



# NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE  
AND PRACTICE



# NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE  
AND PRACTICE

## MIGLIORAMENTO DELLA PROGNOSE AUXOLOGICA: NON DIMENTICARE LA SINDROME DI TURNER!

*Prof. Stefano Stagi, Clinica Pediatrica I, Auxoendocrinologia e Ginecologia Pediatrica,*

*Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze*

# ABSTRACT

Riportiamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione a 11 anni 1/12 per Sindrome di Turner (ST).

La diagnosi di ST era stata posta ad 10 anni 3/12 per importante deficit di crescita e dismorfismi tipici. Ciononostante, non era stata iniziata alcuna terapia con ormone della crescita (GH); col trattamento (11 anni 1 mese) si è assistito ad un buon recupero staturale, permettendo di indurre lo sviluppo puberale senza significativi ritardi (12 anni 7 mesi), con netto miglioramento della qualità di vita della paziente.

La terapia con GH rappresenta uno dei fulcri del trattamento della ST, consentendo un miglioramento di molti parametri biochimico-metabolici, oltre ad una prognosi staturale migliore. Tale aspetto deve essere sempre ricordato.

# BACKGROUND

La sindrome di Turner (ST) è un disordine cromosomico, che interessa 1/2.000-1/2.500 neonati di sesso femminile, associato ad una monosomia parziale o totale del cromosoma X.

Nei soggetti con ST i segni clinici possono essere eterogenei e le anomalie fisiche tipiche anche sfumate.

In tutti i casi è presente una bassa statura ed è molto frequente una insufficienza ovarica ad esordio variabile. Più raramente sono evidenziabili altri segni clinici a carico di vari organi ed apparati, come anomalie scheletriche, linfedema, ipoacusia, problematiche cardiovascolari, renali, tiroidee e gastrointestinali.

# BACKGROUND

Nonostante nel 40-50% sia riportata la presenza di un cariotipo 45,X, in circa il 60% dei casi si può riscontrare un mosaico (con una linea cellulare 45,X ed una linea cellulare normale 46,XX, anche se non sono infrequenti mosaicismi con tre linee cellulari 45,X/46,XX/47,XXX).

Nella ST, inoltre, la linea cellulare 45,X non è quella principalmente presente nello zigote, ma piuttosto si è formata secondariamente, in seguito all'instabilità mitotica del secondo cromosoma sessuale; pertanto, anche gli individui 45,X, apparentemente non a mosaico, si suppone che lo siano, con una seconda linea cellulare criptica, che ha permesso la sopravvivenza dell'embrione.

Ciò spiega la variabilità fenotipica di queste pazienti, come accade tipicamente in tutte le condizioni delle sindromi a mosaico.

# BACKGROUND

I segni dismorfici sono vari e riguardano principalmente il volto (bocca con rima labiale a V rovesciato, micrognazia, anomalie dentarie, epicanto, strabismo, ptosi palpebrale, deformità dell'orecchio esterno, impianto dei capelli più basso posteriormente, pterigio del collo) e lo scheletro (scoliosi, cubito valgo, ginocchio valgo, brevità del 4° metacarpo); sono inoltre frequenti linfedema di mani e piedi e nevi iperpigmentati.

Le malformazioni degli organi interni interessano in particolare l'apparato cardiovascolare e quello urinario. Circa il 25-30% presentano difetti cardiaci congeniti ed una più alta prevalenza di dilatazione della radice aortica con formazione di aneurismi della aorta in età adulta. Inoltre, il rischio di malformazioni dell'apparato urinario è 9 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale: caratteristico il riscontro di rene a ferro di cavallo.

# BACKGROUND

Le pazienti con ST presentano anche un'alta prevalenza di alterazioni dell'orecchio tali da richiedere il ricorso ad apparecchiature protesiche: le ipoacusie trasmissive si rilevano nel 37%; le forme di ipoacusia percettiva (20% vs 1-2% della popolazione generale) si rilevano soprattutto nell'età adulta.

Inoltre appare più alto rispetto alla popolazione generale il rischio di sviluppare malattie autoimmuni, in particolare malattie tiroidee, celiachia, diabete mellito tipo 1, malattie infiammatorie croniche intestinali.

# BACKGROUND

In queste pazienti, la statura finale media, in assenza di terapia con ormone della crescita (*growth hormone*, GH), è circa 142,5 cm, ovvero circa 20 cm inferiore rispetto alla popolazione femminile Italiana di riferimento.

Quindi, indipendentemente dalla presenza o meno di una patologica secrezione di GH, le pazienti con ST possono essere sottoposte a terapia con GH biosintetico e la terapia con GH rappresenta il fulcro delle terapie accrescitive in questa sindrome: tale trattamento è in grado, infatti, di aumentare la velocità di crescita, permettendo alla maggior parte delle persone con ST di raggiungere una prognosi staturale migliore, con una statura adulta che potrebbe porsi nella parte inferiore del range genetico di riferimento.

# PRESENTAZIONE DEL CASO

Giulia, una bambina di 11 anni 1 mese, prepubere, giunge alla nostra osservazione per bassa statura e sindrome di Turner.

Dall'anamnesi emerge una storia di frequenti otiti ricorrenti dall'età di 1 anno, per le quali la bambina ha effettuato varie visite otorinolaringoiatriche ed una valutazione immunologica.

Giulia presenta anche una anamnesi positiva per dolori addominali, classificati come ricorrenti; ad una ecografia addominale (5 anni 3 mesi), effettuata durante un episodio di addominalgia, era stato diagnosticato un rene a ferro di cavallo.

# PRESENTAZIONE DEL CASO

Sulla base del quadro clinico-auxologico complessivo e della storia clinica, nel sospetto clinico di sindrome di Turner, era stato eseguito un cariotipo, risultato 45,X0/46,XX, che aveva confermato il sospetto clinico.

Una seconda fase di test di laboratorio, eseguita a completamento, evidenziava una normale funzione tiroidea (FT4 12.35 pmol/l, TSH 3.45 mUI/l), ma segni di ipergonadismo ipergonadotropo: LH 23,7 mUI/L, FSH 94,5 mUI/L. Si escludeva anche la presenza di malattie autoimmuni associate: negativi gli anticorpi anti-endomisio ed anti-transglutaminasi IgA,, e quelli anti-tiroperossidasi (TPO) ed antitiroglobulina (Tg).

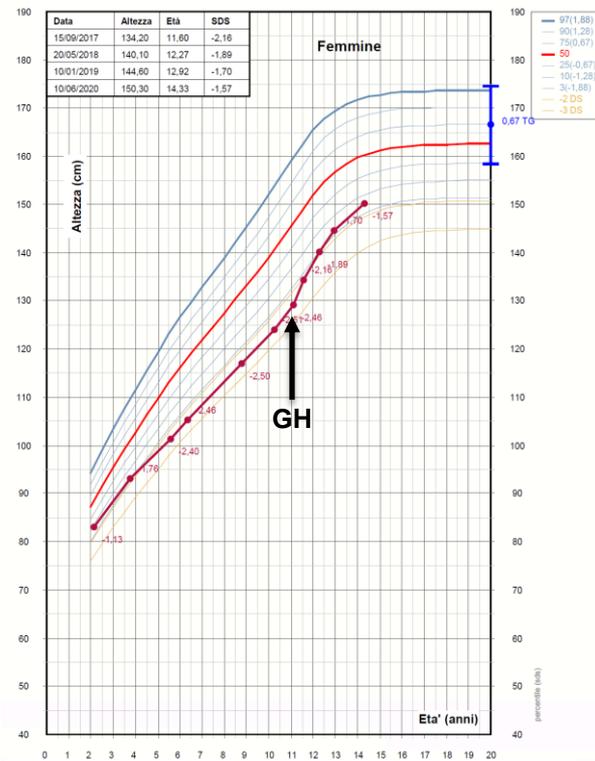
Nonostante il risultato dell'analisi genetica non viene iniziata terapia con GH per l'età della bambina alla diagnosi (ritenuta "troppo avanzata").

# PRESENTAZIONE DEL CASO

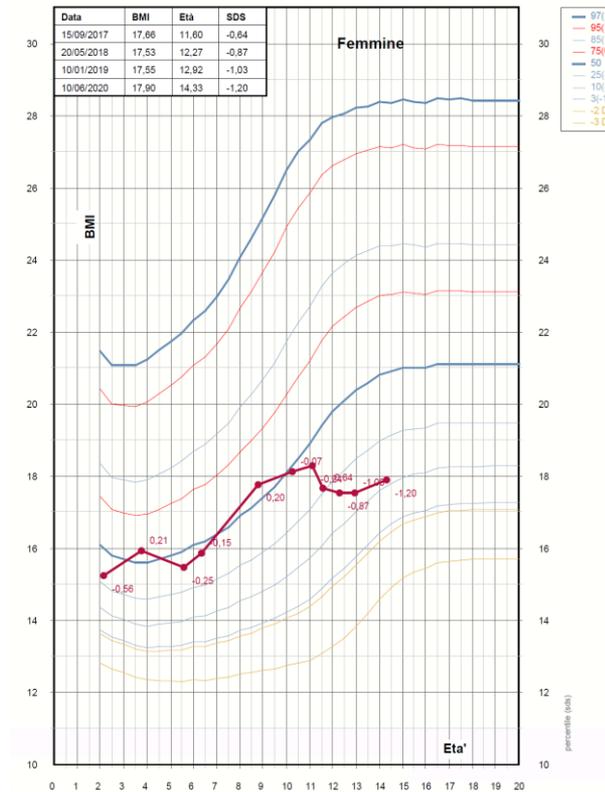
In occasione della prima valutazione clinico-auxologica presso il nostro ospedale (11 anni 1 mese) venivano riscontrati: grave deficit staturale (-2.46 SDS vs *Target Height* (TH) 0,67 SDS) con età ossea ritardata (10 anni), eccesso ponderale del 38%, microcrania relativa, collo tozzo, impianto leggermente basso dei padiglioni auricolari, ipertelia, brachimetacarpia del IV dito delle mani, sindattilia II e III dito dei piedi.

Sulla base del quadro clinico-auxologico complessivo e della storia clinica veniva iniziata terapia con GH (Norditropin Simplexx fiale da 15 mg al dosaggio di 0,35 mg/kg/settimana), con buon aumento della velocità di crescita (vedi figura 1).

# PRESENTAZIONE DEL CASO



Curve di crescita della statura e del BMI della paziente.



Cacciani E., et al. Italian cross-sectional growth charts (2 to 20 yrs). J Endocrinol Invest. 2006;29(7):581-93

Cacciani E., et al. Italian cross-sectional growth charts (2 to 20 yrs). J Endocrinol Invest. 2006;29(7):581-93.

# FOLLOW-UP

Giulia ha continuato senza alcun problema la terapia con GH (con un dosaggio aggiustato in base alle variazioni del peso corporeo, della risposta al trattamento e sui valori di IGF-I che si è mantenuto tra 0,34 e 0,37 mg/kg/settimana).

All'età di 12 anni 7/12, dopo circa 18 mesi dall'inizio della terapia con GH, vista la statura raggiunta, Giulia ha iniziato anche terapia estrogenica con cerotto transdermico con ottima risposta. La Rx età ossea era pari a 12 anni 5 mesi (quindi corrispondente).

I valori dei markers del metabolico glicidico e lipemico si sono sempre mantenuti nella norma, così come i markers delle principali problematiche autoimmuni associate alla ST.

# CONCLUSIONI

La ST è una condizione rara caratterizzata da ipogonadismo ipergonadotropico femminile, bassa statura, disturbi endocrini e metabolici, un aumento del rischio di malattie autoimmuni, così come altre condizioni mediche come malattie cardiovascolari, dislipidemia e sindrome metabolica.

È importante sottolineare che il trattamento con GH nelle ragazze con ST ha un effetto positivo sulla statura finale, sulla composizione corporea e sul profilo lipidico, mentre la somministrazione di ormoni sessuali aumenta la massa magra e migliora la forma fisica di queste persone.

# CONCLUSIONI

È importante ricordare che il deficit di *SHOX* (Short Stature Homeobox-containing gene) contribuisce alla bassa statura della sindrome di Turner e che la carenza di tale gene, anche in assenza della sindrome, può beneficiare del trattamento con GH.

*SHOX* è presente in due copie omologhe, una su ogni cromosoma sessuale, nella regione PAR1 ed è essenziale, per assicurare una normale crescita staturale, l'espressione di ciascuna delle due copie.

*SHOX* è un fattore di trascrizione ed è espresso a livello della cartilagine di coniugazione dove modula la proliferazione e la maturazione dei condrociti; inoltre, *SHOX* regola l'ossificazione endocondrale.

# CONCLUSIONI

Anche se è ancora da stabilire con esattezza l'età di inizio terapia, si è concordi nel ritenere che questa terapia vada attuata quando si assista ad una deflessione della curva di crescita nei casi già conosciuti precocemente, oppure alla diagnosi.

Numerosi dati evidenziano come l'età più giovane all'inizio del trattamento sia associata ad una migliore prognosi auxologica. Ciò è particolarmente importante anche perché, un maggiore aumento staturale durante l'infanzia potrà consentire un'induzione puberale “più adeguata all'età cronologica”, riducendo il divario con le coetanee. Quindi è essenziale, in presenza di una auxopatia, arrivare ad una diagnosi il prima possibile, soprattutto quando vi sono segni e sintomi di sospetto come nel nostro caso.

# CONCLUSIONI

La terapia può essere continuata fino a quando la ragazza non sia soddisfatta della sua altezza o fino a quando rimanga un potenziale di crescita minimo (in genere si sospende la terapia con una età ossea  $\geq 14$  anni ed una HV  $< 2$  cm/anno).

La gran parte degli studi che hanno valutato la risposta alla terapia con GH nella ST, sembrano evidenziare aumenti staturali medi di circa 5-8 cm (rispetto alle pazienti non trattate).

I maggiori fattori predittivi per l'ottenimento di una migliore statura adulta comprendono una statura relativamente alta all'inizio della terapia con GH, stature parentali alte (un maggiore Target Height), una più giovane età all'inizio della terapia, un periodo maggiore di trattamento prima dell'induzione della pubertà, una maggiore durata della terapia con GH ed una dose elevata.

# CONCLUSIONI

Non c'è motivo per non effettuare il trattamento in pazienti con ST (in assenza alle note controindicazioni), ed il trattamento con GH in queste persone, valutato attraverso studi clinici a lungo termine, sembra essere sicuro (come nella nostra paziente) in relazione ai principali parametri (pressione arteriosa, fattori di rischio cardiovascolari, metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, composizione corporea, mineralizzazione ossea, proporzioni corporee, etc.).

Attenzione deve essere posta al possibile sviluppo di problematiche ortopediche, come scoliosi ed epifisiolisi. Inoltre, appare importante effettuare un attento follow-up del metabolismo dei carboidrati in queste persone durante il trattamento con GH.

# CONCLUSIONI

Infine, il rischio oncologico complessivo nelle persone con ST non appare aumentato rispetto alla popolazione generale, anche se alcuni tumori specifici, come il melanoma ed i tumori nel sistema nervoso centrale, sembrano essere più frequenti, mentre il carcinoma mammario appare al contrario essere meno frequente rispetto alle donne 46,XX.

In particolare, un ampio studio multinazionale Europeo su pazienti con ST trattate con GH non ha riscontrato un'aumentata incidenza di cancro, nè un aumento della mortalità [Swerdlow, AJ et al., 2017].

# BIBLIOGRAFIA

Bannink EM et al., Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 71: 343-349. doi: 10.1159/000223419.

Baxter L et al. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003887. doi:10.1002/14651858.CD003887.

Calcaterra V et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 159-164. doi: 10.1089/met.2013.0075.

Dabrowski E et al. Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 143-149. doi: 10.1159/000502902.

Gravholt CH et al. 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; 177: G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.

Swerdlow AJ et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1661–1672. doi:10.1210/jc.2016-2046.