



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

*Piccole donne (non) crescono:
associazione tra Sindrome di Turner e morbo celiaco*

Ilaria Brambilla, MD, PhD
Ambulatorio Auxo-Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica
Clinica Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Abstract

Il caso di seguito riportato riguarda una bambina nata AGA (*Adequate for Gestational Age*), giunta alla attenzione dell'Ambulatorio di Auxo-Endocrinologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia all'età di 7 anni e 2/12 per bassa statura.

La valutazione auxologica rilevava una altezza pari a 108.1 cm, collocata a - 2.79 SDS rispetto alle curve di riferimento per sesso ed età e a - 2.72 SDS rispetto al target genetico dal valor medio di 160 cm.

La piccola non presentava particolari note dismorfiche, eccezion fatta per bassa attaccatura dei capelli, brevità del IV metacarpo e deviazione scoliotica del rachide dorsale, e il quadro di sviluppo risultava fisiologicamente prepubere.

La maturazione scheletrica rilevata al carpo appariva globalmente corrispondente all'età anagrafica.

Le indagini di laboratorio di I e II livello non mostravano alterazioni potenzialmente riconducibili a cause responsabili di ipostaturalismo e veniva unicamente rilevato al kariogramma un mosaicismo cromosomico (45,X/46,XX) tipicamente riferibile a Sindrome di Turner (ST).

E' stata quindi opportunamente impostata terapia con somatropina ricombinante alla dose minima prevista dalle linee guida in uso per i pazienti con ST.

In corso di *follow-up* auxologico la risposta clinica alla terapia in termini di velocità di crescita non si mostrava soddisfacente nonostante le modulazioni terapeutiche, per cui è stato ripetuto lo *screening* sierologico per malattia celiaca, con riscontro di positività degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA. La paziente è stata quindi presa in carico presso l'Ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica della stessa Fondazione con successiva diagnosi di malattia celiaca e inizio di dieta aglutinata, con miglioramento della prognosi staturale.

Presentazione del caso



ANAMNESI

APR: Primogenita, nata a **38 SG** da TC per insufficienza placentare (PN 2900 gr **AGA**).

Buon adattamento alla vita extrauterina.

Allattata al seno fino al 2° mese, poi con latte formulato (formula 1).

Divezzamento regolare al 6° mese.

La mamma nega intolleranze e/o allergie.

Non ha mai necessitato di ricoveri ospedalieri.

Riferito sostanziale benessere al domicilio.

Dieta libera e normovariata, povera in frutta e verdura.

Alvo tendenzialmente **stitico**.

Presentazione del caso



ESAME OBIETTIVO

Buone condizioni generali.

Magrezza (BMI 14 Kg/m²).

Attaccatura bassa dei capelli. Scoliosi.

Obiettività cardio-toracica nei limiti di norma.

Addome trattabile, lievemente dolente e dolorabile alla palpazione profonda in epi-mesogastrio. Corda colica in FIS.

Stadi puberali: B1, PH 1, PA assente. Genitali femminili esterni impuberi.

Presentazione del caso



1. ESCLUSIONE DI DISORDINI SECONDARI DELLA CRESCITA AGLI ESAMI EMATOCHIMICI MALNUTRIZIONE, PATOLOGIE D'ORGANO, MALASSORBIMENTO, ANEMIA CRONICA, TIREOPATIA, INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

- Emocromo: Hb 13.4 g/dL, MCV 86.9 fl, formula leucocitaria conservata
- Ferro 100 mcg/dL, Ferritina 15 ng/ml
- Profilo epato-renale ed elettroliti nella norma
- Non deficit dei principali micronutrienti (ad es. vitamina B12 e acido folico)
- 25OHD 28.2 ng/mL
- TSH 2.2 mUI/L
- IgA, IgG, IgM, sottoclassi IgG nella norma per età
- Anticorpi anti-transglutaminasi IgA 0.1 U/ml



2. CONFERMA DI QUADRO DISMORFICO-SINDROMICO AL CARIOGRAMMA 45,X/46,XX

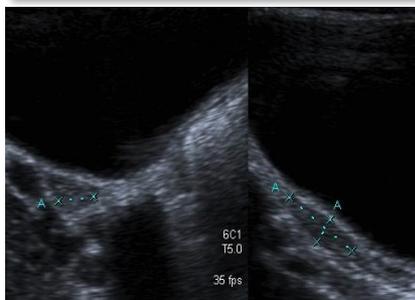
Presentazione del caso



ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO



Rene sinistro ipoplasico, individuato a destra della linea mediana ruotato e fuso al polo inferiore del rene destro (ectopia crociata)



Ovaio destro di aspetto parenchimoso senza che siano identificabili chiari follicoli con volume di circa 0.3 ml (*streak ovaries*); ovaio sinistro di aspetto fibroso e volume pari a 0.2 ml.

Background

La **sindrome di Turner (ST)** ha una incidenza di 25-50 casi per 100.000 nate di sesso femminile e può coinvolgere differenti organi in ciascuna epoca di vita, richiedendo un approccio di cura multidisciplinare. Si tratta di un disordine cromosomico determinato da una monosomia parziale o totale del cromosoma X (un cromosoma X intatto e completa o parziale assenza del secondo cromosoma sessuale) cui correla la comparsa di una o più manifestazioni cliniche.

Karyotype	%	Description
45,X	40-50	Monosomy X
45,X/46,XX	15-25	} Mosaicism with 'Triple X' Mixed gonadal dysgenesis Deletion Xp22.3 Ring X chromosome Isochromosome Xq; isodicentric Xp
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	
45,X/46,XY	10-12	
46,XX, del(p22.3); 46,X,r(X)/46,XX		
46,X i(Xq); 46,X, idic(Xp)	(10%)	} Various Not TS; premature ovarian failure Not TS; isodicentric Xq24
X-autosome translocation, unbalanced	Rare	
46,XX, del(q24)		
46,X, idic(X)(q24)		

Studi collaborativi condotti su ampie casistiche di ST sono necessari per fornire un'analisi più *evidence-based* sull'associazione genotipo-fenotipo. Le linee guida vanno applicate nella gestione dei pazienti affetti da ST cariotipo, anche se la sorveglianza ecocardiografica a lungo termine può essere omessa per quelli con i livelli più bassi di 45,X.

Background



Tipici segni clinici della Sindrome di Turner

Growth failure and reduced adult height	95–100
Failure to thrive during first year of life	50
Endocrinopathies	
Glucose intolerance	15–50
Type 2 diabetes	10
Type 1 diabetes	?
Thyreoiditis and hypothyreosis	15–30, ann. incidence ~3%
Hypertension	50
Android body composition	?
Gastrointestinal and hepatic disorders	
Elevated hepatic enzymes	50–80
Celiac disease	8
Inflammatory bowel disease	2–3
Phenotypic characteristics	
Eyes	
Epicanthus	20
Nearsightedness	20
Strabismus	15
Ptosis	10
Ears	
Infection of middle ear	60
Hearing defects	30
Deformity of external ear	15
Mouth	
Micrognathia (small mandibular bone)	60
High-arched palate	35
Abnormal dental development	?
Neck	
Low posterior hairline	40
Broad short-appearing neck	40
Pterygium colli (webbed neck)	25

Thorax	
Broad chest (shield chest)	30
Inverted nipples	5
Skin, nails, and hair	
Increased skin ridge count	30
Lymphedema of hands and feet	25
Multiple pigmented naevi	25
Nail hypoplasia/dystrophy	10
Vitiligo	5
Alopecia	5
Skeleton	
Bone age delay	85
Decreased bone mineral content	50–80
Cubitus valgus	50
Short fourth metacarpal	35
Genu valgum	35
Congenital hip luxation	20
Scoliosis	10
Madelung deformity	5
Heart	
Bicuspid aortic valve	14–34
Coarctatio aorta	7–14
Aortic dilation/aneurysm	3–42
Kidneys	
Horseshoe kidney	10
Abnormal positioning or duplication of renal pelvis, ureters or vessels	15
Renal aplasia	3
Neurocognitive and psychosocial issues^a	
Emotional immaturity	–40
Specific (nonverbal) learning disorder	–40
Psychological and behavioral problems	–25

Background



- ❖ Come questo caso ben esemplifica, uno dei segni clinici peculiari della Sindrome di Turner è la bassa statura, caratteristica che più di ogni altra conduce la paziente all'attenzione dello specialista endocrinologo.
- ❖ L'ipostaturalità tipica della sindrome dipende da una primitiva alterazione del tessuto osseo, cui potrebbe in prima istanza concorrere l'aploinsufficienza del gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22) e Y (Yp11) e responsabile di difettivo sviluppo scheletrico con ridotta sensibilità all'azione del GH endogeno.
- ❖ L'aploinsufficienza di SHOX include un ampio spettro di anomalie scheletriche di gravità variabile, quali la disproporzione mesomelica degli arti, la deformità di Madelung e caratteristiche accessorie (brevità IV-V metacarpo, palato ogivale, scoliosi, micrognatia), che possono a propria volta associarsi a quadri clinici a espressione fenotipica differente, come la bassa statura idiopatica, la sindrome di Turner e displasie scheletriche di gravità medio-alta come la sindrome di Leri-Weill e la sindrome di Langer.

Background



- ❖ Sebbene nella ST l'incremento di ormone della crescita non sia deficitario, l'indicazione al trattamento con somatotropina ricombinante, a posologia doppia rispetto a quella sostitutiva impiegata nel deficit idiopatico di ormone della crescita, è posta dalle linee guida sia per il miglioramento della prognosi staturale (la statura adulta nella maggior parte dei casi si colloca dopo trattamento ai centili inferiori del bersaglio genetico) sia per l'influenza favorevole sul profilo lipidico ed è tanto più efficace quanto più precocemente viene intrapresa, con significativo guadagno staturale nei pazienti che iniziano la terapia prima dei 4 anni di età. La sospensione della terapia deve aver luogo quando la velocità di crescita risulta < 2 cm/anno e non vi è indicazione a continuare il trattamento dopo il raggiungimento della statura definitiva né in età di transizione né in età adulta. In assenza di trattamento la statura finale media si stima inferiore di circa 20 cm rispetto a quella della popolazione italiana di sesso femminile. Fondamentale inoltre si rivela l'adeguamento posologico sulla base dei livelli di IGF-1, peso e risposta clinica.
- ❖ In Italia peraltro la nota AIFA 39 del Ministero della Salute autorizza la prescrivibilità del GH biosintetico nei casi di ST citogeneticamente dimostrata, senza necessità di valutare mediante test di stimolo la secrezione di ormone della crescita.

Background



- ❖ Nell'ambito del *follow-up*, oltre alla valutazione clinica prevista all'incirca ogni 6 mesi e mirata in età pediatrica in primo luogo alla raccolta dei dati antropometrici, il percorso prevede l'esecuzione di esami ematochimici ogni 6-12 mesi, con *timing* modulabile sulla base delle manifestazioni cliniche e della presenza di eventuali fattori di rischio.
- ❖ A tal proposito, in merito allo *screening* per malattia celiaca (anticorpi antitransglutaminasi, AGA DPG in caso di deficit di IgA o in caso di pazienti di età inferiore ai 2 anni), da effettuarsi nella bambina alla diagnosi e in corso di successivo monitoraggio ogni 2 anni o più frequentemente se i sintomi suggestivi sono presenti, va ribadita la rilevante influenza sulla crescita esercitata dalla contestuale presenza e/o dalla successiva insorgenza di malassorbimento intestinale in età evolutiva, dato che rende questa valutazione fondamentale soprattutto qualora risultasse poco efficace il trattamento con ormone della crescita.

Background



- ❖ Per quanto riguarda la ST e le malformazioni dell'apparato urinario, queste ultime si rilevano in circa il 30% delle pazienti con ST. Le anomalie più frequentemente riscontrate sono rappresentate dal rene a ferro di cavallo (soprattutto nelle pazienti 45,X0), da anomalie dei dotti collettori, da malrotazioni e da altre anomalie di posizione. A tal proposito risulta fondamentale in tutte le pazienti affette da ST l'esecuzione di una ecografia di rene e vie urinarie sia alla diagnosi sia successivamente nell'ambito di un *follow-up* personalizzato in caso di riscontro di anomalie renali. Pur essendo all'esordio non correlate a sintomatologia specifica, queste malformazioni comportano un maggior rischio di ipertensione, infezioni urinarie e idronefrosi.
- ❖ Sebbene la definizione tradizionale di ST implichi primariamente la presenza di un fenotipo «turneriano» tipico, caratterizzato da dismorfismi facciali, *pterygium colli* e linfedema, dovrebbero da subito essere considerate alcune manifestazioni cliniche proprie della sindrome come suggerito dall'*International Meeting* di Cincinnati sulla Sindrome di Turner, quali il fallimento della crescita lineare, l'insufficienza ovarica (ritardo puberale, con solo il 5-10% delle pazienti presenta pubertà spontanea), l'ipoacusia neurosensoriale precoce, le anomalie congenite cardiovascolari, scheletriche, digitali e renali, il particolare profilo di sviluppo neurologico e una costellazione di altri disturbi più comuni nella ST, tra cui l'ipotiroidismo e la celiachia.

Background



Turner syndrome is usually accompanied by hypergonadotropic hypogonadism and primary or secondary amenorrhea due to gonadal dysgenesis. Approximately one-third of girls with TS have spontaneous thelarche, occurring most often in girls with mosaicism (146, 147, 148). Regular menstrual cycles occur in at most 6% of these subjects (148).

Most patients with TS will therefore need HRT – for induction of puberty and for maintaining female secondary sex characteristics, attaining peak bone mass and normalizing uterine growth.

R 2.7. We suggest to not routinely add very-low-dose estrogen supplementation in the prepubertal years to further promote growth (⊕⊕○○).

R 2.8. We recommend that estrogen replacement should start between 11 and 12 years of age increasing to adult dosing over 2–3 years (⊕⊕⊕○).

R 2.9. We suggest that low-dose estradiol (E2) is the preferred estrogen and that it be administered by a systemic route and that the transdermal route is preferred (⊕○○○).

R 2.10. We recommend adding progesterone once breakthrough bleeding occurs, or after 2 years of estrogen treatment (⊕⊕⊕⊕).

Background



- ❖ Nonostante la malattia autoimmune organo-specifica più comunemente associata a sindrome di Turner sia rappresentata dalla tiroidite di Hashimoto, che presenta in differenti casistiche di ST una prevalenza del 10-21%, anche la celiachia è senza dubbio più frequentemente diagnosticata nella popolazione con ST (prevalenza del 4,5%), con un rischio relativo, sulla base dei dati biotipici, pari a 2 e 5 volte quello della popolazione generale, rispettivamente per le persone di età inferiore ai 5 anni e superiore ai 10 anni, suggerendo un aumento della prevalenza nell'infanzia con l'età. Secondo il recente percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) elaborato nel 2019 dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), la positività di EMA e/o TGA viene rilevata in 2-16,6% delle pazienti e in queste pazienti viene posta indicazione a conferma diagnostica mediante esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con biopsia intestinale.
- ❖ Allo sviluppo di patologie autoimmuni nelle pazienti affette da Sindrome di Turner concorrono differenti fattori, sebbene ancora non siano note le basi genetiche di questa predisposizione. *In primis* è stata rilevata una riduzione del rapporto dei linfociti CD4/CD8 a testimoniare il ruolo causale di una alterazione immunologica nella patogenesi autoimmune; in seconda istanza è stata attribuita una funzione patogenetica anche all'aploinsufficienza dei geni della regione pseudoautosomica del cromosoma X. Il rapporto di proporzionalità diretta tra rischio di sviluppo di quadri autoimmuni ed età anagrafica della paziente affetta da ST rende mandatoria l'esecuzione di un periodico monitoraggio con *screening* dei principali marcatori dell'autoimmunità e regolare aggiornamento dettagliato dell'eventuale sintomatologia presentata.

Background

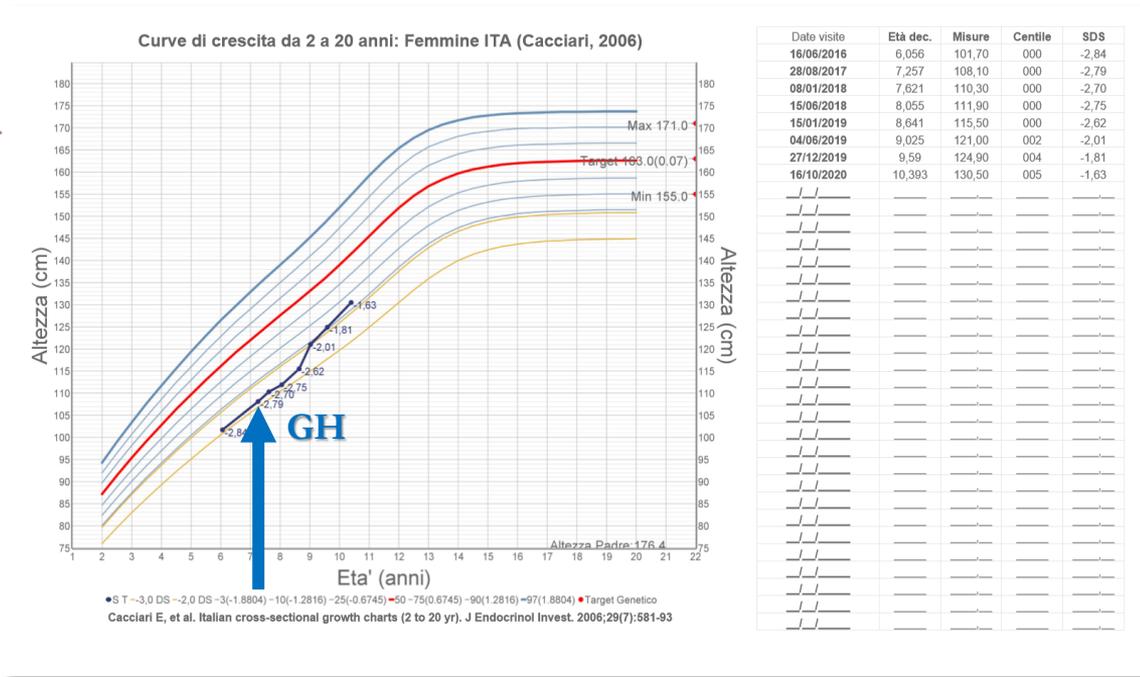
	At diagnosis	After diagnosis (childhood)	After diagnosis (adults)
Weight/BMI	Yes	Every visit	Every visit
Blood pressure	Yes	Every visit	Every visit
Thyroid function (TSH and (free) T4)	Yes	Annually	Annually
Lipids			Annually if at least one cardiovascular risk factor ^a or regional recommendation
Aminotransferase, GGT and alkaline phosphatase		Annually after 10 years of age	Annually
HbA1c with or without fasting plasma glucose		Annually after 10 years of age	Annually
25-Hydroxyvitamin D		Every 2–3 years after 9–11 years of age	Every 3–5 years
Celiac screen		Starting at 2 years; thereafter every two years	With suggestive symptoms
Renal ultrasound	Yes		
Audiometric evaluation	Yes*	Every 3 years	Every 5 years
Ophthalmological examination	Yes*		
Dental evaluation	Yes, if no previous care has been established		
Clinical investigation for congenital hip dysplasia	Yes, in newborns		
Skin examination	At diagnosis	Annually	Annually
Bone mineral density			Every 5 years and when discontinuing estrogen
Skeletal assessment		5–6 years and 12–14 years (see 6.1.10.)	

R 6.17. We recommend screening for celiac disease by measurement of transglutaminase antibodies beginning at 2–3 years of age at a frequency of every 2 years throughout childhood and with suggestive symptoms in adulthood (⊕○○○).

I soggetti affetti da sindrome di Turner hanno un rischio aumentato di sviluppare differenti disordini autoimmuni tra cui

- **PATOLOGIE DELLA TIROIDE (15-30%)**
- **MALATTIA CELIACA (8%)**

Trattamento e *follow-up*



Inizio terapia alla dose di 0.045 mg/kg/die dapprima con Norditropin Simplexx® fiale 15 mg, quindi con Norditropin Nordiflex® fiale 15 mg

Aumento della dose al *follow-up* a 0.055 mg/kg/die senza incremento adeguato della VC

Modulazione della posologia sempre sulla base di:

- livelli di IGF-1
- peso corporeo
- risposta clinica

Trattamento e *follow-up*

ANEMIA MICROCITICA FERROCARENZIALE, IPOVITAMINOSI D e SCREENING CELIACHIA POSITIVO

- ❖ Presa in carico presso Ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica
- ❖ Esecuzione di EGDS con biopsia intestinale con conferma diagnostica di malattia celiaca

Materiale inviato

- A Biopsia duodeno (sedi multiple)
- B Biopsia bulbo duodenale (sedi multiple)

Diagnosi

A) Due campioni non orientati e con disepitelizzazione superficiale: per quanto valutabile, reperti sospetti per atrofia di grado medio-grave.

HP=0

Linfociti T CD3+ intraepiteliali >40/100 nelle zone più densamente infiltrate.

In sede interstiziale infiltrato polimorfo comprendente linfociti T CD3+ a carattere sparso e in microaggregati.

B) Due campioni non orientati ed estesamente disepitelizzati; trofismo dei villi non valutabile.

HP=0

Linfociti T CD3+ intraepiteliali >40/100 nelle zone più densamente infiltrate.

In sede interstiziale infiltrato polimorfo comprendente linfociti T CD3+ a carattere sparso.

- ❖ Impostazione di dieta aglutinata
- ❖ Prosecuzione del trattamento con somatropina ricombinante a posologia invariata **0.055 mg/kg/die**

Conclusioni

- 
- ❖ In accordo con le più recenti indicazioni di pratica clinica e, in Italia, con la nota AIFA di prescrittibilità di somatropina ricombinante in pazienti con sindrome di Turner citogeneticamente determinata a prescindere dalla adeguata increzione di ormone della crescita, si rivela opportuna una regolare raccolta semestrale dei dati antropometrici al fine di modulare la terapia, intrapresa per deflessione del ritmo accrescitivo, con la possibilità di incrementare la dose fino a 0.067 mg/kg/die.
 - ❖ L'impostazione di un regolare *follow-up* nelle pazienti affette da ST, sia nella bambina prepubere, sia in pubertà e in età giovane-adulta, dipende anche dalla necessità di identificare la comparsa di eventuali comorbidità che potrebbero eventualmente interferire sulla risposta clinica al trattamento con ormone della crescita.
 - ❖ Come stabilito dall'*International Meeting* di Cincinnati sulla Sindrome di Turner, lo *screening* celiachia dovrebbe essere eseguito ogni 2 anni e dovrebbe essere anticipato in età pediatrica in caso di comparsa di sintomatologia suggestiva, quest'ultima potenzialmente rappresentata soltanto dalla scarsa crescita (nel caso di pazienti già in trattamento con somatropina ricombinante potrebbe essere riscontrata una non ottimale risposta al trattamento con ormone della crescita).

Bibliografia

- 
- ❖ Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 10–25.
 - ❖ Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 1487–1495.
 - ❖ Frost AR, Band MM & Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *European Journal of Endocrinology* 2009 160 675–679.
 - ❖ 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.
 - ❖ Gruppo di studio Sindrome di Turner SIEDP. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE. Novembre 2019.
 - ❖ Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N & Frisch M. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis and Rheumatology* 2010 62 658–666.
 - ❖ Klaskova E, Tudos Z, Sobek A, Zapletalova J, Dostal J, Zborilova B, Sobek A Jr, Adamova K, Lattova V, Dostalova Z et al. Lowlevel 45,X/46,XX mosaicism is not associated with congenital heart disease and thoracic aorta dilatation:prospective magnetic resonance imaging and ultrasound study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015 45 722–727.
 - ❖ Pasquali L, d'Annunzio G, Gastaldi R, Di BE, Calcaterra V, Larizza D, Lorini R & D'Amato E. Collectrin gene screening in Turner syndrome patients with kidney malformation. *Journal of Genetics* 2009 88 105–108.