovascolari. Si sta seguendo tutto il gruppo longitudinalmente, in modo che nell'arco di 5–10 anni si potrà vedere se le donne non affette da anomalie continuano il loro corso apparentemente normale. Alcune cartelle cliniche di dissezione aortica in donne con la sindrome di Turner hanno riferito che alla paziente non era stato diagnosticato alcun disturbo cardiaco congenito, e perciò diversi osservatori concludono che la dissezione aortica si può verificare in individui senza disturbi cardiaci congeniti; ma questa non è una deduzione corretta, poiché la valutazione di routine per i disturbi cardiaci congeniti in molti dei casi storici pubblicati coinvolgevano solo un esame fisico, e in casi più recenti solo un'ecocardiografia transtoracica effettuata in uno studio medico (non in un centro specializzato in cardiopatie congenite). Nella nostra esperienza questo è davvero disinformativo e sicuramente non esclude la presenza di rilevanti disturbi cardiaci congeniti. Sembra

probabile che il rischio di gravi complicazioni aortiche interessi le donne con un'anatomia aortica anormale; infatti, tutti i sette casi ben documentati di cui si ha ampia conoscenza hanno evidenti difetti aortici preesistenti.

### *Limitazioni all'attività fisica*

Alle ragazze e donne Turner con cardiopatie congenite, si consigliano restrizioni nell'attività simili a quelle per la sindrome di Marfan. Gli esercizi per la salute del cuore includono attività aerobiche che fanno pompare il cuore più velocemente e lavorare molti muscoli del corpo in modo bilanciato, ma allo stesso tempo non dovrebbero stressare troppo le strutture scheletriche per evitare ogni possibilità d'infortuni e anche lo sviluppo accelerato di disturbi degenerativi alle giunture e di artrite che metterebbero fine prematuramente agli esercizi per la salute. A tal fine i genitori dovrebbero incoraggiare attività di gioco che prevedano un'attività fisica, hobby che promuovano un esercizio strutturato e controllato, e gli sport di squadra, da praticare per gioco e non in modo troppo competitivo. Tutti i tipi di danza comprendono esercizio fisico e possono anche promuovere abilità sociali e autostima. Inoltre attività come il nuoto, passeggiare a passo svelto, escursionismo, bicicletta, golf e tennis sono generalmente abbastanza salutari e benefiche.

Al contrario sono da evitare attività faticose che producono un'intensa pressione intratoracica come sollevamento pesi, ginnastica, sci e alcune arti marziali, e dovrebbero essere

scoraggiati gli sport che prevedono impatti violenti, collisioni e che siano intensamente competitivi.

### *Gravidanza*

La gravidanza impone al sistema cardiovascolare una tensione elevata che potrebbe essere molto pericolosa per le donne con la sindrome di Turner. L'incidenza della dilatazione aortica senza dubbio aumenta durante la gravidanza e negli anni recenti è stato riportato un alto tasso di dissezioni aortiche catastrofiche. Nella mia opinione, le donne con difetti cardiovascolari diagnosticati non dovrebbero cercare di rimanere incinte perché il rischio di una complicazione fatale o invalidante che negherebbe al nascituro le cure materne è troppo alto. Per le donne cui non sono state riscontrate cardiopatie congenite in seguito a meticolose valutazioni comprendenti una risonanza magnetica cardiaca, sembra che ancora ci siano rischi più alti del normale di ipertensione, diabete e eclampsia, il che suggerisce che si dovrebbe decidere della gravidanza solo dopo la più attenta considerazione e discussione con i membri della famiglia.

## Riferimenti

1. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2008;23(6):519-526

## Riconoscimenti

Questo lavoro è stato sovvenzionato dal programma di ricerca interno del NICHD, NIH.

CAPITOLO

12

# Pressione sanguigna alta

KRISTIAN H. MORTENSEN

DM

Dipartimento medico M,  
Ospedale universitario di Århus,  
Århus, Danimarca



## *Pressione sanguigna alta nella sindrome di Turner*

**L**a pressione sanguigna alta è riscontrata più frequentemente nella sindrome di Turner che in altre ragazze e donne normali. Circa 1 su 3 ragazze e 1 su 2 donne Turner hanno un'alta pressione sanguigna che richiede trattamento (*ipertensione*).

## *Limiti per la pressione sanguigna alta*

La pressione sanguigna alta è definita come un aumento del valore della pressione sanguigna più alta (*pressione sanguigna sistolica*), e più bassa (*pressione sanguigna diastolica*), o di entrambe (Figura 1). Un'alta pressione del sangue può essere presente durante tutto il giorno oppure essere limitata alle ore diurne o di notte. Per eliminare il rischio di un trattamento scorretto, la classificazione dell'alta pressione richiederà spesso misurazioni ripetute per verificare che l'aumento osservato sia reale e persistente.

Il limite per l'alta pressione sanguigna è 140/90 mm Hg, ed è derivato da studi sulla popolazione generale; se la pressione è più alta, si raccomanda un trattamento medico per prevenire qualsiasi conseguenza dannosa. Se c'è un disturbo cardiovascolare (compresa la dilatazione dell'aorta), diabete, o malattie del rene, allora si raccomanda di intraprendere misure per ridurre la pressione sanguigna al di sotto di 140/90 mm Hg. Anche la presenza di fattori di rischio cardiovascolare come il fumo,

livelli alti di colesterolo o una storia clinica di disturbi cardiovascolari possono giustificare il trattamento a livelli sotto 140/90 mm Hg.

## *La causa della pressione sanguigna alta*

La causa dell'alta pressione del sangue nella sindrome di Turner è sconosciuta; tuttavia si ritiene che quest'alta pressione sia provocata dagli stessi fattori che la causano nel resto della popolazione, in cui non si conosce alcun fattore specifico scatenante (*ipertensione essenziale o primaria*). Se prendiamo in esame una persona qualunque, che abbia o meno la sindrome di Turner, vedremo che questo tipo d'ipertensione è presente in nove persone su dieci con pressione sanguigna alta.

Il tipo più raro, in cui l'alta pressione del sangue è dovuta ad altri disturbi (*ipertensione secondaria*), non è comune nella sindrome di Turner; in questo caso l'origine specifica potrebbe risiedere in malattie del rene, disturbi ormonali o tumori. Tuttavia c'è un disturbo, osservato con più frequenza nella sindrome di Turner, che potrebbe costituire un fattore scatenante ed è la costrizione dell'aorta (*coarctazione*), che causa un aumento del rischio di pressione sanguigna alta, anche se il meccanismo che lo provoca è al momento ignoto.

Non conosciamo esattamente il fattore scatenante della pressione sanguigna alta nella sindrome di Turner, ma nonostante ciò, sappiamo che essa è peculiarmente diversa da disturbi simili riscontrati nelle altre ragazze e donne, perché non solo si manifesta più

frequentemente, ma anche in un gruppo d'età notevolmente più giovane rispetto alla popolazione generale. Inoltre, nella sindrome di Turner la pressione alta compare più spesso che nella pressione più bassa (*ipertensione diastolica*), ed è ridotta l'abilità di variare la pressione del sangue fra la notte e il giorno. Ciò potrebbe essere dovuto all'alterata funzionalità del sistema nervoso autonomo che regola i processi inconsci nel corpo come il ritmo cardiaco e la digestione: il disturbo nella funzionalità del sistema nervoso è anche la causa presunta della frequenza media del polso più alta nella sindrome di Turner. La frequenza media del polso più alta e la limitata abilità a ridurre spontaneamente la pressione sanguigna notturna indicano un alto rischio di disturbi cardiovascolari.

### *Tipi di pressione sanguigna alta*

Esistono due forme distinte di pressione del sangue alta:

- *Iipertensione benigna*. È la forma più comune, anche nella sindrome di Turner; si presenta con una moderata elevazione della pressione sanguigna e di solito si sviluppa lentamente. Questo disturbo è associato a un rischio di complicazioni che può prolungarsi per mesi o anni. La pressione del sangue dovrebbe essere ridotta ad un livello normale entro poche settimane per evitare effetti pericolosi, poiché questo tipo d'ipertensione è per lo più non evidente ma, col tempo, si possono presentare sintomi non specifici come stanchezza o capogiri. In casi di ipertensione a lungo termine non trat-

Figura 1

## Pressione sanguigna

Quando la metà sinistra del cuore si contrae, il sangue ossigenato è spinto fuori nel sistema circolatorio. Questo genera una pressione che forza il sangue nelle arterie verso i tessuti del corpo. Questa pressione varia durante il ciclo cardiaco: è più alta subito dopo che il cuore ha pompato il sangue fuori nel sistema circolatorio (si sente sull'arteria come un battito del polso) e più bassa quando il cuore si riempie di sangue, che fluisce nella cavità sinistra del cuore dalla circolazione polmonare.

Ogni persona ha una pressione sanguigna che è determinata attraverso la pressione più alta (*pressione sistolica*) e quella più bassa (*pressione diastolica*). La pressione più alta è il picco dello sviluppo della pressione, quando il sangue è spinto fuori verso il corpo, mentre la pressione più bassa è quando il cuore si riempie di sangue. La pressione sanguigna viene scritta con la pressione più alta sopra la pressione più bassa ed è espressa in mm Hg, per esempio 120/80 mm Hg.

I fattori più importanti che contribuiscono alla pressione sanguigna sono la forza con cui il muscolo del cuore si contrae e la resistenza posta dai vasi sanguigni nel trasportare il sangue dal cuore nel corpo verso gli organi.

## Misurazione della pressione sanguigna

La pressione del sangue è misurata sulla parte superiore del braccio usando un misuratore di pressione a bracciale, che consente la misurazione sia della pressione alta (*pressione sanguigna sistolica*) sia della pressione bassa (*pressione sanguigna diastolica*). A volte la pressione è differente fra le due braccia, ma questo è abbastanza normale; tuttavia se la differenza è grande, si dovrebbe considerare l'eventualità del restringimento dell'aorta (*coartazione*). A causa delle piccole differenze naturali, la misurazione iniziale della pressione sanguigna è effettuata su entrambe le braccia, ma in seguito viene usato sempre il braccio che ha dato la misurazione più alta.

Alcune circostanze possono influire sulla pressione del sangue (stress, caffeina, posizione del corpo, strumento usato per la misurazione, etc.), ed è quindi importante che la misurazione sia eseguita nella situazione più adatta e, in caso di dubbio, più volte. Può essere difficile misurare la pressione in modo corretto, per questo raccomandiamo di affidarsi a personale sanitario qualificato, che prenda le misurazioni a intervalli regolari.

Le misurazioni della pressione sanguigna possono essere eseguite con diversi metodi:

- Misurazione della pressione presso lo studio, dove il dottore o l'infermiera/e fa ripetute misurazioni in posizione seduta con schiena dritta dopo un breve periodo di riposo. Tali misurazioni possono indicare il livello della pressione ma non riescono sempre a confermare in modo definitivo una sospetta alta pressione del sangue. La diagnosi di alta pressione quindi richiederà spesso di ripetere le misurazioni della pressione sanguigna elevata in diverse consultazioni. In alcuni casi, comunque, la pressione sanguigna sarà elevata a un punto tale da rendere inutili ulteriori misurazioni.
- Misurazione della pressione a casa, dove la paziente si misura la pressione da sola durante il giorno. Questo metodo è ampiamente usato per rilevare l'alta pressione sanguigna, ma purtroppo non è stato adoperato in nessuno degli studi che hanno indagato sugli effetti del trattamento per l'ipertensione. Ciò rende più difficile monitorare l'efficacia di una terapia. Questo metodo inoltre ha l'inconveniente che di non aver stabilito i livelli esatti per definire l'elevazione della pressione sanguigna, e informa solo sui livelli di pressione sanguigna durante il giorno.
- Misurazione della pressione sanguigna permanente, dove la pressione è rilevata automaticamente e registrata su un piccolo computer trasportabile, sistemato in una cinta o in una piccola borsa intorno al collo (Holter n.d.r). Questo metodo misura sia la pressione diurna che quella notturna, ed è generalmente considerato ottimale in termini di diagnostica e di monitoraggio dell'efficacia di un trattamento per l'ipertensione. Inoltre la maggior parte degli studi sulle terapie volte ad abbassare l'alta pressione del sangue utilizzano attualmente questo metodo, che rende semplice collegare la pratica clinica giornaliera ai risultati della ricerca. È quindi ampiamente utilizzato come metodo principale per la misurazione della pressione sanguigna.

tata, possono verificarsi specifici sintomi a causa degli effetti dannosi sul cuore e sulla circolazione.

- *Ipertensione maligna.* Questa è una forma più rara; è più progressiva e si manifesta come pressione sanguigna molto alta, che dovrebbe essere abbassata tempestivamente con il paziente ospedalizzato, può comportare danni permanenti. Tale ipertensione molto grave può avere sintomi come mal di testa, sonnolenza, confusione, formicolii alle mani o ai piedi, sanguinamenti dal naso o grave mancanza di respiro.

### *Rischi con la pressione del sangue alta*

La pressione del sangue dovrebbe essere controllata regolarmente, perché anche laddove sia normale, può alzarsi col passare del tempo. Se viene diagnosticata un'alta pressione sanguigna, è necessario concentrarsi efficacemente sulla sua riduzione a livelli normali, poiché un'ipertensione non curata sovraccarica il sistema circolatorio e il cuore. Nella sindrome di Turner è particolarmente importante prevenire lo sviluppo di disturbi cardiovascolari perché spesso avvengono in età più giovane del normale.

L'alta pressione sanguigna nella sindrome di Turner ha un ruolo fondamentale nell'aumentare il pericolo di:

- Dilatazione dell'aorta con rischio di rottura
- Coaguli di sangue o emorragia nel cervello

- Coaguli di sangue nel cuore
- Stress sull'azione di pompa del cuore

Allo stesso tempo, l'alta pressione sanguigna accresce il rischio di:

- Malattie del rene
- Aterosclerosi del sistema circolatorio (indurimento delle arterie)
- Malattie dell'occhio.

Lo sviluppo di tali complicazioni impiega spesso degli anni, ed è importante iniziare le misure preventive prima che col tempo si verifichino conseguenze dannose dovute all'azione nociva dell'alta pressione sul cuore e la circolazione (Figura 2). I danni agli occhi, ai reni, ai vasi sanguigni e al cuore sono spesso irreversibili: anche se le terapie tardive possono limitare una loro ulteriore progressione, i danni compiuti a lungo termine spesso non scompaiono e costituiscono un rischio futuro di malattie sintomatiche. Nonostante quest'ipertensione non produca sempre sintomi, gli effetti nocivi possono essere critici per la qualità e l'aspettativa di vita, ed è quindi importante tenerla sotto controllo con misurazioni regolari che permettano di iniziare un trattamento prima dell'insorgere di complicazioni.

### *Azioni per combattere la pressione alta del sangue*

Certi fattori aumentano il rischio d'ipertensione, fra questi una tendenza familiare all'alta pressione del sangue, peso eccessivo, fumo, abuso di alcolici, una dieta ricca di sale e grassi,



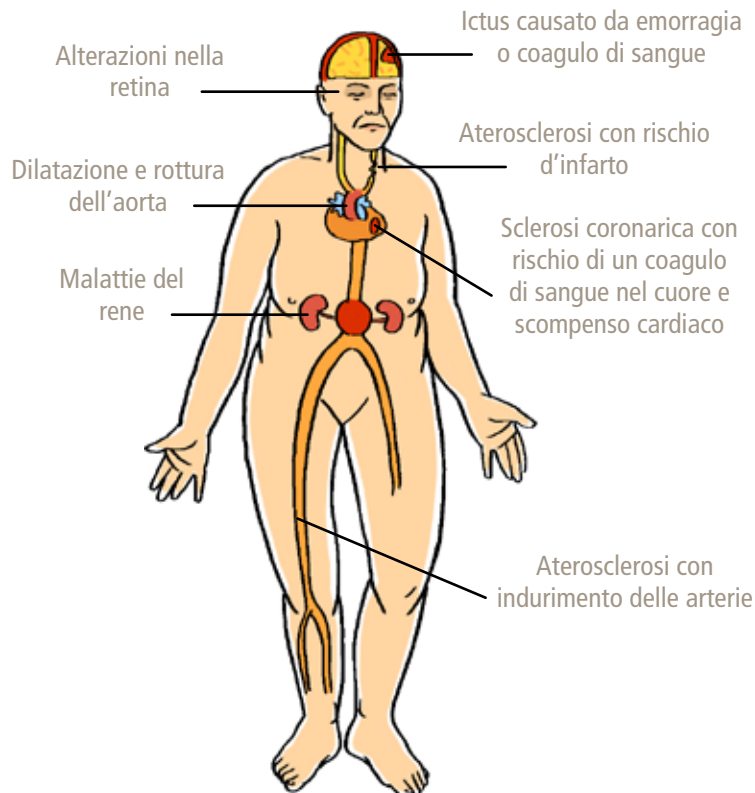
mancanza di esercizio, diabete, malattie del rene ed alcuni medicinali. Si può ridurre la pressione sanguigna:

- Non fumando
- Perdendo peso
- Facendo esercizio
- Riducendo il consumo di alcool
- Seguendo una dieta salutare (povera in sale e grassi).

Nella maggior parte dei casi sarà necessario affiancare agli sforzi personali, un trattamento mirato a ridurre la pressione sanguigna. Esistono diversi tipi di medicinali fra cui: 1) ACE inibi-

tori e bloccanti del recettore dell'angiotensina, 2) beta-bloccanti, 3) diuretici, 4) bloccanti dei canali del calcio, e, 5) altri, usati meno comunemente. Complessivamente questi gruppi hanno un'efficacia comparabile nell'abbassare la pressione del sangue, ma agiscono secondo meccanismi differenti e quindi hanno effetti collaterali differenti, come anche effetti differenti dalla diretta riduzione della pressione. La terapia individuale deve essere scelta tenendo conto dell'età, di qualsiasi altro disturbo presente o di altri medicinali.

Figura 2



Spesso è necessario più di un farmaco per abbassare la pressione del sangue in modo sufficiente da ridurre il rischio di complicazioni. L'ipertensione è un fenomeno che spesso dura tutta la vita; quindi una pressione sanguigna alta curata e ridotta ad un livello ottimale va interpretata come segno di un trattamento efficace piuttosto che di una futura guarigione definitiva. Il livello cui la pressione dovrebbe essere ridotta è individuale, e coinvolge la valutazione di ogni danno causato dall'alta pressione sanguigna e di altri fattori come dilatazione aortica, disturbi cardiaci o malattie del rene perciò non esistono limiti precisi cui la pressione dovrebbe essere ridotta, ma un abbassamento troppo improvviso si traduce nella maggior parte dei casi in stordimento e stanchezza: il trattamento allora può essere somministrato con minore intensità riducendo la dose o il numero di farmaci.

Non ci sono stati studi sul trattamento ottimale per la riduzione della pressione sanguigna nella sindrome di Turner, quindi i quattro tipi di trattamento indicati possono essere considerati ugualmente validi. Ma uno studio rivela che un farmaco appartenente al gruppo dei beta-bloccanti è particolarmente efficace nel prevenire la dilatazione aortica; altre ricerche recenti hanno invece segnalato che i bloccanti per il recettore dell'angiotensina potrebbero svolgere un'azione migliore nel prevenire la rottura dell'aorta. Entrambe queste medicine sono comunque spesso raccomandate nel trattamento dell'ipertensione nella sindrome di Turner, in particolare se è presente una condizione di dilatazione aortica. La speranza è

di acquisire nuove conoscenze nel prossimo futuro sul trattamento ottimale nella sindrome di Turner.

### *Controlli della pressione sanguigna*

Il rischio di un'evoluzione della pressione sanguigna significa che essa va controllata non solo quando viene diagnosticata la sindrome di Turner ma anche in seguito, a intervalli regolari, così da prevenire l'insorgenza di effetti nocivi che possono derivare da un'ipertensione non scoperta e non trattata.

È importante continuare i controlli regolarmente anche quando la pressione è ben sotto controllo, perché potrebbe aumentare nel tempo nonostante il trattamento. Oltre alla misurazione della pressione sanguigna, questi controlli dovrebbero valutare la presenza di qualsiasi danno causato dall'alta pressione del sangue (Figura 2) con la collaborazione del medico curante, le analisi del sangue e delle urine, elettrocardiogrammi, scansioni del cuore, esami dell'occhio e altri test. Inoltre le visite di controllo dovrebbero focalizzare l'attenzione su altri fattori di rischio per disturbi cardiovascolari come i livelli di colesterolo e il fumo.

## Lecture supplementari

Blood pressure and Turner syndrome. Nathwani NC et al. Clinical Endocrinology 2000. *(Study of blood pressure in girls and young women with Turner syndrome)*

Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. Landin-Wilhelmsen K et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001. *(Study of blood pressure in adults with Turner syndrome)*

Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. Gravholt CH et al. Journal of Hypertension, 2006. *(Study of blood pressure and the autonomic nervous system in adults with Turner syndrome)*

Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. Bondy CA et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007. *(Guidelines for managing the various aspects of health and disease in Turner syndrome)*

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Car-

diology (ESC). (Guidelines for treatment and monitoring of hypertension in the general population)

Mancia G et al. Journal of Hypertension, 2007. *(Guidelines for management of high blood pressure in the general population)*

CAPITOLO

13

# Malattie della tiroide nella sindrome di Turner

KERSTIN LANDIN-WILHELMSEN

DM, PhD,

Sezione di endocrinologia,

Dipartimento di medicina interna,

Ospedale universitario di Sahlgrenska,

Gothenburg, Svezia



# Ghiandola tiroidea

## Informazioni di base sulla ghiandola tiroidea

**L**a ghiandola tiroidea è situata nella parte anteriore del collo (Figura 1) e produce ormoni che regolano il metabolismo del corpo; tutte le cellule sono influenzate da questi ormoni. Si potrebbe paragonare la tiroide ad un termostato per quel che riguarda la temperatura, la mobilità dell'intestino, la funzione cardiaca, renale, del fegato e nervosa. In termini semplici l'azione degli ormoni tiroidei, denominati tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), è definita "metabolismo". La ghiandola tiroidea subisce l'influenza del TSH, l'ormone che stimola la tiroide, proveniente dalla ghiandola pituitaria, situata sotto il cervello, che produce a sua volta diversi ormoni (Figura 2).

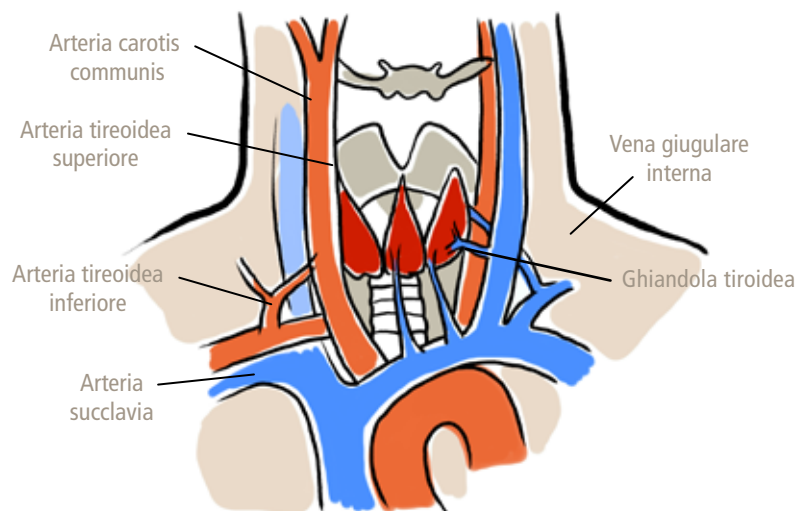
La regolazione degli ormoni tiroidei si basa su un sistema di feedback, in modo tale che, quando la concentrazione di T4 diventa elevata, il TSH diminuisce per sopprimere sia la produzione sia il rilascio di T4 da parte della ghiandola tiroidea. Questo si chiama sistema di feedback negativo, e regola la maggior parte degli ormoni nel corpo (Figura 3).

Quando la ghiandola tiroidea non produce abbastanza T4, il TSH aumenta per orchestrare la produzione di T4 e quando la ghiandola tiroidea non riesce a produrre abbastanza T4, si sviluppa l'ipotiroidismo primario, denominato anche mixedema, o ipotiroidismo, o "metabolismo basso" (Figura 4). Al contrario, quando T4 aumenta, il TSH diminuisce fino a livelli non individuabili e la stimolazione di TSH da parte della ghiandola pituitaria è completamente azzerata. Tuttavia spesso la ghiandola tiroidea diventa autonoma e produce livelli sempre più alti di T4 e T3. Questo è chiamato ipertiroidismo o in termini profani "metabolismo elevato".

T4 e T3 sono trasportati nel sangue legati alle proteine ed esercitano la loro azione dopo essersi legati ai recettori nelle cellule target in tutto il corpo. A volte la ghiandola tiroidea inizia ad

**Figura 1**

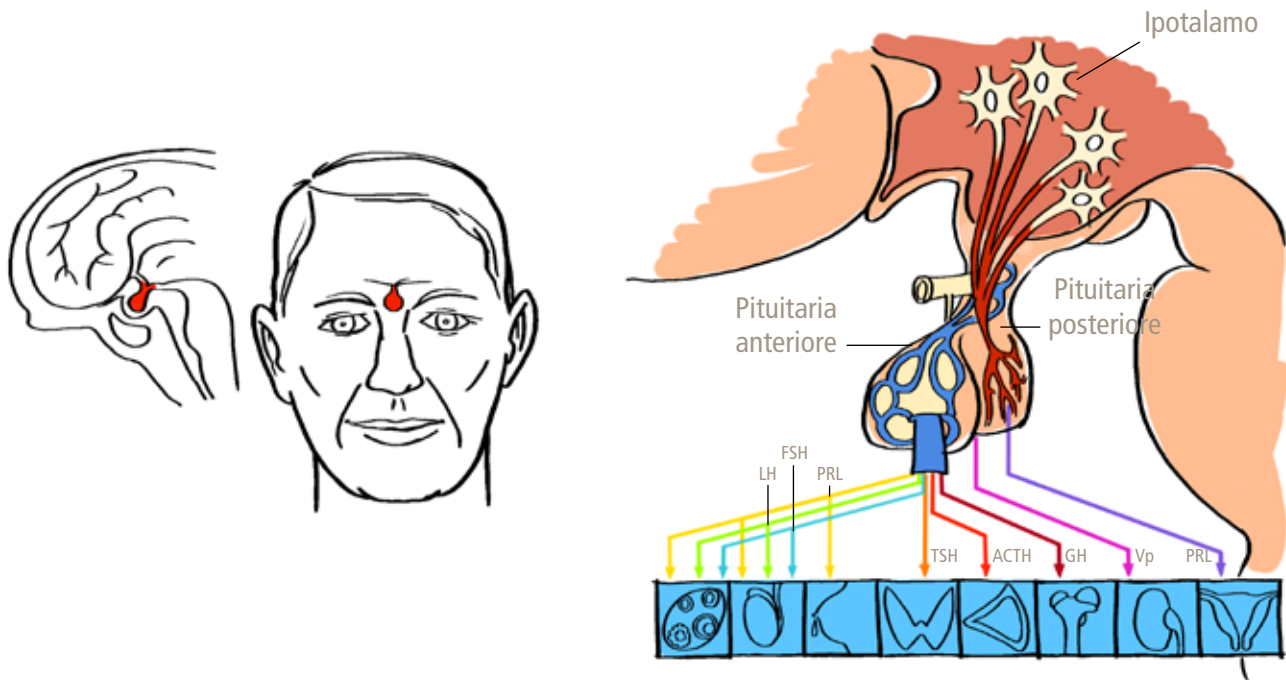
La posizione della ghiandola tiroidea (in rosso) sotto la laringe nella parte anteriore del collo e circondata dai grossi vasi.



**Figura 2**

Figura 2:

La posizione della ghiandola pituitaria e i suoi ormoni regolatori. Da Acromegaly, Editor A Harris, Sandoz Pharma Ltd, Basle 1991.



ingrossarsi quando il TSH prova ad aumentare la produzione di ormone T4 (ipotiroidismo), oppure se T4 aumenta autonomamente (ipertiroidismo) e si sviluppa il gozzo (ampliamento della tiroide). E' importante sottolineare che il gozzo può presentarsi sia in caso d'ipotiroidismo sia in caso d'ipertiroidismo, anche in caso di funzionalità tiroidea completamente normale.

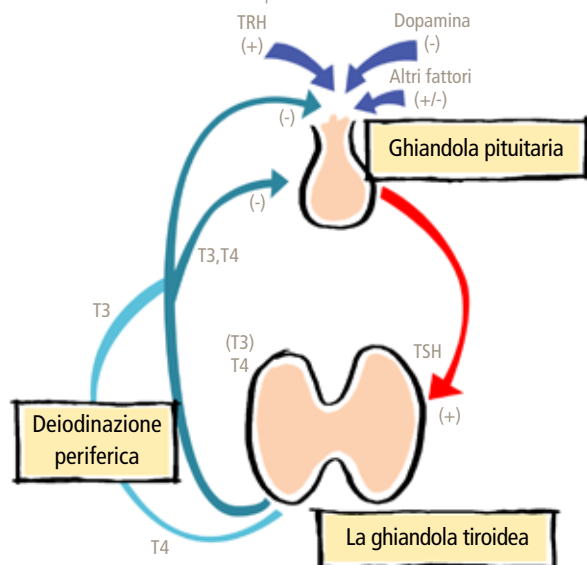
### *Ipotiroidismo primario/ mixedema/"metabolismo basso"*

L'ipotiroidismo primario è uno dei disturbi alla tiroide più comuni; colpisce circa il 2-5% della popolazione generale con una prevalenza fem-

minile (4/1 Femmina/Maschio) (1); spesso è riscontrato in diversi membri della stessa famiglia, a causa di una forma genetica autosomale (2). La patogenesi può essere congenita o dovuta a una grave deficienza di iodio, oppure a una malattia autoimmune, un intervento chirurgico, un trattamento allo iodio radioattivo, radiazioni esterne, o a farmaci come il litio (usato per la depressione) e amiodarone (impiegato per disturbi cardiaci) o ad altre patologie. La perossidasi tiroidea (TPO) sulla superficie delle cellule, catalizza la produzione di T4 e T3, (Figura 5) che necessitano di

**Figura 3**

Il sistema di feedback nella regolazione degli ormoni della tiroide dalla ghiandola pituitaria a quella tiroidea. TSH: Ormone che stimola la tiroide, TRH: Ormone di rilascio della tirotropina.

**Figura 5**

La regolazione degli ormoni della tiroide in una cellula tiroidea. Tg: Tireoglobulina, TPO: Perossidasi tiroidea.

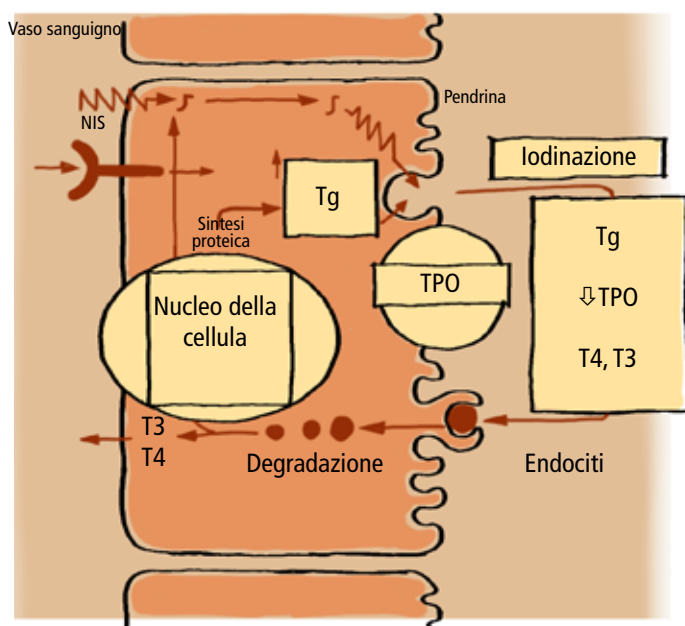
**Figura 4**

Illustrazione di una donna che sta sviluppando l'ipotiroidismo. Presa dalla pubblicazione: Ord, WM. Mixedema, termine proposto per essere attribuito a una condizione essenziale nelle affezioni "cretinoidi" occasionalmente osservate in donne di mezz'età. Trascrizione medico-chirurgica 1878. 57-61



iodio, sebbene anche dosi troppo elevate di iodio possano causare problemi – maggiori dettagli saranno forniti più avanti.

La forma più comune di ipotiroidismo è la tiroidite autoimmune (tiroidite di Hashimoto), che comincia con un'inflammatione spesso silenziosa della ghiandola tiroidea, completamente inavvertita dal paziente, ma in seguito, quando vengono distrutte le cellule produttrici di T4, si sviluppano anticorpi contro la TPO. Il livello di anticorpi alla TPO (riferimento <100 kU/l) è usato infatti, per la diagnosi di ipotiroidismo e rafforza l'indicazione terapeutica per iniziare la terapia sostitutiva con tiroxina nella fase iniziale di riduzione di T4 libera e di aumento sia pur leggero del TSH, chiamato spesso ipotiroidismo subclinico. Quando il livello di anticorpi alla TPO è elevato, la terapia sostitutiva con tiroxina è una cura necessaria e di solito dura tutta la vita.

Le proteine che trasportano T4 e T3, fra cui le globuline leganti la tiroxina (TBG), possono essere influenzate da altre malattie o farmaci. Le malattie al fegato e ai reni possono portare ad una riduzione dei livelli proteici e quindi a bassi livelli di ormoni tiroidei; allo stesso modo i farmaci antiepilettici inducono un abbassamento dei livelli di T4 libera; infine durante la gravidanza aumentano le TBG. Si riscontra lo stesso fenomeno con la terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di estrogeni e le pillole contraccettive; infatti, la dose sostitutiva di tiroxina deve di solito essere aumentata sia in gravidanza che durante la terapia ormonale. Inoltre gli ormoni tiroidei e il TSH possono essere influenzati dalla "malattia

non tiroidea" con un abbassamento iniziale di tutti gli ormoni e quindi un innalzamento, il cui livello dipende dalla gravità del disturbo.

### *Iperitiroidismo*

Un incremento autonomo della funzione tiroidea dovuto ad un'area localizzata chiamata adenoma tossico, o all'iperfunzione dell'intera ghiandola tiroidea conduce a concentrazioni eccezionalmente alte di T4 e T3. Questo fenomeno è denominato iperitiroidismo, tireotossicosi o morbo di Graves, e spesso si manifesta producendo anticorpi contro il recettore di TSH chiamati anticorpi anti recettore tiroideo (TRAb). L'iperitiroidismo può verificarsi dopo la terapia sostitutiva con tiroxina a dosi troppo alte e dopo terapie farmacologiche contenenti iodio come l'amiodarone (usato per diversi disturbi cardiaci); a volte occorrono condizioni definite tiroiditi subacute o acute post partum e, in questo caso, nei mesi successivi potrebbe svilupparsi l'ipotiroidismo; inoltre gli anticorpi TRAb e quelli contro la TPO possono innalzarsi simultaneamente. L'iperitiroidismo può colpire persone giovani e anziane, con un'incidenza dell'1% nella popolazione, maggiormente nelle donne (10/1 Femmina/Maschio).

### *Sintomi dell'ipotiroidismo*

Una delle possibili conseguenze dell'ipotiroidismo durante la vita fetale è il cretinismo, un ritardo mentale e fisico irreversibile, dovuto alla mancanza di iodio o tiroxina nello stadio fetale; nei giovani e negli adulti può manifestarsi con sintomi diffusi e un'inspiegabile stanchezza che potrebbe indurre la persona a rivolgersi



al dottore (Figura 4). Di solito la sequenza dei sintomi si sviluppa gradualmente in molti anni, e per questo, spesso l'ipotiroidismo è diagnosticato solo nel momento in cui gli ormoni tiroidei vengono controllati non sempre mirando alla diagnosi. In qualche modo molti pazienti si abituano ad una condizione di efficienza tiroidea ridotta, probabilmente perché il funzionamento si abbassa molto lentamente; alcuni pazienti hanno pelle e capelli secchi, costipazione, sensazione di freddo, aumento di peso corporeo, mancanza d'iniziativa, depressione ecc., tutto in misura variabile. Questi sintomi tuttavia regrediscono con un trattamento appropriato (Figura 6) mentre un ipotiroidismo non curato può condurre ad un aumento del colesterolo che si riduce con un'adeguata terapia sostitutiva di tiroxina. In seguito ad una tiroidite subacuta, soprattutto dopo il parto, l'ipotiroidismo può progredire in modo più rapido. I pazienti con tiroidite possono avere la ghiandola tiroi-

dea gonfia e dolorante, difficoltà a deglutire per alcune settimane e altri sintomi simili a quelli dell'influenza.

Figura 6

Alcuni esempi dei sintomi d'ipotiroidismo e ipertiroidismo, senza un ordine di frequenza.

Ipotiroidismo	Ipertiroidismo
Stanchezza	Aumento d'attività
Sensazione di freddo	Sensazione di calore
Aumento di peso	Perdita di peso
Stitichezza ostinata	Diarrea
Depressione disturbi di memoria e concentrazione	Irritazione, aggressività, disturbi di concentrazione
Debolezza muscolare, rigidezza	Debolezza muscolare, osteoporosi
Bradicardia, basso battito al polso	Tachicardia, palpitazioni
Capelli e pelle secchi	Perdita di capelli, unghie sottili
Gonfiore intorno agli occhi	Esoftalmo, occhi rossi e irritati
Gozzo	Gozzo
Colesterolo nel siero elevato	Colesterolo nel siero ridotto
Glucosio nel sangue ridotto	Glucosio nel sangue elevato

### Sintomi dell'ipertiroidismo

La diagnosi di metabolismo tiroideo accelerato è spesso più semplice da individuare: i pazienti hanno una sensazione di calore e possono avere palpitazioni, tachicardia, perdita di peso, disturbi del sonno, un aumento di attività in generale che causa stanchezza. Inoltre si possono sviluppare gozzo e sintomi agli occhi come occhi rossi, sporgenti e irritati, che sono segni del morbo di Graves con oftalmopatia (Figura 6).

## La sindrome di Turner

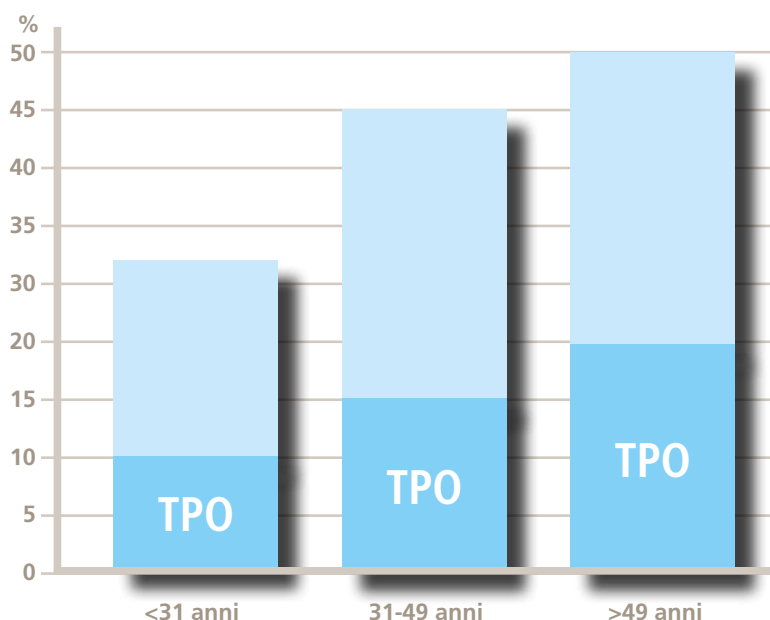
### Malattie alla tiroide nella sindrome di Turner

L'ipotiroidismo di origine autoimmune è il disturbo endocrino più comune, dopo l'insufficienza ovarica, nelle donne con la sindrome di Turner; di queste il 20–50% sono affette da ipotiroidismo, anche durante l'infanzia (3–9). In uno studio (8), la diagnosi viene effettuata all'età di 7 anni mentre in un altro (5) è stata effettuata quando il 50% delle ragazze aveva meno di 18 anni, mentre il numero di nuovi casi di ipotiroidismo sembra in aumento per tutta la vita adulta nel gruppo di donne Turner, con un incremento annuale del 3% (9–10) (Figura 7). Probabilmente la TOS non influisce sullo sviluppo dell'ipotiroidismo perché l'estrogeno non è stato somministrato alle bambine piccole (8) e la TOS è rimasta stabile e immutata nella vita adulta delle donne con la sindrome di Turner (10). L'ipotiroidismo è solitamente di origine autoimmune e il 40–50% delle donne Turner ipotiroidiche ha livelli di TPO elevati (4,9–11) (Figura 7), i quali, tuttavia, come in tutte le altre persone, non compaiono in ogni ragazza e donna Turner che abbia un ipotiroidismo pienamente sviluppato (8–10).

Dovrebbe essere cercato un cariotipo e sospettata la sindrome di Turner in tutte le bambine con ipotiroidismo, se si è in presenza di bassa statura, udito debole e/o anomalie cardiache. Nelle adulte, la sindrome di Turner dovrebbe essere sospettata se l'ipotiroidismo si sviluppa

**Figura 7**

Prevalenza d'ipotiroidismo in donne con la sindrome di Turner <31 anni, 31-49 anni e >49 anni (n=171). La percentuale di donne con la sindrome di Turner con titolo elevato di anticorpi contro la perossidasi tiroidea (TPO) è espressa in ogni colonna (10).



in donne con amenorrea secondaria o con insufficienza ovarica prematura e specialmente se sono presenti diversi segni tipici della sindrome (12–13).

L'ipotiroidismo è anche una delle disfunzioni ormonali più comuni fra le donne nella popolazione generale, colpendo il 2–5% delle adulte, e suggerendo in tal modo un legame con il cromosoma X (1). Una storia familiare positiva aumenta il rischio d'ipotiroidismo nelle donne (2); Wilson et al. hanno riscontrato per esempio un'elevata TPO in pazienti con la sindrome di Turner e nelle loro madri (11). D'altra parte, in uno studio svolto in Svezia, non è stata riscontrata alcuna storia familiare positiva nelle donne Turner (9).

È stato suggerito che può esistere una relazione casuale tra le aberrazioni del cromosoma X, specialmente in donne con isocromosoma X, e il rischio d'ipotiroidismo autoimmune (4,7,11,14). Le ragazze Turner con mosaicismo 45,X/46,XX non differiscono dalle ragazze di controllo (4); altri autori non hanno trovato differenze tra la prevalenza d'ipotiroidismo nelle donne con la sindrome di Turner 45,X e in quelle con mosaicismo 45,X/46,XX, esaminate rispettivamente con analisi cromosomiche convenzionali e la ibridazione in situ con Fluorescenza (FISH), che è il metodo più avanzato per esaminare i cromosomi (5,7,9). Né l'ormone della crescita né la TOS incidono sull'ipotiroidismo (4–5).

In uno studio (9), un'elevata TPO era presente nel 30% delle femmine con la sindrome di Turner, in rapporto al 7% della popolazione femminile (15) e nel 37% della popolazione Turner ipotiroidea (9). Dopo 5 anni di follow-up, un altro 15% ha sviluppato ipotiroidismo indicando un'incidenza annuale del 3%; nell'insieme, il 45% aveva

ipotiroidismo a un'età media di 38 anni, mentre nelle donne Turner con più di 50 anni, il 50% era ipotiroidea (10) (Figura 7), perciò quasi tutte le donne con la sindrome di Turner probabilmente svilupperanno l'ipotiroidismo e quelle con livelli elevati di TPO sono le più a rischio.

### *Ipotiroidismo e altre malattie autoimmuni e metaboliche nella sindrome di Turner*

Le malattie autoimmuni in generale sono più comuni fra le donne che fra gli uomini. L'ipotiroidismo autoimmune è di solito connesso con altri stati autoimmuni quali la deficienza di vitamina B12 dovuta ad anemia perniciosa, la celiachia (allergia al glutine), il diabete di tipo I, l'insufficienza surrenalica primaria (chiamata morbo di Addison che è l'incapacità di produrre cortisolo) e l'alopecia (calvizie, parziale o completa); quasi tutte queste condizioni hanno autoanticorpi per i propri recettori cellulari o enzimi. Alcuni dei legami più comuni di anomalie ormonali e metaboliche

#### Figura 8

Anomalie metaboliche e ormonali che possono essere legate all'ipotiroidismo nella sindrome di Turner.

## Ipotiroidismo legato ad altre aberrazioni nella sindrome di Turner

Obesità

Distribuzione del grasso addominale

Funzione motoria indebolita

Deficienza di vitamina B12

Celiachia

Diabete mellito

Livelli elevati di enzimi del fegato

Livelli elevati di lipidi nel sangue



nella sindrome di Turner sono elencati nella figura 8.: oltre ai disturbi sopraelencati, si può riscontrare che la funzione motoria nelle pazienti con la sindrome di Turner affette da ipotiroidismo è ridotta rispetto a quelle senza ipotiroidismo (16). Per quanto riguarda il diabete, nella sindrome di Turner si tratta principalmente del tipo II, e l'ipotiroidismo può comportare un aumento di peso con una conseguente precipitazione del diabete.

Nella coorte di donne svedesi adulte con la sindrome di Turner c'era una correlazione positiva fra il TSH e gli enzimi del fegato, che erano positivamente ed indipendentemente correlati con il colesterolo. Quasi metà della popolazione adulta svedese con la sindrome di Turner ha

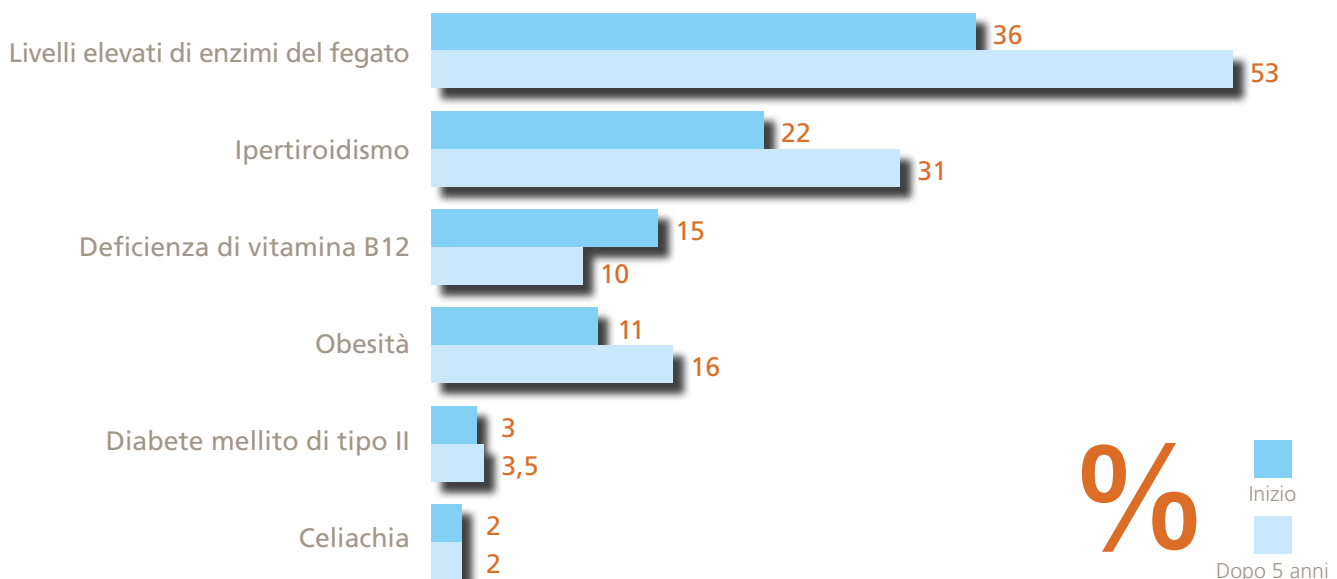
sviluppato enzimi epatici patologici e ipotiroidismo durante i cinque anni di follow-up (17) (Figura 9).

### *La cura ed il trattamento dell'ipotiroidismo nella sindrome di Turner*

Nella Società svedese per la sindrome di Turner si sono stabilite fin dal 1993 delle linee guida nazionali per la cura e il trattamento delle bambine e delle donne con la sindrome di Turner, che prevedono un programma speciale per gli esami più comuni nella sindrome di Turner (Figura 10). Queste raccomandazioni sono simili alle linee guida internazionali decise dal The Turner Syndrome Consensus Study Group, nel Turner Consensus meeting del 2006 (10,18). Come

**Figura 9**

Prevalenza, in ordine di frequenza, delle anomalie ormonali e metaboliche in donne con la sindrome di Turner in Svezia durante 5 anni di follow-up.



si vede nella figura 10, gli ormoni della tiroide vengono controllati ogni anno dopo il passaggio dalle visite pediatriche a quelle adulte. Molti dei casi con ipotiroidismo sono subclinici, con TSH 2–4 mU/l, ma la terapia sostitutiva viene iniziata presto per evitare ulteriore aumento di peso e nella speranza di diminuire il rischio che si sviluppino i fattori inclusi nella sindrome metabolica (Figura 8). Non è chiaro se dietro i livelli elevati di enzimi del fegato ci sia un ipotiroidismo non curato, ma ciò non può essere escluso, poiché la correlazione fra enzimi del fegato e TSH è risultata positiva (17); inoltre, i livelli elevati di enzimi del fegato sono correlati con il colesterolo, indipendentemente da altri fattori. La patogenesi potrebbe essere una steatosi epatica non-alcolica, chiamata anche “infiltrazione grassa nel fegato”.

Oggi la TOS è utilizzata in più del 90% delle donne con la sindrome di Turner, dall’inizio della pubertà e più avanti nel tempo. L’estrogeno e i contraccettivi orali aumentano le TBG e la quantità identificabile di T4 libera, e questo potrebbe spiegare perché molte donne Turner hanno un TSH elevato pur mantenendo abbastanza spesso concentrazioni di T4 libera nella norma.

*Til trattamento dell’ipotiroidismo nella sindrome di Turner*

Le dosi della terapia sostitutiva con tiroxina sono simili a quelle raccomandate nei soggetti senza la sindrome di Turner con una dose iniziale di 25–50 µg al giorno da aumentare nel corso del primo anno. La dose finale è spesso di 100–150 µg al giorno, ma alcune donne con la sindrome

**Figura 10**

Linee guida per la transizione dalle visite pediatriche a quelle adulte e follow-up di ragazze e donne con la sindrome di Turner nella Swedish Turner Academy e in tutti gli ospedali universitari in Svezia.

Specialista ↗	Anno ↘	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
 Ginecologia		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Audiogramma		✓				✓					✓
 Pressione sanguigna		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Ecocardiogramma		✓				✓					✓
 Funzione della tiroide		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Densità minerale dell’osso		✓				✓					✓

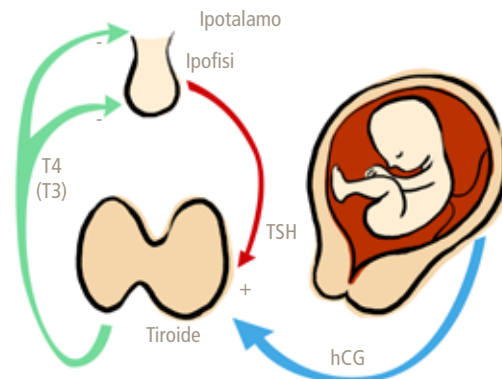
di Turner hanno bisogno di dosi fino a 200 µg al giorno. La concentrazione di TSH dovrebbe essere intorno a 0,1–1 mU/l e i livelli di T4 libera intorno a 20 pmol/l.

### *Ipotiroidismo e gravidanza nella sindrome di Turner*

L'ipotiroidismo nelle donne incinte con la sindrome di Turner dovrebbe essere trattato come nelle donne non-Turner: la dose di tiroxina va regolata in modo tale che i livelli di TSH siano <2,5 mU/l e i controlli del sangue sono raccomandati ogni sesta/ottava settimana di gravidanza. Poiché la maggior parte delle gravidanze nella sindrome di Turner sono pianificate e assistite, la terapia sostitutiva con tiroxina dovrebbe essere abbondantemente considerata nei casi subclinici 6–12 mesi prima dell'induzione della gravidanza per evitare un'influenza negativa sul feto; alle donne Turner con ipotiroidismo già trattato si raccomanda un aumento con 25 µg di tiroxina

**Figura 11**

La circolazione fetale durante la gravidanza influenza la ghiandola tiroidea attraverso la gonadotropina corionica umana (hCG). È necessaria una quantità maggiore di tiroxina dal sangue materno. Riprodotto per gentile concessione del Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



prima dell'induzione della gravidanza, poiché durante il periodo fetale c'è un maggior bisogno di tiroxina (Figura 11), specialmente nel primo trimestre, quando si sviluppano tutti gli organi del feto.

### *Iperitiroidismo ed il gozzo nella sindrome di Turner*

L'ipertiroidismo, soprattutto il morbo di Graves, nella sindrome di Turner è meno comune dell'ipotiroidismo: 2–3% contro 1–2% nella popolazione femminile, indipendentemente da una storia familiare positiva (2,7–9). Anche il gozzo dovuto al morbo di Graves o all'ipotiroidismo è poco comune (9); tuttavia, Radetti et al., hanno individuato il gozzo con un'eco, nel 39% delle giovani donne con la sindrome di Turner (5), gozzo causato principalmente da ipotiroidismo. Il trattamento per il morbo di Graves dovrebbe seguire le stesse linee guida previste per la popolazione non-Turner, con tireostatici (farmaci che riducono i livelli eccessivi di T3 e T4), chirurgia o iodio radioattivo e trattamento sintomatico con agenti beta-bloccanti. Lo iodio radioattivo è

**Figura 12**

Biopsia della ghiandola tiroidea allargata, gozzo. Riprodotto per gentile concessione del Professor Ernst Nyström Editor, Nycomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



controindicato durante la gravidanza e dovrebbe essere evitato qualora se ne stia pianificando una, mentre il trattamento chirurgico è considerato solo in caso di problemi soggettivi e qualora il gozzo non si riduca dopo la terapia sostitutiva con tiroxina nei pazienti ipotiroidici. Inoltre nei casi di gozzo viene solitamente effettuata una biopsia per il test citogenetico (Figura 12).

## Conclusione

L'ipotiroidismo è comune nella sindrome di Turner ed è indipendente dal cariotipo. Quasi una donna Turner su due probabilmente svilupperà l'ipotiroidismo e quelle con TPO elevato sono le più a rischio. Alle donne con la sindrome di Turner raccomandiamo quindi di controllare annualmente la funzione della tiroide.

## Riconoscimenti

La nostra riconoscenza va a The Swedish Board of Health and Welfare, Swedish Heart Lung Foundation, the Faculty of Medicine at Göteborg University, the Health & Medical Care Committee of the Västra Götaland Region, the Göteborg Medical Association e the Swedish Council for Working Life and Social Research per i finanziamenti ricevuti.

## Riferimenti

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
2. Strieder TG, Tijssen JGP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med* 2008;168:1657-1663.
3. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndrum-Nielsen K, von-Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment, and social life. *Acta Endocrinol* 1991;125:359-365.
4. Ivarsson S-A, Ericsson U-B, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, Moell C, Tuvemo T, Westphal O, Albertsson-Wikland K, Åman J. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63-65.
5. 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. The Italian study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:909-912.
6. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-158.
7. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome - the association with karyotype. *Clin Endocrinol* 2001;55:223-226.
8. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;9:1061-1066.
9. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: Results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-2135.
10. Landin-Wilhelmsen K, El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L. How many eventually develop hypothyroidism? A 5-year follow-up of Turner syndrome. *International Congress Series* 1298, Elsevier Publishing 2006; 168-173.
11. Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thompson JA, McKillop JH, Connor JM. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1996;25:47-52.
12. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Ass Reprod Genet* 2004;21: 229-230.
13. El-Mansoury M, Barrenäs M-L, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:744-751.
14. de Kerdanet M, Lucas J, Lemee F, Lecornu M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994;41:673-676.
15. Betterle C, Callegari G, Presotto F, Zanette F, Pedini B, Rampazzo T, Slack RS, Girelli ME, Busnardo B. Thyroid antibodies: A good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:321-327.
16. El-Mansoury M, Barrenäs M-L, Bryman I, Hanson C, Landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;in press.
17. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, Landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2008;68:485-90.
18. Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group. Clinical Practice Guidelines. Care of girls and women with Turner Syndrome: A guideline of The Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.

CAPITOLO

14

# L'osteoporosi nella sindrome di Turner

GERARD S. CONWAY  
DM, Consulente Endocrinologo  
Dipartimento di endocrinologia,  
Ospedali del college universitario di Londra,  
Londra, UK





### *Informazioni di base e definizioni*

L'osso è costituito da una combinazione di calcio e minerali insieme ad una matrice proteica, formata principalmente da collagene. L'osteoporosi descrive la situazione in cui le quantità di calcio e collagene nell'osso sono ridotte, causando un maggior rischio di frattura.

Due cellule principali contribuiscono alla solidità dell'osso: gli osteoblasti producono la matrice del collagene e l'enzima fosfatasi alcalina responsabile della deposizione del calcio; gli osteoclasti dissolvono l'osso e questo "riassorbimento" permette all'osso di essere rimodellato. La solidità dell'osso nel corso del tempo dipende dall'equilibrio fra la deposizione del nuovo osso e il riassorbimento dell'osso vecchio. Lo scheletro raggiunge un picco di "massa ossea" fra i 25 e i 35 anni, ma poiché l'osso si consuma con l'età, la quantità di calcio in un dato volume di osso diminuisce. La quantità di calcio nell'osso si misura come densità dell'osso, di solito attraverso una radiografia chiamata scansione DEXA.

La figura 1 mostra una scansione DEXA della densità ossea di una donna con la sindrome di Turner in cui la misurazione individuale della colonna e dell'anca è stata tracciata graficamente contro un range di riferimento per donne non Turner.

### *Fratture ossee nella sindrome di Turner*

La ragione principale per cui l'osteoporosi è così importante è che costituisce uno dei rischi maggiori per la frattura di un osso; il secondo maggior fattore di rischio è la tendenza a cadere. Le cadute possono essere più comuni in donne con scarsa forza muscolare o che assumono medicinali come sedativi o compresse per abbassare la pressione del sangue.

Una frattura all'anca può rappresentare un evento acuto maggiore in una persona anziana e può comportare la necessità di una sostituzione dell'anca stessa; la frattura di una vertebra può causare la curvatura della colonna, la riduzione dell'altezza e dolore acuto per la costrizione dei nervi.

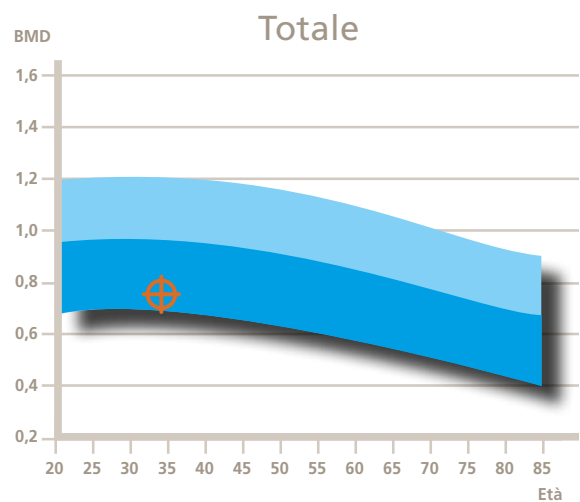
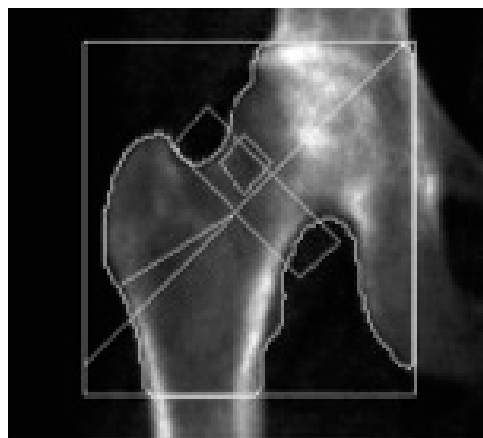
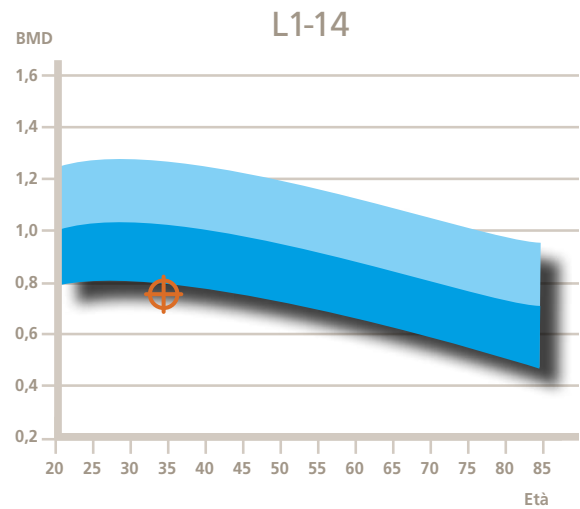
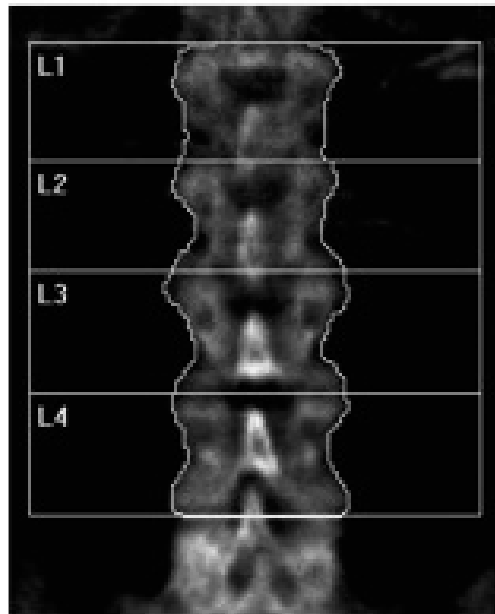
Le donne con la sindrome di Turner sono più a rischio di frattura ossea (1) sebbene alcuni studi abbiano rilevato che, con un'adeguata terapia sostitutiva di estrogeno, il tasso d'incidenza di fratture non sembra aumentato (2). In media il rischio di rompersi un osso per una donna Turner è circa il doppio di del normale, ed il polso è un'area particolarmente vulnerabile.

### *Misurazione della densità ossea nella sindrome di Turner*

La definizione di osteoporosi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è basata su misurazioni della densità minerale dell'osso. Le valutazioni della densità ossea sono effettuate di solito in due o tre aree, sebbene sia possibile misurare la densità dello scheletro intero.

**Figura 1**

Un esempio di scansione della densità minerale ossea di una donna con la sindrome di Turner. Sulla sinistra la radiografia mostra il contorno computerizzato dell'area in cui è valutata la densità del contenuto di calcio. Sulla destra il grafico mostra la misurazione tracciata graficamente contro il range di riferimento distribuito per età. Il t-score della colonna era -2,7 e dell'anca -1,5.



La colonna viene scelta come esempio per l'osso di tipo trabecolare o spugnoso; l'anca è invece un esempio di osso corticale con lo strato esterno di osso denso e compatto. La densità ossea è misurata spesso anche nel polso essendo quest'ultimo un punto usuale di frattura in una caduta sulla mano.

La misurazione della densità ossea è convertita in un "t-score" che rappresenta il grado in cui la densità ossea di un individuo differisce dal picco medio di massa ossea in soggetti tra i 20 e i 30 anni. Un t-score BMD minore di -2,5 si qualifica per "osteoporosi" mentre un t-score fra -1,0 e -2,5 è classificato come "osteopenia". Un t-score BMD maggiore di -1,0 è considerato normale. In parole povere, una donna con un t-score di -2,5 ha un rischio di frattura 4 volte superiore rispetto ad una donna con un t-score di 0,0.

Molti studi hanno riscontrato una ridotta densità ossea nelle donne con la sindrome di Turner (3–4). La figura 2 mostra un grafico con le misurazioni di densità ossea in un gruppo di donne con la sindrome di Turner effettuate in un ospedale per adulti a Londra: come in molti altri studi, il grafico illustra come la densità ossea della maggior parte di queste donne sia nella metà inferiore del range di normalità quando confrontata con una popolazione di riferimento. Le valutazioni della densità dell'osso sono comunque fuorvianti, poiché tendono a essere inferiori in donne con bassa statura; questo avviene perché la BMD misura effettivamente un'area dell'osso invece di un volume vero e proprio; inoltre le vertebre nelle persone di bassa statura sono meno profonde se misurate frontalmente in

confronto con quelle di persone più alte. Le donne basse quindi, con ossa piccole tendono ad avere misurazioni BMD basse (5). Alcuni studi che hanno misurato la reale densità ossea volumetrica nelle donne con la sindrome di Turner riportano valori molto simili a quelli di donne normali (1), ma altri studi hanno verificato che il rischio di frattura nelle donne Turner persiste anche con una densità ossea normale (6). Ciononostante, la densità delle ossa nelle donne con la sindrome di Turner è correlata al rischio di frattura. (7)

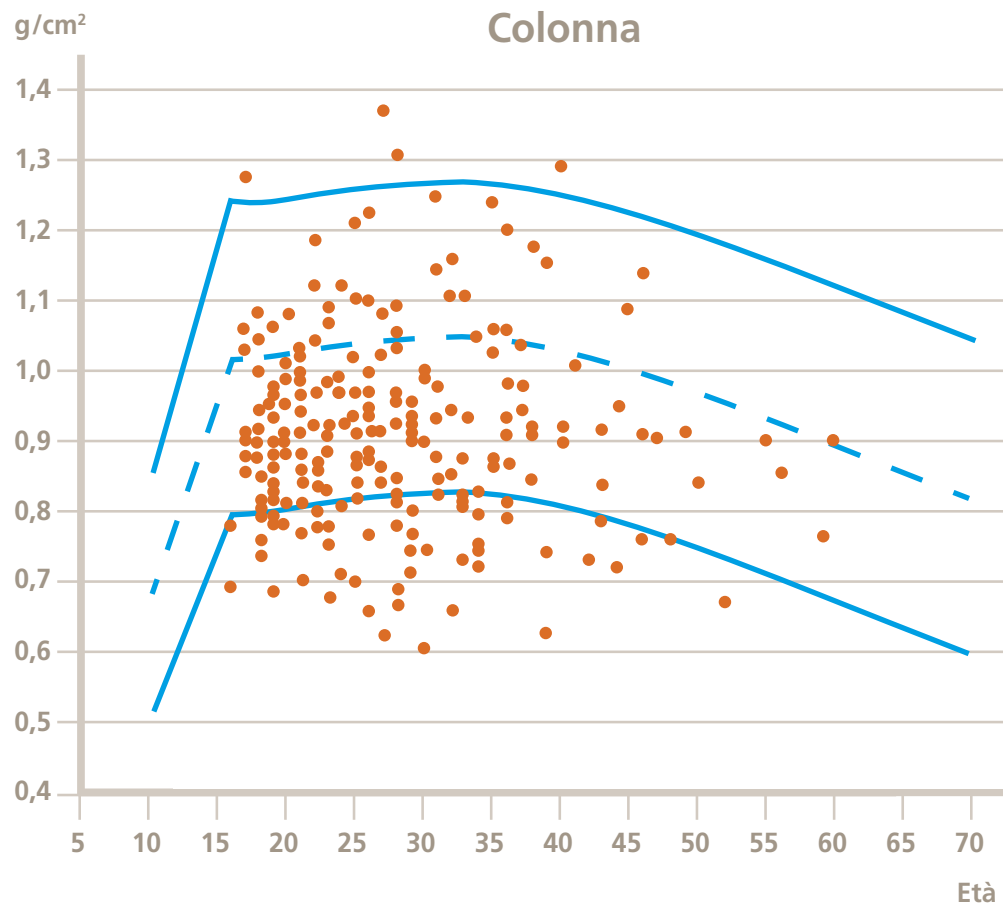
### *Cause della bassa densità ossea*

Esistono probabilmente diversi fattori che contribuiscono alla bassa densità ossea nelle donne con la sindrome di Turner: uno di questi potrebbe essere il materiale mancante sul cromosoma X che impedisce all'osso di formarsi in modo normale; inoltre le ragazze con la sindrome di Turner potrebbero essere resistenti agli effetti dell'ormone della crescita che promuove una normale solidità dell'osso durante lo sviluppo. Il trattamento con l'ormone della crescita per aumentare l'altezza finale può, infatti, migliorare la densità ossea nelle ragazze Turner (8), anche se studi recenti riportano che gli effetti dell'ormone della crescita sulla densità ossea nell'adolescenza sono minimi (9–10).

Il fattore più importante della bassa densità ossea nelle donne con la sindrome di Turner è la mancanza d'estrogeno (11–12). In uno sviluppo normale, l'ovaia inizia a produrre estrogeno dall'età di circa 10 anni e poi intorno ai 13 anni inizia il ciclo, come risultato

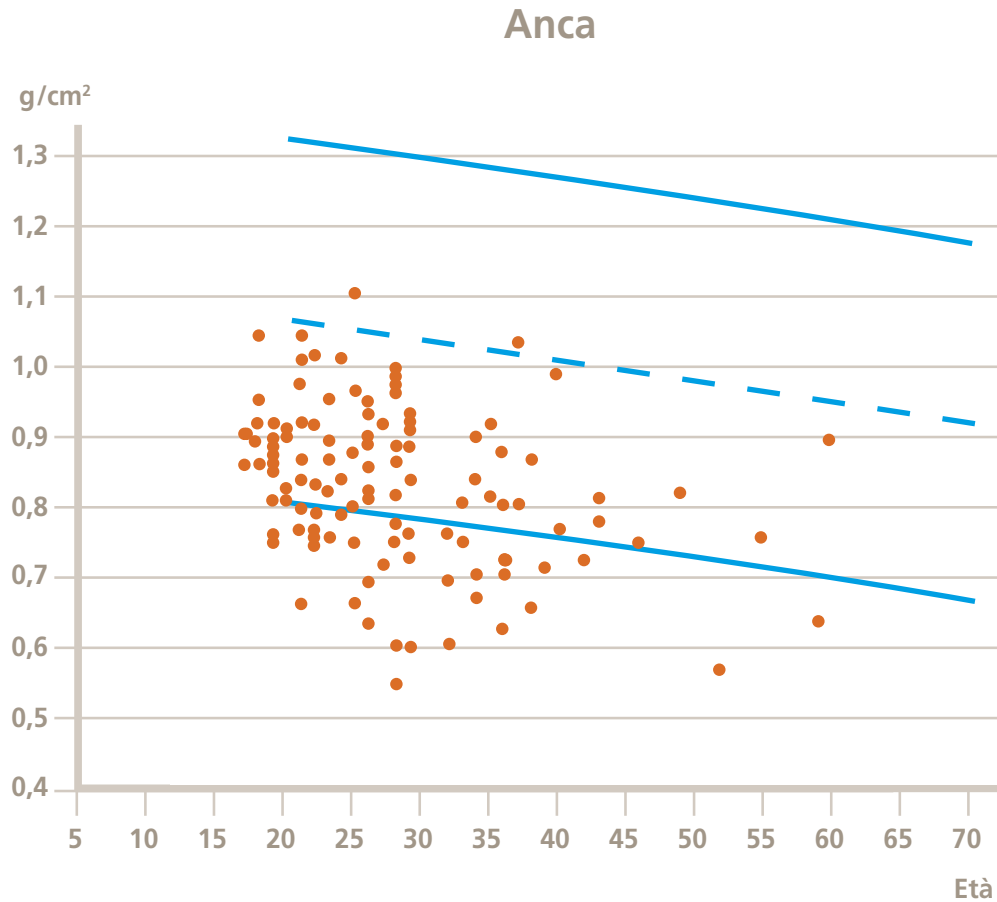
**Figura 2**

Misurazioni della densità ossea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) in una popolazione di donne con la sindrome di Turner effettuate con scansione DEXA. Le linee indicano la mediana e i 95o centili per una popolazione di riferimento di donne senza la sindrome di Turner.



dell'innalzamento ciclico dei livelli d'estrogeno mensile; questo non avviene nella maggior parte delle ragazze Turner, poiché l'ovaia non produce estrogeno e il ciclo non si verifica spontaneamente – situazione chiamata "amenorrea primaria". L'estrogeno agisce per diminuire il rimodellamento dell'osso, riducendo la durata di vita degli osteoclasti che

dissolvono l'osso e aumentando possibilmente l'attività degli osteoblasti che costruiscono l'osso nuovo, procurando così un incremento complessivo della densità ossea (13). Inoltre l'estrogeno chiude le placche cartilaginee delle ossa lunghe nell'adolescenza, perciò si devono usare piccole dosi di questo ormone durante l'infanzia, per evitare una riduzione



dell'altezza finale. Le donne con la sindrome di Turner, che continuano a prendere estrogeno tutta la vita fino all'età di 50 anni, possono aspettarsi di prevenire lo sviluppo di osteoporosi fin quando i livelli di vitamina D sono adeguati e fin quando svolgono abbastanza esercizio fisico.

La vitamina D è importante per la salute delle ossa operando in vari modi: promuove l'assorbimento del calcio da parte dell'intestino e agisce sull'osso per favorire una migliore calcificazione; inoltre sopprime l'ormone delle ghiandole paratiroidi – PTH – responsabile del rilascio di calcio dall'osso. La vitamina D è presente nella dieta in pesce, uova e latte e

viene prodotta nella pelle in risposta all'esposizione alla luce del sole. Le donne con la sindrome di Turner tendono spesso ad avere livelli bassi di vitamina D in circolo e quindi traggono beneficio dagli integratori (14).

Anche il solo esercizio fisico può aumentare la densità ossea stimolando la produzione di osteoblasti in modo da rendere più efficiente la formazione dell'osso: sia il sollevamento pesi sia gli esercizi di resistenza hanno effetti positivi. E' stato riscontrato che le donne con la sindrome di Turner fanno spesso meno esercizio fisico della media, nonostante questa sia una semplice disciplina chiaramente in grado di diminuire il rischio di frattura, non solo aumentando la densità ossea ma anche migliorando la forza muscolare e quindi riducendo la tendenza a cadere [cui potrebbero contribuire difetti all'equilibrio e all'udito (15–16).

### *Trattamento della bassa densità ossea*

In assenza di interventi documentati nelle donne con la sindrome di Turner, le basi del trattamento per la bassa densità ossea è presa in prestito dalle linee guida esistenti per le donne in postmenopausa. Per esempio, la National Osteoporosis Foundation negli USA e il National Institute for Clinical Excellence forniscono una guida sia sulla prevenzione primaria di fratture in donne con bassa densità ossea sia sulla prevenzione secondaria in donne che hanno subito una frattura; ma sebbene fonti d'informazione come queste siano importanti, bisogna tenere a mente che le donne con la sindrome di Turner hanno fat-

tori di rischio specifici per la loro condizione come l'insufficienza permanente di estrogeno e poco sport.

A tutte le età, uno stile di vita salutare è importante per ottimizzare la salute dell'osso e aiutare a prevenire l'osteoporosi; questo include fare sport con sessioni di 30 minuti 2 o 3 volte la settimana avendo cura d'inserire attività di sollevamento pesi, e correggere l'alimentazione per assicurare un sufficiente apporto di calcio (chi ha poco calcio nella dieta dovrebbe prendere integratori di 1–1,5 g di calcio al giorno). Per assorbire questo calcio, si devono mantenere i livelli di vitamina D e, se l'esposizione al sole è limitata, in particolar modo durante l'inverno dei climi temperati, potrebbero essere necessari integratori di vitamina D. La raccomandazione usuale è di integrare 800 unità di vitamina D al giorno qualora i livelli di vitamina D3 in circolo siano più bassi di 50 nmol/L.

Nelle giovani con la sindrome di Turner l'interesse per la salute dell'osso mira a promuovere uno sviluppo osseo ottimale per ottenere un picco normale di massa ossea entro i 35 anni d'età. Durante l'adolescenza si dovrebbe prestare attenzione iniziando presto l'induzione della pubertà, evitando un ritardo dello sviluppo puberale, ed in seguito la terapia sostitutiva d'estrogeno dovrebbe essere continuata fino a circa 50 anni, età della menopausa naturale. Si può migliorare l'aderenza terapeutica con un trattamento personalizzato, usando l'intero range di preparati di estrogeno. In donne con la sindrome di Turner che hanno perso diversi anni di terapia

ormonale sostitutiva, si potrebbe prendere in considerazione un uso dell'estrogeno protratto oltre i 50 anni, poiché sono gli anni cumulativi di esposizione all'estrogeno a causare il rischio di cancro al seno e non l'età massima di esposizione. In alcuni casi, le misure della densità ossea declinano con l'età più velocemente della media, nonostante un dosaggio normale di sostituzione d'estrogeno; giacché l'effetto benefico dell'estrogeno sulle ossa è dose-dipendente, potrebbe essere indicato un incremento della dose.

Per le donne intolleranti all'estrogeno, o in cui l'estrogeno è controindicato, il raloxifene o il tibolone sono possibili alternative; le donne cui le cure di cui abbiamo parlato non sono servite a prevenire la perdita d'osso o che hanno subito una frattura, potrebbero usare i bisfosfonati. In generale, i bisfosfonati sono riservati a gruppi di età più avanzata e usati come se fossero per donne senza la sindrome di Turner. Alendronate, Residronate e Ibandronate sono tutte opzioni popolari. L'uso di trattamenti più inusuali come lo stronzio o l'ormone paratiroideo è lo stesso di quello per l'osteoporosi in donne senza la sindrome di Turner.

## Riferimenti

- Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 89-96.
- Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med*. 2003; 115: 259-64.
- Högler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
- Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43: 741-6.
- Nissen N, Gravholt CH, Abrahamsen B, Hauge EM, Jensen JE, Mosekilde L, Brixen K. Disproportional geometry of the proximal femur in patients with Turner syndrome: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 897-903.
- Lage AZ, Brandão CA, Mendes JR, Huayllas MK, Liberman B, Mendonça BB, Costa EM, Verreschi IT, Lazaretti-Castro M. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *J Clin Densitom*. 2005; 8: 461-6.
- Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttmann H, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67:60-4.
- Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 643-7.
- Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, Asarfi A, van Rijn RR, Drop SL; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res*. 2001; 50:417-22.
- Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4302-5.
- Aycan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, Vidinlisan S, Bas F, Bideci A, Demirel F, Darcan S, Buyukgebiz A, Yildiz M, Berberoglu M, Bundak R. The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:769-72.
- Högler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
- Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12:971-7.
- Mauras N, Vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study. *Metabolism*. 1997; 46:908-13.
- Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2798-808.
- El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
- Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:643-7.

CAPITOLO

15

# Diabete

BRITTA HJERRILD

DM, PhD

Dipartimento medico,  
Ospedale universitario di Århus,  
Århus, Danimarca





**I**l diabete è una malattia cronica che sta diventando sempre più frequente con il miglioramento degli standard di vita; il diabete è infatti spesso causato dall'eccesso di cibo e dal poco esercizio fisico. Il sette per cento della popolazione mondiale ha il diabete, con l'incidenza più alta in Nord America ed Europa.

Nel diabete, la capacità del corpo di metabolizzare lo zucchero (glucosio) è indebolita. L'insulina, prodotta e secreta dalle cellule beta nel pancreas è il fattore primario nella regolazione dei livelli di zucchero nel sangue: un aumento del livello di glucosio nel sangue non solo determina il rilascio immediato dell'insulina immagazzinata nelle cellule beta (risponso primario dell'insulina), ma stimola anche le cellule beta a produrre e secernere più insulina (risponso secondario dell'insulina). La capacità di secernere insulina dipende sia dal numero di cellule beta sia dalla capacità della cellula individuale di produrre e secernere insulina. Tale capacità è ridotta in persone ad alto rischio di sviluppo del diabete, come chi è sovrappeso o chi ha una ridotta tolleranza al glucosio o chi ha membri della famiglia diabetici (1). Sono parecchi gli ormoni e le proteine che stimolano la produzione d'insulina: mangiando per esempio, le membrane mucose dello stomaco rilasciano proteine che hanno questo effetto (2). Dopo il rilascio, l'insulina si lega in particolare alla superficie del muscolo, al fegato e alle cellule adipose, stimolando in questo modo l'assorbimento da parte del tessuto del glucosio che viene quindi convertito in energia da usare o immagazzinare.

Il diabete insorge quando il rapporto fra la capacità di secernere insulina e la sensibilità all'insulina è disturbato; questa disparità può essere causata da una produzione insulinica ridotta (diabete di tipo 1), o da una sensibilità all'insulina ridotta in quegli organi cui l'insulina si lega, soprattutto muscoli e fegato (diabete di tipo 2), oppure da una combinazione delle due. Molti fattori influiscono sulla sensibilità all'insulina (Figura 1).

La diagnosi di diabete può essere confermata dal risultato di un test del glucosio nel sangue effettuato di mattina dopo 8–12 ore a digiuno. Se il valore dello zucchero nel sangue è elevato (sopra i 6,1 mmol/l) dopo due misurazioni fatte in due giorni diversi, il paziente ha una diagnosi di diabete; se invece lo zucchero nel sangue a digiuno è elevato, ma non sopra i 6,1 mmol/l, si raccomanda un test di tolleranza al glucosio orale. Questo investiga più in dettaglio la capacità del corpo di metabolizzare lo zucchero: il paziente beve una quantità di acqua zuccherata accuratamente misurata (75 g); se, 2 ore dopo aver bevuto, il glucosio nel sangue è moderatamente elevato, il paziente non ha il diabete ma una ridotta tolleranza al glucosio e un alto rischio di sviluppare il diabete con l'avanzare dell'età. Se il livello di zucchero nel sangue è sopra agli 11.1 mmol/l (sangue capillare/sangue del dito) dopo 2 ore, la diagnosi di diabete è confermata.

I sintomi del diabete possono essere scarsi o del tutto assenti; in particolare nel diabete di tipo 2, il livello di zucchero nel sangue può essere moderatamente elevato senza dare

sintomi. Se il livello di glucosio nel sangue è alto, i sintomi tipici sono aumento della sete, urinazione frequente e perdita di peso.

Le complicazioni del diabete includono disturbi cardiovascolari, danni alla funzionalità dei reni e vista indebolita, e contribuiscono a peggiorare la qualità e l'aspettativa di vita; il rischio di tali complicazioni viene ridotto da una buona regolazione dei livelli di zucchero nel sangue, e per questo è importante diagnosticare e trattare il diabete il prima possibile.

Il tipo di trattamento per il diabete dipende dai livelli di zucchero nel sangue, e spesso durerà tutta la vita. Per il diabete di tipo 2, il trattamento principale riguarda i cambiamenti nella dieta, l'esercizio fisico e la perdita di peso; se non è sufficiente, può essere integrato con compresse o terapia insulinica. Il diabete di tipo 1 è sempre trattato con insulina. Per tutti i pazienti diabetici è importante che la pressione sanguigna e la concentrazione di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi) sia controllata e trattata se elevata, è importante inoltre, monitorare la funzione dei reni e la vista.

### *La sindrome di Turner e il diabete*

Nelle donne con la sindrome di Turner il diabete è riscontrato con più frequenza rispetto

alle altre donne: registrazioni scientifiche di morbidità e mortalità hanno rivelato che sviluppano sia il diabete di tipo 1 che quello di tipo 2 più spesso delle altre donne (3–4).

In alcuni studi scientifici i livelli di zucchero nel sangue a digiuno nelle donne Turner non sono più alti rispetto a quelli di donne in età comparabile (5–6); d'altro canto, vi sono studi durante i quali i livelli d'insulina si sono dimostrati più alti (6), e questo è stato attribuito alla ridotta sensibilità all'insulina il che suggerisce che devono essere secrete grandi quantità d'insulina per ottenere livelli normali di zucchero nel sangue dopo un pasto.

Figura 1

## Fattori che riducono la sensibilità all'insulina

Fattori genetici

Obesità

Alti livelli di glucosio nel sangue

Alto contenuto di grassi nel sangue (colesterolo, trigliceridi)

Dieta grassa

Mancanza di lavoro/esercizio muscolare

Fumo

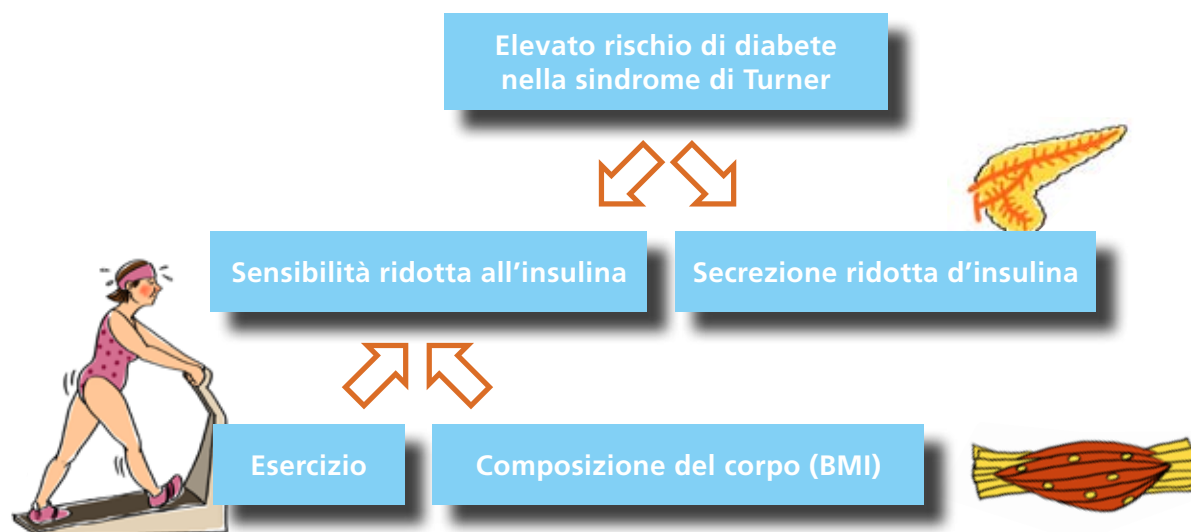
La sensibilità all'insulina è stata investigata in numerosi studi ormai purtroppo datati ai quali dobbiamo la scoperta che la sensibilità all'insulina nelle donne con la sindrome di Turner è più bassa (6–7) ma, in alcuni di questi studi le donne Turner avevano un indice di massa corporea (BMI) maggiore rispetto alle donne di controllo: la differenza di sensibilità all'insulina probabilmente può essere spiegata parzialmente o completamente dal fatto che essa si abbassa quando il BMI si alza.

In uno studio, in cui le partecipanti con la sindrome di Turner hanno un BMI comparabile a quello delle donne di controllo, non si riscontrano differenze nella sensibilità all'insulina (dati non pubblicati); lo stesso studio rileva

una secrezione insulinica solo marginalmente ridotta da parte della cellule beta in un range di età compreso fra i 20 e i 40 anni. Tuttavia diversi studi hanno riscontrato che il livello di zucchero dopo un test di tolleranza al glucosio orale, è più alto nelle donne con la sindrome di Turner, e che circa il 50% delle donne ha una tolleranza al glucosio ridotta, percentuale significativamente maggiore rispetto alle donne del gruppo di controllo (5, 8–9).

L'incidenza della ridotta tolleranza al glucosio è più alta fra le donne Turner anche in confronto a un gruppo di donne con assenza d'estrogeno dovuta ad altre ragioni (9), e quindi la mancanza d'estrogeno non spiega da sola i cambiamenti nel metabolismo dello zucchero.

**Figura 2**



Nello stesso studio la terapia sostitutiva con estrogeno ha determinato l'abbassamento del glucosio a digiuno e dei livelli d'insulina oltre ad un miglioramento nel controllo dei livelli di glucosio: una possibile interpretazione è che il trattamento causi un miglioramento del benessere fisico e un cambiamento positivo nella composizione del corpo con l'aumento di massa muscolare (5), poiché tutti questi fattori hanno un effetto auspicabile sul controllo del glucosio.

Studi scientifici hanno scoperto che le donne con la sindrome di Turner hanno un BMI più alto (10–11) e sono fisicamente meno attive delle donne di controllo; poiché la sensibilità all'insulina è maggiore in persone con BMI ridotto e fisicamente attive, potrebbe essere di sprono per le ragazze e donne Turner quella di centrare l'attenzione sull'esercizio fisico ed evitare un peso eccessivo, come misure profilattiche contro il diabete. Si raccomanda un BMI minore di 25, vantaggioso sia per il metabolismo dello zucchero sia per l'elevato rischio di osteoporosi e alta pressione sanguigna, per le quali l'esercizio e un peso normale hanno effetti profilattici simili.

L'ormone della crescita influisce sul metabolismo del glucosio aumentando sia il glucosio nel sangue sia il livello d'insulina, e riduce la sensibilità all'insulina; è importante quindi monitorare i livelli di zucchero nel sangue a digiuno durante il trattamento con l'ormone della crescita delle ragazze Turner. Questo trattamento cambia comunque anche la composizione del corpo, con una riduzione della massa grassa e un aumento della massa

muscolare; si ritiene che questa possa essere la spiegazione dell'abbassamento della sensibilità all'insulina nei primi mesi di terapia (un effetto dell'ormone della crescita), mentre dopo 6–12 mesi di trattamento è stata osservata una stabilizzazione della sensibilità all'insulina (un effetto dei cambiamenti nella composizione del corpo). Quando il trattamento con l'ormone della crescita termina, sia i livelli di glucosio che quelli d'insulina tornano ai livelli pre-trattamento.

In conclusione, le donne con la sindrome di Turner dimostrano un'abilità ridotta a gestire i carichi di glucosio. La ragione di ciò non è ancora stata chiarita ma, sebbene la terapia sostitutiva con estrogeno abbia un effetto positivo sul metabolismo del glucosio, né la mancanza d'estrogeno né il BMI da soli riescono a spiegare questa riduzione di tolleranza al glucosio.

I criteri usati per confermare una diagnosi di diabete nelle donne con la sindrome di Turner sono gli stessi usati per la popolazione generale; tuttavia, a causa dell'elevato rischio di diabete, si raccomanda di seguire le donne con la sindrome di Turner con un test profilattico di glucosio nel sangue a digiuno ogni 1–2 anni. Dovrebbero essere misurati anche il colesterolo ed i trigliceridi perché un metabolismo del glucosio alterato può influire sul metabolismo dei grassi, inoltre diabete e colesterolo/trigliceridi alti sono fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Il trattamento antidiabetico consigliato è identico a quello per le altre persone con diabete,

e potrebbe includere perdita di peso, considerazioni dietetiche, compresse e/o trattamento d'insulina.

## Riferimenti

1. Kahn SE, Carr DB, Faulenbach MV, Utzschneider KM. An examination of beta-cell function measures and their potential use for estimating beta-cell mass. *Diabetes Obes Metab* 2008 Nov;10 Suppl 4:63-76.
2. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008 Apr;61(4):401-9.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998 Feb;51(2):147-58.
4. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep 23.
5. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1062-70.
6. Stoppoloni G, Prisco F, Alfano C, Iafusco D, Marrazzo G, Paolisso G. Characteristics of insulin resistance in Turner syndrome. *Diabetes Metab* 1990 Jul;16(4):267-71.
7. Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin Resistance Is an Intrinsic Defect Independent of Fat Mass in Women with Turner's Syndrome. *Horm Res* 2006 Jan 10;65(2):69-75.
8. Gravholt CH, Nyholm B, Saltin B, Schmitz O, Christiansen JS. Muscle fiber composition and capillary density in Turner syndrome: evidence of increased muscle fiber size related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2001 Sep;24(9):1668-73.
9. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired Insulin Secretion in the Turner Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jul 1;89(7):3516-20.
10. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Oct;49(4):447-50.
11. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2570-7.

CAPITOLO

16

# Malattie gastrointestinali nella sindrome di Turner

LAURA MAZZANTI

DM, dr.med.

Ambulatorio Malattie rare, Sindromologia e Auxologia,  
Dipartimento di pediatria,  
Ospedale S. Orsola-Malpighi,  
Università di Bologna,  
Bologna, Italia



**L**e ragazze e donne con la sindrome di Turner mostrano un'alta prevalenza di disordini autoimmuni, ed hanno quindi un alto rischio di sviluppare diverse condizioni autoimmuni, in particolare con l'avanzare dell'età: tiroidite autoimmune, celiachia, anemia perniciosa con anticorpi anti cellule parietali, epatite autoimmune, cirrosi biliare primaria, lichen planus, artrite reumatoide idiopatica, malattia di von Willebrand acquisita e malattia infiammatoria intestinale. Alcuni di questi disturbi possono verificarsi simultaneamente in una persona, inoltre molti studi hanno riportato una prevalenza elevata di disordini intestinali cronici, come la celiachia e le malattie infiammatorie intestinali fra cui la colite ulcerosa e il morbo di Crohn.

## Celiachia

La celiachia è un'enteropatia glutine-sensibile di natura autoimmune, caratterizzata da un danno ai villi della mucosa del piccolo intestino, danno che interferisce con l'assorbimento delle sostanze nutrienti dal cibo (Figura 1a) ed è un disturbo permanente.

**Figura 1a**

Villi intestinali nella celiachia.



### Cause

La malattia celiaca è provocata da diversi fattori:

### Ambiente

Il glutine è l'elemento ambientale critico. La frazione di gliadina del glutine di frumento e le proteine simili solubili in alcool di orzo e segale causano il danno in soggetti geneticamente suscettibili.

### Genetica

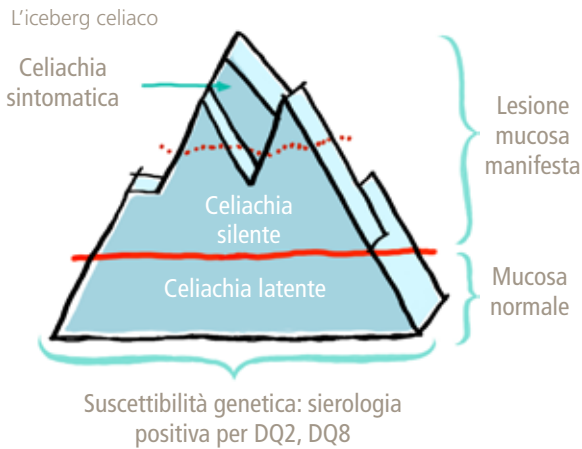
Fattori genetici sono coinvolti nello sviluppo e nella suscettibilità alla celiachia. Sono state, infatti, identificate anomalie nelle regioni genomiche contenenti geni con funzione immunologica in associazione con la celiachia.

Nei pazienti celiaci la risposta delle cellule T al glutine è anormale: il responso infiammatorio porta a delle alterazioni nell'architettura del piccolo intestino, che includono atrofia villosa, iperplasia criptica e un aumento del numero di cellule intraepiteliali. Se si elimina il glutine dalla dieta, in molti casi la struttura torna nella norma.

### Incidenza

Nelle persone con la sindrome di Turner la celiachia è significativamente più frequente che nella popolazione generale (4,2–6,4% nella sindrome di Turner contro 0,35–0,5% nella popolazione generale). Studi di screening sulla celiachia, eseguiti in precedenza nella popolazione pediatrica, hanno confermato

**Figura 1b**



L'elevata prevalenza di questa malattia nelle donne con la sindrome di Turner, e ciò indica che la connessione tra celiachia e sindrome di Turner non può essere casuale.

### *Segni clinici*

La malattia celiaca spesso non viene riconosciuta (Figura 1b); si manifesta con sintomi gastrointestinali e non gastrointestinali (forma classica e atipica) ed in alcuni individui asintomatici che hanno condizioni associate alla celiachia: malattie autoimmuni (diabete mellito insulino dipendente, tiroidite) e alcune malattie genetiche (sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams).

Alcuni studi hanno mostrato che circa il 40% delle persone con sindrome di Turner e celiachia presenta segni clinici tipici della malattia celiaca, il 30% segni atipici (anemia, anoressia, crescita ritardata rispetto alle curve di crescita per la sindrome di Turner, ipertransaminasem-

ia) e il rimanente ha forme silenti. Nella popolazione generale osserviamo la situazione opposta, infatti, la maggior parte degli individui ha forme silenti di celiachia. I segni tipici includono diarrea, perdita di peso e affaticamento (Figura 1d).

La bassa statura può essere la manifestazione primaria di celiachia monosintomatica: quando una ragazza Turner mostra una velocità di crescita più lenta di quanto previsto dalle curve per la sindrome di Turner, deve essere valutata prima di tutto per la celiachia. D'altra parte solo poche pazienti Turner con celiachia mostrano un'altezza inferiore al 3°percentile delle tabelle per la sindrome di Turner.

Inoltre la celiachia può avere un ruolo nella scarsa efficacia della terapia con ormone della crescita: infatti, alcuni studi hanno dimostrato che patologie autoimmuni non riconosciute possono interferire con la terapia compromettendo così l'altezza finale.

### *Diagnosi*

Lo screening per la celiachia è eseguito con la valutazione degli anticorpi associati alla malattia: il test per l'immunoglobulina A anti endomisio e anti transglutaminasi tissutale umana è altamente specifico e sensibile per l'identificazione della celiachia, in particolare quello delle transglutaminasi, un metodo poco costoso, alternativo al test dell'endomisio.

I soggetti con carenza di immunoglobulina A devono essere valutati per le immunoglobuline G, anti transglutaminasi e anti endomisio.



La malattia celiaca deve essere confermata dall'individuazione dei cambiamenti ai villi del piccolo intestino; nei casi positivi si raccomanda un'endoscopia con biopsia del piccolo intestino.

### *Biopsia intestinale*

Uno strumento simile a un tubo flessibile viene inserito nella bocca, fatto passare attraverso la gola e lo stomaco fino al piccolo intestino per prelevare un campione minuscolo di tessuto da esaminare.

### *Terapia*

Ad oggi la sola terapia è la dieta priva di glutine (Figura 1c), poiché quando una persona celiaca mangia del cibo contenente glutine, il sistema immunitario risponde danneggiando il piccolo intestino.

Gli anticorpi anti transglutaminasi ed anti endomisio sono utili per monitorare l'aderenza terapeutica alla dieta priva di glutine: con essa, infatti, gli anticorpi spariranno.

Bisogna evidenziare con molta decisione, l'importanza di una dieta priva di glutine, da seguire rigorosamente per tutta la vita, in modo da ridurre il rischio di ulteriori complicazioni e migliorare la qualità della vita. Nuove ricerche suggeriscono che gli anticorpi anti celiachia del siero, possono avere un ruolo nello sviluppo di disfunzioni tiroidee; infatti, in soggetti celiaci

l'esposizione al glutine sembra essere un fattore di predisposizione alla tiroidite autoimmune.

E' essenziale che i soggetti appena diagnosticati siano indirizzati immediatamente ad un dietologo con esperienza in celiachia, che

**Figura 1c**

Cereali permessi nella dieta priva di glutine.

## La dieta priva di glutine

### CEREALI PERMESSI

Amaranto

Fecola

Farine di fagioli

Grano saraceno

Avena

Horniny

Miglio

Farine di nocciole

Patata

Quinoa

Riso

Soia

Sorgo

Tapioca

Leff

Riso integrale



vengano istruiti sulla malattia e informati sul fatto che richiede un'aderenza costante e permanente alla dieta priva di glutine. Eventuali carenze nutrizionali durante la dieta devono essere identificate e trattate: una gestione soddisfacente del paziente celiaco esige controlli a lungo termine eseguiti da un team multidisciplinare che comprenderà il soggetto, la famiglia, il medico generico, il dietologo e un piano dietetico personalizzato.

### *Raccomandazioni*

Essendo una popolazione ad alto rischio, le ragazze e donne con la sindrome di Turner dovrebbero essere sottoposte a screening celiaco:

- Un esame basato sugli anticorpi anti transglutaminasi tissutale.
- Uno screening celiaco dovrebbe essere proposto il prima possibile dopo la diagnosi e i controlli periodici dovrebbero iniziare all'età di sei anni per essere ripetuti ogni 2–5 anni.
- Lo screening celiaco dovrebbe essere eseguito in caso di bassa statura o di velocità di crescita ridotta rispetto a quanto previsto nelle tabelle per la sindrome di Turner.
- Lo screening celiaco dovrebbe essere eseguito prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita, per evitare una cattiva risposta al trattamento, per migliorare la crescita e ottimizzare la densità minerale ossea.

- In alternativa, può essere eseguito il test per gli alplotipi HLA DQ2/DQ8, poiché le persone senza DQ2 o DQ8 non hanno bisogno di ulteriori valutazioni.
- Non si dovrebbe iniziare la dieta priva di glutine prima che siano state completate le valutazioni celiache, poiché potrebbe interferire con il raggiungimento di una corretta diagnosi.

In Italia è in progress uno studio per valutare in un follow-up a lungo termine l'effetto della dieta priva di glutine sull'altezza finale di soggetti con la sindrome di Turner e per definire meglio le conseguenze immunologiche dell'associazione fra celiachia e sindrome di Turner.

## Malattie infiammatorie dell'intestino (Morbo di Crohn e colite ulcerosa)

Le malattie infiammatorie dell'intestino sono disordini caratterizzati da un'infiammazione cronica recidiva del tratto gastrointestinale, contraddistinta da una risposta immune della mucosa disregolata. Sono state riconosciute due forme distinte di malattie infiammatorie dell'intestino: il *morbo di Crohn* e la *colite*

**Figura 1d**

Sintomi clinici nelle differenti forme di celiachia.

### Sintomi clinici nelle differenti forme di celiachia

FORMA CLASSICA

Dolore addominale  
Basso peso corporeo  
Meteorismo  
Anemia

FORMA ATIPICA

Crescita insufficiente,  
ritardo della pubertà  
  
Anemia  
  
Rachitismo,  
osteoporosi  
  
Displasia dentinale  
  
Dolore addominale  
ricorrente  
  
Convulsioni  
  
Livelli elevati degli  
enzimi del fegato

FORMA SILENTE

Solo uno o due  
sintomi che  
suggeriscono la  
malattia celiaca

**Figura 2**

Colite ulcerosa.



Rettocolite



Pancolite

*ulcerosa*. Studi recenti suggeriscono un incremento della frequenza di queste patologie nelle pazienti pediatriche e adulte con la sindrome di Turner.

### *Incidenza*

L'incidenza delle malattie infiammatorie intestinali è in aumento: il morbo di Crohn e la colite ulcerosa sono più comuni in Nord America ed Europa nordoccidentale, specialmente in Scandinavia e Regno Unito, mentre i Paesi nel Sud Europa, Sud Africa e Australia hanno tassi d'incidenza minori. Il picco d'insorgenza del morbo di Crohn è osservato nella tarda adolescenza o la prima età adulta; un secondo picco minore è osservato nella sesta decade.

### *Prevalenza nella sindrome di Turner*

La sindrome di Turner ha una maggiore prevalenza di malattie infiammatorie intestinali: Gravholt et al. hanno calcolato un rischio di sviluppare morbo di Chron e colite ulcerosa due volte maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre altri studi hanno riscontrato un rischio ancora più grande, stimato intorno al 2,6–3% in persone Turner. Nella sindrome di Turner il morbo di Crohn è almeno due volte più comune della colite ulcerosa. Il rischio maggiore è stato riscontrato in soggetti con anomalie strutturali dei cromosomi X, con un'incidenza del 52% dei casi riportati di patologie intestinali infiammatorie nella sindrome di Turner.

### *Cause*

La causa precisa è ignota e il meccanismo d'infiammazione si presenta complesso, ma sembra che fattori genetici abbiano un ruolo importante nel determinare la suscettibilità alle malattie infiammatorie intestinali. Il morbo di Crohn e la colite ulcerosa hanno cause differenti e meccanismi specifici di danno ai tessuti, ma condividono anche diversi fattori, in particolare quelli che derivano dall'interazione fra un'intrinseca predisposizione genetica e fattori ambientali.

### *Età dell'insorgenza*

I sintomi gastrointestinali spesso si sviluppano in giovane età, fra i 9 e i 40 anni con un'età media di 16 anni.

## Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una condizione infiammatoria cronica che coinvolge principalmente il grande intestino, mai il piccolo intestino (Figura 2).

La colite ulcerosa si presenta soprattutto nella tarda adolescenza e nella prima età adulta, sebbene la diagnosi possa avvenire in qualsiasi periodo della vita; la distribuzione dell'età in cui insorge la colite ulcerosa è bimodale, con picchi nella seconda e terza decade e di nuovo nella quinta e sesta decade.

### Sintomi clinici

I sintomi della colite ulcerosa dipendono dall'entità e dalla gravità della malattia.

### Segni gastrointestinali

Nella maggior parte dei casi, la colite ulcerosa si manifesta con l'insidiosa comparsa di diarrea, ma solitamente senza segni sistemici di febbre, perdita di peso o ipoalbuminemia; in contrasto, una colite grave è caratterizzata da cinque o più episodi di sangue nelle feci al giorno, anemia significativa, ipoalbuminemia, febbre, tachicardia e perdita di peso. Spesso vengono riferiti casi di defecazione notturna.

### Complicazioni intestinali

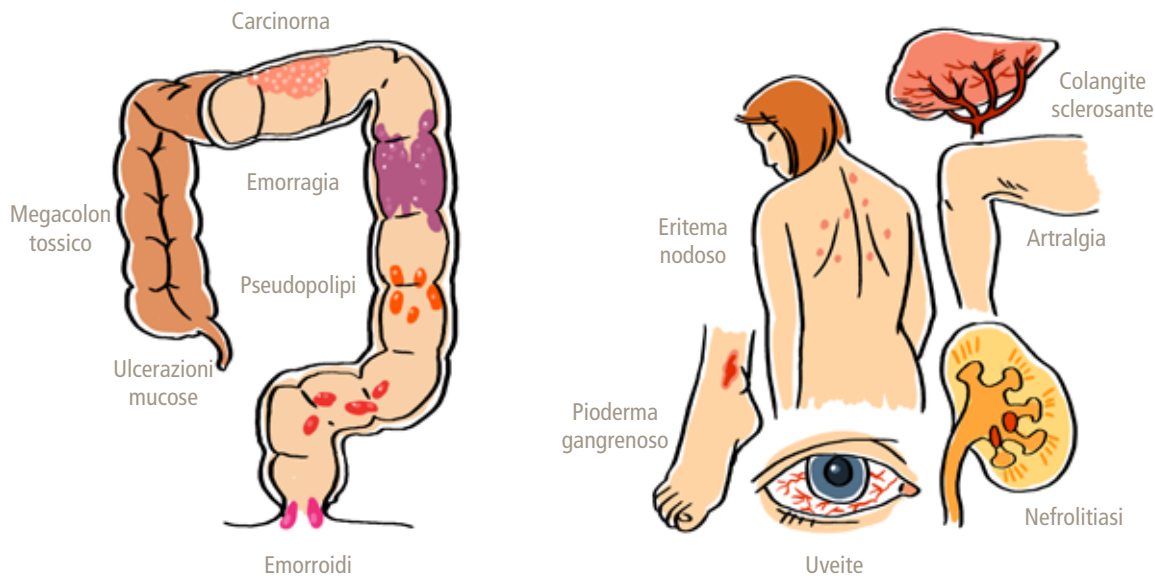
Complicazioni come il megacolon tossico, la perforazione del colon ed emorragia massiva possono manifestarsi con grave esacerbazione in qualsiasi momento, mentre il restringimento e il cancro al colon si verificano tipicamente in casi di malattia di lunga durata. (Figura 3)

### Complicazioni extraintestinali

Possono presentarsi manifestazioni extraintestinali e coinvolgere la pelle (5–20%), le giunture (2–20%), gli occhi (1–3%), il fegato (5–50%) e i reni (1–10%); queste possono accompagnare l'insorgenza della malattia in circa il 10% dei casi e raramente precedono sintomi intestinali (Figura 3).

**Figura 3**

Complicazioni intestinali e extraintestinali nella colite ulcerosa.



## Diagnosi

Una regola d'oro per la diagnosi della colite ulcerosa non è disponibile. La diagnosi dovrebbe essere stabilita da una combinazione di storia medica, esami clinici ed importanti evidenze endoscopiche e istologiche. Una causa infettiva andrebbe esclusa.

L'ispezione del colon e dell'ileo tramite sigmoidoscopia flessibile o colonoscopia, in correlazione con biopsie della mucosa, fornisce la più sensibile e specifica valutazione di infiammazione intestinale: il coinvolgimento colonico e rettale continuo e confluyente.

## Terapia

Gli obiettivi della terapia medica per la colite ulcerosa nei ragazzi sono: l'induzione della remissione con il controllo dei sintomi, la prevenzione di ricadute, evitare le complicazioni e fornire una qualità della vita ottimale.

L'entità della colite ulcerosa determina la gestione del paziente: la scelta della terapia dipende dalla gravità e dalla distribuzione dell'infiammazione nel colon e dalla tipologia della malattia (frequenza delle ricadute, risposta alle precedenti cure farmacologiche, profilo di effetti collaterali delle cure farmacologiche, manifestazioni extraintestinali).

Una colite attiva e grave dovrebbe essere trattata in ospedale.

# Morbo di Crohn

Il morbo di Crohn è una malattia cronica e, differentemente dalla colite ulcerosa, può colpire l'intero tratto gastrointestinale. (Figura 4)

Il morbo di Crohn si presenta soprattutto nella tarda adolescenza e nella prima età adulta con sintomi che variano in base alla posizione e alla gravità della malattia.

## Sintomi clinici

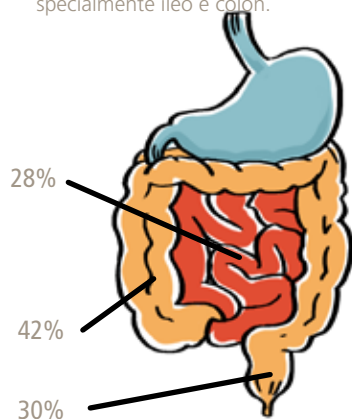
Segni intestinali – I sintomi sono eterogenei, ma la manifestazione classica include solitamente diarrea per più di sei settimane, scarso appetito, dolore addominale (più frequente nei bambini) e/o perdita di peso a qualsiasi età; questi sintomi dovrebbero far sorgere il sospetto specialmente in soggetti giovani. La diarrea cronica è il segno più comune; sangue o muco nelle feci possono apparire nel 40–50% dei soggetti con il morbo di Crohn, che potrebbe palesarsi anche attraverso bassa statura e ritardo della maturazione sessuale.

## Segni sistemici

Includono malessere, anoressia e febbre.

Figura 4

Il morbo di Crohn: potenzialmente colpisce l'intero tratto gastrointestinale, specialmente ileo e colon.



### *Complicazioni intestinali*

Stenosi intestinale, ostruzione, fistole, ascessi intra-addominali sono le complicazioni più comuni. Perforazione libera ed emorragia massiva refrattaria sono chiare e inequivocabili indicazioni per un intervento chirurgico, ma si verificano raramente.

### *Complicazioni extra intestinali*

Altri sistemi sono spesso coinvolti: scheletro, occhi, fegato e pelle. L'osteoporosi e l'osteopenia sono comuni in soggetti con il morbo di Crohn e le ragazze e donne con la sindrome di Turner sono più a rischio di fratture della popolazione generale.

### *Diagnosi*

Una storia medica accurata e completa e un esame fisico sono il primo passo per la diagnosi; la bassa statura o la velocità di crescita minore di quanto previsto nelle tabelle per la sindrome di Turner potrebbero indurci ad escludere altre patologie come le malattie intestinali croniche. La diagnosi è basata su una presentazione clinica compatibile, valutazione radiologica del piccolo intestino, endoscopia dell'ileocolon e del tratto gastrointestinale superiore in bambini con esame patologico delle biopsie della mucosa, ed esclusione di altre cause di infiammazione intestinale cronica.

Alla biopsia, le caratteristiche del morbo di Crohn sono quelle di un processo infiammatorio cronico e, in contrasto con la colite ulcerosa, maggiormente focale. La presenza di granuloma è specifica per il morbo di Crohn.

### *Terapia*

La terapia è basata su interventi di natura farmacologica, nutrizionale e, laddove necessario, chirurgica, non solo per alleviare i sintomi ma anche per ottimizzare la crescita, facilitare un normale sviluppo sociale ed evitare complicazioni a lungo termine associate alla malattia.

Il principio generale di trattamento del morbo di Crohn attivo è determinato dall'attività, dalla collocazione (ileale, ileocolico, colonico) e dal comportamento della malattia, la cui gravità è più difficile da valutare rispetto alla colite ulcerosa. La terapia può essere personalizzata e per pazienti con sintomi leggeri si può decidere di non procedere con alcun trattamento.

La cura del morbo di Crohn è oggi affidata principalmente ai medici gastroenterologi; i farmaci si stanno evolvendo rapidamente e la terapia medica può fornire sollievo sintomatico, mentre la chirurgia è presa in considerazione solo in determinati casi.

## Principi generali di terapia delle malattie infiammatorie intestinali

Negli ultimi anni sono stati fatti progressi considerevoli nella diagnosi precoce e nella terapia più aggressiva delle malattie infiammatorie intestinali.

Diversi farmaci sono usati per il trattamento di questi disturbi: Aminosalicilati, corticosteroidi e budesonide, agenti immunosoppressivi (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate, tacrolimus, ciclosporina), e agenti anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab).

Interventi nutrizionali e chirurgici (come resezioni, chirurgia della malattia perianale e interventi conservativi come stricturoplastiche) devono essere gestiti adeguatamente in questi pazienti.

## Telangiectasia intestinale

È stato stimato che l'incidenza di emorragia gastrointestinale nella sindrome di Turner è circa del 7%: le pazienti con la sindrome di Turner hanno mostrato, infatti, un'elevata casistica di sanguinamenti gastrointestinali dovuti a telangiectasie intestinali, malattie infiammatorie intestinali e ipertensione portale. La telangiectasia intestinale è una delle manifestazioni cliniche della sindrome di Turner e può causare sanguinamenti gastrointestinali. Diversi casi sono riportati nella letteratura medica. Le anomalie vascolari gastrointestinali devono essere considerate come ipotesi diagnostiche del dolore addominale nella sindrome di Turner.

Le telangiectasie intestinali sono lesioni vascolari del tratto gastrointestinale e possono rappresentare una causa di emorragie gastrointestinali superiori e inferiori. Si tratta di una malattia multifocale che può coinvolgere l'intero tratto digestivo; inoltre i soggetti con telangiectasia duodenale mostrano un elevato rischio di lesioni *jejunal* o ileali

### *Sintomi clinici*

La presentazione clinica varia dai casi asintomatici e dall'anemia da carenza di ferro a emorragie acute o ricorrenti.



### Diagnosi

Si dovrebbe eseguire un'endoscopia nelle pazienti Turner con anemia anche quando non ci sono segni di emorragia attiva gastrointestinale.

L'endoscopia con videocapsula è un utile strumento diagnostico per l'identificazione di queste lesioni vascolari del piccolo intestino, che indica una prognosi e una strategia di trattamento più adeguate; inoltre ha un'alta sensibilità e specificità per indagare la fonte del sanguinamento nei pazienti con un'oscura emorragia gastrointestinale.

### Terapia

L'emorragia intermittente causata da telangiectasia può essere reattiva al progesterone e una regolazione della terapia sostitutiva ormonale potrebbe limitare la necessità d'intervento chirurgico.

Può verificarsi una regressione spontanea di telangiectasia intestinale, osservata in soggetti con la sindrome di Turner, e ciò spiega la prognosi migliorata con l'età.

Dopo aver stabilito la diagnosi, le emorragie successive, che probabilmente avverranno, possono generalmente essere trattate in modo conservativo.

Le pazienti con la sindrome di Turner hanno mostrato, infatti, un'elevata casistica di sanguinamenti gastrointestinali dovuti a telangiectasie intestinali, malattie infiammatorie intestinali e ipertensione portale. La telangiectasia

intestinale è una delle manifestazioni cliniche della sindrome di Turner e può causare sanguinamenti gastrointestinali. Diversi casi sono riportati nella letteratura medica. Le anomalie vascolari gastrointestinali devono essere considerate come ipotesi diagnostiche del dolore addominale nella sindrome di Turner.

## Raccomandazioni

In quanto popolazione a rischio, le ragazze e donne con la sindrome di Turner dovrebbero essere valutate per le malattie infiammatorie intestinali:

- La possibilità di malattia infiammatoria intestinale dovrebbe essere presa in considerazione di fronte a soggetti con segni intestinali come diarrea cronica, dolore addominale, sangue e/o muco nelle feci. La diarrea cronica è un sintomo più comune negli adulti, mentre il dolore addominale è più frequente nei bambini.
- Segni generali di sospetta malattia infiammatoria intestinale possono essere lo scarso appetito e/o perdita di peso, indipendentemente dall'età; tuttavia questi sintomi dovrebbero destare sospetti soprattutto nei pazienti più giovani.
- Si dovrebbe eseguire lo screening per la malattia infiammatoria intestinale in presenza di bassa statura o velocità di crescita minore a quanto previsto dalle tabelle per la sindrome di Turner.

- Donne e ragazze con la sindrome di Turner e una malattia infiammatoria intestinale dovrebbero essere incoraggiate a partecipare attivamente alle decisioni terapeutiche.
- I soggetti con la colite ulcerosa necessitano delle cure da parte di un gastroenterologo ed un chirurgo coloretale congiuntamente.

## Riconoscimenti

Siamo grati al Prof. Massimo Campieri, al Dr. Paolo Gionchetti e al Dr. Stefano Nobili (Dipartimento di medicina interna e gastroenterologia, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia) per il prezioso contributo.

## Riferimenti

1. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J 1998 Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin Epidemiol* 51:147-158.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH 2002 Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Rev* 23:120-140.
3. Bondy CA for the The Turner Syndrome Consensus Study Group 2007 Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92:10-25.
4. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G 2002 Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87(12):5495-8.
5. Price W 1979 A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *Journal of Medical Genetics* 16:263-266.
6. Hayward PAR, et al. 1996 Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJ Medicine* 89:713-718.
7. Vermeire S, et al. 2001 Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. *Gastroenterology* 120(4):834-840.
8. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2006 European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis, current management, special situations. *Gut* 55(Suppl I):1-58.
9. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2008 European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, current management, special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* vol2 (Issue I):1-98.

CAPITOLO

17

# Coinvolgimento del fegato nella sindrome di Turner

DOMINIQUE ROULOT  
DM.

Unità di Epatologia,  
Ospedale Avicenne,  
Bobigny, Francia



## Sommario

**L**e anomalie nei test del fegato sono frequenti nelle pazienti con la sindrome di Turner. Le variazioni riscontrate nelle cellule del fegato possono essere spiegate da uno o più meccanismi distinti; condizioni come steatosi, steatofibrosi e steatoepatite (vedi glossario) sono frequenti a causa di disordini metabolici, generalmente associati al peso eccessivo. Le marcate alterazioni nell'architettura, compresi due disturbi specifici ma rari, chiamati iperplasia nodulare rigenerativa e cirrosi, possono essere associate a complicazioni gravi, fra cui frequenti sono le patologie vascolari del fegato e di altri organi. Infine, alterazioni del condotto biliare somiglianti a piccole colangiti sclerosanti del condotto (una patologia del dotto biliare), sono relativamente comuni. La terapia sostitutiva con estrogeno non causa epato-tossicità e non è controindicata in pazienti con elevati enzimi del fegato; nell'ambito della sindrome di Turner, tuttavia, è consigliabile uno screening regolare degli enzimi del fegato (con analisi del sangue) per individuare il prima possibile un'eventuale coinvolgimento del fegato.

### *Parole chiave*

Steatoepatite, iperplasia nodulare rigenerativa; malattie vascolari del fegato, lesioni biliari.

## Introduzione

Il coinvolgimento del fegato è frequente nelle pazienti adulte con la sindrome di Turner. La prevalenza di anomalie nei test epatici (in special modo l'incremento delle aminotransferasi, gamma glutamil transferasi e fosfatasi alcalina) varia dal 20 all'80% in base all'età della paziente, con valori che aumentano nelle donne più anziane (1, 4–5).

Molteplici fattori possono causare le anomalie nei test epatici nella sindrome di Turner; i più comuni come l'epatite virale e l'alcolismo cronico devono essere esclusi per primi, poiché la loro prevalenza non è maggiore nella sindrome di Turner rispetto alla popolazione generale. Peso eccessivo e terapia sostitutiva con estrogeno sono state entrambe indicate come causa dell'aumento degli enzimi del fegato (2–3) e, sebbene certamente l'estrogeno non sia all'origine della tossicità del fegato, il peso eccessivo è una delle cause più frequenti di anomalie nei test epatici nelle donne con la sindrome di Turner.

Per lungo tempo sono mancati studi scientifici di vasta portata sul coinvolgimento del fegato nella sindrome di Turner, laddove invece esiste un numero abbastanza alto di case-report o studi epidemiologici (6–10); più recentemente, uno studio di coorte con esame istopatologico sistematico ha analizzato le caratteristiche istologiche, le cause e la prognosi sull'interessamento del fegato nelle pazienti Turner (11). La conclusione di questo studio era che le complicazioni gravi del fegato, come

l'ipertensione portale, sono rare ma possibili nella sindrome di Turner. Di conseguenza il controllo del fegato dovrebbe essere incluso sistematicamente nel follow-up delle donne Turner, seguito da indagini più specifiche in caso di anomalie nei test epatici.

## Lesioni epatiche e meccanismi del coinvolgimento epatico

Nella maggior parte dei casi, il coinvolgimento del fegato nella sindrome di Turner è asintomatico e viene scoperto durante le analisi sistematiche del sangue. In generale, la diagnosi della sindrome di Turner precede quella dell'implicazione del fegato ma, a volte, le anomalie nei test epatici possono condurre alla diagnosi della sindrome di Turner.

Le alterazioni istologiche epatiche riportate nelle pazienti Turner sono variabili, e includono anomalie minimali (12), steatosi (13), steatoepatite (3), implicazioni biliari (13–16), cirrosi (6–8) e iperplasia nodulare rigenerativa (9–10, 17–18). Nella maggior parte dei primi studi, i meccanismi e le prognosi dei disturbi al fegato non erano indagati, ma sembrava che le conseguenze del coinvolgimento epatico potessero talvolta essere gravi (12): fu

evidenziato un rischio di “cirrosi” nelle pazienti Turner cinque volte maggiore rispetto alle pazienti di controllo (19). Nello studio di coorte sopra menzionato, nel quale la maggior parte delle partecipanti era sottoposta alla biopsia epatica, furono identificati tre tipi principali di lesioni (Figure 1): la steatosi era la più comune e il suo meccanismo di sviluppo sta diventando chiaro solo adesso; per quanto riguarda gli altri due tipi di lesioni, le alterazioni nell'architettura con formazione nodulare e le lesioni biliari, il meccanismo patofisiologico rimane ipotetico.

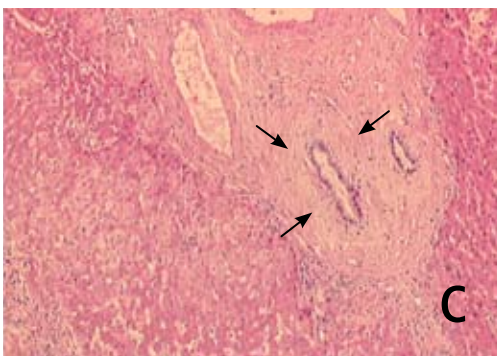
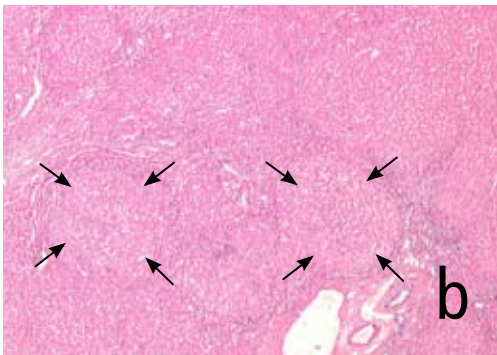
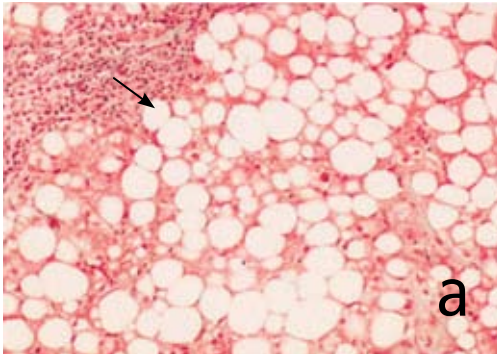
### *Steatosi epatica o fegato grasso*

La steatosi fa parte del gruppo di patologie del fegato grasso non correlate all'alcool, che comprende uno spettro di danni epatici simili alle patologie del fegato correlate all'alcool, ma in pazienti che non bevono eccessivamente; oltre alla steatosi, che ha un decorso benigno, le patologie del fegato grasso non correlate con l'alcool includono la steatoepatite, che potrebbe essere associata alla fibrosi (tessuto cicatrizzato nel fegato) e alla progressione verso la cirrosi. Caratteristiche istopatologiche (ottenute dall'esame di una biopsia del fegato al microscopio) delle patologie del fegato grasso non correlate all'alcool sono state riscontrate in diverse pazienti con la sindrome di Turner. Il peso eccessivo e la sindrome da insulino resistenza sono stati recentemente riconosciuti come cause comuni di questi disturbi (20–21) e poiché l'eccesso di peso, definito da un valore di indice di massa corporea (BMI) intorno a 25 kg/m<sup>2</sup> e il diabete sono frequenti nella sindrome di

**Figura 1**

Le tre lesioni epatiche principali osservate nella sindrome di Turner

- a) Steatosi (la freccia indica un vacuolo di grasso).
- b) Alterazioni nell'architettura, qui un'iperplasia nodulare rigenerativa (le frecce delimitano due noduli).
- c) Lesioni biliari (le frecce puntano una fibrosi concentrica che circonda un dotto biliare).



Turner (19, 22–23), è probabile che queste lesioni epatiche riflettano gli stessi meccanismi patofisiologici dei pazienti sovrappeso senza la sindrome di Turner (24).

### *Alterazioni nell'architettura del fegato e formazione nodulare*

Normalmente attraverso una biopsia il fegato appare molto caratteristico, in altre parole l'architettura del tessuto sembra simile in persone differenti; tuttavia, alterazioni marcate nell'architettura del fegato possono essere osservate in alcune pazienti con la sindrome di Turner. Queste alterazioni includono la cirrosi, definita come piccoli noduli parenchimali multipli con fibrosi anulare (visibile con una biopsia del fegato), e l'iperplasia nodulare rigenerativa, definita come presenza di piccoli noduli parenchimali multipli senza fibrosi anulare. Più precisamente, i cambiamenti nelle vene portali intraepatiche, compresa la trombosi, l'ispessimento intimale o l'ostruzione completa con sostituzione da parte di una cicatrice fibrosa contenente numerosi vasi, sono spesso associati alle alterazioni nell'architettura del fegato e vengono considerati caratteristici della venopatia obliterativa portale (25). Diverse scoperte suggeriscono che la causa delle alterazioni nell'architettura descritte sopra, risieda in un coinvolgimento vascolare primario, e alla fine, in assenza di prove di una causa conosciuta di malattia epatica cronica nelle pazienti Turner, la cirrosi potrebbe corrispondere allo stadio finale del disordine vascolare. Le anomalie vascolari (fra cui la coartazione aortica, la valvola aortica bicuspidale, l'aneurisma cerebrale e la

telangiectasia gastrointestinale) sono comuni nella sindrome di Turner (26–28) e sono riscontrate più frequentemente nelle pazienti con alterazioni marcate nell'architettura del fegato (11). Alcune anomalie epatiche nella sindrome di Turner potrebbero far parte di un disordine generale che implica vasi sanguigni di diverse dimensioni, tipologie e collocazioni; un'origine congenita sarebbe probabilmente l'ipotesi in grado di spiegare questo disordine vascolare.

### *Lesioni biliari*

Mentre l'atresia biliare (una condizione in cui non è possibile espellere la bile) è stata riportata solo in una bambina con la sindrome di Turner (15), la fibrosi concentrica, non infiammatoria dei piccoli dotti biliari intraepatici, simile alla colangite sclerosante primaria, è stata riscontrata frequentemente nelle pazienti Turner adulte, le quali dimostrano un'incidenza maggiore del previsto di malattie infiammatorie intestinali (29), condizione spesso associata alla colangite sclerosante primaria. Tuttavia, la colangite sclerosante coinvolge soprattutto i dotti biliari extraepatici, laddove nella sindrome di Turner sono coinvolti solo i dotti biliari intraepatici; inoltre, le malattie infiammatorie intestinali associate, generalmente non sono rilevate nelle pazienti Turner con lesioni biliari. Queste scoperte indicano che le alterazioni (chiamate fibrosi duttali) nella sindrome di Turner sono causate da un meccanismo differente (patofisiologico) dalla colangite sclerosante primaria. La fibrosi dei dotti biliari si verifica frequentemente in pazienti con arteriole danneggiate vicine ai

dotti biliari (30), quindi la fibrosi biliare concentrica potrebbe essere collegata ad un alterato apporto di sangue.

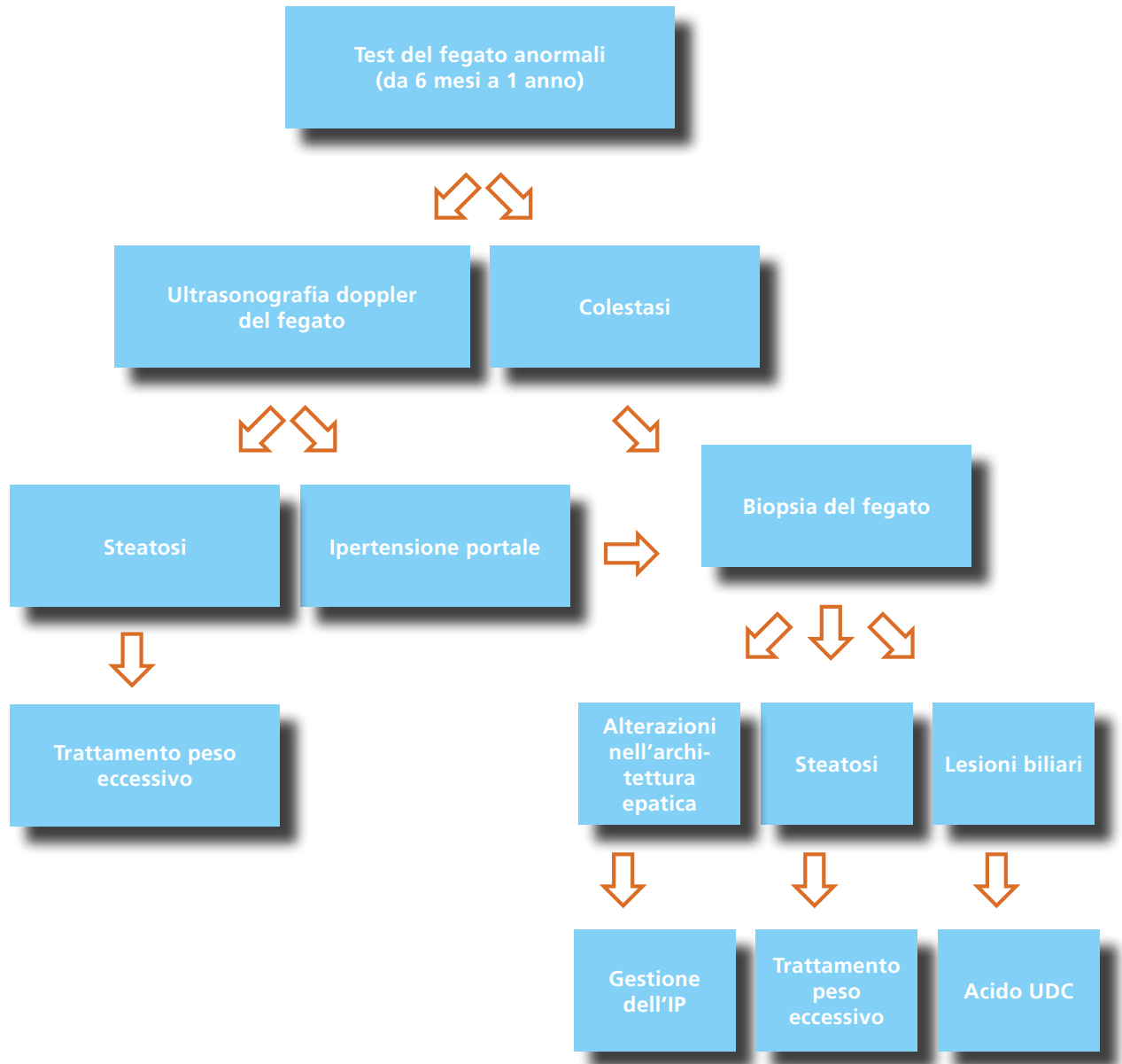
Colangite e duttopenia (numero ridotto di dotti biliari nel fegato), riscontrate anche in pazienti con la sindrome di Turner (11), rappresentano caratteristiche comuni nei pazienti con la cirrosi biliare primaria. La frequenza e la prevalenza della cirrosi biliare primaria nella sindrome di Turner non è mai stata studiata, nonostante il fatto che l'implicazione biliare e la cirrosi biliare primaria nella sindrome di Turner condividano alcune similarità (31): in entrambe le condizioni, la colestasi è collegata all'età, ed entrambe sono fortemente associate a disordini autoimmuni; inoltre uno studio recente ha rilevato una monosomia del cromosoma X notevolmente più frequente in pazienti con cirrosi biliare primaria rispetto al gruppo di controllo (32).

### *Ruolo della terapia con l'estrogeno*

L'epatotossicità indotta dall'estrogeno è stata proposta come causa principale delle anomalie nei test epatici nelle pazienti con la sindrome di Turner sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (33–34). Tuttavia, il ruolo determinante dell'estrogeno non è mai stato chiaramente stabilito, poiché le alterazioni nel

**Figura 2**

Diagramma gestionale delle implicazioni del fegato nelle pazienti Turner. Abbreviazioni usate nella figura: IP: Ipertensione portale, UDC: Acido ursodeossicolico.





test del fegato e quelle nell'architettura sono state riportate sia in pazienti Turner trattate con l'estrogeno, sia in pazienti Turner non trattate con l'estrogeno (11), e tali alterazioni non risultano migliorate con l'interruzione della terapia sostitutiva (1, 10), dimostrando quindi che non è necessario sospendere il trattamento con l'estrogeno. Non solo, diversi studi hanno documentato un effetto benefico dell'estrogeno naturale sulla funzionalità epatica di pazienti con la sindrome di Turner (4, 35–37).

## Outcome del coinvolgimento del fegato

### *Storia del coinvolgimento del fegato nelle pazienti con la sindrome di Turner*

Fino ad oggi solo uno studio ha condotto un follow-up a lungo termine su pazienti Turner con coinvolgimento epatico; in questo studio di coorte le pazienti, inviate al dipartimento di epatologia per anomalie nei test epatici, sono state seguite in media per nove anni (11). Nella maggior parte dei casi, il coinvolgimento del fegato non è progredito fino ad una manifesta malattia epatica; maggiori complicazioni sono comparse in tre pazienti, tutte affette da alterazioni nell'architettura del fegato. Una

paziente è deceduta per ascite refrattaria incontrollata; la seconda ha subito un'emorragia venosa incontrollata dall'esofago, per la quale è stato necessario un trapianto di fegato sei anni dopo la diagnosi; la terza è stata sottoposta a chirurgia (shunt portocavale) per sanguinamenti venosi ricorrenti dall'esofago. In conclusione, le complicanze maggiori del fegato non sono comuni nella sindrome di Turner e si riscontrano solo in caso di marcate alterazioni nell'architettura.

### *Outcome del trattamento con acido ursodeossicolico*

L'acido ursodeossicolico viene solitamente raccomandato nei disturbi biliari, principalmente in pazienti con cirrosi biliare primaria (38), e poiché un'implicazione biliare può verificarsi in circa i due terzi delle pazienti con la sindrome di Turner che presentano livelli di enzimi epatici elevati, in particolare nei casi di profilo colestatico, il trattamento con l'acido ursodeossicolico è stato spesso prescritto. Questa terapia si è dimostrata efficace, almeno nei test biologici: in uno studio, i livelli di aminotransferasi e di fosfatasi alcalina nel siero sono tornati alla normalità nella maggior parte delle pazienti dopo poche settimane di trattamento con l'acido ursodeossicolico, sebbene l'enzima del fegato gamma glutamil transferasi sia rimasto leggermente elevato (11). La terapia con l'acido ursodeossicolico non ha invece alcun effetto benefico su pazienti con alterazioni nell'architettura del fegato; tuttavia, anche se fino ad oggi non è stata documentata alcuna azione positiva sulle lesioni anatomiche, non si può escludere, in assenza di

uno studio caso-controllo, che questa terapia possa rallentare la progressione delle lesioni epatiche. In conclusione, il trattamento con l'acido ursodeossicolico può avere qualche effetto benefico nelle pazienti Turner con lesioni biliari e senza alterazioni nell'architettura del fegato.

## Gestione delle pazienti con la sindrome di Turner con livelli elevati e persistenti di enzimi epatici

### *Valutazione iniziale*

La valutazione iniziale delle pazienti Turner con anomalie nei test epatici (per più di sei mesi) dovrebbe includere un'eco addominale con una misurazione del flusso sanguigno tramite Doppler per individuare eventuali noduli epatici, ipertensione portale e/o steatosi del fegato. In caso di sindrome colestatica isolata con esame ad ultrasuoni normale, si dovrebbe provare l'acido ursodeossicolico; se sono presenti segni ultrasonografici di steatosi epatica,

invece, per evitare le complicazioni riscontrate nelle patologie del fegato grasso non correlate all'alcool, è necessario il trattamento della sindrome metabolica, che include soprattutto la perdita di peso (Figura 2).

In presenza di segni ultrasonografici d'ipertensione portale (alta pressione sanguigna nel fegato), ma come già detto accade raramente, si dovrebbe eseguire l'esame istologico del fegato (biopsia del fegato). In caso di alterazioni nell'architettura del fegato, un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore stabilirà la presenza o meno di varici esofagee, che richiedono il trattamento a lungo termine con beta bloccanti o la legatura delle varici. Il trattamento di steatoepatiti e lesioni biliari si basa sulla correzione della sindrome metabolica e sulla prescrizione a lungo termine di acido ursodeossicolico.

### *Monitoraggio successivo*

Si raccomandano analisi del sangue e conta delle cellule ematiche due volte all'anno a tutte le donne Turner con livelli anormali di enzimi epatici. Per le pazienti che non sono state sottoposte alla biopsia del fegato nella valutazione iniziale, con livelli elevati persistenti di enzimi epatici per più di 6–12 mesi, nonostante la correzione della sindrome metabolica e/o il trattamento con l'acido ursodeossicolico, dovrebbe essere presa in considerazione una biopsia del fegato. In caso di alterazioni nell'architettura del fegato, bisognerebbe effettuare una eco addominale una volta all'anno e un'endosco-

pia del tratto gastrointestinale superiore ogni tre anni per controllare eventuali segni d'ipertensione portale.

## Glossario

**Ascite:** Eccesso di fluido nello spazio fra i tessuti che rivestono l'addome e gli organi addominali.

**Biopsia:** Un pezzettino di tessuto prelevato da un organo – per esempio una biopsia del fegato.

**Atresia biliare:** Condizione in cui i dotti biliari del fegato sono bloccati o assenti.

**Colestasi:** Condizione in cui la bile non può fluire normalmente nel fegato o dal fegato all'intestino.

**Cirrosi:** E' conseguenza di una malattia del fegato cronica ed è caratterizzata dalla sostituzione di tessuto epatico normale, con cicatrici (fibrosi) che circondano le zone nodulari del tessuto epatico.

**Varici esofagee:** Vene estremamente dilatate della mucosa dell'esofago, che si manifestano soprattutto come conseguenza dell'ipertensione portale, come può essere visto nella cirrosi; le pazienti con varici esofagee hanno una forte tendenza a sviluppare emorragie.

**Iperplasia nodulare rigenerativa:** E' definita come presenza di piccoli noduli multipli di tessuto epatico non circondati da fibrosi.

**Ipertensione portale:** E' una pressione sanguigna eccezionalmente alta nella vena porta, che è la grossa vena che porta il sangue dall'intestino al fegato.

**Cirrosi biliare primaria:** E' una malattia autoimmune del fegato, caratterizzata dalla lenta progressiva distruzione dei dotti biliari.

**Colangite sclerosante:** Malattia del fegato cronica causata dalla progressiva infiammazione e cicatrizzazione dei dotti biliari del fegato.

**Steatosi:** E' il processo che descrive l'anormale ritenzione dei lipidi all'interno delle cellule epatiche. Riflette un'insufficienza dei normali processi di sintesi ed eliminazione dei trigliceridi grassi. I lipidi in eccesso si accumulano in vescicole che sostituiscono il citoplasma.

## Riferimenti

1. Sylven L, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:359-65.
2. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Vigano C, Calcaterra V, Tinelli C, Sommaruga MG, Bozzini A, Campani R, Severi F. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:143-8.
3. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, Vajro P. Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;158:618-23.
4. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:227-31.

5. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, Landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:485-90.
6. Friedman E, Theodor E, Austein A, Sack J. [Cirrhosis in Turner's syndrome]. *Harefuah* 1980;98:210-1.
7. Krivosheev AB. [Development of liver cirrhosis in a female patient with Shereshevskii-Turner syndrome]. *Klin Med (Mosk)* 1990;68:95-6.
8. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Kugelmass M, Van Thiel DH. Cirrhosis in Turner's syndrome: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:707-9.
9. de Ledinghen V, Levillain P, Besson I, Palazzo L, Fabre M, Silvain C, Morichau-Beauchant M. [Nodular regenerative hyperplasia of the liver and Turner syndrome]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:898-9.
10. Thevenot T, Dhote R, Tulliez M, Baverel F, Pernal S, Rabineau D, Christoforov B. [Turner syndrome and nodular regenerative hyperplasia of the liver]. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:295-6.
11. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, Benferhat S, Bresson-Hadni S, Valla D. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239-47.
12. Albareda MM, Gallego A, Enriquez J, Rodriguez JL, Webb SM. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1037-9.
13. Floreani A, Molaro M, Baragiotta A, Naccarato R. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. *Digestion* 1999;60:587-9.
14. Gardner LI. Intrahepatic bile stasis in 45,X Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1974;290:406.
15. Molland EA, Purcell M. Biliary atresia and the Dandy-Walker anomaly in a neonate with 45,X Turner's syndrome. *J Pathol* 1975;115:227-30.
16. Andrade RJ, Alcantara R, Fraile JM, Lazo MD, Llamas A, Carmona C, Franquelo E. [Chronic asymptomatic intrahepatic cholestasis associated with Turner's syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:375-8.
17. Szekeley AM, Franco D, Dupuy JM, Job JC. [Liver anomalies with portal hypertension associated with Turner's syndrome]. *Arch Anat Cytol Pathol* 1976;24:311-6.
18. Garavelli L, Donadio A, Banchini G, Fornaciari G, Plancher AC, Franchi F, Gardini G. Liver abnormalities and portal hypertension in Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:180-2.
19. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
20. Vajro P, Fontanella A, Perna A, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperamino-transferemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;125:239-41.
21. Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thilbault V, Theodorou I. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
22. Corel LJ, Van den Broeck J, Rongen-Westerlaken C, Massa G, Wit JM. Body weight in children with Turner syndrome treated with growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:957-62.
23. Blackett PR, Rundle AC, Frane J, Blethen SL. Body mass index (BMI) in Turner Syndrome before and during growth hormone (GH) therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:232-5.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
25. Wanless IR. Vascular disorders. In: MacSween RNM, Anthony PP, Schuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the Liver*. London: Churchill Livingstone, 2002:539-65.
26. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133:688-92.
27. Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Santucci S, Picchio FM, Forabosco A, Cacciari E. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:25-31.
28. Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, 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* 1999;20:108-12.
29. Weinrieb IJ, Fineman RM, Spiro HM. Turner syndrome and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1976;294:1221-2.
30. Fukuzumi S, Moriya Y, Makuuchi M, Terui S. Serious chemical sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial 5FU and MMC chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:251-5.
31. Milkiewicz P, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis in a patient with Turner syndrome. *Can J Gastroenterol* 2005;19:631-3.
32. Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, Selmi C, Watnik M, Gershwin ME, Podda M. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-5.
33. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, Painter R, Mant J. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55:145-51.
34. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1992;7:199-209.
35. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2570-7.
36. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, Reisner S, Hochberg Z. Choosing an estrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159-64.
37. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous estrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:306-10.
38. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.

CAPITOLO

18

# Udito e malattie dell'orecchio medio nella sindrome di Turner

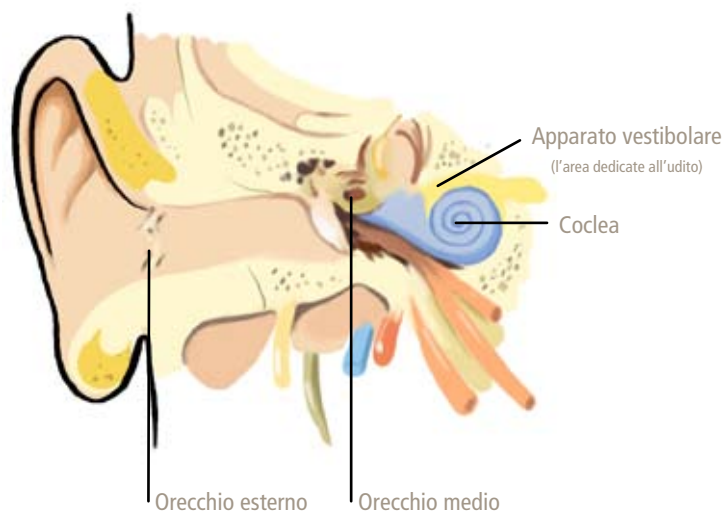
MALOU HULTCRANTZ  
DM, PhD.

Dipartimento di otorinolaringoiatria,  
Istituto Karolinska,  
Stoccolma, Svezia



# Orecchio e udito

In persone geneticamente prive di un cromosoma X, l'estrogeno, ormone steroideo sessuale femminile, non viene prodotto o ne vengono prodotti livelli molto bassi, a causa della perdita di funzionalità delle ovaie. Questo è riscontrato nella sindrome di Turner in cui sono frequenti anche i problemi all'udito, che vanno aggiunti agli altri sintomi ricorrenti. Un team svedese ha fornito nel 1969 una descrizione iniziale della perdita dell'udito connessa alla sindrome (1); diversi studi da allora hanno confermato quest'ipotesi: la mancanza di estrogeno suggerisce che esso potrebbe avere un effetto sull'orecchio e sull'udito, ma tale correlazione non è stata ancora pienamente studiata. Gli estrogeni agiscono attraverso due recettori, il recettore per l'estrogeno alfa ( $ER\alpha$ ) e beta ( $ER\beta$ ). L'espressione di questi recettori varia nei differenti tessuti e anche fra le specie; sono stati, infatti, identificati nell'orecchio interno sia dei roditori sia degli umani, il che dimostra che l'estrogeno deve avere un effetto sull'udito (2, 3). Di nessun altro ormone sessuale è stata accertata fino ad oggi un'azione diretta sull'orecchio e sull'udito. Dai primi anni ottanta si prescrive alle ragazze Turner, il trattamento con l'ormone della crescita per stimolare lo sviluppo in altezza e gli estrogeni per promuovere la comparsa di caratteristiche sessuali femminili secondarie; il modo in cui queste terapie ormonali possano influenzare l'udito durante l'età adulta non è ancora possibile da stabilire, poiché queste ragazze stanno raggiungendo adesso l'età in cui inizia la perdita dell'udito.



## Anatomia dell'orecchio

L'orecchio consiste di tre parti: l'*orecchio esterno* (orecchio esterno e canale dell'orecchio) che attraverso la membrana timpanica conduce all'*orecchio medio*, nel quale si trovano gli ossicini uditivi. L'*orecchio interno* contiene la coclea (udito) e l'apparato vestibolare (equilibrio); da questi ultimi il nervo cocleare trasforma le informazioni da inviare al cervello.

Tutte e tre le parti possono essere implicate nella sindrome di Turner.

## L'orecchio esterno

Sono frequenti, ma non influiscono sull'udito la posizione bassa dell'orecchio e canale dell'orecchio molto corto (Figura 1).

**Figura 1**

Una giovane ragazza Turner con le orecchie in posizione bassa (freccia).



### *Orecchio medio*

Nella sindrome di Turner è comune l'otite media (OM) (infezione dell'orecchio) ricorrente: si manifesta presto nell'infanzia (<6 mesi d'età), continua nell'adolescenza, ed è più frequente rispetto agli altri bambini predisposti all'otite media. Non è raro che una ragazza con bassa statura e otite media frequente, se ancora non diagnosticata, possa indirizzare i sospetti verso la sindrome di Turner; a questo punto la ragazza dovrebbe essere visitata da un endocrinologo e un test cromosomico rivelerà la sindrome. La causa di OM ricorrente è ancora sconosciuta, ma il ritardo di crescita dell'osso temporale (la parte del cranio che contiene l'orecchio interno) potrebbe essere importante. Un trattamento aggressivo dell'otite media sarebbe appropriato e dovrebbe essere preso in considerazione l'inserimento di tubi di aerazione (grommets); è importante un follow-up accurato (4). I livelli di immunoglobuline (proteine coinvolte nel sistema immunitario) chiamate IgG, IgA, IgM, IgD e delle quattro sottoclassi di IgG così come delle subpopolazioni di linfociti T e B (cellule ematiche anch'esse coinvolte nel sistema immunitario) sono stati esaminati nelle ragazze con la sindrome di Turner per scoprire se un deficit del sistema immunitario possa essere la causa della loro alta incidenza di otite media. Non è stato riscontrato alcun deficit maggiore nel sistema immunitario che possa spiegare il numero elevato di OM (5).s.

Anche se trattate secondo le linee guida, alcune delle infezioni all'orecchio sfoceranno infine in patologie croniche dell'orecchio. Queste malattie dell'orecchio medio possono portare alla perdita dell'udito, causata da ulteriori problemi con otite purulenta, distruzione degli ossicini uditivi, perforazioni della membrana timpanica ecc. (Figura 2). Tali conseguenze croniche possono essere riparate chirurgicamente, poiché l'orecchio interno è ancora intatto e le pazienti in cui si manifestano dovrebbero essere operate senza indugio per prevenire ulteriori problemi.

La frequenza di OM declina dopo l'adolescenza e non è comune nelle donne giovani e anziane con la sindrome di Turner.

### *Orecchio interno*

Nell'orecchio interno possono verificarsi due complicazioni. Per quanto riguarda la prima, una percentuale consistente di donne Turner adulte sviluppa una perdita d'udito sensorineurale sulla media frequenza (un "dip"). Potrebbe esserci un elemento di base genetico, perché questo "dip" è connesso di solito a fenotipi differenti (è più comune tra femmine con 45,X e cariotipi con isocromosomi) (Figura 3a). Nell'audiogramma il "dip" è riscontrato più comunemente nelle regioni tra 1,5 e 2 kHz. Si ritiene che la collocazione del gene (locus) per l'indebolimento dell'udito nella sindrome di Turner sia sul braccio p del cromosoma X (6). Il "dip" è stato visualizzato per la prima volta nell'audiogramma di bambine di sei anni d'età, ma di solito non costituisce un problema per le ragazze Turner fin quando



la regione dell'alta frequenza rimane intatta. Questo "dip", tuttavia, progredisce nel tempo (diventa più profondo) e può, con l'avanzare dell'età, portare problemi d'udito (Figura 3 b). La presenza del dip è un indicatore esatto di un futuro deterioramento dell'udito.

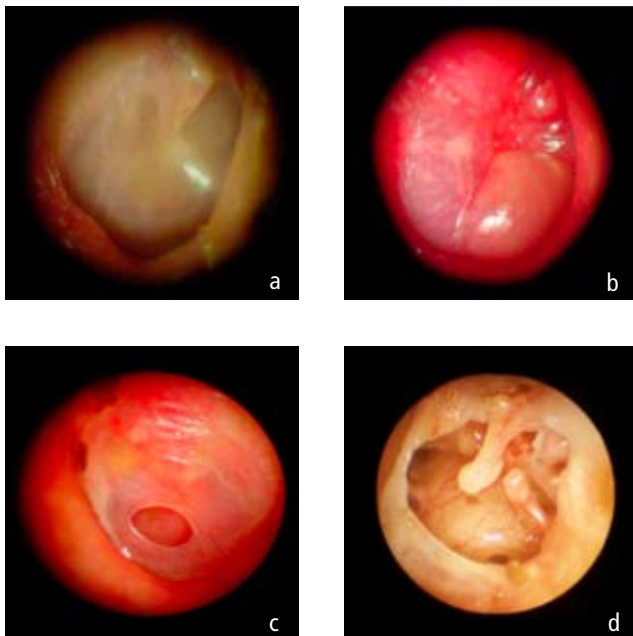
Riguardo la seconda complicazione, può essere riscontrata comunemente una precoce (>35 anni d'età) perdita dell'udito nelle alte frequenze simile alla progressiva perdita d'udito della normale popolazione anziana (>60 anni d'età), chiamata presbiacusia. Le donne con la sindrome di Turner sviluppano una perdita dell'alta frequenza, da moderata a profonda, così che spesso rimangono attive solo le basse

frequenze. Il deterioramento dell'udito ha un'origine cocleare (orecchio interno), ed è denominata sensorineurale (7). Questa perdita dell'udito nelle alte frequenze si aggiunge al "dip" sviluppatosi precedentemente, ed insieme portano a una progressione abbastanza rapida, seguita spesso da problemi uditivi sociali (Figura 4): il disturbo spesso inizia con difficoltà a sentire nelle cosiddette "situazioni da cocktail party", ovvero ambienti rumorosi, in cui la persona dipende maggiormente dalla lettura delle labbra per compensare. In questo periodo della vita, durante il quale l'udito si deteriora velocemente, le donne che ne sono interessate provano di solito un'intensa stanchezza, dovuta allo sforzo sostenuto per tutto il giorno di provare a sentire e capire. Quest'associazione fra problemi

uditivi e spossatezza non viene notata spesso. È importante allora contattare un medico esperto di orecchio, naso e gola, che esegua un test dell'udito e offra informazioni sugli apparecchi acustici. Risulta che solo il 13% delle donne Turner sopra i 40 anni d'età abbia una soglia uditiva normale, mentre il 27% indossa apparecchi acustici, contro il 3% delle donne della popolazione normale sopra i 65 anni d'età. Il tasso di abbassamento della soglia uditiva nelle donne adulte con la sindrome di Turner è comparabile a quello della popolazione femminile normale intorno ai 70–90 anni, indifferentemente dall'età iniziale, dai livelli uditivi iniziali e dal cariotipo (Figura 5). Il tasso di declino è alto soprattutto nella regione dell'alta frequenza.

**Figura 2**

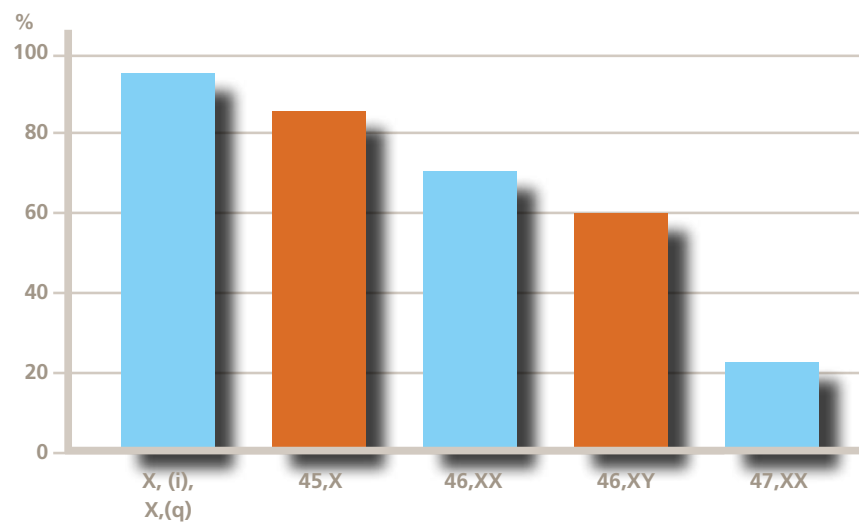
a) Timpano normale, b) Otite media, c) Timpano perforato cronico, d) Perforazione cronica con danneggiamento degli ossicini uditivi





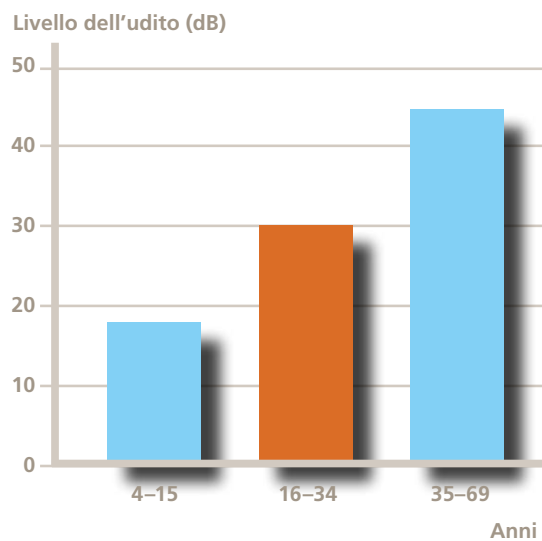
**Figura 3a**

Il "dip" e la connessione con il cariotipo.



**Figura 3b**

Il "dip" diventa più intenso con l'età.



È stata proposta come una delle cause di perdita dell'udito sensorineurale nella sindrome di Turner la mancanza di estrogeni endogeni (estrogeni prodotti dal corpo). Gli estrogeni hanno definiti effetti neuroprotettivi e neurotrofici sul cervello, il che fa presumere che esplicino un'azione positiva e protettiva anche sulla funzione dell'udito.

## Altri problemi funzionali associati a orecchio, naso e gola

### *Disturbi nella deglutizione*

Nella prima infanzia la deglutizione e il vomito durante l'allattamento e l'alimentazione possono essere un problema che però di solito si risolve entro il primo anno di vita. La causa non è ancora pienamente conosciuta.

### *Disturbi del linguaggio*

Le ragazze con la sindrome di Turner hanno spesso problemi a parlare. Un palato arcuato alto è comune e potrebbe avere un qualche ruolo; in caso di difficoltà a parlare, è bene rivolgersi a un centro specializzato in otorinolaringoiatria e ad un logopedista.

### *Disturbi neurocognitivi*

Il fenotipo neurocognitivo associato alla sindrome di Turner include generalmente funzione verbale normale ma con deficit nelle abilità viso-spaziali e viso-percettive, nell'attenzione e nella memoria a breve termine (8); di conseguenza il sistema con cui il cervello elabora e affronta le impressioni visive ne risulta menomato. Non si sa se queste difficoltà nella sindrome di Turner siano dovute a funzioni uditive centrali (funzione dell'orecchio) oltre a quelle visuali. In età adulta molti di questi disturbi non sono così apparenti, probabilmente grazie al trattamento ormonale; tuttavia, le abilità viso-spaziali e viso-percettive sembrano rimanere ridotte durante l'età adulta, nonostante la cura ormonale, il che fa sorgere il sospetto che queste funzioni abbiano un'eziologia genetica.

La *localizzazione del suono* fornisce informazioni sulla direzione della sorgente sonora. Una localizzazione del suono normale dipende da un udito periferico abbastanza intatto e da un processo normale nel sistema uditivo centrale. L'orientamento acustico è parte integrale dell'orientamento stesso, poiché monitora il paesaggio sonoro circostante. Lievi disturbi nella localizzazione dei suoni sono riscontrati in donne Turner che non hanno ricevuto la terapia sostitutiva con estrogeni durante la pubertà (6).

## Raccomandazioni

Essere consapevoli dei problemi uditivi connessi alla sindrome di Turner e far sempre visitare una bambina Turner da uno specialista otorino laringoiatra.

Curare con attenzione e meticolosità l'otite media ricorrente durante l'infanzia e l'adolescenza per evitare conseguenze croniche.

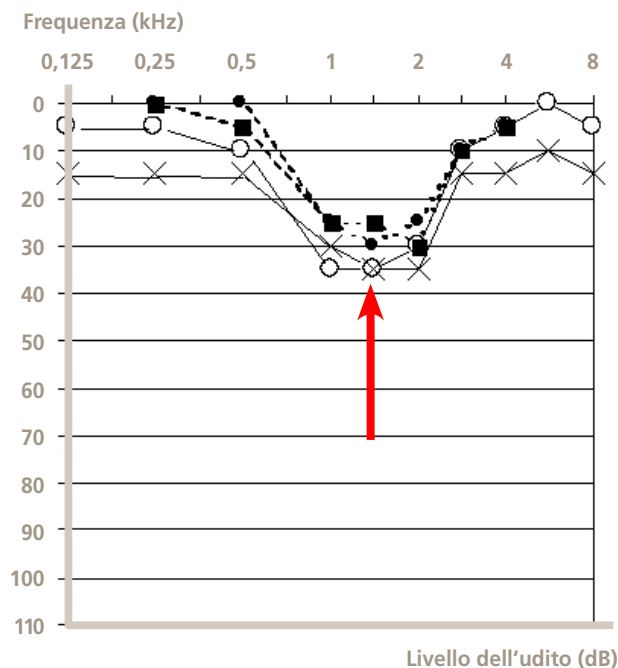
I problemi all'udito sono più frequenti nel cariotipo 45,X e in quelli con isocromosomi.

Audiogrammi regolari ed esami della conduzione ossea e aerea durante l'infanzia e l'adolescenza possono rivelare un "dip" che è un indicatore preciso di futuri deterioramenti dell'udito. Se invece non è presente alcun dip, i problemi dell'udito saranno infrequenti.

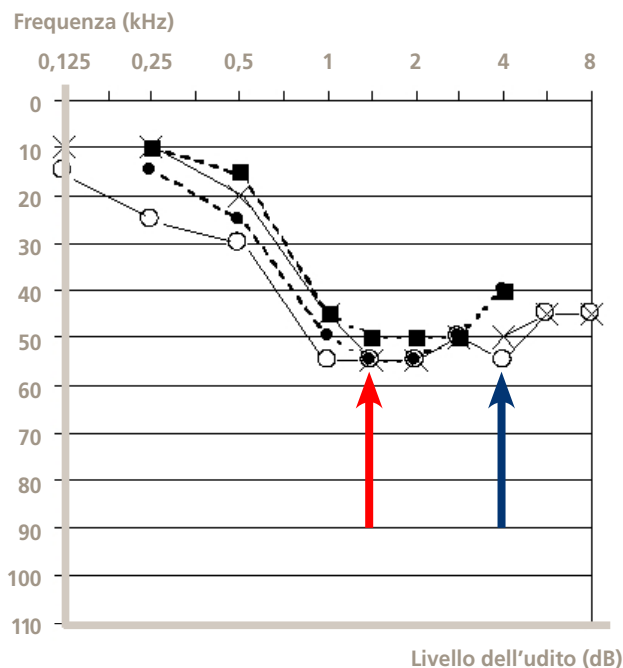
Quando la perdita dell'alta frequenza si aggiunge abbastanza rapidamente al "dip" (oltre l'età di 35 anni), è bene eseguire audiogrammi regolari per capire "in tempo" quando indossare un apparecchio acustico.

**Figura 4**

Audiogramma. Il "dip" è mostrato nell'audiogramma di una ragazza Turner di 12 anni (freccia rossa). La perdita prematura dell'alta frequenza si aggiunge al dip giovanile, causando una improvvisa perdita grave dell'udito (freccia blu)



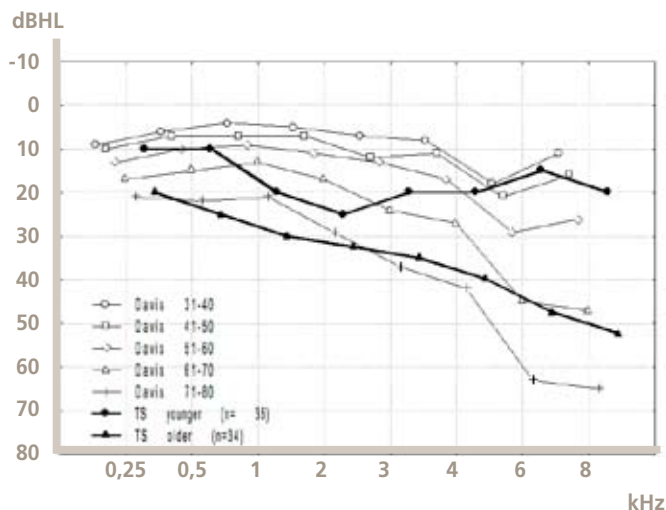
**Ragazza Turner di 12 anni**



**Donna Turner di mezza età**

**Figura 5**

Le linee sottili mostrano il percorso normale della perdita d'udito durante la vita in cinque differenti gruppi d'età nella popolazione femminile normale. Le linee spesse mostrano la progressiva perdita dell'udito in donne Turner divise in due gruppi d'età (27,8–42,7 e 43–51,8). Si conclude che le donne con la sindrome di Turner subiscono una perdita uditiva più grave, e che in un'età compresa fra i 43 e i 61 anni il loro udito è paragonabile a quello di donne di 71–80 anni del gruppo di controllo.



**Livelli di base della soglia uditiva mediana,  
due gruppi d'età, con i riferimenti di Davis**

## Riferimenti

1. Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica Supplementum, 1969: 247; 241–26.
2. Stenberg A, Wang H, Fish J, Schrott-Fischer A, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner syndrome. Hear Res 2001; 157: 87–92.
3. Hultcrantz, M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica, 2003:123(2); 253–7.
4. King K, Makishima T, Zalewski C, Bakalov V, Griffith A, Bondy C, Brewer C. Analysis of Auditory Phenotype and Karyotype in 200 Females with Turner Syndrome. Ear & Hearing, 2007: 28; 831–41.
5. Stenberg A E, Sylvén L, Magnusson CM, Hultcrantz M. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. J Neg Res Biomed 2004; 3: 1–8.
6. Barrenäs M- L, Nylen O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. Hear Res, 1999:138; 163–70.
7. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. Hear Res 2009;
8. Ross, J., Roeltgen, D., Zinn, A. 2006. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. Horm Res 65, 47–56.

parte

3

# Fertilità e psicologia

CAPITOLO

19

# Trattamento con gli ormoni sessuali

CLAUS H. GRAVHOLT

DM, PhD

Dipartimento medico,  
Ospedale universitario di Århus,  
Århus, Danimarca



**D**opo la pubertà, la maggior parte delle donne con la sindrome di Turner ha bisogno del trattamento con gli ormoni sessuali femminili (terapia sostitutiva), indipendentemente dal fatto che la pubertà sia stata spontanea o indotta con estrogeno. Le donne adulte normalmente producono estrogeno, progesterone (gestagene) e testosterone (androgeno), così come molti altri estrogeni e androgeni più deboli. Questi ormoni sono prodotti nelle ghiandole surrenali e nelle ovaie (Figura 1); come si vede dall'illustrazione, sia gli uomini che le donne producono gli stessi ormoni, così che la definizione di ormoni sessuali "maschili" e "femminili" è in realtà inappropriata, usata principalmente in mancanza di un termine migliore. Le donne producono la maggior parte del loro estrogeno e progesterone nelle ovaie, mentre, per quanto riguarda il testosterone, quasi la metà proviene dalle ovaie e la rimanente metà dalle ghiandole surrenali. In teoria, questo significa che alle donne con la sindrome di Turner, in cui le ovaie non funzionano, manca quasi tutto l'estrogeno che dovrebbe essere presente, mentre manca solo la metà del testosterone necessario. Studi scientifici hanno rivelato, infatti, che tale situazione effettivamente si riscontra.

Entro la fine del periodo puberale, avranno avuto luogo fenomeni come lo sviluppo appropriato del seno, la crescita di peluria sessuale e le mestruazioni; il mantenimento di queste caratteristiche richiederà una terapia con estrogeno e progesterone, che promuoverà anche la crescita dell'utero, affinché raggiunga le dimensioni adulte normali (1).

Questo tipo di trattamento viene chiamato "terapia ormonale sostitutiva" – TOS, e, come vedremo, interessa anche un ampio spettro di altre funzioni corporee.

## Perché gli ormoni sessuali sono importanti?

La base scientifica dell'importanza degli ormoni sessuali nel mantenimento di un buono stato di salute non è stata completamente compresa, ma non c'è dubbio che tali ormoni giochino un ruolo importante. La figura 2 illustra alcune correlazioni, in cui la mancanza di ormoni sessuali nella sindrome di Turner coinvolge altre funzioni corporee. Ancora non capiamo i dettagli di tutte queste relazioni, e non tutti i collegamenti causali sono stati provati in modo definitivo.

### *Forma del corpo e sviluppo del diabete*

Gli ormoni sessuali femminili sono utili per lo sviluppo del modello femminile di distribuzione del grasso e continuare la terapia da adulte contribuisce a mantenere questa distribuzione; inoltre, l'estrogeno ha un debole effetto sullo sviluppo muscolare e partecipa al mantenimento della massa muscolare corporea. Parecchi studi hanno esaminato l'effetto



degli ormoni femminili sul metabolismo del glucosio e, di conseguenza, sullo sviluppo del diabete di tipo 2, senza però trovare una connessione dimostrabile; tuttavia il trattamento con l'estrogeno sembra ridurre il numero di nuovi casi di diabete, il che costituisce un fattore importante nella sindrome di Turner, in cui l'incidenza del diabete è molto elevata.

### *Utero*

Molte donne con la sindrome di Turner possono oggi scegliere la donazione dell'ovulo (vedi capitolo 22) e avere così l'opportunità di procreare. Dopo la pubertà, l'utero continua a crescere per qualche anno; alcuni studi asseriscono che le donne con la sindrome di Turner avrebbero spesso bisogno di una dose maggiore di estrogeno rispetto a quella che viene convenzionalmente somministrata, per consentire all'utero di raggiungere la sua dimensione adulta.

### *Funzione sessuale*

Gli ormoni sessuali femminili non sono necessari per avere pensieri o rapporti sessuali, ma lo sono per la normale funzione della vagina, affinché possa diventare umida in seguito alla stimolazione sessuale. Anche l'ormone sessuale maschile, il testosterone, ha un ruolo nella normale funzione sessuale, così come altri fattori, quali la personalità, l'infanzia, e le prime esperienze relative al sesso.

### *Sviluppo del seno*

Dopo la pubertà, la terapia ormonale sostitutiva è necessaria per mantenere la forma e la misura del seno. L'estrogeno inoltre è essenziale se si desidera una gravidanza e per la produzione di latte durante il periodo dell'allattamento.

### *Densità ossea*

Dopo la pubertà, l'estrogeno è l'ormone più importante per il mantenimento e la calcificazione continua delle ossa, e quindi per la prevenzione dell'osteoporosi ed è dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva nelle donne con la sindrome di Turner previene la perdita di calcio dalle ossa.

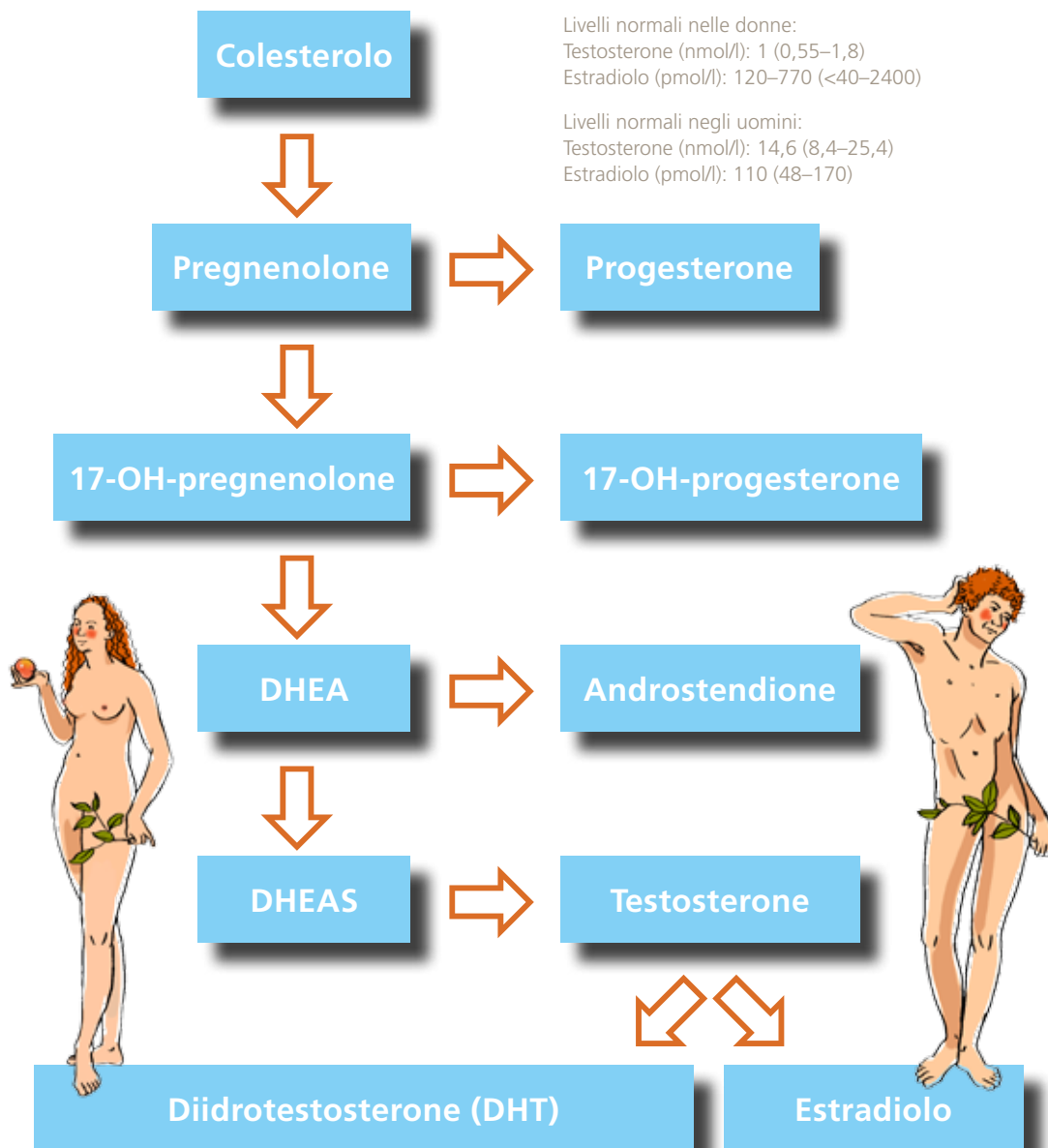
### *Vasi e pressione del sangue*

L'elevata pressione sanguigna è spesso riscontrata nelle ragazze in età puberale e nelle donne adulte con la sindrome di Turner. Un'elevata pressione del sangue a lungo termine è un fattore molto critico per lo stato di salute, in particolare per le donne Turner che possono anche avere problemi con la dilatazione e la dissezione dell'aorta. L'estrogeno ha un effetto modesto sulla riduzione della pressione sanguigna, ma positivo unito all'azione benefica sulle pareti dei vasi sanguigni e sull'inibizione dei primi stadi di arteriosclerosi. Non conosciamo ancora la piena estensione di quest'effetto positivo sui vasi e la pressione del sangue, né sappiamo quale tipo di terapia ormonale sarebbe ottimale, o con quale durata, augurandosi che gli studi futuri riescano a chiarire l'argomento.

**Figura 1**

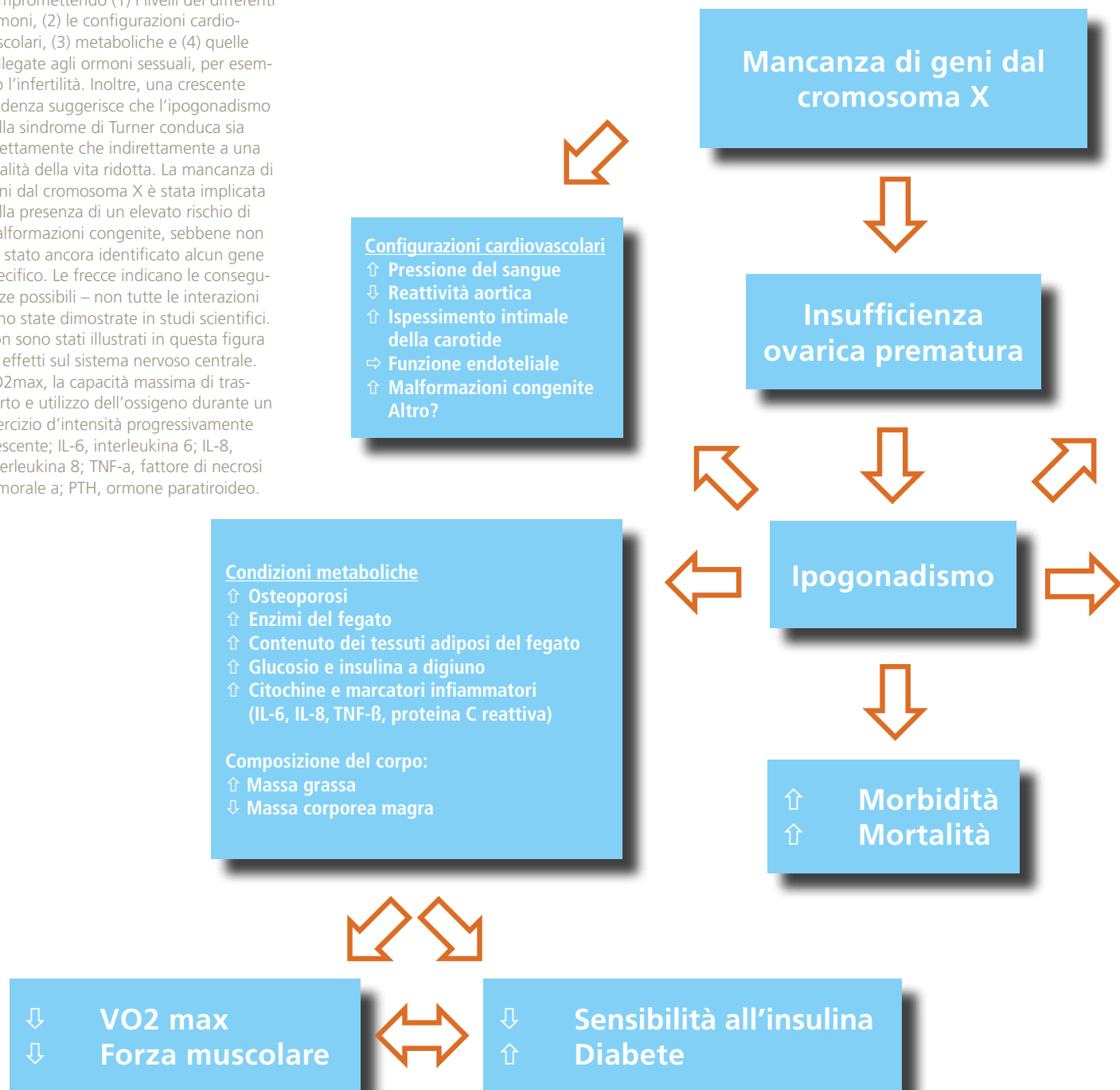
Estrogeno e androgeno – donne e uomini. Gli ormoni sessuali sono prodotti da un sistema enzimatico complesso che converte il colesterolo, attraverso diverse fasi, nei vari ormoni sessuali. Alcune parti di questo processo avvengono nelle ghiandole surrenali e nelle ovaie, mentre altre fasi possono avvenire in molti tessuti del corpo. Gli ormoni deidroepiandrosteronesolfato (DHEAS), deidroepiandrosterone (DHEA) e androstenedione hanno un piccolo effetto androgenico, in contrasto a testosterone e DHT.

Chiamare gli estrogeni e androgeni ormoni sessuali femminili e maschili è quindi inappropriato, perché gli uomini producono quantità significative di estrogeno e le donne quantità significative di androgeno.



**Figura 2**

Gli effetti gravi della mancanza di geni sul cromosoma X e/o della insufficienza ovarica prematura (POF) e quindi dell'ipogonadismo femminile (estradiolo assente), riscontrati nella sindrome di Turner, sono illustrati in questa figura. L'ipogonadismo ha effetti pervasivi, compromettendo (1) i livelli dei differenti ormoni, (2) le configurazioni cardiovascolari, (3) metaboliche e (4) quelle collegate agli ormoni sessuali, per esempio l'infertilità. Inoltre, una crescente evidenza suggerisce che l'ipogonadismo nella sindrome di Turner conduca sia direttamente che indirettamente a una qualità della vita ridotta. La mancanza di geni dal cromosoma X è stata implicata nella presenza di un elevato rischio di malformazioni congenite, sebbene non sia stato ancora identificato alcun gene specifico. Le frecce indicano le conseguenze possibili – non tutte le interazioni sono state dimostrate in studi scientifici. Non sono stati illustrati in questa figura gli effetti sul sistema nervoso centrale. VO2max, la capacità massima di trasporto e utilizzo dell'ossigeno durante un esercizio d'intensità progressivamente crescente; IL-6, interleukina 6; IL-8, interleukina 8; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ ; PTH, ormone paratiroideo.



### Fegato

Il fegato ha molte funzioni: produce una serie di proteine importanti, si occupa dell'eliminazione di varie sostanze (detossificazione), produce e riversa la bile nell'intestino ed è quindi coinvolto nell'assimilazione dei nutrimenti. La funzionalità del fegato può essere misurata tramite l'analisi del contenuto di diversi enzimi, proteine e precursori della bile nel sangue, che nel loro insieme possono essere denominati "test epatici". In particolare, nelle donne con la sindrome di Turner i risultati degli enzimi del fegato misurati nei campioni di sangue sono spesso troppo alti (vedi il capitolo 17 sulla funzione del fegato). Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia estrogenica ha un effetto positivo sugli enzimi del fegato, ma ancora non sappiamo se, a lungo termine, sarà osservata una diminuzione di problemi al fegato nelle donne con la sindrome di Turner quando un maggior numero di esse sarà stato trattato con l'ormone sessuale.

### Cervello

Come descritto nel capitolo sulla pubertà (vedi capitolo 5), gli ormoni sessuali esercitano un'azione sullo sviluppo del cervello. Se questo sviluppo s'interrompe dopo una normale pubertà o se l'effetto positivo degli ormoni sessuali, in particolare l'estrogeno, continui nel tempo, non è ancora chiaro, ma diversi studi indicano che nella vita adulta gli ormoni sessuali hanno un effetto positivo su parecchie importanti funzioni cerebrali (2).



#### Livelli ormonali

- ↓ Estradiolo
- ↓ Testosterone / androgeni
- ↑ FSH
- ↑ LH
- ↓ Ormone della crescita
- ↓ IGF-I
- ↑ PTH (solo per la sindrome di Turner?)
- ↓ Vitamina D (solo per la sindrome di Turner?)

#### Condizioni collegate agli ormoni sessuali

- Infertilità
- Mancanza di caratteristiche sessuali secondarie femminili
- ↓ Attività sessuale, pensieri e fantasie
- ↓ Dimensioni dell'utero



↓ **Qualità della vita**

## Quale tipo di terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere prescritta?

Una volta che il processo puberale è terminato e il seno si è sviluppato bene, che siano comparse le mestruazioni e che l'utero sia cresciuto, la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere regolata secondo le esigenze della donna. Il trattamento ha lo scopo di assicurare uno stato di salute ottimale per gli anni a venire, e dovrebbe essere quindi discusso in modo approfondito con il medico. Il trattamento, infatti, durerà molti anni, e sarebbe bene investigare a fondo quali farmaci si adattino meglio alla paziente. Di solito, un prodotto dovrebbe essere provato per tre mesi prima di decidere se è giusto o se è il caso di provarne un altro.

I prodotti disponibili sono numerosi: esistono diversi farmaci in Europa, alcuni dei quali differenti da quelli disponibili negli Stati Uniti e in Giappone. I più comuni sono i contraccettivi orali che prevengono la gravidanza, e la terapia ormonale sostitutiva. In Europa, i contraccettivi orali contengono un estrogeno sintetico e il gestageno, mentre le terapie ormonali sostitutive contengono estrogeno umano e un gestageno sintetico. Queste ultime non agiscono come una pillola contrac-

cettiva e quindi non dovrebbero essere usate da quelle poche donne Turner che possono rimanere incinte, a meno che non abbiano un'effettiva intenzione di avere un figlio. La terapia ormonale sostitutiva può essere sotto forma di pillole (somministrazione orale), cerotti (somministrazione transdermica) o di un gel da applicare (somministrazione transdermica). Infine, è possibile prendere l'estrogeno anche per inalazione attraverso il naso, come spray nasale, anche se questo prodotto non sembra aver incontrato un'accoglienza favorevole.

Negli Stati Uniti, la maggior parte della terapia ormonale sostitutiva somministrata è composta di estrogeno estratto dall'urina del cavallo e un gestageno sintetico. In alcuni casi, una spirale vaginale a base di gestageno inserita nell'utero può costituire una buona alternativa alla pillola, in particolare se il ciclo mestruale è irregolare.

È importante evidenziare che ancora non conosciamo le molteplici opportunità all'interno delle terapie ormonali sostitutive, per cui non è possibile, allo stato attuale, stabilire con certezza quale forma di trattamento sia migliore; né a breve né a lungo termine.

## Qual'è l'esito del trattamento e per quanto tempo deve continuare la terapia ormonale sostitutiva?

Non c'è accordo per quanto riguarda gli esiti del trattamento, ma ci sono prove che le dosi prescritte abitualmente negli ultimi anni sono state troppo basse, e studi recenti indicano che sarebbero necessarie dosi maggiori di ormoni sessuali per assicurare una crescita soddisfacente dell'utero e la calcificazione delle ossa.

Siamo convinti che per le donne con la sindrome di Turner, l'obiettivo dovrebbe essere normalizzare i livelli di ormoni femminili (estradiolo, FSH e LH) (3). Questo significa che molte giovani donne Turner hanno bisogno di dosi d'estrogeno maggiori della solita dose di 2 mg; in pratica molte donne richiederanno 3–4 mg di estradiolo (17 $\beta$ -estradiolo) e un gestageno.

Non si sa con certezza nemmeno per quanto tempo una donna dovrebbe essere trattata con la terapia ormonale sostitutiva; in mancanza di una verità assoluta in materia,

la pratica corrente è di imitare le condizioni delle donne con normali cicli mestruali, il che si traduce in una terapia ormonale sostitutiva per 40 anni (prima mestruazione – 13 anni; menopausa – 53 anni – dati danesi). Se la pubertà inizia intorno ai 12 – 13 anni d'età, la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe cessare intorno ai 53 anni d'età. Tuttavia, se s'inizia il trattamento tardi, o molto tardi, come è accaduto a molte donne con la sindrome di Turner, la somministrazione ormonale dovrebbe essere continuata fin quando la donna non sia notevolmente più anziana.

## Riferimenti

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.
2. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2972-2979.
3. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.

# CAPITOLO 20

## Qualità della vita e vita sessuale nelle giovani donne Turner

JEAN-CLAUDE CAREL  
DM.

Dipartimento di endocrinologia e  
diabetologia pediatrica, INSERM U690 e Centro  
di riferimento di malattie endocrine rare della  
crescita, Ospedale universitario Robert Debré,  
Parigi, Francia



## Introduzione

La sindrome di Turner influenza la crescita, lo sviluppo, la pubertà e la fertilità ed ha quindi profonde conseguenze sulla vita psicosociale; le cure mediche mirano a correggere nel miglior modo possibile questi aspetti per ottimizzare lo stato di salute e anche alleviare gli effetti psicosociali della sindrome. Sebbene la qualità della vita possa essere facilmente concettualizzata da chiunque, è difficile da misurare per diverse ragioni, compreso il fatto che ognuno di noi intende aspetti differenti; è importante tuttavia formalizzare la valutazione della qualità della vita se si vuole quantificare in modo strutturato e provare a decifrare le sue componenti e le variabili che ne determinano le variazioni. Valutare la qualità della vita nelle donne con la sindrome di Turner è necessario per analizzare gli aspetti che dovremmo privilegiare per migliorare il loro stato di salute e misurare l'impatto delle cure mediche, in particolare dei trattamenti che promuovono la crescita durante l'infanzia e di quelli che controllano la pubertà nell'adolescenza. In questo capitolo, esploriamo brevemente il concetto di qualità della vita e le sue misurazioni, e ricapitoliamo alcuni dei nostri studi svolti in Francia.

## Valutazione della qualità della vita

Esistono nella letteratura internazionale più di 70 strumenti differenti per valutare la qualità della vita. Possono essere questionari ad auto-compilazione o interviste rivolte da personale qualificato e generalmente riguardano aspetti specifici come la qualità della vita correlata alla salute, l'autostima, la depressione o l'adattamento sociale. Tutti questi strumenti hanno ovviamente dei limiti e i punteggi sono sempre confrontati con un gruppo di controllo o con gli standard della popolazione generale.

### *Qualità della vita in relazione alla salute*

I punteggi sulla qualità della vita correlata alla salute delle giovani donne con la sindrome di Turner non sono differenti, in media, da quelli delle donne coetanee appartenenti alla popolazione generale. Lo studio StaTur (1) è l'unico studio prospettico basato sulla popolazione che sia stato condotto sulle donne con la sindrome di Turner; è stato reso possibile dalla collaborazione di diversi centri di endocrinologia pediatrica in Francia e si è basato sugli archivi nazionali dei pazienti trattati con ormone della crescita. È stato contattato un gruppo di 891 giovani donne, con un'età media di 22,6 anni ( $\pm 2,6$  anni), trattate con ormone della crescita dal 1985 al 1997, invitandole a partecipare allo studio con un questionario, nel quale si è usata la Short Form 36 [SF-36 (2)] per valutare la qualità della vita



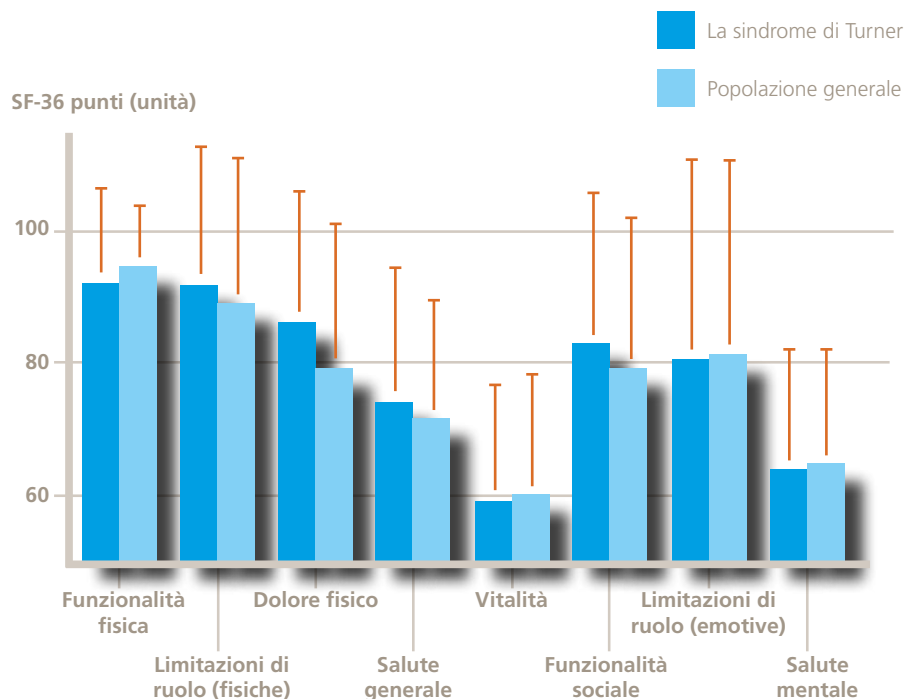
correlata alla salute come auto-percepita. Ha risposto circa il 70% delle donne interpellate e non è stata riscontrata alcuna differenza fra le donne Turner e le loro coetanee della popolazione generale per tutti i criteri di misurazione della qualità della vita (Figura 1) (3). Il punto di forza del nostro studio è l'uso di un valido questionario, proposto a tutte le donne incluse in un archivio nazionale, diversamente dalla maggior parte degli studi in cui i pazienti sono reclutati attraverso una o più

cliniche o gruppi di supporto, introducendo così dei bias involontari. Il limite principale è che solo il 70% delle donne ha risposto (si può presumere che quelle che non hanno voluto rispondere, avrebbero dato risposte diverse al questionario) e che tutte le pazienti sono state trattate con ormone della crescita (si può discutere se quelle che non l'hanno usato o i cui genitori hanno evitato l'ormone della crescita avrebbero risposto diversamente).

**Figura 1**

La qualità della vita in relazione alla salute delle giovani donne con la sindrome di Turner nello studio StaTur (3).

Vengono mostrati i punteggi per le otto dimensioni della scala della qualità della vita correlata alla salute autopercepita SF-36 (2) per 568 giovani donne con la sindrome di Turner, confrontate con donne coetanee della popolazione generale; i punteggi più alti indicano una miglior qualità della vita; non si sono riscontrate differenze fra le donne Turner e quelle normali; con il permesso del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.



Allo stesso modo, in uno studio clinico svolto in Olanda, Bannink et al. (4) hanno trovato punteggi simili in 49 donne con la sindrome di Turner e nella popolazione di riferimento, usando SF-36 e un altro strumento chiamato TAAQOL. Queste donne erano state trattate con ormone della crescita e avevano avuto una pubertà indotta con estrogeno, iniziato ad un'età media di  $12,9 \pm 1,1$  anni, e avevano in media  $19,6 \pm 3,0$  anni

*Valutazione della depressione e dell'ansia*

Diversi studi hanno presentato risultati controversi sulla depressione e l'ansia, alcuni arrivando alla conclusione che la depressione sia elevata

(5, 6) altri minore (7) e altri ancora che sia equiparabile a quella delle donne di controllo (8). Nello studio StaTur usando il GHQ-12, sono stati individuati disordini psichiatrici minori come ansia e depressione. Abbiamo scoperto che la proporzione di donne con questi problemi era più bassa nelle donne con la sindrome di Turner (24%) rispetto alle donne normali della stessa età (31%) (3). Possiamo quindi concludere che almeno per quanto riguarda l'ansia e la depressione non ci sono valori elevati nella nostra popolazione di pazienti.

**Figura 2**

L'autostima nelle donne con la sindrome di Turner nello studio StaTur (1).  
È stato usato il Questionario di autostima di Coopersmith (10); i risultati sono espressi in relazione a una popolazione di riferimento in punteggi con deviazione standard; i risultati "normali" sarebbero vicini allo  $0 \pm 1$ ; in contrasto, tutti i risultati sono significativamente più bassi.

Dimensioni dell'autostima	I valori dell'autostima espressi in punteggi con deviazione standard
Generale	-1,3±1,5
Familiare	-0,3±1,1
Sociale	-0,8±1,4
Lavorativa	-0,3±1,3
Globale	-1,1±1,5

### *Autostima*

In diversi studi, l'autostima è risultata ridotta nella sindrome di Turner (9). Nello studio StaTur, abbiamo usato il Questionario per l'autostima di Coopersmith (10) riscontrando punteggi marcatamente più bassi in confronto a quelli della popolazione generale (Figura 2); esiti simili sono stati raggiunti dal gruppo olandese che ha usato il profilo di autopercezione di Harter (8). L'infertilità è certamente uno dei fattori che contribuiscono maggiormente alla scarsa autostima; infatti, in uno studio che confrontava le donne Turner con donne affette da insufficienza ovarica primaria causata da altre condizioni, sono stati individuati punteggi simili di ridotta autostima, ansia e timidezza (11, 12).

In conclusione, gli studi recenti su giovani donne che sono state seguite da endocrinologi pediatrici e sono state trattate con ormone della crescita e steroidi sessuali, mostrano che i punteggi della qualità della vita correlata alla salute sono simili a quelli della popolazione generale, mentre l'autostima è ridotta. Tuttavia, si potrebbe argomentare che fin qui abbiamo discusso solo di punteggi medi, e che le donne con la sindrome di Turner sono come chiunque altro: alcune sono felici e altre sono tristi, alcune hanno successo e un'autostima alle stelle e altre sono depresse e prive di fiducia in se stesse. Il nostro obiettivo, come endocrinologi pediatrici, non è tanto descrivere la situazione che caratterizza le donne con la sindrome di Turner, ma piuttosto provare ad analizzare i fattori che la determinano,

con speciale attenzione verso quelli su cui gli operatori sanitari possono agire e che sono quindi modificabili.

## **Vi sono fattori che determinano la qualità della vita?**

Sono stati usati modelli statistici per decifrare i fattori che influenzano i punteggi discussi sopra.

### *Problemi al cuore e alle orecchie*

La sindrome di Turner aumenta il rischio di problemi al cuore e alle orecchie e ci siamo domandati se queste complicazioni possano incidere sulla qualità della vita. Nello studio StaTur, il 26% delle donne (149/568) aveva problemi alle orecchie (perdita dell'udito, otiti ricorrenti) associati ad una riduzione significativa di qualità della vita correlata alla salute e di autostima (3), e similmente, i problemi al cuore (12% delle pazienti) erano associati a una minor qualità della vita (3).

### Altezza

Una delle premesse del trattamento con l'ormone della crescita nella sindrome di Turner e nella bassa statura in generale è che aumentare l'altezza sarà di aiuto per il benessere dell'individuo, ma l'esplorazione di questo paradigma ha prodotto, nella maggior parte dei casi, risultati negativi (13). L'altezza media adulta nello studio StaTur era di  $150,9 \pm 5,6$  cm e l'aumento medio indotto dall'ormone della crescita stimato era di 8,9 cm (14). Questa altezza media adulta è di pochi centimetri sotto al limite inferiore dell'altezza normale nelle donne francesi (153 cm), il che significa che più della metà delle donne rimaneva bassa nonostante il trattamento con l'ormone della crescita. Quando abbiamo cercato una relazione tra l'altezza o l'aumento di altezza indotto dall'ormone della crescita e diversi aspetti importanti per la qualità della vita, non ne abbiamo trovata alcuna. Risultati simili sono stati raggiunti nello studio randomizzato canadese (15) in cui sono state confrontate 12 donne non trattate (altezza media:  $143,7 \pm 6,1$  cm) e 21 trattate (altezza media:  $148,9 \pm 5,7$  cm) di 20 anni, e i loro punteggi relativi alla qualità della vita correlata alla salute, misurati con SF-36, erano del tutto simili.

### Altri fattori che influenzano la qualità della vita

Come prevedibile, il livello di qualità della vita non è determinato solo dai fattori specifici della sindrome di Turner (altezza, pubertà) ma anche da una varietà di elementi, fra cui la

condizione socioeconomica familiare, il grado d'istruzione, la situazione professionale e l'adiposità (presenza di obesità) (1, 3).

## Pubertà, sessualità e fertilità

La sindrome di Turner ha una profonda influenza sulla pubertà e sulla fertilità; è essenziale valutare se queste componenti incidono sulla qualità della vita, e usare tali informazioni per migliorare il controllo della pubertà e il sostegno psicologico riguardo alla fertilità. È certo che le donne con la sindrome di Turner hanno meno probabilità di sposarsi o convivere e hanno rapporti sessuali più tardi rispetto alle donne normali (16, 17); per questo motivo abbiamo incluso nel nostro questionario domande riguardanti la vita sessuale, le cui risposte sono illustrate nella figura 3, nel contesto dei punteggi per l'autostima e l'adattamento sociale. Sebbene non abbiamo le risposte delle donne normali allo stesso questionario, è chiaro che l'esperienza sessuale è posticipata in questa popolazione di donne con la sindrome di Turner. Inoltre, quelle con minor esperienza sessuale hanno scarsa autostima e insufficiente adattamento sociale sia nelle analisi univariate che in quelle multivariate.

Nella coorte dello StaTur abbiamo anche analizzato l'inizio dello sviluppo puberale (Figura 4) (1), e abbiamo riscontrato che in più del

**Figura 3**

Esperienze sessuali, autostima e adattamento sociale nello studio StaTur.

Un totale di 568 donne con la sindrome di Turner con più di 18 anni e una media di  $22,6 \pm 2,6$  anni ha risposto a domande sulle esperienze sessuali; ha risposto anche al Questionario di autostima di Coopersmith (maggiori valori, maggiore autostima) (10) e al Scala di autovalutazione dell'adattamento sociale (SAS, valori più bassi, miglior adattamento sociale); i risultati sono presentati in rapporto a una categoria di riferimento, arbitrariamente selezionata come quella che non ha esperienze sessuali. Chi ha un'esperienza di rapporto sessuale ha in media 2,7 punti in più nella scala di autostima che va da 0 a 50.

\* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

Tipo di esperienza sessuale	n (%)	Punteggio di autostima globale (0–50)	Punteggio di adattamento sociale globale (0–5)
Sposate	42 (8%)	$2,9 \pm 1,4$	$-0,22 \pm 0,06^{**}$
Rapporto sessuale	172 (30%)	$2,7 \pm 0,9^{**}$	$-0,22 \pm 0,04^{**}$
Bacio e appuntamento	165 (29%)	$0,8 \pm 0,9^{*}$	$-0,18 \pm 0,04^{**}$
Nessuna esperienza	187 (33%)	0	0

**Figura 4**

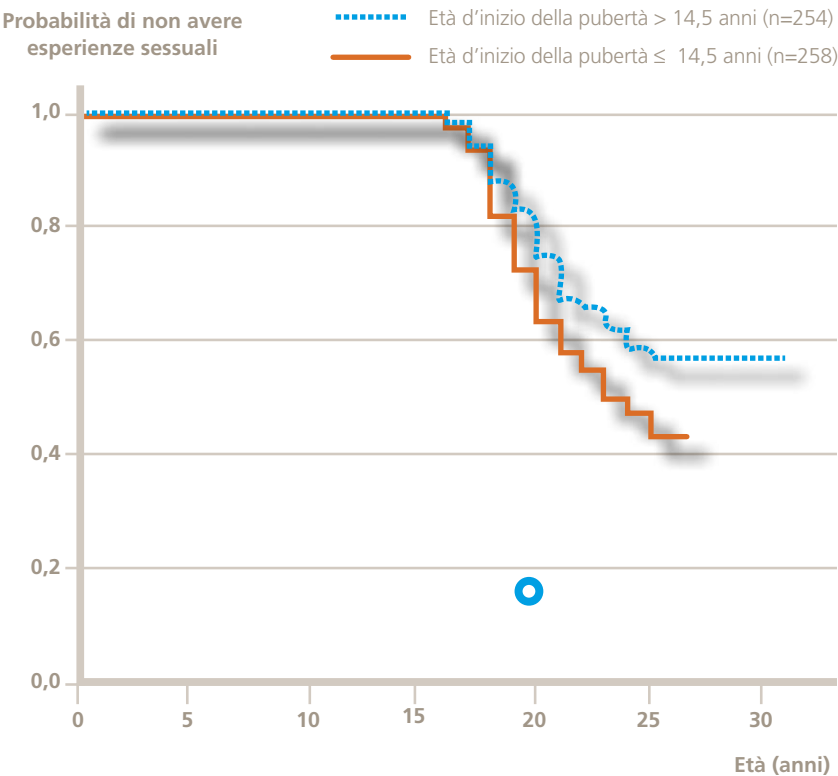
Lo sviluppo puberale nella coorte dello StaTur

	Pubertà spontanea		Pubertà indotta
	nessun trattamento secondario di estrogeno	trattamento secondario di estrogeno	
Numero di pazienti (%)	69 (10%)	84 (12%)	522 (77%)
Età d'inizio della pubertà (anni)	$12,5 \pm 1,6$	$13,6 \pm 1,7$	$15,0 \pm 1,9$
Crescita puberale totale (cm)	$15,0 \pm 5,9$	$12,5 \pm 6,7$	$8,7 \pm 5,9$

Figura 5

L'influenza dell'età d'induzione della pubertà sull'età del primo rapporto sessuale nelle donne con la sindrome di Turner dallo studio StaTur. Le curve di Kaplan-Meier qui mostrate tengono conto del fatto che le donne non avevano tutte la stessa età quando hanno risposto al questionario; le curve illustrano la probabilità per le partecipanti di non avere rapporti sessuali (vergini) ad una certa età, in relazione all'età in cui vengono prescritti gli estrogeni per indurre la pubertà.

- ..... ) Induzione della pubertà dopo i 14,5 anni d'età.
- ) Induzione della pubertà prima dei 14,5 anni d'età.
- ) Percentuale di donne che non hanno avuto rapporti sessuali all'età di 18,5 anni nella popolazione generale in Francia; con il permesso del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.



75% delle donne era stato necessario indurre la pubertà con steroidi sessuali, mentre nel rimanente 25% aveva avuto luogo una qualche forma di sviluppo puberale, anche se la metà di queste donne aveva dovuto usare gli ormoni sessuali più tardi per stimolare l'inizio delle mestruazioni. Particolare importante, l'età media d'inizio degli steroidi sessuali per lo sviluppo del seno nelle pazienti cui era stata indotta la pubertà, era davvero avanzata, poiché avevano in media 15 anni.

Data l'importanza della vita sessuale e l'ovvia connessione fra la maturazione puberale e l'esperienza sessuale, abbiamo analizzato nella coorte dello StaTur, i fattori che determinano l'esperienza sessuale, con particolare enfasi sull'influenza del controllo medico della pubertà. Una difficoltà nell'analisi era includere il fatto che tutte le donne del gruppo in studio, non avevano la stessa età (variavano infatti da 18 a più di 30 anni) e che la vita sessuale dipende ovviamente dal tempo (con l'età si ha maggior esperienza sessuale). Abbiamo quindi tracciato delle "curve attuariali" che mostrano la percentuale di donne con o senza esperienza a una certa età (vedi la curva illustrata nella figura 5).

Queste curve ci hanno permesso di individuare quattro fattori associati al ritardo del primo rapporto sessuale o del primo appuntamento: la presenza di malformazioni cardiache connesse alla sindrome di Turner, vivere in una famiglia in cui il padre è un lavoratore manuale, avere una pubertà indotta (invece che spontanea) e avere un'induzione della pubertà ritardata (1). Ognuno di questi fattori

richiederebbe un discorso a parte, ma l'età in cui indurre la pubertà è certamente il più significativo, poiché è l'unico modificabile. Come mostrato nella figura 5, abbiamo separato le donne in due gruppi: quelle che hanno iniziato il trattamento per lo sviluppo puberale prima e quelle che lo hanno iniziato dopo i 14,5 anni (mediana per l'intera popolazione). Il primo risultato è il marcato ritardo del primo rapporto sessuale rispetto alle donne normali, laddove circa l'85% delle donne ha esperienze entro l'età di 18,5 anni. Inoltre, la curva per le donne con un'induzione della pubertà ritardata è spostata più a destra e la differenza rimane visibile fino all'età di 25 anni.

## Conclusioni

In conclusione, i nostri studi sui diversi aspetti della qualità della vita, svolti su un'ampia popolazione di giovani donne con la sindrome di Turner, sono nell'insieme, rassicuranti e portano messaggi importanti per tutti coloro che si prendono cura delle ragazze e delle donne Turner.

Secondo, la vita sessuale nell'adolescenza e nella giovinezza è differente dalle altre ragazze (prima esperienza ad un'età maggiore), il che comporta un supporto psicologico sui normali aspetti della pubertà e della vita sessuale, così che affrontare l'infertilità diventerebbe più facile. È essenziale anche prescrivere un regime progressivo di steroidi sessuali nel pe-

riodo normale della pubertà, che non inizia più tardi dei 12 anni, come descritto in dettaglio in un altro capitolo di questo libro; parte di tale compito è convincere i genitori che gli estrogeni non ridurranno l'altezza finale della loro figlia, ma che anzi l'aiuteranno a raggiungerla in minor tempo, come ormai dimostrato da diverse pubblicazioni (18).

Terzo, ritardare l'inizio della pubertà e delle mestruazioni nelle adolescenti con la sindrome di Turner avrà effetti duraturi sulla vita sessuale e sulla qualità della vita, il che allude a una possibile "finestra di opportunità" in cui la pubertà deve essere indotta, e mancare questa "finestra di opportunità" potrebbe portare un danno irreparabile.

## Riconoscimenti

L'autore desidera ringraziare il Professor Joel Coste per le interessanti discussioni sugli argomenti trattati in questo capitolo.

## Riferimenti

1. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.
2. Lepage A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998 1998;51:1013-23.
3. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, 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 Apr;90(4):1992-7.
4. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr.* 2006 Jan;148(1):95-101.
5. McCauley E, Sybert VP, Ehrhardt AA. Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 1986 Apr;29(4):284-90.
6. Pavlidis K, McCauley E, Sybert VP. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 1995 Feb;47(2):85-9.
7. Downey J, Ehrhardt AA, Gruen R, Bell JJ, Morishima A. Psychopathology and social functioning in women with Turner syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 1989 Apr;177(4):191-201.
8. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
9. Boman UW, Moller A, Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;19(1):1-18.
10. Coopersmith S. SEI (Self-Esteem Inventories). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1981.
11. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Jama.* 2006 Mar 22;295(12):1374-6.
12. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A.* 2005 Dec 1;139(2):57-66.
13. Sandberg DE, Colsman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63(6):275-83.
14. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5197-204.
15. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3360-6.
16. Rolstad SG, Moller A, Bryman I, Boman UW. Sexual functioning and partner relationships in women with Turner syndrome: some empirical data and theoretical considerations regarding sexual desire. *J Sex Marital Ther.* 2007 May-Jun;33(3):231-47.
17. Hettmer E, Hoepffner W, Keller E, Braehler E. Studies on sexual development, sexual behavior and ability to experience sex of young women with Ullrich-Turner syndrome. *Ther Umsch.* 1995 Feb;52(2):146-9.
18. Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3793-4.



# CAPITOLO 21

## Aspetti psicologici e psichiatrici della sindrome di Turner

DAVID H. SKUSE  
DM

Unità di scienze comportamentali e cognitive,  
Istituto di sanità infantile,  
Londra, UK



# Adattamento sociale e comportamento

**L**a sindrome di Turner può causare difficoltà ad un piccolo numero di bambine e adulte, in termini di adattamento al nostro mondo educativo e sociale. Non sappiamo con certezza quanto siano comuni questi problemi, poiché non è stata svolta alcuna indagine esauriente su un campione rappresentativo di donne con la sindrome di Turner. Quelle non identificate alla nascita vengono riconosciute di solito dai medici a causa di problemi nella crescita o della mancanza d'insorgenza spontanea di caratteristiche sessuali secondarie durante la pubertà. La stima dell'incidenza accettata è di circa 4 ogni 10.000 nate vive. Nel Regno Unito vivono circa 20 milioni di femmine sotto i 50 anni d'età, e quindi 8.000 con la sindrome di Turner. Poche, di quelle visitate dai medici per la loro condizione, vengono indirizzate ad uno psicologo o ad uno psichiatra. Nella ricerca compiuta dal nostro gruppo all'Istituto di sanità infantile, negli ultimi 15 anni, abbiamo cercato di rintracciare tutte le bambine e le donne Turner conosciute, attraverso i centri specialistici di endocrinologia pediatrica e adulta nel Regno Unito, e, forse non proprio sorprendentemente, non abbiamo rintracciato più di 2.000 persone; sono quindi poche le femmine con la sindrome che giungono all'attenzione medica. C'è il pericolo che ogni

conclusione basata su un campione atipico corre il rischio di un "bias diagnostico", cioè che solo le persone con i segni o sintomi più ovvi siano identificate. Questo significa che i problemi psicologici discussi qui si applicano solo ad una minoranza di persone con la sindrome, e che probabilmente ce ne sono molte altre con insufficienze sociali e cognitive meno importanti, che potrebbero essere considerate parte della normale gamma di personalità e temperamento. È vero anche che raramente all'interno del nostro campione di femmine Turner, il fattore psicologico e comportamentale è stato il problema per cui si sono presentate; il deficit intellettivo associato all'anomalia cromosomica è l'eccezione (Kuntsi et al, 2000). In generale, non c'è correlazione, all'interno della nostra serie di casi clinici, fra la gravità della condizione fisica e i problemi psicologici connessi.

## *Influenze genetiche e ormonali*

Il cromosoma X possiede una concentrazione di geni importanti per lo sviluppo del cervello e delle funzioni mentali, maggiore che in ogni altro cromosoma. Mentre c'è ancora controversia su quali geni regolino il "cervello sociale" (regioni specifiche associate alle funzioni sociali), non c'è alcun dubbio che il numero scorretto di cromosomi sessuali ne condizioni lo sviluppo fisico e funzionale; questo avviene perché il dosaggio dei geni è normalmente molto preciso, e la nostra capacità di compensare l'esistenza di un singolo cromosoma X, laddove ne erano previsti due, è limitata. Poiché la mascolinità è determinata dalla presenza di un cromosoma Y completo e i

geni specifici sul cromosoma Y causano una cascata di eventi che portano allo sviluppo dei testicoli e degli ormoni sessuali maschili, ogni feto con un solo cromosoma X si svilupperà al femminile. In casi rari, le femmine con la sindrome di Turner trattengono frammenti di un cromosoma Y, ma ciò non le rende più “maschili” di quelle con un singolo cromosoma X.

Un argomento, così complesso da non poter essere trattato qui in modo esauriente, è il ruolo del mosaicismo genetico nelle caratteristiche psicologiche delle pazienti con la sindrome di Turner (Jacobs et al, 1997). Con mosaicismo, intendiamo l'osservazione che, in molte donne Turner, alcune cellule (di solito derivate dal sangue) hanno una costituzione cromosomica differente dalle altre cellule. Esistono differenze sottili nelle caratteristiche psicologiche delle donne che sono monosomiche per il cromosoma X (45,X, tutte le cellule osservate hanno un singolo cromosoma X) e delle donne che hanno un normale cromosoma sessuale, ma in cui la seconda X è strutturalmente anormale in alcune o in tutte le cellule (per esempio, un isocromosoma). Le due situazioni non sono uguali geneticamente, poiché le donne con una singola X hanno solo una copia di tutti i geni espressi dal cromosoma.

Nelle femmine 46,XX, uno dei due cromosomi sessuali è inattivato, ma non completamente, e ci sono fino a duecento geni espressi da entrambi i cromosomi X – il che di fatto raddoppia il loro dosaggio. La regolazione del dosaggio dei geni è d'importanza critica

per lo sviluppo normale; l'aver troppo poco prodotto genetico da un gran numero di geni legati all'X, infatti determina direttamente o indirettamente tutti i sintomi della sindrome di Turner e indirettamente, potrebbe farlo anche influenzando i controlli ormonali sullo sviluppo.

Nel caso di un isocromosoma, ci sono in realtà tre parti identiche di un cromosoma X in tutte le cellule interessate (sebbene di solito questi casi siano mosaici, con alcune cellule contenenti solo una singola X – 45,X). Le sole varianti che potrebbero esercitare un maggiore impatto sul processo dello sviluppo sono: prima, il mosaicismo in cui, in una normale linea cellulare (46,XX), i sintomi della sindrome di Turner siano molto più leggeri qualora una sostanziale proporzione di cellule sia abbastanza normale nel suo corredo di cromosomi X. Seconda, in cui la seconda X anomala è a forma di anello. Questa è chiamata una “X ad anello” e, se è piccola, può essere associata alla non-inattivazione e quindi all'espressione di molti geni che dovrebbero essere silenti. Lo squilibrio del dosaggio porta in quasi tutti i casi al ritardo mentale, e questa è la sola variante della sindrome di Turner in cui è probabile riscontrare difficoltà indicative nell'apprendimento in tutti i campi, compreso lo sviluppo del linguaggio.

Virtualmente, in tutte le femmine con la sindrome di Turner, le ovaie non crescono in modo normale, causando una produzione insufficiente di ormone sessuale femminile, l'estrogeno, e l'assenza di sviluppo puberale. Probabilmente l'estrogeno è necessario

anche per alcuni aspetti dello sviluppo cerebrale, perfino prima dell'inizio della pubertà, e molte ragazze con la sindrome di Turner ne hanno quantità insufficienti anche durante l'infanzia. Mentre questo è un rischio teorico, non c'è alcuna prova del fatto che fornire molto presto la terapia ormonale sostitutiva porti benefici sostanziali allo sviluppo comportamentale e cognitivo, anzi può comportare degli svantaggi. Normalmente, la terapia sostitutiva d'estrogeno comincia intorno ai 12 anni d'età.

Una volta affrontate le potenziali complicazioni del disordine (associate molto spesso a difetti cardiaci congeniti), l'attenzione si sposta sulla crescita, poiché, infatti, la ragione più comune per cui le bambine Turner sono identificate, oltre allo screening effettuato nel periodo prenatale o neonatale (quando l'ostetrica dovrebbe notare l'edema periferico), è la mancanza di crescita nella statura. È importante evidenziare che le immagini di bambine, ragazze e donne con la sindrome di Turner con uno straordinario collo palmato, attaccatura bassa delle orecchie, e anomalie scheletriche, non sono affatto tipiche delle persone con la sindrome di Turner che si vedono quotidianamente nella pratica clinica. Meno del 50% di esse ha tali configurazioni, sebbene la maggior parte abbia un'apparenza facciale distintiva che un medico esperto dovrebbe riconoscere. Per favorire la crescita, è pratica standard il trattamento con l'ormone della crescita, che dura molti anni, fino a quando le ossa lunghe si sono fuse e non è possibile un'ulteriore crescita in altezza. Il trattamento di solito accresce la statura fi-

nale, ma non c'è ancora alcuna prova che quest'aumento di altezza abbia un impatto elevato sulla qualità della vita.

Da più di 20 anni si sa che molte femmine (forse la maggior parte) con la sindrome di Turner hanno problemi nelle loro relazioni sociali con gli altri, non solo durante l'infanzia ma anche nella vita adulta. Tali difficoltà sono relativamente sottili, e solo raramente sono evidenti nel corso di una visita medica specialistica, che sia pediatrica o di altro tipo; tuttavia sono spesso la causa principale di ansia per le famiglie. Se i genitori parlano delle loro preoccupazioni con un medico, la risposta di solito è che tali difficoltà sono comprensibili alla luce di tre fattori: primo, la bassa statura della bambina rispetto alle sue coetanee; secondo, il suo aspetto dismorfo; terzo, il fatto che si senta diversa dalle amiche riguardo la sua infertilità. In studi recenti sulla sindrome di Turner e la sua gestione (per esempio Bondy, 2008; Hjerrild et al, 2008; Morgan, 2007; Sutton et al, 2005) non c'è menzione della scarsa percezione sociale né della mancanza di reattività tranne che nell'ambito dei tre fattori sopra descritti (bassa statura, infertilità, e aspetto insolito). È stato ampiamente dimostrato che per una minoranza significativa di persone con la sindrome di Turner, le difficoltà sociali sono causate da una percezione imperfetta dei segnali delle altre persone e da un'incapacità di rispondere appropriatamente, dovute soprattutto al modo in cui il cervello delle donne Turner processa le informazioni sociali, e non all'influenza indiretta della bassa statura o dei problemi di autostima legati all'infertilità.

# Infanzia

## *Sviluppo del linguaggio*

I centri del cervello usati per l'espressione e la comprensione del linguaggio sono situati normalmente nella parte sinistra (l'emisfero cerebrale sinistro); nella sindrome di Turner questi centri possono essere, invece meno "lateralizzati" e quindi non lavorare efficientemente come dovrebbero. Il cervello generalmente richiede che il linguaggio sia processato in specifiche aree nella parte sinistra; se queste regioni cerebrali distinte non si sviluppano normalmente e il linguaggio deve essere processato in una rete distribuita in modo più ampio – forse coinvolgendo anche l'emisfero cerebrale destro – possono verificarsi ritardi e disfunzioni. Di solito, le prime parole dei bambini (diverse da "mamma" o "papà" che sono in realtà dei balbettamenti) vengono pronunciate fra i 12 e i 18 mesi, ma in quasi la metà (40%) delle bambine con la sindrome di Turner la comparsa del linguaggio è ritardata, come anche la formulazione di frasi, che solitamente avviene intorno ai 36 mesi ma che è posticipata oltre quest'età in circa una bambina Turner su cinque. D'altra parte, col tempo le abilità verbali di solito diventano relativamente più competenti delle abilità non verbali (come quelle costruttive o numeriche), che sono influenzate negativamente in quattro casi su cinque.

Possiamo classificare le capacità linguistiche espressive in vari modi, ma il più semplice forse è tracciare una distinzione fra abilità

"strutturali" (uso corretto della grammatica, comprensione del significato delle parole, memorizzazione di quello che è stato appena detto e capacità di rispondere adeguatamente) e abilità cosiddette "pragmatiche". Quest'ultimo termine racchiude aspetti del linguaggio essenziali per la comunicazione sociale, poiché, se da bambini impariamo ad usare il linguaggio per esternare le nostre necessità, da adulti di solito vogliamo anche poter fare conversazione.

Le bambine con la sindrome di Turner hanno sottili difficoltà sia nell'espressione di un linguaggio socialmente appropriato sia nella sua comprensione, sebbene i meccanismi del linguaggio siano generalmente intatti. I domini colpiti includono:

- Inizi inappropriati.
- Interruzione delle persone che stanno parlando con qualcun altro, il che è collegato alla tendenza all'impulsività.
- Difficoltà nel costruire un resoconto coerente, come una spiegazione che sia facilmente comprensibile dall'ascoltatore.
- Tendenza a concentrarsi su un soggetto preferito e a riportare sempre la conversazione su quell'argomento.
- Non contestualizzare ciò di cui si sta parlando, per esempio introdurre nomi di persone sconosciute all'ascoltatore, senza fornire alcuna spiegazione, o introdurre un argomento non collegato alla conversazione in corso.

- Una mancanza di rapporto, e relativa insensibilità ai segnali verbali e non verbali delle persone cui ci si rivolge, il che è associato ad una più generale mancanza di percezione sociale.

Circa il 25% delle persone con la sindrome di Turner ha qualche difficoltà, entro la gamma clinica di gravità, in termini di uso del linguaggio per la comunicazione sociale.

Oltre alle caratteristiche linguistiche espressive tipiche della sindrome, le ragazze Turner possono anche avere una comprensione letterale del linguaggio e una “memoria di lavoro verbale” limitata. I genitori imparano presto che la loro figlia trova difficile capire le istruzioni quando non sono espresse precisamente o non sono abbastanza specifiche. Il termine “memoria di lavoro” si riferisce alla nostra abilità di mantenere le informazioni on line mentre le stiamo processando; tale abilità si sviluppa durante l’infanzia ed entro l’età scolastica, la maggior parte dei bambini, è in grado di ricordare abbastanza facilmente tre istruzioni collegate (‘vai di sopra, prendi i panni da lavare e portali da me’). Circa tre ragazze Turner su cinque incontrerebbero delle difficoltà con questo compito. Il problema è stato spesso associato in primo luogo alla scarsa attenzione, ma anche quando sono in grado di ripetere esattamente le istruzioni subito dopo averle ricevute, non portano necessariamente a termine il compito; entro un minuto si ricordano solo la prima istruzione e hanno dimenticato il resto. È essenziale scomporre le istruzioni in elementi semplici e assicurarsi che siano portate a termine in

modo sequenziale, e che gli insegnanti e i genitori ne siano consapevoli. I problemi nel mantenere le informazioni on line diventano particolarmente significativi quando gli sforzi sono applicati al calcolo mentale. Questa è una delle sfide maggiori per molte ragazze e donne con la sindrome di Turner, sia a scuola che più tardi nella vita adulta.

### *Altri comportamenti artistico-simili*

Alcune ragazze con la sindrome di Turner hanno interessi abbastanza ristretti; tendono a fissarsi su un argomento nelle loro conversazioni e, invece di usare l’immaginazione, giocano in modo stranamente formale. Una tendenza ad aderire a rigide routine può essere una forza ma anche una debolezza: molte ragazze con la sindrome di Turner (circa un terzo) sono tipicamente infastidite dai cambiamenti nelle abitudini e preferiscono la rigida organizzazione della giornata in termini temporali (per esempio uscire per andare a scuola esattamente alla stessa ora), o l’organizzazione dello spazio (per esempio percorrere la stessa strada per andare a scuola, sedere allo stesso posto a tavola). Nell’insieme, i loro comportamenti ripetitivi, gli interessi ristretti, l’inflessibilità e l’aderenza ai rituali, sono piuttosto lievi e non si tendono a vedere i comportamenti motori stereotipici che associamo ai bambini autistici. Tuttavia, questo aspetto del comportamento delle ragazze Turner non è mai stato indagato sistematicamente in modo tale da offrirci la certezza che i sintomi siano rari; potrebbero semplicemente essere di natura diversa dalle caratteristiche del comportamento autistico, riscontrate fra bambini nello spettro autistico.

Non c'è dubbio che complessivamente esista un rischio di disordini autistici maggiore di quello riscontrato nella popolazione generale di ragazze di normale intelligenza, che è almeno del 5% (Creswell and Skuse, 2000).

### *Abilità sociali*

Molte ragazze con la sindrome di Turner sono popolari fra i loro coetanei e non hanno difficoltà a farsi degli amici, possono essere accattivanti ed eccezionalmente fiduciose; poiché sono bassine di statura, tendono ad essere coccolate dalle amichette a scuola, e questo però potrebbe incidere sfavorevolmente sul loro sviluppo sociale. È pur vero che potrebbero anche subire delle prese in giro, che gli adulti tendono ad attribuire alla bassa statura; in realtà quello delle prese in giro è un problema per molti bambini a scuola, e non è per niente chiaro se le ragazze con la sindrome di Turner siano prese in giro, per la loro statura o per l'aspetto diverso, in misura maggiore rispetto a tutti gli altri ragazzini che non hanno la sindrome. Abbiamo il sospetto che un comportamento sociale inappropriato potrebbe costituire un fattore di rischio saliente.

Una delle storie raccontate più frequentemente dai genitori sulla loro figlia Turner è che ha facilità nel farsi nuovi amici, ma anche nel perderli, per ragioni spesso difficili da accertare. Le caratteristiche associate a quest'aspetto sono diverse: per prima cosa, molte ragazze con la sindrome di Turner incontrano difficoltà nel gestire le relazioni in gruppo; si sentono molto più a loro agio con un'amica speciale, e può accadere che questa persona speciale

le presenti ad altre ragazze e le protegga nelle situazioni di gruppo in cui possono facilmente non sentirsi all'altezza. Tale fenomeno può essere dovuto a una combinazione di fattori: la lentezza nel processare le informazioni sociali; l'incapacità di decifrare i segnali sociali in termini di gesti e sottigliezze del linguaggio; la difficoltà nel capire le sfumature di una gerarchia sociale. Spesso diventano dipendenti da una singola amica, e se l'amicizia si rompe (a volte a causa dell'eccessiva intensità), le conseguenze emotive possono essere molto dolorose. Tutto ciò ha un impatto notevole sull'autostima: è davvero una semplificazione esagerata attribuire alla bassa statura e all'infertilità i problemi legati all'autostima.

Riguardo alle specifiche difficoltà nei rapporti sociali, che nell'età adulta possono condurre al ritiro e alla depressione, circa una ragazza su cinque con la sindrome di Turner presenta anomalie nelle sue reciproche relazioni sociali che sono probabilmente di gravità clinica, ma non sono associate ad un'insufficienza intellettuale; sembrano piuttosto legate più strettamente ad una relativa mancanza di comprensione per i pensieri e i sentimenti delle altre persone. Circa una ragazza Turner su quattro persiste nel dire alla gente cose che già sa, aspetto che può essere irritante per gli altri e che si verifica in meno della metà dei bambini che hanno un normale percorso di crescita. Le ragazze con la sindrome di Turner sono consapevoli delle loro scarse capacità sociali, e potrebbero cercare di modellare il loro comportamento su quello di una sorella o della migliore amica, nello sforzo di diventare accettabili; inoltre, la tendenza a guardare ra-

ramente o mai la persona con cui sta parlando è caratteristica di circa un quinto delle ragazze e donne Turner ma è riscontrata in meno del 5% della popolazione generale. Questo è un altro fattore che lavora contro lo sviluppo di una normale vita sociale (Elgar et al, 2002, Lawrence et al, 2003a); quasi un sesto delle ragazze e donne con la sindrome di Turner non ha nemmeno una o due amicizie strette.

### *Abilità motorie*

Le ragazze Turner possono essere molto diverse dalla maggior parte delle loro coetanee, riguardo alle abilità motorie, sia quelle finomotorie che quelle grosso-motorie. La loro coordinazione occhio-mano non è sviluppata normalmente e hanno una scarsa consapevolezza spaziale. Tutto questo significa che molte ragazze Turner non faranno mai parte di squadre sportive. La loro relativa goffaggine e la bassa statura possono costituire uno svantaggio, ma una delle cause per cui le bambine non vengono scelte dalle squadre scolastiche va ricercato nel loro modo di processare le informazioni sociali: quando si gioca bene in un team, bisogna essere in grado di leggere la mente della squadra e di misurare il proprio contributo rispetto al progresso dei compagni di squadra verso un obiettivo condiviso. Per molte ragazze con la sindrome di Turner questo processo rappresenterebbe una sfida enorme. Quasi un terzo della popolazione Turner non riesce ad andare in bicicletta agevolmente, e circa un sesto non è in grado di mangiare comodamente con coltello e forchetta. Questi deficit nelle abilità motorie sono discussi nelle

analisi delle “sfide” associate alla sindrome di Turner, ma potrebbero avere chiaramente un impatto maggiore sullo sviluppo sociale.

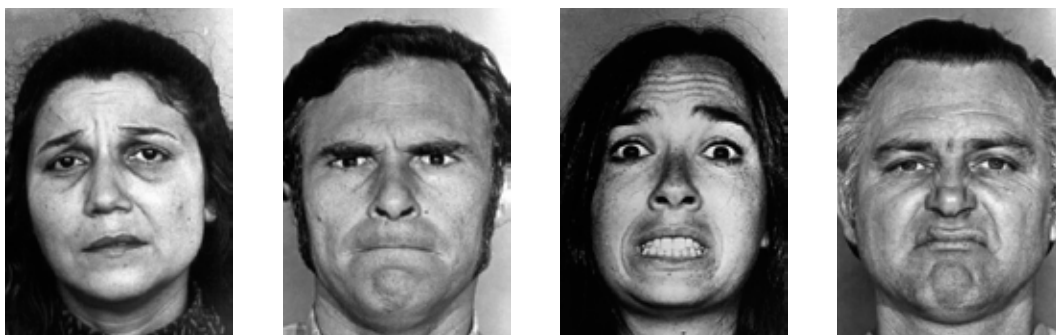
### *Comunicazione*

Quando comunichiamo faccia a faccia con altre persone, abbiamo bisogno di decifrare accuratamente le loro espressioni del viso e di usare noi stessi adeguate espressioni, affinché si possa sviluppare una relazione sociale genuinamente reciproca. Le ragazze con la sindrome di Turner tendono a non possedere una così vasta gamma di espressioni facciali in confronto ai loro coetanei, e spesso a non usare spontaneamente il sorriso per indirizzare le loro interazioni sociali; possono anche avere difficoltà a interpretare l'umore di chi sta loro vicino, e questo potrebbe diventare un problema specialmente con gli altri bambini, che di solito tendono a essere meno tolleranti degli adulti verso qualcuno che non sembra molto sintonizzato con loro. La capacità di capire quando il tuo interlocutore si sta annoiando ad ascoltarti parlare del tuo soggetto preferito è abbastanza importante, ed è altresì abbastanza comune che una ragazza Turner continui più a lungo di quanto socialmente appropriato. Circa il 15% non usa i gesti e altri segni non verbali per sostenere adeguatamente la conversazione, e il 25% è socialmente piuttosto inespressivo, vista la mancanza di una consuetudine al sorriso sociale e all'uso conveniente di espressioni facciali che invece è comune fra le coetanee (Lawrence et al, 2003b).



### Figura 1

Facce emotive: da una serie di 60 facce preparate da Paul Ekman. (Pictures of Facial Affect <http://www.paulekman.com/research.html>)



Il loro relativamente povero bagaglio di caratteristiche espressive può portare difficoltà nelle interazioni sociali con gli altri bambini e potenzialmente al conflitto con gli insegnanti; a casa, i genitori a volte si sentono frustrati dal fatto che la figlia non risponde adeguatamente al loro umore, e che sembra eccessivamente concentrata sui suoi interessi. Nonostante queste caratteristiche, però, le ragazze con la sindrome di Turner di solito desiderano piacere e appaiono superficialmente accattivanti e amichevoli.

Ragazze e donne con la sindrome di Turner hanno spesso problemi nel leggere le espressioni facciali, specialmente le emozioni negative (vedi figura sottostante) siano esse di tristezza, rabbia, paura e disgusto; la ragione di tale aspetto della sindrome è sconosciuta, ma probabilmente è associata ad una mancanza di connettività normale fra le regioni del cervello solitamente coinvolte nel riconoscimento emotivo. La difficoltà più grande sta

nel riconoscere la paura: in media, le femmine 45,X hanno questo problema, differenzialmente da oltre il 90% della popolazione generale; è probabile che uno dei fattori che contribuiscono a questo deficit sia la loro incapacità a usare le informazioni fornite dagli sguardi, che spesso inviano segnali riguardanti le emozioni inesprese. È interessante notare che molte femmine Turner non sperimentano il senso di paura, neanche in situazioni che la maggior parte della gente considererebbe spaventose, e forse per questo motivo raramente si divertono a "essere spaventate" da intrattenimenti come i film del terrore, che dovrebbero incutere tale sensazione.

### *Fare amicizia*

Le ragazze con la sindrome di Turner sono spesso popolari fra gli altri bambini durante gli anni della scuola primaria, poiché tendono ad essere tolleranti e gentili, soprattutto verso i bambini più piccoli di loro, e, infatti, nella

vita adulta, come abbiamo potuto osservare nella nostra ampia esperienza, la professione preferita dalle donne Turner concerne il prendersi cura dei bambini in età prescolastica, specialmente negli asili nido. Questo può essere dovuto a molte ragioni, non ultima la loro infertilità, ma la natura gentile e tollerante che gli è propria è un altro fattore positivo; inoltre si tratta di un'occupazione abbastanza strutturata che non include relazioni lavorative interpersonali complesse con altri adulti.

La maggior parte delle bambine con la sindrome di Turner desidera fortemente avere delle amiche fra le ragazzine della stessa età e spesso sembra più stereotipicamente femminile di loro. Questo accade, sospettiamo, perché le bambine Turner sono ansiose di osservare un comportamento femminile, sul quale modellare il loro, esprimendo così l'esigenza di un apprezzamento per le caratteristiche che contraddistinguono le ragazze; per loro infatti, è difficile apprendere le abilità sociali, e quindi fare amicizia, senza qualche sforzo. A causa dell'aspetto minuto, sembrano più giovani della loro età e questo può costituire uno svantaggio, poiché, in generale, tendiamo a rispondere ai bambini in base alla loro altezza (e a sopporre l'età da questo segno sociale); di conseguenza, le ragazze con la sindrome di Turner sono spesso trattate dagli adulti come se fossero più piccole di quanto siano in realtà.

I problemi possono sorgere quando le competenze sociali sono danneggiate a causa dei motivi sopra discussi, e i genitori a volte sono incerti se attribuire o no l'isolamento sociale

che ne deriva alla condizione medica della bambina. Nell'adolescenza, poi, tali aspetti si complicano maggiormente, perché il mondo sociale diventa assai più complesso: le ragazze tendono progressivamente ad uscire in gruppo e il rapporto esclusivo con una "amica speciale" non è più facilmente sostenibile. Inoltre, le adolescenti con uno sviluppo normale sentono un interesse crescente per i ragazzi, mentre quelle con la sindrome di Turner mostrano di solito un certo distacco dalle preoccupazioni sessuali, di norma così tipiche in questa fase della vita. L'immaturità psicosessuale è riconosciuta come una delle caratteristiche della sindrome di Turner, ma viene spesso attribuita alla bassa statura e/o all'infertilità, il che ci sembra molto improbabile. Le donne basse, che non hanno la sindrome di Turner, non sono certo disinteressate al sesso; parimenti, le donne che sono state trovate infertili per ragioni diverse dalla sindrome di Turner, sono sessualmente attive. Sembra piuttosto che la spiegazione risieda nelle differenze, riscontrate nelle donne Turner, di sviluppo delle regioni cerebrali, normalmente attivate dall'interesse sessuale, e nella mancanza di integrazione fra queste regioni e le aree superiori del cervello (corticali) che trasformano lo stimolo in azione.

Dovrebbe essere possibile spiegare alcuni dei motivi della mancanza di amicizie a quelle ragazze che incontrano difficoltà a fare amicizia, insegnando qualche semplice regola:

- Bisogna ascoltare l'interlocutore e dare risposte concernenti l'argomento cui è interessato, piuttosto che imporre persistentemente le proprie inquietudini in proposito.
- Secondo, ricordare che tutte le conversazioni sociali coinvolgono un avvicinamento dei turni, che di solito le ragazze Turner fanno fatica a rispettare.
- Imparare a leggere il linguaggio corporeo delle persone, in modo da poter giudicare quando si stanno annoiando o irritando.

Occorre ricordare che gli eventuali deficit nelle abilità sociali si amplificano nelle situazioni di gruppo: la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Turner si sente molto più a suo agio interagendo solo con un'altra persona.

### *Deficit di attenzione, impulsività, iperattività*

Frequentemente sono riportati, sia dalla scuola che dalla famiglia, problemi di attenzione fra le bambine con la sindrome di Turner durante gli anni dell'infanzia; poi l'iperattività, più o meno grave, associata a tali difficoltà, tende a diminuire, sebbene possa persistere una bassa attenzione nell'adolescenza e perfino nell'età adulta. La percentuale con problemi rilevanti

d'attenzione nell'infanzia è più del 75%, e la portata della scarsa attenzione associata alla sindrome di Turner può anche influire sul progresso educativo.

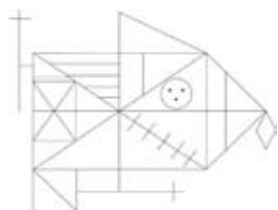
## Abilità cognitive matematiche e non-verbali

La maggior parte delle ragazze e donne con la sindrome di Turner ha seri problemi con le abilità matematiche, per diverse ragioni. La più importante riguarda, per cause che non conosciamo, la comprensione della grandezza numerica. Normalmente, quando ci chiedono se un numero è più grande o più piccolo di un altro, rappresentiamo questi numeri su una "linea numerica" mentale; probabilmente abbiamo imparato a farlo quando eravamo bambini prima di andare a scuola. Le ragazze e donne con la sindrome di Turner, invece, non possono usare questa tecnica per affrontare questioni basilari inerenti la misura dei numeri, perché il cervello si è sviluppato in un modo che non permette loro di immaginare una linea numerica; di conseguenza, anche le decisioni più semplici riguardanti i numeri richiedono loro un tempo maggiore rispetto a una persona nella media. La velocità nel processare un problema è di grande importanza, e non c'è modo di aggirarla – le ragazze con la sindrome di Turner dovrebbero ricevere più

**Figura 2**

La figura complessa di Rey–Osterrieth. Disegni rappresentativi che illustrano i cambiamenti legati all'età nel copiare e nel riprodurre a memoria la figura, sia per quanto riguarda i prodotti finali sia per quel che concerne il procedimento adottato. <http://www.cogsci.ucsd.edu/DCNL/research.normal.htm>

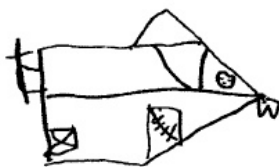
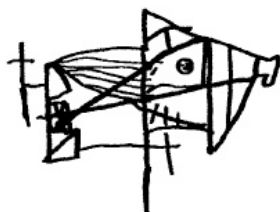
modello



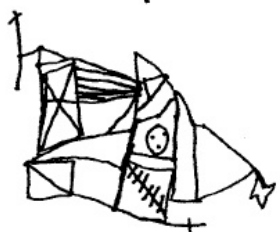
copia

memoria

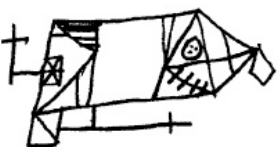
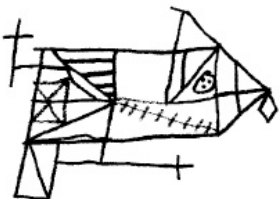
6 anni d'età



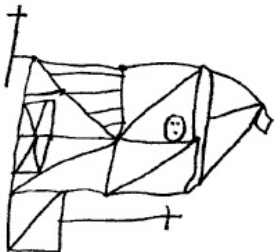
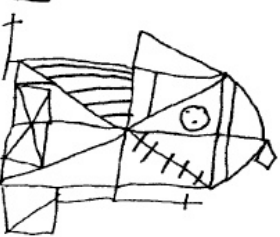
8 anni d'età



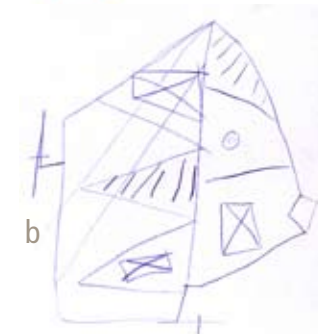
8 anni d'età



10 anni d'età



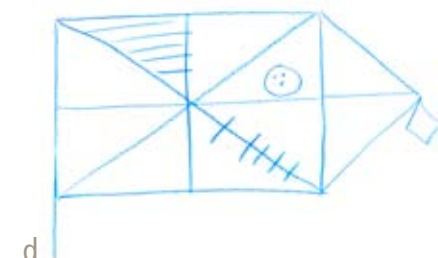
a



b



c



d

tempo per terminare esami che richiedono l'uso di abilità matematiche. Una seconda spiegazione per le difficoltà in matematica, è l'incapacità di mantenere le informazioni on line, il che rende il calcolo aritmetico mentale quasi impossibile a meno che il calcolo non sia molto semplice o non possa essere imparato a memoria; la terza ragione ha a che fare con lo sviluppo cognitivo nelle abilità necessarie per comprendere le relazioni spaziali degli oggetti, uno rispetto all'altro. Probabilmente, le donne con la sindrome di Turner sono carenti nell'intera gamma di competenze non verbali, se confrontate con la popolazione femminile generale della stessa età.

È possibile comprendere il grado di difficoltà vissuto dalle femmine con la sindrome di Turner guardando i risultati di un compito copiativo, per cui si è usata una figura complessa, impiegata spesso nella ricerca neuropsicologica. Il compito inizia col chiedere alla persona di copiare ciò che ha osservato, usando matite colorate, che ci permettono in seguito di determinare l'ordine in cui sono stati copiati i vari elementi della figura; quindi, dopo 30 minuti, si chiede alla persona di riprodurre la figura a memoria. Esempi delle figure disegnate da bambine con la sindrome di Turner e un'intelligenza verbale normale sono mostrati in basso a confronto con le figure disegnate da bambine sviluppate regolarmente.

### *La figura complessa di Rey-Osterrieth*

La figura sottostante fa vedere alcuni esempi dell'abilità di bambini normali fra i 6 e i 10 anni d'età nel copiare la figura direttamente e nel ricordare la copia dopo un certo tempo; in questo compito esistono modalità standard per valutare l'accuratezza con cui la persona esaminata riproduce la figura.

Nella figura a) una bambina con la sindrome di Turner di sette anni e mezzo, con intelligenza verbale e non verbale normale, ha copiato la figura complessa, e in b) l'ha riprodotta dopo un intervallo di 30 minuti. La sua copia non è così dettagliata come il modello mostrato sopra, e la sua memoria è più scarsa di quanto ci saremmo aspettati, dato che in un test QI la sua abilità era quasi nella media. È importante notare che il modo abituale di iniziare a disegnare questa figura, durante la prima fase copiativa, è creare il corpo, simile a un razzo visto di lato, usando la matita rosa, come, infatti, fa la maggior parte dei bambini, negli esempi mostrati, ma non la bambina e l'adulta con la sindrome di Turner descritte qui. Questo fa pensare che loro vedano la figura come una somma di parti individuali, piuttosto che come una forma intera con dettagli supplementari. Non sappiamo esattamente perché le persone con la sindrome di Turner hanno tali deficit visuo-spaziali, che tuttavia ci indicano che le regioni critiche del cervello deputate all'elaborazione delle informazioni visive non parlano tra loro. La tendenza a concentrarsi sui dettagli e a perdere la visione d'insieme può influenzare altri aspetti della personalità nella sindrome di Turner.

La coppia di figure c) e d) sono state disegnate da un'adulta con la sindrome di Turner di circa 25 anni, dotata anch'essa di intelligenza verbale e non verbale normale, entrambe vicine alla media. La sua copia iniziale della figura (c) è relativamente buona, sebbene non così accurata come ci saremmo aspettati date le sue abilità; il disegno a memoria, invece, è davvero scarso con molti dettagli mancanti (d), peggiore del disegno a memoria fatto da un bambino normale di 10 anni, anch'esso riportato nell'illustrazione.

## Età adulta

Molte persone con la sindrome di Turner non vengono diagnosticate; qualsiasi commento sul loro comportamento in generale deve essere mitigato dalla consapevolezza che le relativamente poche donne che hanno parlato delle loro difficoltà sociali rappresentano solo una minima parte del totale. Nonostante il nostro sforzo di rintracciarle presso tutti i centri specialistici del Regno Unito, non siamo riusciti a identificare più del 20% circa di casi adulti sospetti. Tale insuccesso potrebbe essere dovuto al fatto che le donne con la sindrome di Turner in UK non continuano a farsi visitare da un endocrinologo, tranne probabilmente quelle colpite dalla sindrome in forma più grave, il che potrebbe indurre a un pregiudizio di accertamento.

Un problema spesso menzionato è la mancanza di risolutezza e un'eccessiva inclinazione a fidarsi degli altri, il che può comportare, nell'ambiente di lavoro, difficoltà a rifiutare una richiesta, o ad affermare i propri diritti. Ciò può essere legato al fatto che nella sindrome di Turner la regolazione emotiva è abbastanza problematica, e quindi l'idea di affrontare qualcuno in una posizione direttiva superiore e argomentare razionalmente il proprio punto di vista può essere ardua da contemplare. Questa mancanza di risolutezza viene spesso ascritta, in modo alquanto sconsiderato, alla bassa statura, ma in realtà non c'è alcuna prova a supporto del fatto che le donne basse siano meno audaci di quelle con una statura nella media; sembra più probabile che il problema risieda nello sviluppo dei circuiti cerebrali associati alla risolutezza. La combinazione fra la carenza di estrogeno e l'avere un solo cromosoma X normale influisce negativamente sullo sviluppo di quei circuiti cerebrali che sono cruciali per una regolazione emotiva e una percezione sociale normali.

Alcune difficoltà sociali rilevanti nell'infanzia continuano anche nell'età adulta; avere amici intimi, per esempio, può rivelarsi arduo poiché richiede un certo grado di "sintonia" con gli altri. Sebbene il riconoscimento delle emozioni facciali, migliori con la pratica, può ancora persistere una difficoltà ad accorgersi se qualcuno è irritato o arrabbiato; a ciò si aggiunge la relativa lentezza nel processare i segni verbali (prosodici) e non verbali nelle conversazioni e le difficoltà nel collegare ciò che viene detto agli indicatori emotivi nei domini verbali e non verbali (tono di voce, linguaggio

corporale), condizioni che possono rendere arduo leggere accuratamente le intenzioni degli altri. La tendenza ad evitare di guardare negli occhi l'interlocutore non migliora certo la situazione (Mazzola et al, 2006).

Molte donne con la sindrome di Turner scelgono di lavorare soprattutto con i bambini, e hanno buone ragioni per farlo, come indicato in precedenza. Avere a che fare con un ambiente sociale complesso di adulti può sottoporre le donne con la sindrome di Turner a un notevole stress poiché esse devono elaborare consapevolmente le informazioni sui colleghi di lavoro, il che non è necessario per la maggior parte delle altre persone. Possono quindi sviluppare abilità percettive vicine alla norma, ma a costo di un grande dispendio di energia mentale.

## Problemi di salute mentale

Di solito, le donne con la sindrome di Turner hanno alti livelli di ansia sociale, che può essere esacerbata dalle preoccupazioni sulla loro femminilità e infertilità; non sorprende, quindi, che alcune soccombano al ritiro sociale e alla depressione. Sono pochi gli studi pubblicati riguardanti la prevalenza di disordini psichiatrici rilevanti associati alla sindrome di Turner, che abbiano usato metodi sistematici di valutazione; all'Istituto della salute del

bambino a Londra abbiamo condotto uno dei pochi studi sistematici su questa materia, durante il quale abbiamo intervistato a fondo più di 50 donne con la sindrome di Turner circa la loro salute mentale attuale e passata, usando procedure standard. I risultati sono istruttivi, sebbene debbano essere valutati alla luce del fatto che non è stato possibile ottenere informazioni equivalenti dalle donne coetanee della popolazione generale; non possiamo quindi sapere con certezza quanto le donne intervistate differiscano dal resto della popolazione. Abbiamo sperato di scoprire se la consapevolezza della propria infertilità possa incidere sui problemi di salute mentale, intervistando un gruppo di confronto di donne con insufficienza ovarica prematura, ma il tentativo si è rivelato impraticabile. Tuttavia un gruppo di confronto simile è stato usato da Schmidt et al (2006), in uno studio che indagava il possibile collegamento fra la sindrome di Turner e caratteristiche della personalità quali la timidezza e l'ansia sociale. I risultati sono stati interessanti, poiché hanno rivelato che entrambi i campioni mostravano gradi equivalenti di timidezza e ansia. Le prove fino ad oggi raccolte sembrano dimostrare che non possiamo assumere una prevalenza di disturbi mentali nella sindrome di Turner come caratteristica peculiare, sebbene le motivazioni di tali disturbi possano essere differenti da quelle della popolazione generale.

Abbiamo intervistato donne che hanno dato il loro consenso a partecipare allo studio, prendendo i nominativi da un archivio di persone con la sindrome di Turner che erano state visitate da endocrinologi per adulti in centri medi-



ci con un interesse speciale per questa condizione, in tutto il Regno Unito. Non sappiamo quanto fossero rappresentative le donne che hanno preso parte al nostro studio, rispetto a tutte quelle a cui è stata diagnosticata la sindrome; tuttavia lo sono probabilmente più di quelle descritte nell'unico altro progetto che abbia usato un metodo standardizzato di accertamento di problemi mentali (Cordoso et al, 2004), nel quale le donne selezionate dovevano acconsentire a rimanere nel centro di ricerca, negli Stati Uniti, per 4–5 giorni. Questo potrebbe aver pregiudicato la partecipazione di quante avevano problemi seri di ansia e fobie sociali (le cui percentuali sono state trovate dagli autori sorprendentemente basse nel loro campione intervistato). Nel nostro studio le donne erano visitate presso le proprie abitazioni.

In un recente studio del nostro gruppo di ricerca, quasi il 40% delle donne aveva disturbi mentali rilevanti in corso o precedenti, e generalmente quanto più tardi era stata diagnosticata la sindrome, tanto più gravi erano i disturbi; inoltre tali disturbi avevano maggiori probabilità di essere riscontrati in donne la cui diagnosi non era avvenuta prima dell'adolescenza.

I disordini mentali erano raggruppati in due ampie categorie: la prima riguardava una forma di ansia acuta, che si manifestava nella maggior parte dei casi come agorafobia (paura degli spazi pubblici, quindi riluttanza a uscire di casa) e ansia sociale associata (10%). Le donne con disturbi di questo tipo erano riluttanti ad uscire da casa e a mescolarsi in

situazioni sociali, mentre altre avevano fobie specifiche cui si legava una forte ansia che sfociava in attacchi di panico (5%), oppure ansia generalizzata. Le fobie sociali erano connesse alla mancanza di abilità sociali e di sicurezza di sé nelle situazioni sociali, poiché queste donne erano autoconsapevoli, realizzavano cioè che stavano facendo "qualcosa" di sbagliato ma non capivano con chiarezza cosa.

La seconda grande categoria di disordini era la depressione (spesso associata a forme d'ansia): una donna su cinque era depressa al momento della visita oppure era stata trattata per depressione. Alcune avevano preso antidepressivi per diversi anni; altre avevano un disordine alimentare conseguente, fra cui l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa. Non è stato possibile identificare alcun chiaro fattore scatenante di questa depressione nella maggior parte delle donne intervistate; nessuna di loro ha menzionato spontaneamente l'infertilità, ma alcune erano preoccupate per la loro mancanza di relazioni sociali. Inoltre, il ritardo nella diagnosi ha comportato maggiori difficoltà nel venire a patti con la sindrome e, per molte, sembra essere stato un fattore importante. Solo poche donne hanno menzionato la bassa statura, e non sembra probabile che quest'aspetto possa determinare il loro stato di salute mentale. Abbiamo scoperto che il 13% delle donne presentava una malattia depressiva di gravità clinica in corso e che un ulteriore 7% aveva avuto un episodio significativo di depressione. La percentuale di donne depresse al momento dello studio è simile a quella riportata da Cardoso et al (2004), sebbene questi avessero trovato mol-



te più donne (36%) che avevano subito una depressione maggiore nella loro vita. In una ricerca su ragazze e donne con la sindrome di Turner condotta da Sutton et al (2006), la quantità di persone identificate con depressione era molto più bassa. In questo studio la valutazione della salute mentale era meno sistematica, ma gli autori interrogavano i soggetti (bambine e adulte) sulle loro preoccupazioni riguardanti la diagnosi della sindrome, e l'infertilità veniva menzionata di continuo come la maggior causa di sconcerto, insieme alla bassa statura. Si potrebbe speculare che le differenze fra le preoccupazioni riscontrate nel nostro studio e quelle scoperte da Sutton et al (2005) siano attribuibili principalmente a differenze culturali: senza dubbio l'altezza finale è un requisito molto più importante negli Stati Uniti che nel Regno Unito. Altre fonti hanno dimostrato che, negli Stati Uniti, per entrambe i sessi, la statura adulta ideale è di alcuni centimetri più alta dell'ideale riportato nel resto del mondo. Non sappiamo perché le donne con la sindrome di Turner nel Regno Unito siano apparentemente meno preoccupate della loro infertilità rispetto alle donne negli Stati Uniti, ma la ragione potrebbe essere ricercata nel fatto che nel Regno Unito ricevono più supporto dai gruppi Turner, e che c'è una minor enfasi sociale sui requisiti necessari per incarnare l'ideale femminile.

## Sommario

Le donne con la sindrome di Turner hanno di solito un'intelligenza del tutto normale e sono in grado di avere successo in molti campi differenti, in termini di relazioni personali, risultati accademici e nel mondo del lavoro; esistono tuttavia due aree primarie di vulnerabilità, che non vengono identificate facilmente dagli specialisti che si occupano delle ragazze e delle donne con la sindrome di Turner, sebbene siano note ai genitori e alle persone con la sindrome. La prima riguarda il problema della vulnerabilità sociale, che non è causata principalmente dalla bassa statura o da preoccupazioni sull'infertilità, ma ha a che fare piuttosto con il differente sviluppo di aree chiave del cervello deputate all'elaborazione delle informazioni sociali ed emotive. Le difficoltà sociali sono spesso attribuibili ad un'incapacità di leggere accuratamente i segnali sociali (e di offrire agli altri una gamma adeguata di questi segnali); una conseguenza è che molte ragazze e donne con la sindrome di Turner hanno troppa fiducia negli altri, il che può portare a problemi notevoli sia nell'infanzia che nell'età adulta. L'incapacità di mantenere le amicizie, che sono così importanti per bambini e adolescenti, può causare una perdita d'autostima e col tempo generare ansia sociale e depressione o disordini alimentari. In generale, i disturbi psichiatrici sono più comuni nelle donne che hanno ricevuto tardi la diagnosi, specialmente in quelle che non sono state diagnosticate fino all'adolescenza o alla prima età adulta.

La seconda importante area di vulnerabilità concerne l'elaborazione delle informazioni visuo-spaziali e numeriche, ed è dovuta al differente sviluppo, in quasi tutte le donne Turner, di quelle parti del cervello necessarie per processare questo tipo d'informazioni. A scuola, se queste difficoltà vengono ignorate (forse perché il personale scolastico non sa che la bambina ha la sindrome, o non è stato informato delle difficoltà d'apprendimento specifiche associate alla sindrome), le ragazze possono scoprire che non riescono nelle materie che richiedono queste competenze – e possono essere accusate di non impegnarsi abbastanza. In termini pratici, i genitori sanno quanto facilmente la loro figlia si senta disorientata in un luogo non familiare, e leggere una mappa può rappresentare per lei una sfida immensa; i calcoli matematici, come “quanto è il resto che devo avere per questa spesa?” possono richiedere più tempo ad una ragazza con la sindrome di Turner di quello necessario per una coetanea normalmente sviluppata. Tutti questi fattori giocano contro lo sviluppo di una fiducia sociale e in alcune ragazze e donne vulnerabili, portano a conseguenze come l'agorafobia e il ritiro dalla società. È essenziale che pediatri ed endocrinologi per adulti che seguono donne con la sindrome di Turner valutino la gamma delle loro vulnerabilità e i potenziali rischi associati. Fin quando le ansie e le fobie sociali riportate comunemente dalle ragazze e donne Turner saranno attribuite esclusivamente alla bassa statura o alle ansie sull'infertilità, queste persone non riceveranno l'aiuto adeguato.

## Riferimenti

1. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Hormone Research*. 2009;71 Suppl 1:52-6.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):10-25.
3. Cardoso G, Daly R, Haq NA, Hanton L, Rubinow DR, Bondy CA, Schmidt P. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2004;19(6):313-9.
4. Elgar K, Campbell R, Skuse D. Are you looking at me? Accuracy in processing line-of-sight in Turner syndrome. *Proc Biol Sci*. 2002 Dec 7;269(1508):2415-22.
5. Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet*. 2000 Jul;64(Pt 4):295-305.
6. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin*. 2008; 86:77-93.
7. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet*. 1997 Nov;61(Pt 6):471-83.
8. Lawrence K, Campbell R, Swettenham J, Terstegge J, Akers R, Coleman M, Skuse D. Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*. 2003a;41(8):894- 05.
9. Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, Campbell R, Skuse D. Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology*. 2003b Jan;17(1):39-49.
10. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1(3-4):259-69.
11. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2007;76(3):405-10.
12. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(12):1374-6.
13. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics A*. 2005;139A(2):57-66.

# CAPITOLO 22

## Fertilità, gravidanze spontanee e donazione di ovuli

OUTI HOVATTA  
DM

Istituto Karolinska, Dipartimento di scienze  
cliniche, interventistiche e tecnologiche,  
Ospedale universitario Karolinska,  
Stoccolma, Svezia



## Fertilità

L'insufficienza ovarica è una delle caratteristiche principali nella sindrome di Turner. Nei feti femminili con la sindrome di Turner si osserva lo sviluppo di un numero normale di ovuli durante la vita fetale, fino alla diciottesima settimana di gravidanza; a partire dalla seconda metà del periodo fetale c'è una grande perdita progressiva dei follicoli ovarici contenenti i piccoli ovuli immaturi (1–2). È stato suggerito un collegamento diretto al cromosoma X mancante o più specificamente al cromosoma X eterologo che si appaia nei feti 45,X, e alla mancanza di ricombinazione meiotica (3–4) in assenza di un cromosoma X; tale appaiamento di cromosomi simili (per esempio dei due cromosomi 5) avviene in tutte le cellule nel momento in cui si dividono. Non si sapeva a quale età sparissero completamente gli ovuli dalle ovaie, fin quando recenti risultati (5) hanno rivelato che 15 ragazze Turner su 57 (26%) fra gli 8 e i 19,8 anni d'età, che si erano rivolte al nostro ospedale per una valutazione del loro potenziale di fertilità, avevano dei follicoli descritti più accuratamente di seguito in questo capitolo, nei piccoli frammenti asportati dalla corteccia ovarica per la biopsia. Similmente sono stati trovati follicoli in ragazze fra i 12 e i 16 anni d'età, benché dopo c'era un chiaro declino.

Di tutte le ragazze Turner seguite nel nostro studio, il 39% aveva alcuni segni di pubertà spontanea, a differenza degli studi precedenti che avevano riscontrato tali segni solo nel

30% (6); l'aumento della percentuale di ragazze Turner con almeno degli accenni di pubertà spontanea è probabilmente dovuto ai miglioramenti nella diagnostica della sindrome. Oggi possono essere identificate anche le ragazze con un fenotipo o carattere fisico leggero, che sono quelle con maggiori probabilità di avere una restante funzione ovarica.

Il 2–5% delle ragazze Turner ha mestruazioni spontanee (6–8) e quindi la possibilità di gravidanze spontanee, ma questa percentuale è destinata ad aumentare grazie al maggior riconoscimento della sindrome. Senza assistenza medica o procedure di adozione, il 95% delle donne Turner adulte rimarrebbe senza figli, e l'infertilità è considerata la conseguenza più dannosa dalle donne con la sindrome di Turner intervistate in età adulta (9).

## Le possibilità per il mantenimento della fertilità

Fin dai primi report di crioconservazione di tessuto della corteccia ovarica umana avvenuti con successo, il mantenimento della fertilità in donne con insufficienza ovarica prematura è diventato un'opzione standard per le ragazze e le adulte che devono affrontare la

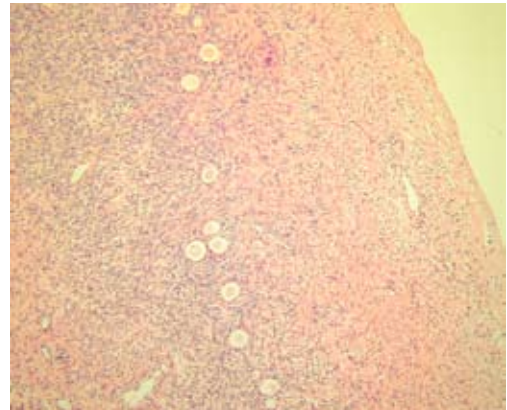
chemioterapia (10). La crioconservazione è una tecnica che comprende una biopsia della corteccia ovarica, seguita dal congelamento del tessuto, e quindi, al momento opportuno, dal trapianto del tessuto, una volta scongelato, nella donna da cui era stato prelevato; molti bambini sani sono nati in seguito al trapianto del tessuto ovarico congelato-scongelato nell'ovaio d'origine: fino ad oggi circa il 30% degli autotraspianti ha avuto come risultato una gravidanza. L'autotraspianto può essere ripetuto diverse volte in una donna, se necessario, a condizione che ci sia una quantità sufficiente di tessuto congelato disponibile.

Gli ovuli immaturi vengono posizionati nell'ovaio in uno strato sottile, 1 mm sotto la superficie dell'ovaio denominata corteccia (Figura 1.); prelevare pezzi di questo strato è semplice con la laparoscopia, che può essere eseguita anche in day hospital. I frammenti di tessuto prelevato possono essere quindi congelati e conservati, per venire poi usati quando si desidera una gravidanza.

Alla luce di questi progressi, era naturale esplorare le condizioni della conservazione della fertilità anche nella sindrome di Turner (11). Nella nostra prima ricerca sopra citata, abbiamo scoperto che molte adolescenti avevano in realtà, follicoli nelle ovaie (11) (Figura 2.); nella seconda e più ampia ricerca, condotta grazie al supporto di parecchi endocrinologi pediatrici svedesi, abbiamo potuto individuare alcuni fattori prognostici per trovare follicoli nelle ovaie (5) (Figura 3).

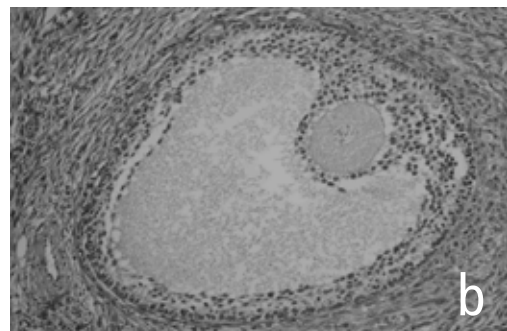
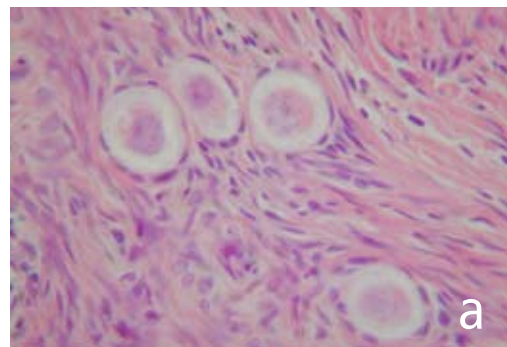
**Figura 1**

Posizione degli ovuli immaturi sotto la superficie dell'ovaio.



**Figura 2**

a) Ovuli primordiali (immaturi) nell'ovaio di una ragazza Turner di 12 anni d'età.  
b) Un follicolo, contenente l'ovulo, quasi maturo nell'ovaio di una ragazza Turner di 15 anni d'età.



Oggi siamo in grado di raccomandare la crioconservazione di tessuto ovarico alle ragazze con la sindrome di Turner di 12–16 anni d'età, che presentino un mosaicismo della sindrome e/o un qualsiasi segno di pubertà spontanea; anche le concentrazioni normali dell'ormone anti-mulleriano (AMH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH) nel siero sono fattori prognostici positivi, poiché questi ormoni sono coinvolti nel controllo ormonale dell'ovaio. Tuttavia, anche considerando solo alcuni dei fattori descritti, non è completamente da escludere l'eventuale presenza di follicoli, che potrebbero occasionalmente essere trovati nelle ovaie di ragazze con cariotipo 45, X, e nelle ovaie di ragazze che non hanno avuto alcun segno di pubertà ma che hanno le concentrazioni di FSH nel siero alte e quelle di AMH basse.

Durante una biopsia ovarica, è possibile raccogliere ovuli maturi o immaturi da poter congelare e fertilizzare con lo sperma al momento desiderato (11–13); sono stati inoltre riportati casi di congelamento degli ovuli della madre che potranno in seguito essere usati dalla figlia Turner (13).

A causa del numero ridotto di ovuli nelle ovaie, le probabilità di gravidanza dopo il trapianto di tessuto ovarico nelle donne con la sindrome di Turner potrebbero essere minori rispetto a quelle delle donne che si sottopongono a chemioterapia, e, infatti, per le donne Turner il mantenimento della fertilità è ancora considerato in fase sperimentale, e non è inclusa fra le raccomandazioni standard.

È consigliabile suggerire alle donne Turner mosaico e a quelle con mestruazioni di non posticipare la gravidanza troppo a lungo senza valide ragioni, poiché spesso l'insufficienza ovarica prematura si manifesta prima dell'età tipica della menopausa; inoltre, durante il consulto è importante esporre alle donne con la sindrome di Turner i rischi che una gravidanza comporta per loro, e spiegare come possono evitare possibili complicazioni.

## Gravidanze spontanee

Le gravidanze spontanee in donne con la sindrome di Turner sono state registrate come case report (7–8,14); alcuni dei primi case report avanzano il sospetto di frequenti anomalie cromosomiche fra i neonati di donne Turner, il che è evidente in alcune forme di anomalie strutturali nel cromosoma X (8). La possibilità di un rischio elevato di trisomia 21 (sindrome di Down) è invece basata solo su un case report e non dovrebbe destare preoccupazioni. Fra le gravidanze spontanee di donne Turner sono stati frequenti i casi d'interruzioni di gravidanza o di aborti spontanei (7), dovuti probabilmente ad anomalie cromosomiche; gli aborti tuttavia erano comuni anche nelle gravidanze ottenute dalla donazione di ovuli nei primi anni di questo tipo di trattamento. Più recentemente l'incidenza di aborti si è ridotta, ed è stato suggerito che a determi-

narli possano essere state cause uterine, dovute a un dosaggio insufficiente di estrogeno (8,15–16); in altre parole, sembra che la dose di estradiolo prescritta nei primi tempi fosse insufficiente a permettere la crescita normale dell'utero, che spesso non raggiungeva le dimensioni tipiche adulte.

Indipendentemente dal fatto che le gravidanze siano spontanee o ottenute tramite la donazione di ovuli, sono sempre ad alto rischio, e richiedono un'assistenza speciale e meticolosa (17); prima di una gravidanza programmata, è fortemente raccomandato un esame di controllo dello stato di salute generale, eseguito da un gruppo di medici con esperienza della sindrome di Turner.

La complicazione più grave durante la gravidanza è la dissecazione dell'aorta (18–19), che tuttavia è comune anche fra le donne Turner non incinte (6). Poiché la dissecazione aortica è comunque curabile e poiché non è saggio esporre una donna a rischio ad un elevato carico circolatorio, dovrebbe essere eseguita una risonanza magnetica (MRI) da un radiologo/ cardiologo con esperienza in questo tipo di disturbo, prima e almeno una volta durante la gravidanza. È necessaria l'ecocardiografia per la diagnosi di valvola bicuspid; bisogna seguire con particolare attenzione le donne con ipertensione e con una storia di coartazione aortica, e si devono monitorare lo stato della tiroide e la tolleranza al glucosio. Per tutte queste analisi, la soluzione migliore sarebbe un gruppo multidisciplinare (17).

## Donazione di ovuli

Oggi le donne con la sindrome di Turner possono scegliere di avere figli tramite la donazione di ovuli; nei primi tempi, questo trattamento aveva percentuali di gravidanze più basse che fra le altre donne con insufficienza ovarica prematura, percentuali che sono andate aumentando fino a livelli simili a quelli di altri gruppi di donne, probabilmente grazie a migliori terapie ormonali sostitutive (Figura 4). Negli anni più recenti, la quota di gravidanze per trasferimento embrionale varia fra il 40 e il 67%; il tasso di aborti all'inizio era alto, fino al 50%, ma negli ultimi tempi è sceso al 25–40%; i numeri riportati di bambini vivi, invece, sono ancora bassi.

Prima di iniziare il trattamento per la donazione di ovuli, è necessario un controllo molto accurato dello stato di salute (vedi sopra), e il follow-up della gravidanza deve essere meticoloso e affidato a mani esperte, poiché esistono rischi di complicazioni quali la rottura dell'aorta, che è stata riportata anche nelle gravidanze ottenute dalla donazione di ovuli (19).

L'alta pressione sanguigna, comune nelle donne Turner non incinte, può aumentare il rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia (8,15–16), che rappresentano la causa principale del basso peso riscontrato spesso nei

bambini nati da madri Turner; per altri versi i bambini nati da mamme con la sindrome erano sani.

Il parto cesareo è molto comune fra le donne Turner soprattutto a causa della sproporzione pelvica dovuta alla bassa statura (8,17), ed esiste anche il rischio di un'intolleranza al glucosio indotta dalla gravidanza, che può progredire verso il diabete gestazionale.

Figura 3

Fattori prognostici favorevoli alla presenza di ovuli nelle ovaie. Nessuno di questi fattori è unico.

Fattori prognostici favorevoli alla presenza di ovuli nelle ovaie

Insorgenza di pubertà spontanea

Sindrome di Turner con mosaicismo

Normale concentrazione nel siero di FSH

Normale concentrazione nel siero di AMH

12–16 anni d'età

Figura 4

Gravidanze in seguito a donazione di ovuli nella sindrome di Turner. ET: Trasferimento dell'embrione, riferito al trasferimento di un ovulo fertilizzato nell'utero.

Articolo	N. di donne	N. di ET	Embrioni /ET	Gravidanze	Aborti
Rogers et al. (21)	6	–	–	2	–
Yaron et al. (22)	22	58	3,1	14 (23%)	5 (36%)
Press et al. (23)	11	25	–	6 (24%)	3 (50%)
Khastgir et al. (24)	29	68	Up to 3	28 (41%), 2 trigeni	14 (50%)
Foudila et al. (15)	18	33	1,5	22 (67%), 1 gemellare	8 (36%)
Delbaere et al. (25)	9	15	–	5	2 (40%)
Bodri et al. (16)	21	30	1–4	12 (40%)	3 (25%)
Hovatta et al., 2006	7	10	1	3 (30%)	0 (0%)



Le gravidanze gemellari e multiple aumentano sempre il rischio di complicazioni per tutte le donne, ma in quelle con la sindrome di Turner dovrebbero essere evitate perché i rischi cui queste donne vanno incontro con una gestazione sono già di per sé elevati. Il parto gemellare può essere evitato, senza compromettere la possibilità di altre gravidanze, trasferendo un singolo embrione per volta, e lasciando congelati gli embrioni rimanenti pronti per essere trasferiti uno per volta (20).

E' necessaria un'adeguata terapia ormonale sostitutiva per diversi mesi prima della donazione e del trasferimento dell'embrione, per assicurare un utero ben funzionante con un sufficiente apporto di sangue e un endometrio ricettivo (6,15).

## Riferimenti

- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155(3):369-383.
- Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril* 2004; 81(4):1112-1119.
- Speed RM. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X-chromosome pairing in germ cell survival. *Chromosoma* 1986; 94(2):115-124.
- Houge G, Boman H, Lybaek H, Ness GO, Juliusson PB. Lack of meiotic crossovers during oogenesis in an apparent 45,X Ullrich-Turner syndrome patient with three children. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10):1092-1097.
- Borgstrom B, Hreinsson JG, Rasmussen C et al. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):74-80.
- Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1810-1813.
- Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31(2):106-110.
- Sylvén L, Magnusson C, Hagenfeldt K, von Schoultz B. Life with Turner's syndrome--a psychosocial report from 22 middle-aged women. *Acta Endocrinol Copenh* 1993; 129:188-194.
- von WM, Donnez J, Hovatta O et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy - A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009.
- Hreinsson JG, Otala M, Fridstrom Met al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3618-3623.
- Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med* 2008; 53(3):223-226.
- Lau NM, Huang JY, MacDonald S et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reprod Biomed Online* 2009; 18(2):290-295.
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(6):229-230.
- Foudila T, Soderstrom A, V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(2):532-535.
- Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillen JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 21(3):829-832.
- Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.
- Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80(3):498-501.
- Chevalier N, Bstandig B, Galand-Portier MB, Isnard V, Bongain A, Fenchel P. [Oocyte donation in patients with Turner syndrome: A high-risk pregnancy.]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009.
- Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C et al. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16(9):1900-1903.
- Rogers PA, Murphy CR, Leeton J, Hoise MJ, Beaton L. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992; 7:883-885.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowski A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1249-1252.
- Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril* 1995; 64:995-998.
- Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latarche L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997; 12(2):279-285.
- Delbaere A, Englert Y. [Turner's syndrome and oocyte donation]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30(12):970-978.

parte

4

# **Il punto di vista delle persone con la sindrome di Turner**

## La storia di Dorte

**S**ono nata 43 anni fa nel 1965 all'ospedale di Glostrup. In realtà, la mia nascita era stata programmata presso una clinica, ma quando mia madre iniziò a perdere molto sangue tre settimane prima della data prevista, fu trasportata in ambulanza all'ospedale di Glostrup, dove nacqui il giorno dopo. Subito dopo che ero nata mia madre pensò che i miei piedi fossero cianotici, ma il personale dell'ospedale non fu d'accordo.

Ho avuto molti problemi di crescita nei primi due anni della mia vita: vomitavo quasi tutto il cibo e mia madre doveva nutrirmi ogni due ore; l'assistente sanitario a domicilio veniva e mi visitava regolarmente, mi pesava ma una volta avevo preso un po' di peso, la volta successiva l'avevo perso di nuovo. Quando avevo due anni, il mio dottore e l'assistente sanitario decisero che non potevano più essere responsabili per me, e fui ammessa all'ospedale Dronning Louises Børnehospital (Ospedale dei bambini Regina Luisa). Sette settimane dopo chiesero a mia madre di venire e parlare con il dottore e le dissero che avevo un difetto cromosomico e un problema al cuore, per il quale, più tardi, avrei avuto bisogno di un intervento chirurgico. Il nome della sindrome di Turner non fu menzionato in quell'occasione.

Dopo essere tornata a casa dall'ospedale, il vomito improvvisamente scomparve come per magia, ed io iniziai effettivamente a mangiare



tutto; crescevo e fiorivo, e andavo regolarmente alle visite di follow-up, prima all'ospedale Dronning Louises Børnehospital e dopo che questo chiuse, all'ospedale Fuglebakken Børnehospital (Ospedale dei bambini di Fuglebakken). A un certo punto ho smesso di andare alle visite al Fuglebakken, ma i miei genitori non erano particolarmente preoccupati perché io stavo crescendo, e inoltre pensavano che l'ospedale avrebbe fatto qualcosa se fosse stato importante.

Quando avevo 13 anni, andai per un controllo al Dental College, dove ci incoraggiarono a contattare il Fuglebakken e prendere un appuntamento lì.

Al Fuglebakken, il dottore mi chiese di tornare per una visita dal cardiologo e non scorderò mai il giorno in cui mi dissero che avevo bisogno di

un'operazione. Mia madre mi assicurò che stava a noi decidere se sottopormi o no all'intervento, ma quando ascoltai gli argomenti del dottore (che non sarei vissuta molto oltre i 30 anni se non mi fossi operata), ero già abbastanza adulta da sapere che non c'era modo di evitarlo. Non avevo quasi più pressione sanguigna nelle gambe, mentre ce l'avevo altissima nella testa e nella parte superiore del corpo, poiché avevo una costrizione dell'aorta. Piansi e urlai che non volevo morire; l'elettrocardiogramma che mi fecero subito dopo deve essere sembrato assai strano.

A scuola litigavo con le ragazze "forti" della classe, e avevo forza sufficiente a cavarmela bene fino a quando mi fu detto che mi sarei dovuta operare: improvvisamente non avevo l'energia per combattere su due fronti; la presa in giro mi colpì profondamente, e passai i 18 mesi peggiori della mia vita.

Sì, passarono quasi 18 mesi, ed io avevo quasi 15 anni, quando mi operarono per la costrizione, il 12 maggio 1980. La costrizione che il dottore aveva stimato intorno a 1–2 cm di lunghezza, si rivelò lunga 6 cm quando mi aprirono, così dovettero tenere una conferenza nel mezzo dell'operazione.

Dopo l'operazione, le cose andarono davvero molto bene. Mi sembrava quasi che la catena si sarebbe staccata dalla bicicletta la prima volta che ci provai ad andare dopo che la mia pressione era stata adeguatamente regolata. Andai a un controllo perché si chiedevano come mai potevano ancora sentire un gorgoglio al cuore, e scoprirono che avevo una valvola cardiaca

con due lembi, ma non vollero fare niente a quel tempo: continuai ad andare alle visite di controllo.

Nell'ultimo anno di scuola cominciai a farmi qualche amico, e a sedici anni iniziai a prendere l'estrogeno. Sono così contenta che le ragazze Turner oggi abbiano maggiori e migliori informazioni e cure di quelle che avevamo noi. Poiché non avevo mai preso l'estrogeno fino ai 16 anni (volevano prima che io facessi l'operazione), iniziai con una dose molto alta, il che significò che entro sei settimane avevo sviluppato il seno!!! Non potevo più sdraiarmi sulla pancia perché a volte mi faceva malissimo. Psicologicamente non era proprio la miglior forma di terapia. Ero totalmente confusa; tutto stava accadendo così in fretta che mentalmente non riuscivo proprio a stare dietro agli eventi.

Tutte le volte che andavamo al Fuglebakken, io e i miei genitori chiedevamo se c'erano altre ragazze con la sindrome di Turner con cui avrei potuto mettermi in contatto, ma ogni volta ci rispondevano che a causa del rispetto della riservatezza non potevano aiutarmi a contattare altri pazienti. Dopo aver iniziato il trattamento con l'estrogeno, continuai ad andare per i controlli e le analisi del sangue; un giorno un'infermiera, che era l'unica a poter toccare il mio braccio, si sentì in pena per me e mi disse che stava per prelevare un campione di sangue da un'altra ragazza Turner, immediatamente prima di me. Mi avvicinai e guardai di nascosto – e che cosa vidi: la mia immagine allo specchio!!! Fu una strana esperienza; non le parlai ma riuscii con qualche moina a sapere dal personale che era la figlia del proprietario di un pub di Fyn. A casa avevamo per fortuna una brochure sulle birrerie danesi

con i numeri telefonici. Dopo aver camminato su e giù per la stanza un paio di volte, chiamai e chiesi: “Ha una figlia con la sindrome di Turner?” Dall’altra parte ci fu un silenzio totale, ma la figlia prese il telefono e diventammo amiche di penna per diversi anni.

Quando ero al secondo anno della mia scuola secondaria superiore, mio padre un giorno stava guidando per tornare a casa dal lavoro sul ponte da Amager a Sjælland; mentre ascoltava la radio, sentii che Johannes Nielsen e Bente Konradsen stavano cercando ragazze per formare un gruppo Turner a Sjælland. Guidando con una mano sola, scrisse con quella libera il numero di telefono di Bente Konradsen. Dopo qualche altra passeggiata su e giù per la stanza di fronte al telefono, e molti incoraggiamenti da parte dei miei genitori, presi coraggio e chiamai. Parlai con Bente, e ci mettemmo d’accordo per incontrarci al meeting successivo che si sarebbe svolto a Sjælland. Ero così felice che quasi camminavo per aria a causa di quella riunione: non ero più da sola!!

Passai i miei esami scolastici nel 1985, e andai al College of Technology per diventare più indipendente. Durante un fine settimana, mentre ero a casa, svenni e quando rinvenni, vomitai. Chiamammo subito il medico di guardia il quale disse che si trattava d’influenza, dimenticò di misurarmi la pressione e il polso e mi consigliò di prendere un appuntamento anticipato con il mio cardiologo.

Poiché continuavo a peggiorare, mia madre il lunedì chiamò il mio medico il quale disse subito che aveva l’impressione che dovessi essere ricoverata in ospedale. Mia madre allora chiamò

il mio cardiologo e mi prese un appuntamento quel giorno stesso. Dopo essere stata ricoverata al Rigshospitalet, tutto è successo molto in fretta: si scoprì che avevo avuto la rottura dell’aorta e fui operata quella stessa notte. Mi misero anche una valvola nuova, che è la mia fedele compagna da 23 anni.

Oggi vivo in una piccola casa con terrazza e lavoro come segretaria medica; ho lavorato a tempo pieno per molti anni, ma ora lavoro con orario flessibile, principalmente a causa del mio udito. Sono contenta di avere una ragione per cui alzarmi la mattina, ma mi sto godendo anche quel po’ più di energia che posso dedicare a cose diverse dal lavoro. Sono coinvolta nell’Associazione Danese per i non udenti, e ho un’ampia rete di contatti.

Bene, questa è la mia storia. Sembra molto drammatica, piena di momenti terribili, ma non è vero. Ho avuto una vita molto bella, non è stata tutta rose e fiori, ma quale vita lo è? Non abbiamo vissuto tutti esperienze che avremmo preferito evitare? Io penso di sì. Nonostante tutto quello che mi è successo, sono felice di essere viva. Il mio problema più grande ora non è il cuore, che infatti non mi dà pensiero, ma l’udito! La musica è sempre stata molto importante per me, ed è stato quindi molto difficile rinunciare in parte all’udito. Per questo, la gente non può sempre giudicare che cosa sia una buona vita, è la persona che la vive a poterlo fare.

## DORTE BRODERSEN

## La storia di Mathilde

**M**i chiamo Mathilde, ho 18 anni e frequento il secondo anno del junior College. Quando avevo 8 anni, mi è stata diagnosticata la sindrome di Turner ed il metabolismo basso – la mia tiroide non funzionava, negli anni precedenti non avevo quasi avuto crescita e mi sentivo estremamente stanca. Dopo molti anni di trattamento con l'ormone della crescita e dopo aver iniziato con la tiroxina, ora sto veramente bene: sono alta 161 cm e non penso alla sindrome di Turner durante la mia vita quotidiana. Sono attiva a scuola, nella società e in politica, m'interessano le lingue e suono il piano nel tempo libero.

### *Vivere con la sindrome di Turner*

In un certo senso, essere diagnosticata per la sindrome di Turner fu un sollievo. Prima di saperlo, io e i miei genitori eravamo preoccupati sul perché non crescevo e perché ero stanca, ma una volta conosciuta la causa di questi problemi, molte cose sono diventate più semplici. Non ho mai pensato che fosse una scusa per non lottare per ciò che volevo ottenere.

I miei genitori mi hanno sempre detto che essere una ragazza Turner è una cosa molto speciale, che io sono doppiamente fortunata: il primo miracolo è stato che io sia nata, il secondo è che se fossi stata un ragazzo con lo stesso difetto cromosomico, non sarei vissuta, così questi sono stati due miracoli allo stesso tempo. In quanto ragazza Turner, bisogna lottare un po' di più: si deve andare spesso dal dottore, si devono prendere le medicine e non si può concepire in modo naturale. Molte ragazze poi hanno problemi all'udito; io per esempio ho sempre avuto problemi con la musica ad alto volume, e ho avuto bisogno che i miei amici lo capissero e lo rispettassero. Per alcune ragazze Turner questi impedimenti fisici sono molto opprimenti. Io ho paura di partorire, e uso questa come una scusa in favore dell'adozione, ma è ovviamente un fatto che bisogna accettare, anche se è molto difficile. Una delle cose peggiori che sono venuta a sapere è che quasi l'80% delle bambine Turner viene abortita (i dati sulla Danimarca rivelano che il 70-80% dei genitori di una bambina con la sindrome di Turner sceglie l'aborto). Per me questo è molto sbagliato.

Quando parlo con i miei amici a proposito della sindrome di Turner, spesso reagiscono con curiosità e interesse verso che cosa sia effettivamente questo difetto, e per quale motivo devo prendere le medicine, poiché la loro impressione immediata è che sono una normale piccola ragazza, perfino più alta di due dei suoi amici, e che prende buoni voti a scuola. In molte ragazze Turner il cervello funziona perfettamente, forse per certi aspetti un po' meglio dei loro coetanei (almeno



nell'adolescenza), e in generale cresciamo 5–15 cm di più se prendiamo le nostre medicine, così che l'altezza non è un problema.

A un certo punto, quando avevo circa 8 anni, smisi completamente di crescere ed ero terribilmente stanca; fui visitata da diversi dottori e lo specialista Knud Kastrup scoprì che avevo la sindrome di Turner e il metabolismo basso. Mi fu assegnata una cura per il metabolismo

basso (Eltroxin), e l'ormone della crescita, grazie alle quali migliorai rapidamente e iniziai di nuovo a crescere.

Questo periodo fu di grande tensione per i miei genitori, mia sorella e me. E' sempre difficile accettare la diversità; tuttavia ho imparato che si può davvero vivere una vita normale con la sindrome di Turner.





## *Conseguenze*

Avere la sindrome di Turner significa che devi prendere le medicine, che ci sono cose di cui devi essere consapevole e per cui devi farti controllare, e, per la maggior parte delle donne Turner, significa che non si possono avere figli in modo naturale. E' importante ricordare che esistono altri metodi per rimanere incinta (stanno conducendo molte ricerche sulla fecondazione artificiale), forse anche usando i propri stessi ovuli.

La sindrome di Turner è dovuta a un difetto cromosomico. Non è una "malattia", non sei "malata", bensì formata in modo leggermente diverso perché i cromosomi durante la prima fase di divisione cellulare hanno fatto qualche tipo di errore. Ci sono tantissime di noi, ragazze Turner in giro per il mondo, con molte opportunità di entrare in contatto le une con le altre.

## *L'impatto sulla famiglia*

E' difficile per me descrivere l'effetto che ha sulla famiglia una bambina con la sindrome di Turner, perché non riesco a mettermi completamente nei panni di qualcun altro, ma posso dire che ho sempre ricevuto amore e supporto dalle persone intorno a me, anzi a volte penso che i genitori e i fratelli o sorelle tendano a voler proteggere troppo una ragazza Turner. I miei amici e le altre persone mi chiedono che cosa sia, che cosa significhi avere la sindrome di Turner, sento che vogliono prendersi cura di me, aiutarmi, ma in realtà non mi piace che gli altri siano dispiaciuti per me, poiché mi fa

sentire meno sicura di me stessa. Una ragazza Turner dovrebbe semplicemente poter chiedere l'aiuto di cui ha bisogno.

## *La scuola e l'autostima*

Da quello che posso vedere, la scuola è differente per le ragazze Turner nella misura in cui lo è per chiunque altro. E' facile per alcuni mentre per altri è più problematica, c'è chi va bene in una materia e chi in un'altra, e così via. Per me è stato importante che gli insegnanti fossero consapevoli della mia situazione, e che non pensassero quindi che fossi svogliata quando dovevo andare dal dottore invece che a scuola, o quando dovevo rimanere a casa perché ne avevo bisogno. Penso che l'autostima possa rappresentare un problema per una ragazza Turner; ciò che serve da parte della famiglia e degli amici è un supporto che non le faccia sentire che sono in pena per lei. E' vitale che siano lì per lei quando ne ha bisogno, ma allo stesso tempo non fare tante storie per la terapia con l'ormone della crescita, per esempio. Molti miei amici erano davvero interessati nell'ascoltare e nel parlare delle mie cure, nel vedermi come facevo, e così via. Questo non è necessariamente piacevole per una ragazza Turner che forse non gradisce tanto dover prendere le medicine, e che forse sentendo gli altri in pena per lei, si potrebbe sentire in pena per se stessa.

Per tutta la durata della mia vita scolastica, i miei amici hanno sempre fatto di tutto per non farmi sentire esclusa; era importante sapere che c'erano, anche quando non riuscivo proprio a gestire la situazione. Per esempio, all'inizio

avevo il metabolismo basso e per molto tempo non ho avuto l'energia di fare niente, e sono stata molto contenta che gli altri continuassero a parlare con me, a fare delle cose con me, e che mi invitassero a uscire insieme quando poi sono cresciuta e ho ricominciato sentirmi bene. Sono sempre stata timida e silenziosa e a volte avevo problemi a guardare le persone negli occhi; non so se questa è una caratteristica della sindrome di Turner, ma sicuramente è qualcosa da combattere e su cui lavorare. Oggi sono molto più estroversa, e mi piace in modo particolare parlare in inglese, francese o spagnolo perchè mi sento a mio agio, è qualcosa che so fare bene.

### *L'indipendenza dalla famiglia*

Diventare indipendente dai genitori può essere difficile per una ragazza Turner: è più legata a loro rispetto alle altre ragazze, più dipendente dal loro supporto, ha più bisogno di loro. Ogni volta che sono stata via da sola, ho sentito la mancanza dei miei genitori; anche quando ho fatto una vacanza studio a Oxford, e durante una gita con la scuola a Cincinnati, chiamavo spesso casa per parlare con loro. Il mio messaggio per i genitori è che devono dare tempo alla loro figlia, un aiuto solo quando è necessario, e non creare un guscio d'immaturità. Può essere molto difficile, per i fratellini di una bambina che richiede attenzioni speciali, farsi ascoltare, ed è quindi importante dedicare tempo anche a loro.

Posso descrivere il rapporto con i miei genitori come qualcosa di davvero speciale. Sono sempre stati lì quando ho avuto bisogno di

loro; facevano cose con me quando non avevo l'energia di vedere gli amici; mi hanno sempre accompagnato all'ospedale perchè si accorgevano che ne avevo bisogno, e mi sono venuti a prendere nei posti più strani perchè quando ero piccola dovevo a volte lasciare i campi estivi per tornare a casa, e altro ancora potrei raccontare.

### *Il mio consiglio*

In quanto ragazza Turner, credo che noi dobbiamo prenderci cura di noi stesse. Le ragazze Turner sono tutte differenti l'una dall'altra come chiunque altro; alcune hanno più problemi, e sono più infastidite di altre dal dovere prendere l'ormone della crescita, e devi chiedere aiuto ai tuoi genitori per parlarne, se sei stufa. Devi solo tenere a mente che per te è importante crescere, e che fa molto meno male che cadere e ferirsi. Personalmente, non penso che prendere l'ormone della crescita sia doloroso; credo invece che sia basilare sapere come ti senti in diverse situazioni, e cercare di capire perché ti senti così.

MATHILDE ANDRUP

## La storia di Sarah

**L**a nostra storia inizia in un bel giorno di primavera del 1996, nell'ospedale dove noi, i genitori di Sarah, aspettavamo per fare l'ecografia della 18a settimana di gravidanza. Mentre l'ecografia era in corso, l'ostetrica disse "Ora, non dovete preoccuparvi, ma sto andando a chiamare un collega perché mi piacerebbe se desse uno sguardo a quest'ecografia". Guardano e guardano, e alla fine ci dicono e ci indicano sul monitor che il feto ha un'inspiegabile piccola area piena di liquido nello stomaco. Ci chiesero di sederci in sala d'attesa e aspettare un medico che era stato chiamato dal dipartimento pediatrico, e che avrebbe assistito a una nuova ecografia.

Quella fu probabilmente l'ora più lunga che abbiamo mai dovuto aspettare, e così tante idee su che tipo di problema si trattasse attraversarono la nostra mente. Mi sentivo come se fossi seduta in una sorta di strano vuoto. Eravamo lì, nella sala d'attesa, e guardavamo gli altri genitori entrare e uscire orgogliosamente con la prima foto del nascituro nella pancia; posso ricordare con esattezza il senso improvviso di non fare più parte di quella comunità. Devo ammettere, infatti, che ero triste e un po' offesa di dover stare lì a guardarli mentre prendevano i soprabiti e tornavano a casa.

Ma alla fine ogni cosa andò bene quel pomeriggio: il pediatra ci disse che al 99.9% stavamo aspettando una bimba sana, ma ci chiese comunque di tornare alla 30a settimana per un'ecografia di controllo. Tornammo a casa dopo un paio d'ore, esausti fisicamente e mentalmente. Le settimane successive andarono bene, ma c'era sempre un dubbio sottile che persisteva: era veramente tutto come doveva essere? Quel piccolo 0,1% continuava a riempire i nostri pensieri.

Con l'ecografia della 30a settimana, i nostri dubbi vennero spazzati via, e ci rimandarono a casa col messaggio che avremmo potuto riutilizzare i vestitini rosa pallido della sorellina maggiore, nata nel '95. Fu un giorno molto felice e il sollievo era infinito.

Ma oggi, ancora non so se il dottore avesse sospettato qualcosa. Credo fermamente che un medico dovrebbe sempre dire al paziente tutto quello che sa; ma d'altronde ora so anche che il mondo non è in bianco e nero quando arriva una diagnosi come la sindrome di Turner. Sentimenti, etica, aspettative, quelle della famiglia e degli amici, e le conoscenze mediche ci pongono tutti, donne e coppie, in dilemmi a volte disumani.

Col senno di poi, sono davvero grata a quel dottore per non avermi proposto l'amniocentesi; avrebbe potuto farlo, anche se solo per un piccolo sospetto.

Il resto della gravidanza andò bene e, con 15 giorni di ritardo, la nostra piccola monella, Sarah, nacque. Era leggermente più paffuta, più compatta e meno longilinea della sorella maggiore, ma era una bella bimba.

Nel 1996, quando eravamo in attesa di Sarah, la sorella grande aveva solo un anno. La maturità e l'energia che abbiamo oggi in quanto genitori di tre deliziosi bambini, non l'avevamo certo allora. Se il dottore ci avesse detto che stavamo aspettando una bambina con un probabile difetto cromosomico, non avremmo forse avuto la forza e l'energia di proseguire. Per fortuna abbiamo vissuto i primi anni con Sarah in una beata ignoranza, e le ragazze hanno avuto un bel fratellino due anni dopo; è stato così possibile risolvere i problemi e i misteri di Sarah in seguito, quando si sono presentati. Possiamo dire che la diagnosi ci è stata offerta come i piccoli pezzi di un puzzle; l'ultimo pezzo trovò il suo posto quando Sarah aveva sette anni.

La sorella maggiore Charlotte è nata nel 1995, con 11 giorni di ritardo, pesava 3.890 g e misurava 53 cm; Sarah è nata nel 1997, con 15 giorni di ritardo, pesava 3.820 g e misurava 50 cm; il fratellino Simon è nato nel 1999, con 11 giorni di ritardo, pesava 4.350 g e misurava 55 cm.

L'unica irregolarità fisica di Sarah, che il nostro ottimo, esperto assistente sanitario a domicilio scoprì, erano le unghie dei piedi molto corte. Le curve della crescita andavano bene e vari test furono superati brillantemente. Oggi, quando guardiamo le vecchie foto dei nostri



bambini e confrontiamo le varie età, possiamo notare facilmente che la sorella maggiore e il fratellino avevano una costituzione fisica diversa da Sarah; lei era la piccola compatta vicino ai due spilungoni. Ma d'altronde erano differenti come lo sono fratelli e sorelle.

Tutti e tre hanno avuto problemi alle orecchie, da piccoli. Visto che la sorella maggiore aveva sofferto spesso d'infezioni all'orecchio medio e le avevano dovuto inserire un drenaggio più di una volta, decidemmo con il dottore di inserire un drenaggio nelle orecchie anche a Sarah non appena fosse abbastanza grande da essere anestetizzata.

Questa decisione secondo noi è stata molto saggia, perché tutti i nostri bambini hanno sofferto tanto di raffreddori.

Quando Sarah aveva un anno e mezzo, le furono rimossi dei polipi molto grandi, che le avevano dato a lungo problemi nel respirare, soprattutto mentre dormiva. Sei mesi dopo le si dovettero di nuovo rimuovere dei polipi, e a quattro anni le hanno tolto le tonsille.

Non mentiamo se diciamo che Sarah ha avuto un rapporto estremamente difficile con l'otorino laringoiatra e con le persone vestite in bianco per molti mesi dopo. Ogni volta che dovevamo andare a una visita di controllo, era un trauma per lei, e Sarah era così piccola che non potevamo farle capire che il controllo non faceva male. Per molto tempo non siamo neanche potuti andare a fare la spesa ordinaria al centro commerciale locale perché il nostro otorino aveva lo studio lì, e lei iniziava a gridare appena vedeva il centro.

Quando è nato il fratellino, abbiamo tolto Sarah dall'asilo nido così sarebbe potuta stare per un anno a casa con la mamma e il nuovo arrivato; è stato un anno meraviglioso pieno di giochi e divertimento. A tre anni ha iniziato a frequentare lo stesso asilo della sorella più grande.

Nel 2001, ci siamo trasferiti da Århus a Djursland, e io decisi di usare quel che rimaneva del mio congedo per maternità. Lasciai il lavoro e rimasi a casa – e sono stati tre anni stupendi.

Fu un cambiamento importante e l'inizio di una vita completamente diversa. Tre volte alla settimana io e i ragazzi andavamo al parco giochi, dove abbiamo trascorso molte ore divertenti. Mentre eravamo lì, potevo vedere che Sarah non era così interessata agli altri bambini e ai loro giochi; lei giocava vicino a loro ma da sola. Poteva tranquillamente iniziare a giocare con loro, ma poi usciva dal gioco.

Quando Sarah iniziò a parlare, ci rendemmo conto che a volte balbettava, per cui contattammo la specialista di zona dei disturbi del linguaggio, la quale poco tempo dopo la nostra chiamata venne dopo un'ora abbondante di visita, ci disse che senza dubbio Sarah balbettava.

Dopo altri esami, ci offrì un posto per Sarah all'Istituto di terapia del linguaggio di Århus per una settimana intensiva di letture e incontri con genitori e figli balbuzienti; era associata all'Istituto anche una psicologa, con la quale parlai dei miei sospetti che Sarah non fosse come gli altri bambini, e lei, che aveva osservato Sarah, arrivò alla conclusione che la bambina presentava "difficoltà semantiche/pragmatiche", qualunque cosa significhi, e ci raccomandò di far esaminare Sarah dall'Unità di sostegno psicologico e pedagogico della nostra zona.

Non lo sapevamo, ma allora avevamo davanti due anni eccitanti: Sarah iniziò l'asilo a 4 anni e mezzo e fu lì che l'unità di sostegno la visitò; l'asilo aveva accettato che Sarah venisse esaminata perché si erano accorti che in

certi ambiti Sarah non si comportava sempre come ci si sarebbe potuti aspettare da una bambina di 4–5 anni. Riguardo al linguaggio, Sarah era di gran lunga avanti agli altri bambini, ma aveva grossi problemi nel capire un messaggio collettivo. Vestirsi per uscire poteva richiedere mezza giornata, ma dall'altra parte conquistava tutti con le sue maniere amabili e umoristiche. Sebbene certe volte Sarah sia stata davvero ostacolata dalla balbuzie, questo non l'ha inibita in alcun modo, anzi l'opposto: a Sarah piace molto parlare, ed è particolarmente brava a discutere a lungo e con efficacia.

Le indagini dell'Unità di sostegno confusero un po' tutti: nessuno dei test fatti spiegava perché Sarah fosse com'era; non si adattava veramente a nessuna casella.

Sarah era in grado di svolgere la maggior parte dei compiti contenuti nei test dell'Unità di sostegno, tranne quelli astratti. I risultati mostrarono che era notevolmente al di sotto della media riguardo alla capacità di concentrarsi, di mettersi nei panni di un altro, e di vedere il mondo da una prospettiva più ampia. Un'altra caratteristica era la mancanza del senso dell'occasionale, e inoltre non mostrava la timidezza naturale verso gli estranei.

Visitammo un neurologo che non riuscì, di nuovo, a trovare nulla di inusuale in Sarah. Ma le scoperte dell'Unità di sostegno psicologico e pedagogico avevano dato a noi, all'asilo e in seguito alla scuola, uno strumento molto

utile con cui lavorare – ora sapevamo dove e in quali situazioni Sarah aveva bisogno di supporto.

Le indagini dell'Unità di sostegno terminarono con un periodo di tre mesi all'Istituto di terapia del linguaggio, questa volta per un corso rivolto a bambini con difficoltà semantiche/pragmatiche, che diede a Sarah, a noi e all'asilo dell'ottimo materiale su cui lavorare. Due giorni alla settimana, Sarah veniva presa da un taxi fino a Århus, che lei riteneva un posto abbastanza lussuoso ed eccitante. Scoprimmo che Sarah traeva beneficio dal ricevere un inquadramento, spiegazioni brevi e immagini come supporto. Le illustrazioni degli abiti per uscire, nello spazio dove i bambini si cambiavano, aiutarono Sarah a vestirsi più rapidamente in inverno.

Se chiedete a Sarah quale fosse la cosa peggiore dell'asilo, vi risponderà: dover uscire per la passeggiata e mangiare frutta di mattina. Sarah adora esplorare nuovi posti, ma non dover camminare per arrivarci; non riesce assolutamente a capire la ragione del camminare per il piacere di camminare; ci sono così tante altre cose divertenti da fare, invece. Facevano tante uscite negli ultimi sei mesi d'asilo, e si poteva vedere spesso Sarah camminare col suo assistente 10–20 metri dietro il resto del gruppo.

Una storia divertente è naturalmente "la guerra delle mele". Quando i bambini mangiano la frutta all'asilo, non possono avere solo banana, per esempio. L'accordo era che Sarah avrebbe potuto avere la banana solo dopo aver

mangiato un pezzo di mela. Di conseguenza, il personale dell'asilo ci raccontava molte storie sui nascondigli creativi per i pezzi di mela non mangiati.

D'accordo con l'asilo, decidemmo che Sarah sarebbe rimasta un altro anno extra all'asilo, e il supporto aggiuntivo che le era stato assegnato la seguì per tutto l'anno pre-elementari e permise a Sarah un ottimo inizio a scuola.

Al controllo medico obbligatorio nella classe pre-elementari, seguito dal dottore della scuola, Sarah fu misurata e il medico scoprì che la bambina non era cresciuta di un solo millimetro dall'ultima visita col nostro medico di famiglia, e che avevamo saltato una visita annuale. Così adesso il medico scolastico era seduto lì, con una curva della crescita piatta come una frittella, e pensava "Qui c'è qualcosa che non va".

Ci mandò subito dal nostro medico di famiglia, il quale ci indirizzò da una specialista in malattie infantili di Århus. La specialista sospettò l'allergia al glutine, ma le analisi del sangue escludono quest'ipotesi. Nel frattempo abbiamo cercato su Internet "mancanza di crescita", e ci siamo imbattuti nella sindrome di Turner. All'appuntamento successivo, abbiamo chiesto alla specialista se Sarah potesse avere tale sindrome, ma ci rispose di no, perché non pensava che Sarah sembrasse una ragazza Turner; non potendo però scartare completamente l'ipotesi, dovemmo fare un altro viaggio al poliambulatorio e altre analisi del sangue.

Quel giorno, il poliambulatorio di Århus chiuse presto, quindi rientrammo in macchina e guidammo fino a Randers, dove l'ambulatorio chiudeva più tardi; non potevamo sopportare il pensiero di aspettare un altro giorno, e avevamo già fissato il prossimo appuntamento con la specialista fra sei settimane.

Ma dopo solo due settimane, la dottoressa ci chiamò un pomeriggio alle 17.00, e posso ancora sentire la sua voce "Ho i risultati, e sono molto sorpresa. Sarah è una ragazza con la sindrome di Turner (45,X)." La mia risposta fu "Sì, lo sapevamo. Sono così sollevata."

Appena abbassai il telefono, prendemmo Sarah, la facemmo sedere al tavolo della colazione e le dicemmo che aveva la sindrome di Turner, e che per questo non era cresciuta; per questo il suo fratellino stava per sorpassarla in altezza. Da quel momento, Sarah fu una bambina diversa. La mattina dopo la accompagnammo al centro di attività scolastiche doposcuola, e lei stessa volle raccontare la novità al personale del centro. Penso che fosse felice e sollevata; nel frattempo io e mio marito avevamo letto molto riguardo alla sindrome di Turner su Internet ed eravamo quindi abbastanza preparati.

Ci sentiamo così fortunati a vivere in un posto efficiente che dà la massima priorità alla cooperazione fra unità di sostegno, asilo, scuola, specialisti del linguaggio e genitori. L'abbiamo apprezzato soprattutto quando Sarah, a sei anni, stava per iniziare la prima elementare: ci assegnarono un funzionario del comune,



un ottimo consulente specialista, che infatti aveva già lavorato come consulente per una ragazza Turner adulta.

Il maggior problema di Sarah a scuola è stata la concentrazione; era facilmente distratta dalle cose intorno a lei, ma, aiutata dagli assistenti dell'insegnante, riuscì a seguire i primi due anni molto bene. Alla fine del secondo anno, però, Sarah iniziò a stancarsi in modo eccessivo: i sempre maggiori impegni nello scrivere e in matematica erano troppo per lei. Una volta, era così arrabbiata di non riuscire a stare al passo con la classe, che, arrivata a casa, si rifiutò di tirare i libri fuori della cartella. Abbiamo avuto molti conflitti dovuti ai compiti per casa che non venivano fatti, e alla fine, abbiamo deciso che non volevamo più fare gli insegnanti di supporto per Sarah. Il bravo preside della nostra scuola suggerì che Sarah avrebbe potuto immediatamente iniziare in una miniclasse, che si è rivelata una soluzione fantastica. Per un bel po' di tempo, non abbiamo più aiutato Sarah con i suoi compiti a casa, ed a beneficiarne sono stati soprattutto il fratello e la sorella, che erano stati a lungo trascurati. Avevamo passato troppo tempo con Sarah.

La soluzione fu che, per iniziare, Sarah faceva tutte le sue lezioni di matematica e la maggior parte di quelle di danese nella miniclasse. La classe comprendeva fra 3 e 5 bambini, dei quali tutti avevano bisogno di un insegnamento intensivo per periodi più o meno lunghi. Nelle altre materie, Sarah stava con la sua classe normale. Gli insegnanti di Sarah sapevano bene in che ambiti e situazioni



Charlotte 10 years, Sarah 8 years and Simon 6 years. August 2005

Sarah avesse bisogno di aiuto, perché spesso la bambina non riusciva da sola a iniziare un compito e a portarlo avanti.

Contemporaneamente all'avvio della miniclasse, domandammo alla scuola se potevano richiedere una nuova valutazione dell'unità di sostegno per Sarah. La valutazione è finita nell'autunno del 2008, e individuò chiaramente i problemi su cui dobbiamo lavorare di più. Sarah adesso va bene in danese, tanto da poter seguire la classe normale per la maggior parte delle lezioni, ma per quanto riguarda la matematica, continua a frequentare la miniclasse. Sarah ora, con altri 16 scolari, è al 4o anno della nostra scuola locale, che però ha classi solo fino al 6o anno. Quando



Sarah inizierà il settimo anno, dovrà ovviamente cambiare scuola, per andare in una più grande con classi più numerose. Tutto il supporto che sta ricevendo adesso, la prepara anche per i futuri anni scolastici, indipendentemente dal tipo di materie e di scuola che sceglierà.

Noi abbiamo deciso di essere molto aperti sia in famiglia che nella nostra comunità, rispetto alla diagnosi di Sarah; abbiamo scritto una lettera su nostra figlia e sulla sindrome di Turner, che abbiamo distribuito alla classe di Sarah, alle classi parallele e a tutti gli amici e conoscenti e a tutti quelli che hanno contatti con Sarah. E tutti ci hanno ringraziato e hanno apprezzato la nostra apertura.

Dal momento della diagnosi, nel 2005, Sarah ha iniziato il trattamento con l'ormone della crescita, e in questi tre anni è cresciuta molto bene. Non ci preoccupa molto se sarà alta 150 o 165 cm, la cosa più importante è che possa godersi la vita. Fisicamente, sta molto bene; ha una fusione parziale molto piccola delle due valvole cardiache, e per questo deve farsi un'ecografia cardiaca di controllo ogni 3-4 anni.

Nella nostra famiglia, la diagnosi di Sarah naturalmente coinvolge tutti, accettando le sfide che comporta per ognuno di noi. Dobbiamo sempre tenerne conto, e non dimenticare che anche la sorella e il fratello hanno bisogno di attenzioni.

Abbiamo deciso di essere attivi nei gruppi dell'Associazione della sindrome di Turner Danese, per permettere a Sarah di avere una rete di amicizie e per essere continuamente aggiornati sugli ultimi risultati della ricerca sulla sindrome di Turner. Poco tempo dopo la diagnosi, siamo stati contattati dal Gruppo di genitori e il nostro primo fine settimana con loro fu un'esperienza fantastica. Negli ultimi 4 anni abbiamo incontrato e parlato con molte famiglie simpatiche; ascoltare le esperienze delle altre persone e le loro storie è stato davvero rigenerante e costruttivo.

ILSE, JOHN,  
CHARLOTTE, SIMON  
e SARAH CLAYRE

# Notes





# La sindrome di Turner

... è una condizione complessa che può e deve essere considerata da molti punti di vista; solo mantenendo un approccio olistico è possibile considerare la persona nella sua interezza. Quando tutti gli aspetti della sindrome sono stati osservati e resi noti, ragazze e bambine potranno vivere una vita "normale" come tutti gli altri.

**Turner-know your body!** è il risultato dell'interesse da parte di numerosi ricercatori verso le ragazze e donne con sindrome di Turner, autori dall'Europa agli USA hanno contribuito a questo libro.

**Turner-know your body!** fornisce l'ispirazione, l'informazione e l'aiuto per tutti coloro che sono interessati alla sindrome di Turner e illustra per tutti, le ultime evidenze scientifiche. **Turner-know your body!** può essere letto pagina per pagina o diviso in capitoli dal contenuto medico, psicologico e personale.

**Turner – know your body!** è stato scritto per le ragazze e donne con la sindrome di Turner, per le loro famiglie, per i medici che hanno in cura pazienti Turner, per i pediatri che incontrano bambine Turner e per tutti quei medici, infermieri e personale sanitario che vengono in contatto con persone con la sindrome di Turner.



*Claus H. Gravholt*

CLAUS H. GRAVHOLT

L'EDITORE, CLAUS HØJBERG GRAVHOLT, PhD, MD è specialista endocrinologo e di medicina interna, e attualmente è consulente e ricercatore senior nel Dipartimento di Medicina (Endocrinologia e Diabete) all'Ospedale Universitario di Arhus in Danimarca. Ha lavorato nella clinica e nella ricerca della sindrome di Turner per 17 anni conducendo studi clinici, genetici, epidemiologici e sperimentali, ed ha pubblicato più di 100 tra articoli originali e review. E' un membro attivo della Comunità di Ricerca internazionale sulla sindrome di Turner così come di società di ricerca nazionali ed internazionali.