



Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**

**Pag. 1/32**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE  
SINDROME DI TURNER**

## **Sommario**

### **1.Premessa**

- Anomalie apparato cardiovascolare
- Epatopatia
- Malformazioni uditive
- Malformazioni dell'apparato urinario
- Malattie autoimmuni
- Mineralizzazione ossea
- Alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico
- Elementi di genetica e biologia molecolare
- Aspetti psicologici
- Valutazione psicocognitiva

### **2.Finalità e obiettivi**

### **3.Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**

### **4.Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**

### **5.Descrizione del percorso**

- Dalla nascita ai primi 3 anni
- Dai 3 anni alla pubertà
- Induzione della pubertà e preservazione della fertilità

### **6.Flow chart di sintesi del percorso**

### **7.Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati**

### **8.Diffusione**

### **9. Implementazione, tempogramma e aggiornamenti**

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 2/32</b></p> |
|--|---|---|

## **1.Premessa**

La sindrome di Turner (ST) è una cromosomopatia causata da una monosomia parziale o totale del cromosoma X. Questo disordine interessa 1/2.000-1/2.500 neonati di sesso femminile. La ST presenta caratteristiche peculiari tanto da essere definite "turneriane" quali: bassa statura, dismorfismi facciali e scheletrici, anomalie di alcuni organi interni e disgenesia gonadica. La bassa statura è presente nel 95% delle pazienti affette. La causa del ritardo di crescita non è nota ma tra i fattori causali si considera un difetto primitivo dell'osso e l'aploinsufficienza del gene *SHOX* (short stature homeobox-containing gene) localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22) e Y (Yp11) che provoca un alterato sviluppo scheletrico con ridotta sensibilità all'azione del GH endogeno. La disgenesia gonadica è frequente, solo il 5-10% delle pazienti entra spontaneamente in pubertà, ed in una quota ancora minore di soggetti si hanno mestruazioni spontanee, che peraltro persistono per un periodo di tempo limitato. L'insorgenza e la regolare progressione della pubertà si correlano con il cariotipo.

### ***Anomalie dell'apparato cardiovascolare e ST***

Circa il 25-30% delle pazienti con ST presenta difetti cardiaci congeniti, rispetto al 2% della popolazione generale. In epoca prenatale il riscontro ecografico di translucenza nucale ispessita, igroma cistico ed idrope fetale sono indicativi di rischio di cardiopatia congenita. I fattori eziologici responsabili delle cardiopatie congenite nelle ST non sono ancora completamente noti. L'ipotesi di Clark, per cui l'accumulo di fluido linfatico ostruirebbe il flusso del sangue al cuore in via di sviluppo, può giustificare i casi di cardiopatia in cui sia presente igroma cistico e l'associazione tra pterigium colli e residui della distensione giugulare linfatica fetale quali aorta bicuspidale e coartazione aortica. Altra causa riportata è l'aploinsufficienza di geni linfogenici localizzati nella regione pseudoautosomale critica del braccio corto del cromosoma X (Xp11.4), responsabile di un anomalo sviluppo cardiovascolare. Le cardiopatie congenite interessano prevalentemente il cono di efflusso del cuore sinistro (valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica, valvulopatia aortica) ma anche il cuore destro (ritorno venoso anomalo parziale delle vene polmonari).

**Il rischio di morbidità cardio-vascolare nella ST è aumentato per l'alta incidenza di aorta bicuspidale e coartazione dell'aorta. Nella ST si osserva una arteriopatia generalizzata ed è un**

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="right"><b>Rev.0</b></p> <p align="right"><b>Pag. 3/32</b></p> |
|--|---|---|

**fattore di rischio indipendente per la dilatazione e la dissecazione dell'aorta toracica. La diagnosi è possibile sia grazie all'ecocardiogramma che all'angio-RMN che permette la diagnosi di anomalie cardio-vascolari non rilevate con l'indagine ecografica.**

Recenti studi hanno evidenziato che il rischio di dissezione aortica non è limitato alle pazienti con patologia valvolare aortica e coartazione ma si presenta anche nelle pazienti senza difetti cardiovascolari identificabili. Fattori di rischio noti per la dissezione aortica sono: gravidanza, ipertensione arteriosa, valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica, dilatazione aortica ed età (rischio aumentato tra 20 e 40 anni). L'insorgenza di dissecazione aortica è di solito acuta con importante dolore toracico ed è una evenienza da considerare anche in assenza di cardiopatia. La gravidanza (sia spontanea che da ovodonazione) aumenta il rischio di dissezione aortica da cui la raccomandazione di un adeguato follow-up cardiologico pre, durante e post gravidanza. **La presenza di dilatazione aortica rappresenta una controindicazione assoluta alla gravidanza sia spontanea che da ovodonazione.**

Anche la prevalenza di ipertensione è aumentata nelle pazienti Turner, sia ragazze che adulte. Le cause, non perfettamente conosciute, possono essere le stesse che agiscono nella popolazione generale (ipertensione essenziale).

### ***Epatopatia e ST***

L'epatopatia della ST è solitamente considerata una condizione benigna, sebbene alcuni Autori riportino un rischio cinque volte più elevato di cirrosi ed il riscontro di aumento degli enzimi epatici e degli indici di colestasi in una percentuale che oscilla dal 20 all'80% delle pazienti. L'aumento correla con l'età. Nelle pazienti con ST il coinvolgimento epatico è per lo più asintomatico e riscontrato in occasione di prelievi ematochimici di follow-up. Il quadro delle alterazioni istologiche è molto vario: da anomalie minime come steatosi e/o steatoepatite fino al coinvolgimento biliare, alla cirrosi ed all'iperplasia nodulare rigenerativa. I meccanismi e la prognosi della malattia epatica non sono stati ancora del tutto chiariti, anche se il sovrvertimento dell'architettura epatica e le alterazioni a carico dei dotti biliari potrebbero essere dovuti alle anomalie vascolari proprie della sindrome e/o a meccanismi autoimmuni. La steatosi risulta essere l'alterazione più frequente e nella sua patogenesi rivestono un ruolo importante l'eccesso ponderale

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 4/32</b></p> |
|--|---|---|

e l'insulino-resistenza (IR). E' stato invece smentito il ruolo esercitato dalla terapia estrogenica sostitutiva: quest'ultima infatti non è controindicata in caso di ipertransaminasemia e l'eventuale sospensione della terapia non determina una normalizzazione dei valori.

Ad oggi sono disponibili pochissimi studi sul follow-up a lungo termine (9 anni) delle pazienti Turner con epatopatia. Sebbene in casi sporadici siano state riportate complicanze della malattia epatica (carcinoma epatocellulare, ascite e varici esofagee), è tuttavia noto come nella maggior parte delle pazienti il danno epatico non progredisca nel tempo.

### ***Anomalie uditive e ST***

Le problematiche uditive nella ST sono legate al cariotipo, in particolare quando il braccio corto della X è singolo o assente: monosomia della X ed isocromosoma della X rispetto ai mosaici. **Un calo uditivo spesso importante può modificare la vita sociale di queste pazienti se non adeguatamente riconosciuto e trattato.**

- **Ipoacusia trasmissiva:** I soggetti con ST hanno un'alta incidenza di otiti medie ricorrenti e croniche con conseguente ipoacusia trasmissiva, più frequente nelle bambine sotto i 12 aa di età. Nel 38% dei casi la patologia si manifesta con una perdita uditiva, generalmente di entità lieve-moderata. Le anomalie dell'orecchio medio sono più spesso bilaterali per la presenza di fattori anatomico-funzionali predisponenti, quali le anomalie morfologiche cranio-facciali con cattivo funzionamento delle tube di Eustachio. Circa il 15% delle pazienti con patologia dell'orecchio medio presenta una evoluzione in colesteatoma già in età pediatrica (diversamente a quello che succede nella popolazione generale) con una maggior aggressività ed un importante deficit uditivo. **La pronta individuazione di queste manifestazioni può accelerare la diagnosi di ST e la cura medica appropriata**

-**Ipoacusia neurosensoriale:** è la problematica audiologica prevalente nella ST, generalmente indipendente dalla presenza di problematiche dell'orecchio medio, ed è presente, in qualche grado, nel 33-34% delle pazienti (rispetto all' 1-2% della popolazione generale). Può manifestarsi anche precocemente ed è progressiva e profonda.

Sordità mista è presente nel 3% delle pazienti (>30 anni). L'eziologia sembra legata alle alterazioni anatomiche dell'organo del Corti e della coclea, alla perdita di geni localizzati sul braccio corto del

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 5/32</b></p> |
|--|---|---|

cromosoma X ed alla carenza estrogenica: recettori per gli estrogeni sono stati identificati nell'orecchio interno.

Si distinguono due diverse forma di ipoacusia neurosensoriale: a) una forma con tipico “dip” sulle frequenze medie (1,5-2 kHz), più tipica della giovane età, che sembra essere legata a componenti genetiche, è infatti più specifica delle pazienti con monosomia della X e con isocromosoma della X ed ha un andamento progressivo nel tempo e b) una forma con perdita uditiva sulle alte frequenze (>3 kHz) simile a quella che si sviluppa nella popolazione generale con l'avanzare dell'età. La variante per le alte frequenze tende ad essere più stabile ed è presente in più del 60% delle pazienti Turner adulte. Tale situazione, presente anche nella popolazione generale dopo i 60 aa di vita, è in genere più precoce nella ST comparando già attorno a 35 aa.

**Terapia:**

- Trattamento medico e/o chirurgico delle otiti, che vanno prevenute e trattate opportunamente per evitare sequele audiologiche.
- Protesi acustiche per le ipoacusie neurosensoriali con perdita uditiva che compromette la qualità di vita.

***Malformazioni dell'apparato urinario e ST***

Le malformazioni dell'apparato urinario sono presenti in circa il 30% delle pazienti con ST. Le anomalie più frequentemente riscontrate sono il rene a ferro di cavallo, in particolare nelle pazienti 45X0, anomalie dei dotti collettori, malrotazioni ed altre anomalie di posizione. Anche se inizialmente asintomatiche, queste malformazioni comportano un maggior rischio di ipertensione, infezioni urinarie ed idronefrosi. **In tutte le pazienti è indicata un'ecografia renale e vescicale alla diagnosi e, nei soggetti in cui vengano riscontrate anomalie, è indicato un ulteriore work-up diagnostico e conseguente follow-up personalizzato.**

Un recente studio ha suggerito che l'utilizzo in prima istanza della scintigrafia renale, invece dell'ecografia, permetterebbe di individuare precocemente non solo anomalie malformative ma anche di funzione. Tuttavia, l'esecuzione di scintigrafia non è ancora applicabile nella pratica clinica routinaria.

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 6/32</b></p> |
|--|---|---|

### *Malattie autoimmuni e ST*

Le pazienti con ST hanno una aumentata incidenza di malattie autoimmuni quali: malattie autoimmuni della tiroide (ATDS), malattia celiaca (MC) e, in misura minore, diabete di tipo 1 (DM1), alopecia, artrite reumatoide giovanile, uveite, e malattie infiammatorie croniche intestinali. La base genetica della predisposizione alle malattie autoimmuni nella ST non è ancora ben nota. E' stata riscontrata una diminuzione del rapporto dei linfociti CD4/CD8 che suggerisce un ruolo dell'alterazione dell'immunità nella predisposizione all'autoimmunità. E' stato inoltre ipotizzato che l'aploinsufficienza dei geni nella regione pseudoautosomica del cromosoma X possa svolgere un ruolo rilevante nella patogenesi delle malattie autoimmuni. Il rischio di sviluppo di una o più di queste condizioni aumenta con l'età e, quindi, è importante che le pazienti con ST di tutte le età abbiano regolare follow-up, screening e revisione periodica dei sintomi. Secondo i dati della letteratura, le ATDS sono le malattie autoimmuni organo-specifiche più frequenti nelle pazienti con ST e sono caratterizzate da alcune peculiarità in termini di epidemiologia, fisiopatologia e decorso clinico. La tiroidite di Hashimoto (HT) è in assoluto la malattia autoimmune più comune nella ST con la prevalenza del 10-21% in diverse casistiche. Anche la prevalenza della malattia di Graves (GD) ha incidenza maggiore nella ST (1,7-3,0%) rispetto alla popolazione generale. Una caratteristica anamnestica peculiare di GD nelle ST è che la sua presentazione è spesso (42% dei casi) preceduta da antecedenti HT suggerendo che l'associazione con questa cromosomopatia potrebbe favorire una tale metamorfosi. Il quadro clinico e biochimico di GD in ST dal punto di vista terapeutico e prognostico non sono differenti dalla popolazione generale. Al contrario, le alterazioni della funzionalità tiroidea alla diagnosi di HT sembrano essere decisamente meno gravi rispetto a ragazze senza ST, con maggiore prevalenza di eutiroidismo e prevalenze più basse sia di ipotiroidismo conclamato che di ipertiroidismo. L'evoluzione della funzionalità tiroidea nelle bambine ST con HT è caratterizzata da un peggioramento spontaneo della funzione tiroidea, sia nelle ragazze che avevano presentato eutiroidismo che in quelle che avevano presentato alterazioni della funzionalità tiroidea alla diagnosi. Questa tendenza non risulta correlata con il cariotipo. Il deterioramento nel tempo della funzione tiroidea risulta particolarmente evidente nelle ST con ipotiroidismo subclinico iniziale.

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 7/32</b></p> |
|--|---|---|

**Per riassumere, alla luce di queste peculiarità delle ATDS nella ST, con controllo regolare, annuale della funzionalità tiroidea deve essere effettuato in queste pazienti in tutte le età.**

La prevalenza della MC nella popolazione di ST è del 4,5% con un rischio relativo di 2 e 5 volte maggiore della popolazione generale per le minori rispettivamente di 5 e 10 anni. La positività di EMA e/o TGA viene rilevata in 2-16,6% delle pazienti. Nelle pazienti ST con screening biochimico positivo è indicata l'endoscopia con biopsia intestinale. **E' consigliato lo screening biochimico per MC ogni 2 anni durante l'età pediatrica o più frequentemente se i sintomi suggestivi sono presenti. In età adulta lo screening dovrebbe essere ripetuto solo nel caso di comparsa di segni o sintomi indicativi, dato che la prevalenza sembra rimanere stabile in questo periodo.** E' stata suggerita anche la possibilità dell'utilizzo della tipizzazione HLA (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) per stabilire chi dovrà proseguire la sorveglianza per MC.

Non ci sono linee guida per lo screening per altre malattie autoimmuni nella ST.

#### ***Mineralizzazione ossea e ST***

Bassa densità minerale ossea ed osteoporosi ad insorgenza più precoce rispetto alla popolazione generale sono state riscontrate in più del 45% delle pazienti con ST. L'aumentata fragilità ossea riguarda in particolare l'osso corticale mentre vi è una normale densità dell'osso trabecolare. Inoltre queste pazienti sono a rischio di fratture prevalentemente nell'infanzia e dopo i 45 anni. Non sono ancora ben noti i meccanismi alla base dell'aumentata fragilità ossea nelle pazienti con ST anche se le anomalie legate ai geni presenti sul cromosoma X e la carenza di estrogeni sono state ipotizzate come possibili fattori causali. Studi recenti hanno dimostrato che la fragilità ossea nella ST è associata ad un aumento dell'osteoclastogenesi e che questo processo sembrerebbe dovuto agli alti livelli di FSH prima della terapia ormonale sostitutiva, e ad elevati livelli di RANKL nelle pazienti adulte in trattamento ormonale sostitutivo.

**Nelle pazienti di età > 6 anni è consigliata la valutazione del metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, 25-OH vitamina D, fosfatasi alcalina, paratormone) e della mineralizzazione ossea (DEXA) annualmente se ci sono problemi ossei, altrimenti ogni 2 anni. L'esecuzione di DEXA con valutazione dello Z-score è consigliata prima dell'inizio della terapia estroprogestinica e successivamente ogni 2 anni.**

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 8/32</b></p> |
|--|---|---|

### *Alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico e ST*

Le pazienti ST presentano un aumentato rischio di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, con aumentata prevalenza di sindrome metabolica e conseguentemente del rischio cardiovascolare. La prevalenza di IR e di ridotta tolleranza glucidica nelle bambine ST è rispettivamente del 3.4 e 2.2%. Tali percentuali tuttavia aumentano decisamente in età adulta. L'IR può essere presente in più del 50% delle donne con ST, il che, in associazione con il riscontro di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia, comporta un significativo incremento del rischio di coronaropatia. Ridotta tolleranza glucidica è stata riportata nel 10-34% di pazienti adulte mentre il diabete di tipo 2 è da 2 a 4 volte più comune rispetto alla popolazione generale ed esordisce ad una più giovane età. Ad oggi non sono ancora perfettamente conosciuti i fattori responsabili di questo aumentato rischio. Pur essendo presente un certo grado di obesità nelle le pazienti ST, quest'ultima non può da sola spiegare l'aumentata prevalenza di alterazioni a carico dell'omeostasi glucidica e del pattern lipidico. Diversi studi mettono in evidenza che, a parità di BMI e di età, le pazienti con ST presentano una maggiore prevalenza di alterazioni metaboliche rispetto alle pazienti con normale assetto cromosomico. L'aumentato rischio potrebbe essere legato al basso peso alla nascita (SGA) che spesso è presente nelle neonate con ST e correla con un rischio cardiovascolare aumentato. L'utilizzo dell'ormone della crescita (rhGH) nelle bambine con ST influenza favorevolmente il profilo lipidico, che migliora già dopo 6 mesi di terapia ed il miglioramento permane in età adulta, anche dopo la sospensione della terapia. Nelle pazienti con TS trattate con rhGH si riduce l'adiposità addominale e migliora la tolleranza glucidica, suggerendo che gli effetti benefici del rhGH sulla composizione corporea e sui depositi di grasso regionale sovrappongono il transitorio insulino-antagonismo legato alla sua somministrazione.

**Riassumendo, nella pratica clinica un monitoraggio attento del metabolismo glucidico e lipidico, e degli altri fattori di rischio cardiovascolari (ad esempio la pressione arteriosa), è fondamentale nel follow-up di queste pazienti.**

### *Elementi genetici e di biologia molecolare*

La diagnosi di ST si basa sull'esecuzione del cariotipo. Oltre all'esecuzione del cariotipo vengono

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 9/32</b></p> |
|--|---|---|

utilizzate altre tecniche quali la ibridazione in situ con immunofluorescenza (FISH) o metodiche di biologia molecolare. Attualmente l'analisi citogenetica mediante cariotipo rappresenta il test standard per la diagnosi di ST. Il Collegio Americano di Genetica Medica raccomanda l'esecuzione di un cariotipo standard basato sull'analisi di 30 metafasi che permette l'identificazione del 10% di mosaicismi con una confidenza del 95%. Secondo le linee guida europee (ECA) e italiane (SIGU) è sufficiente l'analisi di 16 metafasi, che può essere estesa a 50-100 metafasi in caso di sospetto mosaicismo. Il cariotipo standard viene effettuato su sangue periferico, ma in caso di cariotipo normale con una clinica fortemente suggestiva per ST, può essere esteso ad altri tessuti (biopsia cutanea). Una linea cellulare con monosomia X pari al 10% può essere considerata priva di significato in una donna fenotipicamente normale ad un'età compresa tra 40 e 50 anni, a causa del fisiologico incremento di aneuploidia dei cromosomi sessuali in rapporto con l'età avanzata.

La FISH permette di identificare, mediante l'uso di sonde marcate con fluorocromi, specifiche sequenze nucleotidiche, non visibili con le normali tecniche di citogenetica (inferiori a circa 4 Mb). Nella diagnosi postnatale la FISH interfascica viene utilizzata nella identificazione di mosaicismi a bassa frequenza, mentre nella diagnosi prenatale è impiegata come tecnica per l'identificazione rapida delle aneuploidie dei cromosomi sessuali.

Diverse tecniche di biologia molecolare basate sulla tecnica della PCR (Polymerase Chain Reaction) sono state proposte per la diagnosi e lo screening neonatale della ST (quantitative fluorescence-PCR, methylation-specific PCR, genescan-genotyping, pirosequenziamento). Tali metodiche presentano un'elevata processività e vengono spesso utilizzate come metodiche complementari ai test citogenetici classici.

La ricerca di frammenti di cromosoma Y, mediante FISH e tecniche di genetica molecolare è raccomandata in caso di segni di virilizzazione e/o in presenza di un cromosoma marcatore (frammento cromosomico sessuale di origine indeterminata). L'identificazione di materiale derivativo del cromosoma Y è fondamentale in quando risulta correlata al rischio di sviluppare un gonadoblastoma (12%).

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="right"><b>Rev.0</b></p> <p align="right"><b>Pag. 10/32</b></p> |
|--|---|--|

### *Aspetti Psicologici e ST*

Per quanto concerne gli aspetti neuro-cognitivi nella ST, sembra essere condivisa in letteratura la presenza, pur con normale intelligenza, di difficoltà nelle funzioni esecutive, con impatto più marcato sulle prestazioni non verbali, in particolare nelle abilità matematiche e nella organizzazione visuo-spaziale. Sono inoltre segnalati deficit attentivi più frequenti rispetto alla popolazione generale. Gli studi che valutano il QI sono abbastanza discordanti, tuttavia si può considerare che l'intelligenza sia normale con lieve flessione del QI rispetto alla popolazione di riferimento. La ricerca in questo ambito sta cercando una relazione tra le prestazioni cognitive e i diversi cariotipi e, grazie alla tecnica della PET, si sta cercando di individuare le aree corticali interessate. In pochi soggetti, con un riarrangiamento ad anello del cromosoma X, si è riscontrato un severo ritardo mentale, probabilmente questo fenotipo potrebbe essere connesso all'assenza dell'inattivazione della X associata all'anello. Il coinvolgimento neuro-psicologico nella ST sembra essere relato alla monosomia della X ed alla carenza estrogenica da disfunzione gonadica. E' infatti ormai ben noto il ruolo neurotrofico svolto dagli estrogeni sul cervello.

La ST, come ogni patologia ad andamento cronico ed invalidante, comporta per i portatori e le loro famiglie, nonché per l'equipe curante, diverse sfide per riuscire a coordinare la diagnosi, il trattamento, la prevenzione delle complicanze, l'assistenza psicologica, riabilitativa e sociale. Numerosi studi hanno individuato le specifiche sfide che le ragazze con ST si trovano a fronteggiare: le implicazioni della terapia con GH e della ridotta crescita staturale, le difficoltà connesse alle cure con estrogeni ed al ritardo della pubertà, l'elaborazione della sterilità ove presente. Gli studi sulla qualità di vita, la riuscita scolastica e l'inserimento lavorativo portano a una rappresentazione nel complesso positiva: le ragazze con ST raggiungono buoni livelli di istruzione e sono occupate come la popolazione di riferimento, ma per quanto concerne la popolazione italiana, risultano spesso più in difficoltà nella vita relazionale (restano in famiglia di origine, in percentuale minore raggiungono una vita di coppia o famiglia).

L'adolescenza è un momento critico per le ragazze con ST in quanto sono a rischio di sviluppare problematiche psicologiche per bassa autostima ed alti livelli di ansia. Nell'età adulta è riportata una maggiore frequenza di depressione rispetto alla popolazione di riferimento. La terapia estrogenica

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 11/32</b></p> |
|--|---|--|

per l'induzione della pubertà, avviata ad una età appropriata, svolge un ruolo positivo, anche dal punto di vista comportamentale agendo sull'autostima e sull'integrazione sociale. Si raccomanda di introdurre la terapia sostitutiva in modo da "mimare" la natura.

E' stata posta attenzione anche sull'elaborazione della diagnosi, individuando questo come uno degli ambiti privilegiati di un intervento psicologico, che possa offrire ascolto qualificato alle pazienti e prima alle loro famiglie. Attualmente gli ambiti di intervento consigliati sotto il profilo psicologico sono:

- supporto psicologico per i genitori fin dalla diagnosi prenatale;
- supporto/preparazione psicologica della bambina in caso di interventi chirurgici connessi alla condizione, in particolare in caso di gonadectomia;
- diagnosi precoce di eventuali problematiche di apprendimento;
- supporto alla genitorialità a scopo preventivo mirato a favorire una comunicazione aperta sui temi della condizione all'interno della famiglia con attenzione anche alle dinamiche fraterne in caso siano presenti altri figli;
- trattamento delle problematiche psicologiche in età adulta: dal trattamento di eventuali problematiche di ritiro psico-sociale, consulenza sul tema della fertilità e sulle scelte di coppia rispetto alla generatività (fecondazione assistita/adozione).

In conclusione, per la prevenzione delle eventuali problematiche psicologiche legate alla condizione è indispensabile una valutazione ed una presa in carico psicologica alla diagnosi con un successivo follow-up da individualizzare a seconda dei casi e della fase di sviluppo. Molto utili sono risultati i gruppi di supporto condotti da uno psicoterapeuta sia per i genitori di pazienti minori sia per le pazienti adulte.

***Valutazione psico-cognitiva***

Si propone un approccio di carattere psicologico ed abilitativo, volto al sostegno dell'individuo e della famiglia ed orientato a garantire il miglior adattamento psico-sociale ed ambientale possibile,

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="right"><b>Rev.0</b></p> <p align="right"><b>Pag. 12/32</b></p> |
|--|---|--|

La valutazione proposta si basa sul modello bio-psico-sociale volto da un lato al riconoscimento di eventuali disabilità (sulla base dell'ICF-CY 2010) e dall'altro a realizzare una presa in carico in relazione alla presenza dei disturbi neurocognitivi evidenziati. **Scale Vineland** che consentono una valutazione complessiva del comportamento adattivo del soggetto (quoziente verbale, quoziente di performance e quoziente totale) e permettono la programmazione di interventi individuali educativi e riabilitativi; i questionari vengono somministrati dalla Psicologa ai genitori. Parallelamente, il NPI effettua un inquadramento cognitivo delle bambine tramite **WPPSI** o **WISC**.

Altri possibili tests utili per identificare il più precocemente possibile difficoltà psico-relazionali, attentive e del “problem solving” sono i subtest specifici della batteria NEPSI II, e l'SRS (questionario per genitori e insegnanti sul comportamento sociale reciproco)

Ne fa seguito una relazione integrata per la famiglia, il Curante e, laddove ritenuto necessario, per la scuola al fine di nella quale, se necessario, è possibile far riferimento alla Direttiva MIUR in materia dei “Bisogni Educativi Speciali” (BES) emessa il 27/12/2012 aggiornata a marzo 2013. attivare Percorsi educativi ad hoc, in accordo con la Legge regionale 28/2007 art. 15- Modalità individuazione studenti con Esigenze Educative Speciali (EES); se necessaria, viene avviata presa in carico psicologica programmata.

## **2. Finalità e obiettivi**

L'assistenza a questa patologia richiede un coinvolgimento multidisciplinare e la presa in carico delle pazienti dall'età pediatrica fino alla vita adulta. Il presente PDTA ha lo scopo di supportare il clinico nell'iniziale management e nel follow-up della patologia in questione. Verranno considerate sia le problematiche relative alle diverse età sia gli interventi multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità.

La finalità è di fornire uno strumento metodologicamente standardizzato che migliori l'operatività di tutti i centri italiani di Endocrinologia Pediatrica definendo:

- gli obiettivi singoli e comuni;
- i ruoli di ciascuna figura professionale;
- i tempi di intervento;

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 13/32</b></p> |
|--|---|--|

-gli ambiti di intervento e i compiti degli operatori.

### **3. Criteri di inclusione delle pazienti nel percorso**

Questo percorso è applicabile a qualsiasi paziente con diagnosi di ST con monosomia o con mosaicismo di grado maggiore del 5%, a meno di problemi clinici presenti.

Segni di sospetto di ST in epoca prenatale sono:

- aumento della translucenza nucale o presenza di igroma cistico all'ecografia fetale;
- anomalie degli organi interni visibili all'ecografia fetale (malformazioni cardiache, urinarie, brachicefalia, polidramnios, oligodramnios, ritardo crescita intrauterino);
- anomalie allo screening materno (alfa-fetoproteina, hCG, inibina A, estriolo).

In epoca neonatale possibili indicatori di ST sono varie associazioni tra le seguenti caratteristiche:

- note dismorfiche;
- lunghezza <10° per età gestazionale;
- linfedema duro del dorso delle mani e dei piedi;
- malformazioni cardiovascolari;
- malformazioni renali.

I due principali segni clinici della ST, evidenziabili prevalentemente nella prima infanzia ed in epoca peripuberale, sono:

- bassa statura;
- ipogonadismo.

Tali segni possono essere associati a dismorfismi clinici ed a malformazioni degli organi interni.

La diagnosi di ST avviene con il riscontro all'analisi citogenetica di una monosomia parziale o totale del cromosoma X, con o senza mosaicismo, in un soggetto con fenotipo femminile. L'analisi citogenetica può essere effettuata in epoca prenatale sui villi coriali o su cellule del liquido amniotico. In epoca postnatale viene effettuata su sangue periferico.

### **4. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**

Data la prevalenza la ST rientra nell'elenco delle Malattie Rare, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b del decreto legislativo 29 Aprile 1998 n. 124 e del successivo decreto 18 Maggio 2001, n.

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="right"><b>Rev.0</b></p> <p align="right"><b>Pag. 14/32</b></p> |
|--|---|--|

279. La ST gode dunque dell'esonero dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie (Ticket) sotto il codice RN0680.

Tale patologia gode anche del sostegno dell'associazione A.Fa.D.O.C (Associazione di Famiglie di soggetti con Deficit Ormone della crescita e Sindrome di Turner) che si occupa di supportare e indirizzare i pazienti fornendo informazioni di carattere scientifico, clinico, assistenziale, oltre a reperire fondi per la ricerca e organizzare momenti di formazione per le famiglie e i medici stessi.

Si elencano di seguito i riferimenti bibliografici principali utilizzati nella creazione del PDTA:

1. Rivkees SA, Hager K, Hosono S, Wise A, Li P, Rinder HM, Gruen JR. A highly sensitive, high-throughput assay for the detection of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:699-705.
2. Linee guida di Citogenetica: Società Italiana di Genetica Umana, 2013.
3. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A* 2005;135:150-154.
4. Bondy CA, for the Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
5. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study group for Turner Syndrome (ISGTS) *J Pediatr* 1998; 133:688-692.
6. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:65-72.
7. 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; 20:108-112.
8. Mazzanti L, Lovato L, Prandstraller D, Scarano E, Tamburrino F, Montanari F, Mineo GG, Perri A, Vestrucci B, Giardini A. Turner Syndrome Strategies to Improve Care Outcomes – Cardiac Evaluation Using New Imaging Techniques. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:701-709.
9. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arain AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet* 2013; 50:662-665.
10. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1487-1495.
11. Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, Piacente L, Messina MF, De Luca F, Ciccarelli M, Oranger A, Mori G, Natale MP, Gigante M, Ranieri E, Gesualdo L, Colucci S, Cavallo L, Grano M. Mechanisms of enhanced osteoclastogenesis in girls and young women with Turner's Syndrome. *Bone* 2015; 81: 228-236.
12. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2006; 91:513-520.
13. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227-1238.
14. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin



- A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M; Fifth International Symposium on Turner Syndrome. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
15. Wasniewska M, Aversa T, Mazzanti L, Guarneri MP, Matarazzo P, De Luca F, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M. Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose. *Eur J Endocrinol* 2013;169:439-443.
16. Wasniewska M, De Luca F, Bergamaschi R, Guarneri MP, Mazzanti L, Matarazzo P, Petri A, Crisafulli G, Salzano G, Lombardo F. Early treatment with GH alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect. *Eur J Endocrinol* 2004;151:567-572.
17. Dominique Roulot. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int* 2013; 33:24-30.
18. Messina MF, Squadrito G, Valenzise M, Maimone S, Iannelli S, Arrigo T, Cacciola I, Civa R, D'agata V, Raimondo G, De Luca F. Fibroscan: a new noninvasive method for evaluation of liver dysfunction in Turner syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011;41:183-188.
19. Wasniewska M, Bergamaschi R, Matarazzo P, Predieri B, Bertelloni S, Petri A, Sposito M, Messina MF, De Luca F; Italian Study Group for Turner Syndrome. Increased liver enzymes and hormonal therapies in girls and adolescents with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005;28:720-726.
20. Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, Scarano E, Mencarelli F, Messina F, Rosano M, Iughetti L, Cicognani A. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. *J Endocrinol Invest* 2008;31:779-783.
21. Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, Scarano E, Mencarelli F, Rosetti V, Messina F, Iughetti L, Cicognani A. Hearing growth defect in Turner syndrome. In: *Handbook of growth and growth monitoring in health disease*.
22. Aversa T, Messina MF, Mazzanti L, Salerno M, Mussa A, Faienza MF, Scarano E, De Luca F, Wasniewska M. The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype. *Endocrine* 2015;50:777-782.
23. Valenzise M, Aversa T, Corrias A, Mazzanti L, Cappa M, Ubertaini G, Scarano E, Mussa A, Messina MF, De Luca F, Wasniewska M. Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2014;81:245-250.
24. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, Crisafulli G, Salzano G, Valenzise M, Mussa A, De Luca F. Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:69-70.
25. Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F, Bozzola E, Bozzola M, Larizza D. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord* 2014;12:159-164.
26. Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, Zappulla F, Pirazzoli P, Cicognani A. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res* 2005;64 Suppl 3:51-723.
27. Irzyniec TJ, Jeż W. The influence of hormonal replacement and growth hormone treatment on the lipids in Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:250-253.
28. Bruni V, Dei M: *Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva*. SEE Ed, Firenze, 2000.
29. Dei M, Bruni V: *Guida alla Ginecologia dell'infanzia e dell'Adolescenza*. Officina Editoriale Oltrarno, Firenze, 2016.
30. Gonzalez L and Feldman Witchel S. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertility and Sterility* Vol. 98, No. 4, October 2012
31. Hagen CP et al, Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2010, 95(11):5003-5010

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 16/32</b></p> |
|--|---|--|

32. Lunding SA et al, AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2015, 100(7):E1030–E1038
33. Oktay K et Al: Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29:409-416.
34. Herwitz JK et Al: Fertility in Turner Syndrome. *Clin Endocrinol* 2013; 79:606.
35. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 92:282.
36. Gravholt CH et al. International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177):G1-G70.

## **5. Descrizione del percorso**

Il sospetto diagnostico di ST è clinico, basato sulla presenza di segni tipici nelle varie epoche della vita, e successivamente confermato con l'analisi del cariotipo. Le pazienti una volta diagnosticate come ST dovrebbero essere valutate sistematicamente per tutte le patologie e malformazioni associate alla sindrome per una precoce presa in carico e l'impostazione del corretto follow-up.

Tale PDTA viene di seguito presentato suddiviso secondo fasce di età ed è costruito in modo da indicare il percorso diagnostico-assistenziale e terapeutico da intraprendere a seconda della età della paziente. Sono inoltre associate alla descrizione del percorso le corrispettive flow-charts.

### ***PDTA dalla nascita ai primi 3 anni di vita***

Il PDTA della ST nelle bambine da 0 a 3 anni di vita mira a prendere in esame quegli aspetti che in tale fascia di età sono ancora controversi e non hanno linee guida stabilite. Gli aspetti ancora relativamente in questa fascia di età riguardano: il pattern di crescita spontanea staturale e ponderale, con le eventuali ricadute terapeutiche (trattamento con GH) o nutrizionali (diete appropriate); le comorbidità che sono ben note ma poco si sa sulla loro prevalenza nei primi anni di vita e sulla necessità di diagnosticarle precocemente e gli aspetti psico-cognitivo-comportamentali. Le bambine con ST presentano generalmente parametri neonatali ai limiti inferiori della norma e manifestano un ritardo di crescita staturale precoce. La scarsa crescita è indicazione ad iniziare la terapia con GH, in accordo con alcuni studi che documentano un netto guadagno staturale nei soggetti che iniziano la terapia prima dei 4 anni. Nei primi anni di vita la crescita ponderale delle

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 17/32</b></p> |
|--|---|--|

bambine con ST è spesso ridotta, anche se questo dato non trova ancora chiari riscontri in letteratura. I possibili fattori eziopatogenetici dello scarso peso nei primi anni di vita, anch'essi poco indagati, sono l'inappetenza, i disturbi alimentari, l'iperattività, la celiachia misconosciuta. Un'altra comorbidity che merita attenzione è il linfedema, presente in genere alla nascita e spesso auto-limitantesi entro i 2 anni, ma talora permanente negli anni successivi. Infine, gli studi psicocognitivi sulla ST sono numerosi in letteratura, ma prevalentemente rivolti alle difficoltà scolastiche o agli aspetti psico-sociali nelle donne adulte con ST. Poco si sa su tali aspetti in età prescolare. Mentre sugli aspetti di salute (crescita e comorbidity) è auspicabile giungere a un PDTA condiviso, sugli aspetti psicocognitivi è pensabile rispettare le singole realtà locali e territoriali, in base alle risorse e competenze disponibili (ospedale o territorio, NPI o psicologi, esperienza coi test valutativi).

### ***PDTA dai 3 anni di vita alla pubertà***

In questo periodo di vita della ST, l'attenzione è rivolta soprattutto al problema della crescita. Nei primi 2 anni di vita la crescita staturale rientra generalmente nei limiti bassi di normalità (-2.0 DS); attorno ai 3 anni di vita si realizza la prima significativa riduzione della velocità di crescita e deflessione della curva di crescita sotto le -2.0 DS. Successivamente, fino all'epoca puberale, la velocità di crescita si mantiene costante senza aggravamento del deficit staturale. Durante la "fase puberale" si osserva la seconda significativa deflessione della curva di crescita causata dalla mancanza di spurt puberale. La statura adulta nella ST risulta francamente subnormale, mediamente attorno ai 143-147 cm (risultati del Gruppo Italiano di Studio SIEDP), circa 20 cm inferiore rispetto alla popolazione femminile normale di riferimento. La statura finale dipende sia dalle potenzialità genetiche familiari (bersaglio genetico), sia dalle eventuali terapie farmacologiche praticate per correggere il deficit accrescitivo. Vari trattamenti farmacologici sono stati sperimentati (estrogeni, steroidi anabolizzanti, GH) ma solo il rhGH è attualmente riconosciuto come farmaco efficace nel migliorare la velocità di crescita staturale e la statura definitiva nella ST, anche se la secrezione del GH in queste pazienti non è deficitaria. Il trattamento prevede delle somministrazioni quotidiane, serali, per via sottocutanea del GH ad una posologia farmacologica doppia rispetto a quella sostitutiva usata nel deficit dell'ormone e modulata sulla base della risposta clinica. La risposta alla

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 18/32</b></p> |
|--|---|--|

terapia è correlata alle dosi impiegate, all'età cronologica dell'inizio e alla durata della terapia. L'inizio precoce della terapia con rhGH consente un recupero staturale più soddisfacente ed il raggiungimento del canale genetico nel periodo prepubere così da potere iniziare in un'età più fisiologica l'induzione puberale con estrogeni. La finalità del trattamento con rhGH nella ST è il raggiungimento dell'altezza finale superiore ai 150 cm. I possibili effetti collaterali sono simili a quelli che possono verificarsi nei soggetti con deficit di GH ma è aumentato il rischio di complicanze metaboliche, soprattutto a carico del metabolismo glucidico. E' stato, tuttavia, dimostrato come l'alterata tolleranza glucidica e l'aumentata secrezione insulinica durante la terapia con GH, si normalizzano dopo la sospensione della terapia. E' tuttavia opportuno monitorare regolarmente il metabolismo glucidico in corso di terapia. Allo stato attuale, quindi, il trattamento con rhGH rappresenta un efficace mezzo per migliorare la statura adulta nella ST. In Italia, la nota 39 AIFA del Ministero della Salute autorizza l'impiego del GH biosintetico a spese dello Stato nella ST (confermata con esame citogenetico) rhGH senza valutazione della secrezione di GH.

Si è concordi nell'iniziare più precocemente la terapia, quando si assiste alla deflessione della curva di crescita nelle bambine ST. La terapia con rhGH è da eseguire a dosaggi farmacologici (0.30-0.37 mg/kg/settimana), preferibilmente in 7 dosi settimanali. La sospensione della terapia è indicata quando la velocità della crescita è inferiore a <2 cm/anno. Non ci sono indicazioni per il proseguimento alla terapia con rhGH nella ST né in età di transizione né in età adulta.

### ***Induzione della pubertà e preservazione della fertilità***

La disgenesia gonadica è una delle caratteristiche principali della ST, in quanto presente nel 90% dei soggetti ST. Nella maggior parte delle pazienti si realizza una insufficienza ovarica in età precoce e, conseguentemente, si rende necessaria una terapia ormonale sostitutiva. Non esiste una corrispondenza precisa tra genotipo e funzionalità ovarica, anche se la funzionalità si correla alla tipologia di anomalia del cromosoma X. Il 33% circa delle pazienti affette da ST entra spontaneamente in pubertà (14% con cariotipo 45, X e il 32% con mosaicismo). Circa il 12% delle ragazze ST raggiunge spontaneamente uno sviluppo puberale completo, la percentuale aumenta nelle ragazze con mosaicismo 45, X/46, XX che presentano cicli ovulatori con menarca spontaneo

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 19/32</b></p> |
|--|---|--|

nel 25-40% dei casi. Importante è osservare che è frequente l'amenorrea secondaria con prematura insufficienza ovarica. La frequenza di gravidanze spontanee nelle pazienti affette da ST è globalmente del 3-7%. Alla valutazione ecografica le ovaie possono apparire di volume ridotto con scarso patrimonio follicolare, spesso sostituite da bande fibrose ("streak ovaries"), istologicamente formate da stroma disposto in modo simile a quello di ovaie normali ma (salvo rarissime eccezioni) in assenza di follicoli primordiali o di altre strutture contenenti cellule germinali. I genitali esterni ed interni sono femminili ma con caratteristiche di immaturità. L'utero può risultare di dimensioni ridotte, a causa della scarsa stimolazione estrogenica.

### **Terapia per l'induzione dei caratteri sessuali secondari**

Non c'è tuttora accordo in letteratura circa l'età ottimale in cui iniziare la terapia ormonale sostitutiva. Nei casi in cui la diagnosi sia stata precoce sono state descritte esperienze di trattamenti estrogenici a bassissime dosi (Ethinilestradiolo, 25 ng/kg) iniziati a 7-8 anni per facilitare la crescita staturale, anche se non sono utilizzati nella routinaria pratica clinica.

In completa assenza di segni puberali, si ritiene comunque corretto iniziare la terapia estrogenica intorno agli 11-12 anni, per mimare l'onset fisiologico dello sviluppo puberale a meno che l'altezza non sia ancora fortemente compromessa. Il trattamento di induzione deve essere personalizzato basandosi su peso e stadio di sviluppo mammario e va iniziato con estrogeni a bassa dose, e quindi progressivamente incrementato ogni 6-9 mesi per un periodo che varia dai 2 ai 4 anni.

Gli obiettivi del trattamento sono:

- garantire un normale sviluppo mammario;
- raggiungere uno sviluppo uterino ottimale per una eventuale gravidanza;
- permettere una corretta mineralizzazione ossea
- ottenere un miglioramento dell'umore e verosimilmente anche della sfera cognitiva;
- ottenere un'impregnazione estrogenica sufficiente per una normale attività sessuale;
- migliorare la funzione endoteliale;

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="center"><b>Rev.0</b></p> <p align="center"><b>Pag. 20/32</b></p> |
|--|---|--|

Sembra che gli effetti estrogenici sull'osso, specie sul periostio, siano dose-dipendenti: basse concentrazioni aumenterebbero la sensibilità meccanica del periostio; alte concentrazioni inibirebbero l'apposizione periostale, con una riduzione dello spessore corticale.

### **Come indurre la pubertà**

Sono disponibili diversi preparati a base di estrogeni, progestinici o estrogeni-progestinici per indurre e mantenere i caratteri sessuali secondari nelle pazienti affette da ST. Inizialmente è raccomandata la monoterapia a base di estrogeni; il progestinico viene generalmente introdotto circa 2 anni dopo l'inizio della terapia estrogenica o in seguito alla comparsa di spotting. Tra gli estrogeni sono da preferirsi quelli naturali (17-beta estradiolo). La scelta del preparato dipenderà anche dalle preferenze della paziente, per migliorare l'aderenza alla terapia. Attualmente si raccomanda la somministrazione transdermica, perché permettere un rapporto tra estradiolo ed estrone più fisiologico senza ridurre i livelli di IGF-1. Inoltre queste preparazioni avrebbero meno effetti sulla cascata coagulativa, evitando gli effetti legati al passaggio epatico. La posologia e le tempistiche per l'incremento delle dosi e l'introduzione del progestinico devono e possono essere individualizzati in relazione alla crescita staturale, alla maturazione ossea, alla progressione puberale, alla funzionalità gonadica, allo sviluppo uterino ed alla situazione psicologica della paziente. Le linee guida internazionali consigliano di iniziare con 1/8 – 1/10 del dosaggio estrogenico utilizzato per la terapia sostitutiva dell'adulto, pari cioè a 0,1 µg/kg di Estradiolo transdermico al giorno, utilizzando inizialmente cerotti dal dosaggio di 25 µg che devono essere opportunamente tagliati. (es estraderm, demestril...). Se vi è un telarca iniziale, è possibile iniziare con 0,08 - 0,12 µg/kg. In alternativa al cerotto, è possibile utilizzare preparati per os (estradiolo micronizzato o valerato al dosaggio di 0,25 mg/die). La dose giornaliera somministrata per os come trattamento iniziale è: Estradiolo micronizzato 0.3 mg, Estradiolo Valerato 0.5 mg; Etil estradiolo 0,05 µg/kg.

Una induzione della pubertà lenta faciliterebbe lo sviluppo morfologico del seno e potenzierebbe l'azione del GH. Con un attento monitoraggio clinico i dosaggi si aumentano gradualmente in prima istanza dopo 9-12 mesi, quindi dopo 6-9 mesi fino a raggiungere un dosaggio giornaliero di 25 µg.

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 21/32</b></p> |
|--|---|--|

Il dosaggio viene successivamente aumentato gradualmente fino a raggiungere la dose adulta (100-200 mcg/die di estradiolo per via transdermica o 2-5 mg/die di estradiolo per os. In presenza di diagnosi tardive fatte in età puberale, può avere un razionale accelerare il trattamento, ma solo in presenza di un iniziato sviluppo mammario. Dopo circa 2 anni di terapia estrogenica, in presenza di spotting o di uno spessore endometriale di almeno 8 mm o di un dosaggio estrogenico arrivato a 50 µg, si aggiunge la terapia progestinica che consente una regolare e fisiologica maturazione endometriale. È da preferirsi l'utilizzo di progesterone naturale o suoi derivati simili al progesterone dal punto di vista metabolico, quali il diidrogesterone o il nomegestrolo. La dose di partenza è di 100 mg/die (o 5-10 mg/die per i derivati) con successivo incremento fino a raggiungere la dose adulta (200 mg/die per il progesterone, 10-20 mg/die per i derivati). In linea generale il progestinico si utilizza nella seconda fase del ciclo mestruale inserendo la sua somministrazione dal 14° giorno di ciclo (computato sul 1° giorno di mestruazione) al 26° giorno. In seguito all'introduzione del progestinico, l'estradiolo può essere somministrato continuativamente per 28-30 giorni (non è obbligatoria la sospensione) oppure può essere prevista una sospensione al 21°-25° giorno in funzione dell'impregnazione estrogenica richiesta. L'assunzione di estrogeni infatti può diventare ciclica come in una classica terapia ormonale sostitutiva. L'utilizzo di un preparato estroprogestinico combinato è proponibile nel periodo postpuberale/adolescenziale avanzato. È da sottolineare, nel corso del follow-up, l'importanza della valutazione ecografica dello spessore endometriale quale indice della impregnazione estrogenica raggiunta dalla paziente. Può essere utile anche il dosaggio dell'estradiolo effettuato, nelle pazienti che hanno raggiunto il menarca, nella prima fase del ciclo.

Prima di intraprendere la terapia estroprogestinica è opportuno eseguire attenta valutazione anamnestica personale e familiare relativamente alla presenza di patologie della coagulazione. In caso di eventi significativi è necessario uno screening completo per la coagulazione.

### **Valutazione della riserva ovarica e della funzionalità gonadica nelle pazienti con ST**

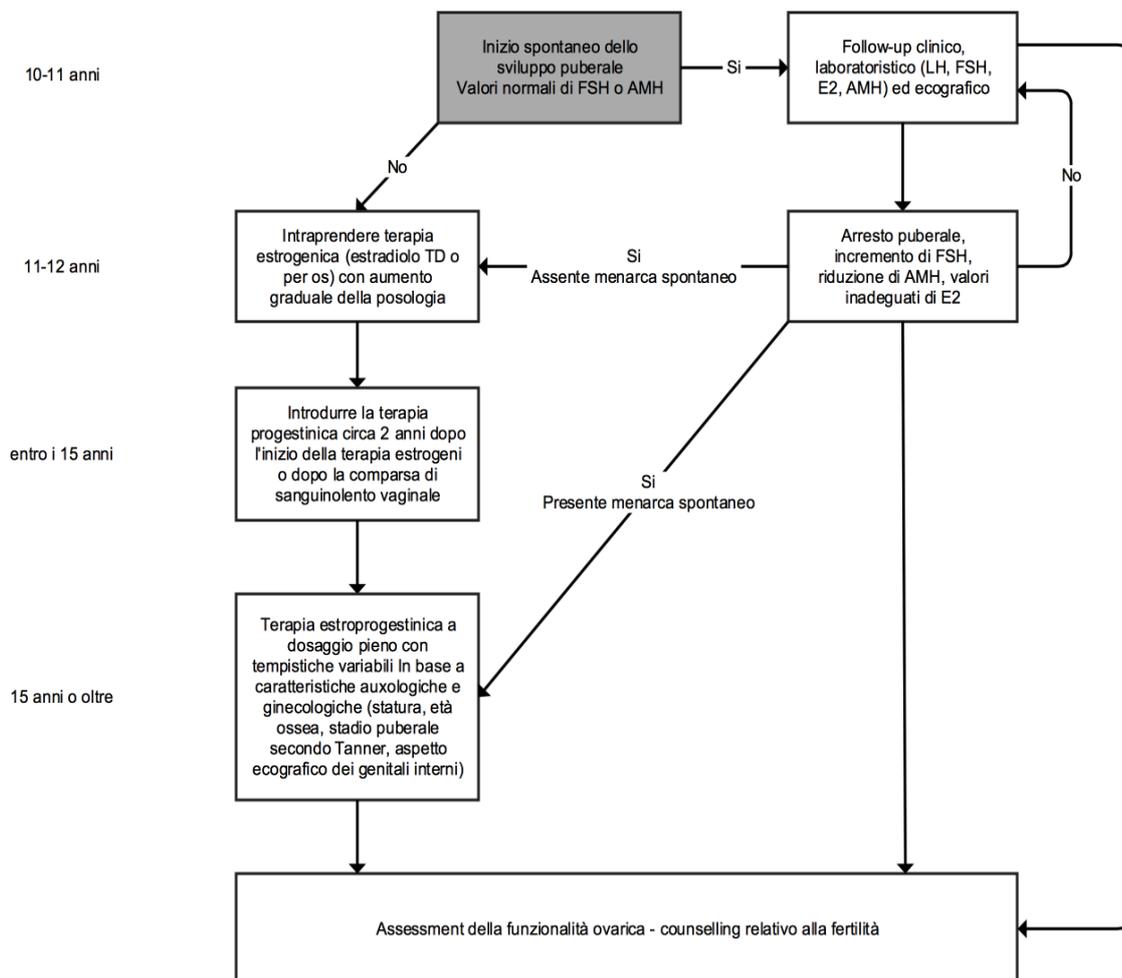
La valutazione della funzionalità ovarica residua nelle pazienti affette da ST risulta complessa. Esistono però evidenze che supportano la presenza di un certo grado di correlazione tra cariotipo,

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 22/32</b></p> |
|--|---|--|

avvio puberale spontaneo, patrimonio follicolare residuo e concentrazioni sieriche di FSH e ormone Antimulleriano (AMH). Nei soggetti sani i valori di AMH aumentano durante l'infanzia e tendono a stabilizzarsi durante l'adolescenza e l'età adulta. I livelli sierici dei AMH correlano con la funzionalità ovarica residua e possono essere un valido indicatore di riserva ovarica. I valori di riferimento sono però variabili a seconda dell'età, rendendo difficile la definizione di un valore soglia che abbia un buon valore predittivo. In un lavoro pubblicato dal gruppo di Hagen nel 2010 gli autori hanno individuato un valore di AMH inferiore a 8 pmol/l come indicativo di premature ovarian insufficiency (POI) con una sensibilità e specificità rispettivamente del 96% e 86%. Il gruppo di Lunding ha pubblicato nel 2015 i risultati di uno studio longitudinale su 120 pazienti affette da ST da cui è emerso come nessuna paziente con valori di AMH < 4 pmol/L sia entrata spontaneamente in pubertà e come nelle pazienti adolescenti un valore di AMH < di 5 pmol/L rappresenti un buon indice di POI imminente. **Gli autori di tale lavoro concludono come un cut-off di AMH pari a 3 pmol/l sia il miglior indicatore di POI, presentando sensibilità e specificità entrambe del 95%.** Data però la non concordanza in letteratura relativa ai valori soglia di AMH si consiglia di integrare il dato relativo al dosaggio sierico di tale marcatore con gli altri indicatori di funzionalità ovarica residua. Recentemente sta emergendo il ruolo dell'inibina B come marcatore di riserva ovarica, anche se il suo dosaggio presenta limiti dovuti alle fisiologiche fluttuazioni dell'ormone per cui al momento la letteratura non ne raccomanda l'utilizzo nella routinaria pratica clinica. Per valutare la riserva ovarica in età infantile, la recente letteratura ginecologica consiglia di associare i dosaggi sierici di FSH, Inibina B e AMH con la conta ecografica dei follicoli antrali e la valutazione del volume ovarico.

Come indicato in precedenza, la bassa frequenza di gravidanze nelle pazienti affette da ST e l'alta frequenza di POI fa sì che i Pediatri abbiano il compito di affrontare più precocemente possibile la problematica della preservazione della fertilità.

**Figura 1 evidenze relative alla gestione dello sviluppo puberale nelle pazienti affette da ST.**





## 6.Flow charts diagnostiche

| <b>INDAGINI ALLA DIAGNOSI</b>  | <b>Diagnosi perinatale</b>   | <b>Diagnosi tardiva</b>  |
|--|--|--|
| <b>Esame clinico</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>· Esame obiettivo generale</li><li>· Valutazione fenotipo esterno</li><li>· Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee)</li><li>· Rilevazione pressione arteriosa</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>· Esame obiettivo generale</li><li>· Valutazione fenotipo esterno</li><li>· Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee)</li><li>· Rilevazione pressione arteriosa</li></ul>   |
| <b>Genetica</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>-Cariotipo con ricerca dei mosaicismi nascosti</li><li>-Ricerca marcatori del cromosoma Y</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>-Cariotipo con ricerca dei mosaicismi nascosti</li><li>-Ricerca marcatori del cromosoma Y</li></ul>  |
| <b>Esami biochimici</b><br><br><b>*da eseguire se bambina minore di 2 anni</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>· Emocromo e piastrine, funzionalità renale (azotemia, creatinina, esame urine), epatica (GOT, GPT, gammaGT, bilirubina totale e frazionata), IG sieriche, assetto lipidico (colesterolo totale e HDL, trigliceridi) e glucidico (glicemia, insulina, HbA1c), IGF1, funzionalità tiroidea (TSH, FT4, metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, 25-OH vitamina D)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>· Emocromo e piastrine, funzionalità renale (azotemia, creatinina, esame urine), epatica (GOT, GPT, gammaGT, bilirubina totale e frazionata), IG sieriche, markers celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi e antipeptidi deamidati della gliadina*), assetto lipidico (colesterolo totale e HDL, trigliceridi) e glucidico (glicemia, insulina, HbA1c), IGF1, funzionalità tiroidea (TSH, FT4), calcitonina, anticorpi organo-specifici (antitireoglobulina, antitireoperossidasi), metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, 25-OH vitamina D)</li></ul> |
| <b>Valutazione cardiologica</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Esame clinico</li><li>· ECG</li><li>· Ecocardiografia</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Esame clinico</li><li>· ECG</li><li>· Ecocardiografia</li></ul>  |
| <b>Esami ecografici</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Ecografia addominale completa</li><li>· Ecografia pelvica</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Ecografia tiroidea</li><li>· Ecografia addominale completa</li><li>· Ecografia pelvica</li></ul>   |
| <b>Valutazione oculistica</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Fundus oculi</li><li>· Valutazione ortottica (motilità, refrazione)</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Fundus oculi</li><li>· Visita oculistica (visus)</li><li>· Valutazione ortottica (motilità, refrazione)</li></ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Visita ORL, es. audiometrico</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>· Visita ORL, es. audiometrico</li></ul>   |



Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**

**Pag. 25/32**

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Studio funzione uditiva</b>            | · In casi selezionati: ABR, TAC orecchio, RMN cerebrale | · In casi selezionati: ABR, TAC orecchio, RMN cerebrale              |
| <b>Valutazione dermatologica</b>          | · Valutazione clinica                                   | · Valutazione clinica  |
| <b>Valutazione mineralizzazione ossea</b> |   | · Densitometria (diagnosi non alla nascita)*                         |
| <b>Valutazione psicologica</b>            | · consulenza psicologica alla famiglia                  | · Valutazione cognitivo-comportamentale (da effettuare in base età)* |

**Sintesi del percorso diagnostico e di follow-up da 0-3 anni**

|                               | <b>0-1 ANNI</b>  | <b>1-2 ANNI</b>   | <b>2-3 ANNI</b> | <b>3-4 ANNI</b> |
|-------------------------------|--|---|-----------------|-----------------|
| <b>DIAGNOSI</b>               | Analisi del cariotipo su sangue periferico   |   |                 |                 |
| <b>AUXOLOGIA</b>              | Lunghezza e Peso neonatale (INES), Calcolo SDS   | Altezza, Peso, BMI, Velocità di Crescita annua (WHO) e Stadi Puberali Calcolo SDS |                 |                 |
| <b>ESAMI EMATOCHIMICI</b>     | IGF, FT4, TSH, emocromo, creatinina, AST, ALT, glicemia, Hb glicata, IgA, EMA, TTG, AGA-DPG Da effettuare se indicazioni cliniche e/o auxologiche 2  |   |                 |                 |
| <b>TERAPIA CON GH</b>         | Se Altezza <-2SDS e/o Velocità di Crescita annua <-1SDS 3  |   |                 |                 |
| <b>VISITA CARDIOLOGICA</b>    | Esclusione di malformazioni cardiache  | Follow-up cardiologico 4  |                 |                 |
| <b>VISITA NEFRO-UROLOGICA</b> | Esclusione di malformazioni nefro-urologiche e monitoraggio IVU  | Follow-up nefro-urologico 5   |                 |                 |
| <b>VISITA ORL</b>             | Esame obiettivo e audiometria comportamentale 6  |   |                 |                 |
| <b>VISITA ORTOPEDICA</b>      | Esclusione displasia congenita dell'anca   | Follow-up ortopedico 7  |                 |                 |
| <b>VISITA NPI</b>             | visita NPI8 Scale Vineland<br>QUIT   | +WPPSI-III  | +TEC            |                 |
| <b>Note</b>                   | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ogni 6 mesi</li><li>2. Il riscontro di patologie autoimmuni è raro prima dei 4 anni d'età, gli esami andrebbero effettuati alla diagnosi o pre-trattamento con GH o in base all'andamento clinico.</li><li>3. Prima dell'inizio del trattamento, misurare IGF-1 ed effettuare RX polso per il calcolo dell'età ossea. Ripetere esami del sangue ogni 6-12mesi</li><li>4. Ogni anno se è presente una patologia cardiaca, ogni 4-5 anni se non è presente alcuna patologia di rilievo</li><li>5. Ogni anno se è presente una patologia nefro-urologica, ogni 4-5 anni se non è presente alcuna patologia di rilievo</li><li>6. Ogni 2 anni o in relazione a patologia di base</li><li>7. Dopo la diagnosi, ogni 4 anni se non è presente alcuna patologia di rilievo; ogni anno se presente patologia o durante terapia con GH con particolare attenzione alle patologie della colonna vertebrale.</li><li>8. Dopo la diagnosi, follow-up secondo tempi definiti dal NPI</li></ol> |   |                 |                 |



**Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**

**Pag. 26/32**

**Sintesi del percorso di follow-up in età prepubere**

|  |   |
|--|---|
| · Valutazione clinica (ogni 6 mesi)  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Monitoraggio pressione arteriosa</li><li>• Rilevazione parametri auxoantropometrici</li></ul>   |
| Prelievo ematico (ogni 6-12 mesi) da selezionare in base ai fattori di rischio ed alla clinica<br><br>*, in caso di alterazione eseguire pannello completo | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Emocromo e piastrine, funzionalità renale (azotemia, creatinina, esame urine), epatica (GOT, GPT, gammaGT, bilirubina totale e frazionata), IG sieriche, markers celiachia (anticorpi antitransglutaminasi, AGA DPG in caso di deficit di IGa o etò inferiore ai 2 anni), assetto lipidico (colesterolo totale e HDL, trigliceridi) e glucidico (glicemia, insulina, HbA1c), IGF1, funzionalità tiroidea (TSH, FT4), calcitonina, metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, 25-OH vitamina D*</li><li>➤ PT, PTT fibrinogeno, antitrombina III</li><li>➤ una volta sola in età prepubere: anticorpi organo-specifici (antitireoglobulina, antitireoperossidasi), anticorpi non organo specifici (ANA-reflex, anti mitocondriali, anti microsomiali),</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>· Studio coagulativo completo (da effettuare prima dell'inizio della terapia estro-progestinica ed in presenza di fattori di rischio): LAC, antitrombina III, PT, tempo di tromboplastina parziale, test di resistenza alla proteina C attivata</li><li>· LH, FSH, PRL, AMH, estradiolo, progesterone (a partire dagli 8 anni di età)</li><li>· valutazione annuale di glicemia ed HbA1c, in caso di riscontro di alterazioni del metabolismo glucidico effettuare OGTT</li></ul> |
| Indagini radiologiche  | <ul style="list-style-type: none"><li>· RX mano sx per età ossea (in particolare se terapia con GH ogni 24 mesi o in caso di rallentamento della velocità di crescita)</li><li>· Ecografia addominale (ogni anno se malformazioni, ogni 2 aa senza malformazioni) + Fibroscan se alterazioni epatiche confermate in due controlli successivi in 6 mesi. Se segno ecografici di ipertensione portale EGDS per valutare la presenza di varici (ogni 3 anni)</li><li>· Ecografia tiroidea (ogni 12-24 mesi in base alla clinica)</li><li>· Ecografia pelvica (immediatamente prima della fase puberale)</li></ul>  |
| · Valutazione cardiologica (ogni 2 anni se patologia cardiaca e ogni 5 anni in assenza di malformazioni)   | <ul style="list-style-type: none"><li>- visita</li><li>- ECG</li><li>- Ecocardiografia</li></ul>  |
| Valutazione ORL  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Visita</li></ul> <p>ABR (prima dei 3 anni di vita), esame audiometrico (dopo i 3 anni di vita, ogni 2 anni o in relazione ad eventuale patologia)</p>   |



**Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**  
**Pag. 27/32**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Valutazione mineralizzazione ossea: | densitometria ossea dopo i 6 anni ogni anno (se problemi ossei), oppure ogni 2 anni. Sempre prima di iniziare la terapia estro-progestinica.  |
| Valutazione dermatologica           | Visita dermatologica ogni 2 anni  |
| Valutazione neuropsichiatrica       | Colloquio clinico con eventuale somministrazione di test strutturato per valutazione neuropsicologica e comportamentale   |
| Da effettuare in base alla clinica  | <ul style="list-style-type: none"><li>· Valutazione ortodontico-odontoiatrica</li><li>· Valutazione oculistica-ortottica</li><li>· Consulenza ortopedica (in relazione a patologia)</li><li>· Consulenza psicologica (rivalutazioni periodiche in caso di indicazione)*da effettuare comunque all'induzione della pubertà</li></ul> |

**Follow-up della funzionalità gonadica specifico per l'età puberale**

|  | Frequenza dei controlli clinici | Esami ematochimici       | Esami strumentali   |
|--|---------------------------------|--------------------------|---|
| Sviluppo puberale spontaneo              | ogni 12 mesi                    | LH, FSH, Estradiolo, AMH | Ecografia pelvica ogni 12 mesi  |
| Pazienti in terapia ormonale sostitutiva | ogni 6-12 mesi,                 | LH, FSH, Estradiolo, AMH | ecografia pelvica ogni 6-12 mesi o con frequenza maggiore individualizzando la tempistica delle valutazioni |

**Raccomandazioni relative all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva nelle pazienti affette da ST**

| Età   | Raccomandazioni  | Commenti   |
|-------|--|--|
| 10-11 | Valutazione della pubertà spontanea mediante stadiazione di Tanner e dosaggio di FSH/AMH | Basse dosi di estrogeni non arrestano la crescita in altezza indotta dal GH. Non raccomandato tuttavia il loro utilizzo routinario nella pratica clinica |



|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 11-12 | In assenza di pubertà spontanea ed incremento di FSH/AMH iniziare la terapia sostitutiva con bassi dosaggi di estradiolo                    | Dosaggi iniziali equivalenti di estradiolo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.125 µg/die per via transdermica</li> <li>• 0.25 mg di estradiolo micronizzato/valerato per via orale</li> </ul>        |   |
| <15   | Incrementare gradualmente la dose dell'estradiolo nell'arco di 2-4 anni fino al raggiungimento del dosaggio da adulto                       | La dose abituale quotidiana da adulto è la seguente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100-200 µg/die per via transdermica,</li> <li>• 2-5 mg di estradiolo micronizzato/valerato per os</li> </ul>    |   |
|       | Introdurre terapia ciclica con progesterone dopo 2 anni dall'inizio della terapia estrogenica o quando si verifica il sanguinamento uterino | Dosaggio iniziale di progesterone: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progesterone per os: 100 mg/die</li> <li>• Diidrogesterone per os: 10 mg/die</li> <li>• Noretisterone per os: 5 mg/die</li> </ul> | Dosaggio da adulto di progesterone: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progesterone per os: 200 mg/die</li> <li>- Diidrogesterone per os: 20 mg/die</li> <li>- Noretisterone per os: 10 mg/die</li> </ul> |
| > 15  | Continuare la terapia con estrogeni e progesterone a dosaggio pieno.  | Alcune pazienti preferiscono i contraccettivi orali o la terapia transdermica combinata per la terapia ormonale sostitutiva.  |   |

**Sintesi del percorso di follow-up in età giovane adulta**

|  |   |
|--|---|
| · Valutazione clinica (ogni 6 mesi)  | monitoraggio pressione arteriosa<br>rilevazione parametri auxoantropometrici (fino al raggiungimento della statura definitiva)  |
| Prelievo ematico (ogni 6-12 mesi) da selezionare in base ai fattori di rischio ed alla clinica<br><br>*, in caso di alterazione eseguire pannello completo<br><br>**se paziente in pubertà spontanea | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Emocromo e piastrine, funzionalità renale (azotemia, creatinina, esame urine), epatica (GOT, GPT, gammaGT, bilirubina totale e frazionata), IG sieriche, markers celiachia (anticorpi antitransglutaminasi), assetto lipidico (colesterolo totale e HDL, trigliceridi) e glucidico (glicemia, insulina, HbA1c), IGF1, funzionalità tiroidea (TSH, FT4), calcitonina, metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, 25-OH vitamina D*),</li> <li>➤ PT, PTT fibrinogeno, antitrombina III</li> <li>➤ Una volta sola in età giovane-adulta: anticorpi organo-specifici (antitireoglobulina, antitireoperossidasi,), anticorpi non organo specifici (ANA-reflex, anti mitocondriali, anti microsomiali),</li> </ul> · LH, FSH, PRL, AMH**, estradiolo, progesterone<br><br>valutazione annuale di glicemia ed HbA1c, in caso di riscontro di alterazioni del |



**Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**  
**Pag. 29/32**

|  | metabolismo glucidico effettuare OGTT  |
|--|--|
| Indagini radiologiche  | <ul style="list-style-type: none"><li>· RX mano sx per età ossea (in particolare se terapia con GH ogni 24 mesi o in caso di rallentamento della velocità di crescita e fino al raggiungimento della statura definitiva)</li><li>· · Ecografia addominale (ogni anno se malformazioni, ogni 2 aa senza malformazioni) + Fibroscan se alterazioni epatiche confermate in due controlli successivi in 6 mesi. Se segno ecografici di ipertensione portale EGDS per valutare la presenza di varici (ogni 3 anni)</li><li>· Ecografia tiroidea (ogni 18-24 mesi in base alla clinica)</li><li>· Ecografia pelvica (ogni 6-12 mesi o in relazione alla progressione puberale)</li></ul> |
| · Valutazione cardiologica (ogni 2 anni se patologia cardiaca e ogni 5 anni in assenza di malformazioni) | <ul style="list-style-type: none"><li>- visita</li><li>- ECG</li><li>- Ecocardiografia</li><li>· RMN arco aortico in età giovane-adulta</li><li>· Holter pressorio in età giovane-adulta</li></ul>   |
| Valutazione ORL  | Visita<br><br>Esame audiometrico (ogni 2 anni o in relazione ad eventuale patologia); ABR, TC orecchio, RMN cerebrale (casi selezionati)   |
| Valutazione mineralizzazione ossea:  | ogni 2 anni.   |
| · Valutazione dermatologica (ogni 12-24mesi)   | Visita dermatologica   |
| Da effettuare in base alla clinica   | <ul style="list-style-type: none"><li>· Valutazione ortodontico-odontoiatrica</li><li>· Valutazione oculistica-ortottica</li><li>· Consulenza ortopedica (in relazione a patologia)</li><li>· Visita epatologica (se alterati indici di funzionalità epatica)</li><li>· Consulenza psicologica (rivalutazioni periodiche in caso di indicazione)</li></ul>   |

| <b>Gestione della terapia con GH nella TS</b> | <b>Prima dell'inizio della terapia</b>                               | <b>In corso di terapia</b>  |
|---|--|---|
|   | Valutazione auxo-antropometrica completa (peso, statura, velocità di | Valutazione auxo-antropometrica (peso, statura, velocità di crescita, proporzioni |



**Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

.....

**Rev.0**  
**Pag. 30/32**

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | crescita, proporzioni corporee)   | corporee) semestrale  |
|  | Valutazione della maturazione ossea tramite la radiografia del polso e mano sinistra  | Valutazione annuale/biennale della maturazione ossea tramite la radiografia del polso e mano sinistra da valutare in base all'andamento clinico |
| *OGTT da eseguire se alterati glicemia e/o insulina basali e/o HbA1c | Valutazione endocrino-metabolica: IGF1, funzionalità epatica (GOT, GPT, GGT) e renale (azotemia, creatinemia), funzionalità tiroidea: TSH, FT4, anticorpi antitiroidei (TPOAb e TGA), ecografia tiroidea, metabolismo glucidico (glicemia e insulinemia basali, con HbA1c*), screening per celiachia. | Valutazione endocrino-metabolica annuale (IGF1, FT4, TSH, GOT, GPT, GGT, creatinemia, azotemia, insulina, glicemia, HbA1c*)                     |

|  |
|--|
| <b>Criteria raccomandati per la criopreservazione degli oociti nelle pazienti affette da Sindrome di Turner</b>  |
| Età >14 anni   |
| Iniziale attivazione in senso puberale   |
| FSH <40 IU/l   |
| Livelli di AMH misurabili  |
| Assenza di anomalie cardiache maggiori (la dilatazione aortica è considerata controindicazione assoluta alla gravidanza)   |
| Consenso informato ottenuto dai genitori e dalla paziente<br><br>(comunicare durante il counseling rischio di mortalità, rischio fetale ed insuccesso terapeutico) |
| <b>Protocollo approvato dal Comitato Etico referente del centro, inclusi i criteri di follow-up</b>  |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p>.....</p> | <p><b>Rev.0</b></p> <p><b>Pag. 31/32</b></p> |
|--|---|--|

| <b>Problematiche cliniche specifiche da considerare in urgenza/emergenza</b> |  |
|--|--|
| <b>Complicanza acuta</b>   | <b>Fascia d'età</b>                                  |
| Scompenso cardiaco in pazienti con cardiopatia congenita                     | Epoca neonatale e prima infanzia                     |
| Dissecazione aortica   | Età giovane-adulta, durante una eventuale gravidanza |
| Chetoacidosi diabetica   | Età giovane-adulta                                   |
| Fratture patologiche da osteoporosi  | Età giovane-adulta                                   |
| Malattia infiammatoria cronica intestinale                                   | Età giovane-adulta                                   |
| Psicopatie   | Età giovane-adulta                                   |
| Ipertiroidismo   | Età giovane-adulta                                   |

## **7. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati**

E' prevista, tramite il supporto dell'associazione A.Fa.D.O.C (Associazione famiglie Deficit Ormone della crescita e Sindrome di Turner), un progetto "Piccole Donne crescono" che mira a valutare la correlazione tra aspetti genetici, cognitivi e relazionali nella sindrome di Turner in età evolutiva. In particolar modo l'obiettivo è quello di valutare l'incidenza di difficoltà psico-sociali e di disturbi neuropsichiatrici nella Sindrome di Turner in età evolutiva con la valutazione cognitiva; del disagio psicologico; dei legami di attaccamento e delle relazioni familiari.

## **8. Diffusione**

Il PDTA è stato redatto ed approvato dal gruppo di studio Sindrome di Turner della SIEDP in data 7.11.2019.

L'aggiornamento del PDTA sarà presentato in occasione del Congresso SIEDP 2019 e sarà successivamente pubblicato sul sito della nostra società ([www.siedp.it](http://www.siedp.it)), in modo da renderlo disponibile a tutti i centri di Endocrinologia Pediatrica italiani.

## **9. Implementazione, tempogramma e aggiornamenti**

|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p><b>Società Italiana di<br/>Endocrinologia e<br/>Diabetologia Pediatrica</b></p> | <p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE</b></p> <p align="center">.....</p> | <p align="right"><b>Rev.0</b></p> <p align="right"><b>Pag. 32/32</b></p> |
|--|---|--|

Il prossimo aggiornamento, sulla base dell'esperienza dei singoli centri, dei risultati degli studi clinici attualmente in corso, delle opinioni derivanti dai questionari dei pazienti e rispetto alle nuove evidenze presenti in letteratura entro 12-18 mesi

## **REDAZIONE**

**Gruppo di Studio SIEDP sindrome di Turner**

**Coordinatori: M. Wansiewska (2013-2015), M.F. Faienza (2015-2017), C. Sartori (2017-2019).**

**Componenti: T. Aversa, M.F. Faienza, M. Foresti, A. Grandone, P. Lazzeroni, P. Matarrazzo, L. Mazzanti, M.F. Messina, G. Russo, E. Scarano, M.E. Street, M. Valenzise, M. Wasniewska**