



## SCHEDA A

### **Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per l'età evolutiva relativo a:**

#### **Sindrome di Turner - RN0680**

-----  
*Denominazione e codice di esenzione della malattia come riportati nella DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)  
vedi: [malattierare.toscana.it](http://malattierare.toscana.it).*

#### **PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA**

Stefano Stagi, SOC Diabetologia e Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS

#### **Estensori del documento**

Stefano Stagi, SOC Diabetologia e Endocrinologia, AOU Meyer IRCCS

Sonia Toni, SOC Diabetologia e Endocrinologia, AOU Meyer IRCCS

Elena Andreucci, Genetica Medica, AOU Meyer IRCCS

Maria Amina Sammarco, UP Dietetica, AOU Meyer IRCCS

Alessandra Bettini, Psicologia Ospedaliera Pediatrica, AOU Meyer IRCCS

Diego Peroni, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Pisana

Silvano Bertelloni, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Pisana

Salvatore Grosso, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Senese

Giulia Rastrelli, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi

Linda Vignozzi, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi

Maria Elisabetta Coccia, SOD Procreazione Medicalmente Assistita, AOU Careggi

Stefania Bargagna, UOC Neurologia dello Sviluppo - Area dei disturbi cognitivi e neuropsicologici complessi, IRCCS

Fondazione Stella Maris

Csilla Krausz, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi, Coordinatore CCMR

#### **Associazioni coinvolte**

A.Fa.D.O.C. – Associazione Famiglie con deficit di ormone della Crescita e Sindrome di Turner

E-mail: [info@afadoc.it](mailto:info@afadoc.it)

UNIAMO FIMR ONLUS: Federazione Italiana Malattie Rare

Numero Verde 800 66 25 41

E-mail: [segreteria@uniamo.org](mailto:segreteria@uniamo.org)

**VALENZA IN AMBITO PEDIATRICO: SI**

**VALENZA IN AMBITO ONCOLOGICO: NO**



## 1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

La sindrome di Turner (SdT) è una sindrome cromosomica associata a una monosomia parziale o totale del cromosoma X. Si verifica in circa 1/2.000-1/2.500 neonati di sesso femminile. I segni clinici sono eterogenei e le anomalie fisiche tipiche sono spesso sfumate, anche se bassa statura (95-100%) e insufficienza ovarica a esordio variabile (90%) sono caratteristiche presenti nella stragrande maggioranza delle pazienti affette. Con frequenza variabile, sono presenti anche ulteriori segni clinici a carico di vari organi (disproporzioni e anomalie scheletriche, linfedema, ipoacusia, problematiche cardiovascolari, tiroidee e gastrointestinali).

### GENETICA

Il cariotipo varia da 45,X completo (40-50% dei casi) a forme di mosaicismo (50-60%), in cui è presente una linea cellulare normale (46,XX) o una seconda (o terza) linea cellulare anormale in una femmina (vedi Tabella 1). In questi casi, la linea cellulare 45,X non costituisce la linea originariamente presente nello zigote, ma si formerebbe in una fase successiva dello sviluppo a causa dell'instabilità mitotica del secondo cromosoma sessuale. È stato ipotizzato che anche tutti gli individui apparentemente 45,X che sopravvivono alla nascita abbiano un certo grado di "mosaicismo criptico" per una linea cellulare normale (46XX), denominata "linea cellulare di salvataggio", che sarebbe responsabile della sopravvivenza dell'embrione stesso.

| Tabella 1. Tipo e frequenza delle anomalie cromosomiche nella sindrome di Turner |                 |                           |
|--|-----------------|---------------------------|
| Cariotipo  | Percentuale (%) | Note                      |
| 45,X   | 40-50           | Monosomia X               |
| 45,X/46,XX   | 10-25           | -                         |
| 45,X/47,XXX: 45,X/46,XX/47,XXX   | 3               | Mosaicismo con triplo X   |
| 45,X/46,XY   | 10-12           | Disgenesia gonadica mista |
| 46,X i(Xq); 46,X, idic(Xp)   | 10              | Cromosoma X ad anello     |
| Traslocazione non bilanciata X-autosoma  | Raro            | -                         |
| 46,XX, del(p24)  | Raro            | Non SdT                   |
| 46,X, idic(X)(q24)   | Raro            | Non SdT                   |

Adattata da: Gravholt CH *et al.*, 2017

Inoltre, nelle persone affette possono essere riscontrate anomalie strutturali di un cromosoma X, come un isocromosoma [X i(Xq)], un cromosoma X ad anello [r(X)], oppure può essere presente una delezione del braccio lungo o del braccio corto della X [del(X)].

Oltre a queste anomalie, la possibile presenza di mosaicismi 45,X/46,XY espone le pazienti affette ad un maggior rischio di degenerazione gonadica maligna, in particolar modo al gonadoblastoma: questo potrebbe rappresentare un



problema rilevante se relazionato al trattamento con ormone della crescita (GH), fortemente indicato per contrastare lo scarso accrescimento caratteristico della SdT, anche se allo stato attuale non vi è una chiara evidenza su questo aspetto.

Considerando che il tasso di gonadoblastoma tra tutte le pazienti affette da SdT (sia portatrici di porzioni di Y, sia non), è stato stimato intorno all'1%, lo screening molecolare per rilevare porzioni di cromosoma Y criptiche va considerato solamente in individui che presentano virilizzazione e che sono risultati negativi ad analisi citogenetiche convenzionali e/o FISH per SRY. In questo caso, le sequenze adiacenti al centromero devono essere amplificate mediante PCR (*polymerase chain reaction*).

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la presenza di materiale cromosomico Y criptico non si associa a segni di virilizzazione e attualmente nessuna indagine non invasiva può evidenziare con certezza al 100% che la gonade disgenetica sia a rischio di malignità prima della sua trasformazione. Tenendo presente che i tumori gonadici maligni possono svilupparsi anche nella prima decade di vita, è necessario implementare l'approccio diagnostico mediante l'uso di tecniche in grado di rilevare qualsiasi materiale criptico di cromosoma Y, al fine di applicare al più presto le procedure sicure per la terapia precoce con GH. Recentemente, è stato proposto il sequenziamento dell'intero esoma (*Whole Exome Sequencing* o WES) come test di screening sensibile e specifico per SdT nei neonati, utilizzando una *pipeline* di analisi dedicata in grado di rilevare anche CNV con bassi livelli di mosaico. Questo approccio è ancora ampiamente dibattuto.

#### SEGNI CLINICI

Nei soggetti affetti da SdT, in assenza di terapia con GH, la statura finale media è circa 142,5 cm, ovvero 20 cm inferiore rispetto alla popolazione femminile italiana di riferimento (Gruppo Italiano di Studio sulla Sindrome di Turner; <http://www.siedp.it/pagina/61/sindrome+di+turner>). Le donne con SdT presentano inoltre un'alterata composizione corporea, con un aumentato rapporto tra vita e fianchi, un BMI spesso incrementato, un aumento della massa grassa totale e del grasso viscerale, così come una riduzione della massa magra e, infine, una sindrome metabolica. Da notare che il BMI non sembra essere un buon predittore del rischio metabolico nelle donne con SdT, mentre la massa grassa viscerale potrebbe essere un predittore migliore. È importante sottolineare come il trattamento con GH nelle pazienti con SdT abbia un effetto positivo su statura finale, composizione corporea e profilo lipidico, mentre la somministrazione di ormoni sessuali aumenti la massa magra e migliori la forma fisica, anche se non migliora il profilo lipidico.

Circa il 5-10% delle pazienti possiede una funzionalità ovarica sufficiente a innescare una normale pubertà; tuttavia, sono rari i casi di menarca spontaneo, con cicli mestruali che peraltro persistono per un periodo di tempo limitato, a causa di un'accelerata atresia follicolare. I casi di mosaicismo turneriano possono però presentare un habitus perfettamente normale, sia in termini di statura che di funzionalità d'organo: la diagnosi può essere un riscontro occasionale in donne che presentano menarca e cicli mestruali.

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. Rispetto al 2% della popolazione



generale, circa il 25-30% di queste pazienti presentano, infatti, difetti cardiaci congeniti quali aorta bicuspide, coartazione dell'aorta e valvulopatia aortica. Si rileva anche una più alta prevalenza di dilatazione della radice aortica con progressione verso la formazione di aneurismi aortici in età adulta.

Il rischio di malformazioni dell'apparato urinario è 9 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (30% vs 3.2%); è caratteristico il riscontro di rene a ferro di cavallo, in particolare nelle pazienti con cariotipo non-mosaico 45,X.

Le pazienti con SdT presentano un'alta prevalenza di alterazioni dell'orecchio tali da poter determinare alterazioni uditive e richiedere il ricorso ad apparecchiature protesiche: le ipoacusie di trasmissione si rilevano nel 37%; le forme di ipoacusia neurosensoriale (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 tiroiditi, celiachia, diabete mellito tipo 1 e malattie infiammatorie croniche intestinali.

Infine, il rischio oncologico complessivo nelle persone con SdT 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; al contrario, il carcinoma mammario appare essere meno frequente rispetto alle donne 46,XX. In particolare, un ampio studio multinazionale Europeo su pazienti con SdT trattate con GH non ha riscontrato un'aumentata incidenza di cancro, né un aumento della mortalità.

## 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

La diagnosi di SdT deve essere sospettata nelle pazienti di sesso femminile che presentino caratteristiche fenotipiche o anomalie degli organi interni tipiche di questa sindrome, in particolare: bassa statura non altrimenti spiegabile tramite indagini di primo livello, amenorrea primaria o insufficienza ovarica precoce, oppure segni clinici e fenotipici evocativi.

Al percorso accederanno, inoltre, quelle pazienti che presenteranno una diagnosi prenatale di SdT: cariotipo contenente un cromosoma X con assenza parziale o completa del secondo cromosoma X, in associazione con almeno una manifestazione clinica tipica della sindrome (vedi il punto 3 del PDTA: criteri diagnostici).

## 3. Criteri diagnostici

### INTRODUZIONE

Le recenti linee guida della Società Europea di Endocrinologia raccomandano di considerare la diagnosi di SdT in soggetti con fenotipo femminile e cariotipo contenente un cromosoma X con assenza parziale o completa del secondo cromosoma X, in associazione con almeno una manifestazione clinica tipica della sindrome. Sono escluse dalla diagnosi donne con cariotipo caratterizzato da una X con associata delezione distale a Xq24 sull'altro cromosoma X e donne di età superiore ai 45-50 anni con meno del 5% di mosaicismo 45,X (vedi Tabella 1).



## ELEMENTI CLINICI

La SdT è una condizione rara caratterizzata da ipogonadismo ipergonadotropico femminile, infertilità, 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 (Tabella 2, Tabella 3).

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

- la presenza di note dismorfiche;
- una lunghezza <10° percentile per età gestazionale;
- la presenza di linfedema, malformazioni cardiovascolari e/o malformazioni renali.

Tra i segni dismorfici, peraltro già riportati in precedenza, in considerazione dell'ampia variabilità di presentazione delle caratteristiche fenotipiche nelle persone affette, è stata proposta una serie di segni e sintomi che dovrebbero guidare il clinico alla richiesta di un cariotipo (Tabella 2).

| Tabella 2. Indicazioni (di sospetto) per l'esecuzione di un cariotipo per la diagnosi di SdT |  |
|--|--|
| Come sola caratteristica   | Almeno 2 caratteristiche   |
| Igroma cistico fetale, oppure idrope, soprattutto se severa<br>Bassa statura idiopatica      | Anomalie renali (agenesia, ipoplasia, rene a "ferro di cavallo") |
| Difetto cardiaco ostruttivo congenito sinistro <sup>1</sup>                                  | Deformità di Madelung  |
| Inspiegabile ritardo puberale/amenorrea primaria   | Problematiche neuropsicologiche e/o psichiatriche                |
| Coppia con infertilità   | Nevi multipli  |
| Dismorfismi faciali caratteristici in una femmina <sup>2</sup>                               | Unghie displasiche e iperconvesse                                |
|  | Altri difetti cardiaci congeniti <sup>3</sup>                    |
|  | Ipoacusia < 40 anni (soprattutto se associata a bassa statura)   |

<sup>1</sup>Tipicamente valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica, stenosi aortica (con/senza valvola aortica bicuspidale), anomalie della valvola mitrale, sindrome del cuore sinistro ipoplasico; <sup>2</sup>Micrognazia, epicanto, ptosi palpebrale, deformità dell'orecchio esterno, impianto dei capelli più basso posteriormente, pterigio del collo con collo corto; <sup>3</sup>Ritorno venoso polmonare anomalo parziale; difetto del setto atriale tipo *ostium secundum*; difetto del setto interventricolare. Adattata da: Gravholt CH *et al.*, 2017.

## DATI LABORATORISTICI

I dati laboratoristici possono essere di aiuto nell'identificare le manifestazioni cliniche della SdT, sebbene non vi siano diagnostiche.

In particolare, le indagini di laboratorio (emocromo, funzione renale ed epatica, indici di flogosi, esame urine, screening celiachia e funzione tiroidea, IGF-1) sono utili per inquadrare ed escludere altre cause possibili di bassa statura.

Per quanto riguarda amenorrea e insufficienza ovarica, i dati di laboratorio sono utili per confermare l'ipogonadismo ipergonadotropo. Tuttavia, va considerato che, in presenza di mosaicismo, è possibile rilevare valori di FSH, LH e AMH non sempre compatibili con ipogonadismo ipergonadotropo: tali valori sono strettamente dipendenti dalla percentuale di mosaicismo e dall'età della donna.



Infine, le indagini laboratoristiche sono utili nella valutazione di alterazioni associate alla sindrome, quali ipotiroidismo, celiachia e alterazioni del metabolismo glucidico.

#### ELEMENTI STRUMENTALI

Non ci sono esami strumentali diagnostici per sindrome di Turner. La diagnostica strumentale può essere utile per identificare condizioni cliniche associate. L'ecografia addominale e, quanto prima, transvaginale, può verificare presenza e dimensioni di utero e ovaie e, soprattutto, la numerosità di follicoli antrali, indice di riserva ovarica. Inoltre, può essere utile eseguire le seguenti indagini: ecografia tiroidea, nel sospetto di tiroidite autoimmune; ecocardiogramma e risonanza magnetica cardiaca, per valutare eventuali anomalie malformative; la diagnostica addominale (per valutazione anomalie renali); indagini radiologiche relative alla valutazione di anomalie scheletriche ed età ossea; DEXA, per la valutazione della densità minerale ossea.

| Tabella 3. I più comuni segni clinici e patologie d'organo nelle pazienti con sindrome di Turner |   |               |
|--|---|---------------|
| Apparati/organi  | Fenotipo  | %             |
| <b>Caratteristiche auxologiche</b>   |   |               |
|  | Bassa statura                                   | <b>95-100</b> |
|  | Ridotta velocità di crescita                    | <b>90</b>     |
|  | Età ossea ritardata                             | <b>85</b>     |
|  | <i>Failure to thrive</i> nel primo anno di vita | <b>50</b>     |
|  | Eccesso ponderale                               | <b>15</b>     |
| <b>Caratteristiche endocrino/metaboliche (non autoimmuni)</b>                                    |   |               |
|  | Ipogonadismo primario (ipergonadotropo)         | <b>90-95</b>  |
|  | Sviluppo spontaneo del seno                     | <b>21-50</b>  |
|  | Ridotta densità ossea ed osteoporosi            | <b>50-80</b>  |
|  | Ridotta tolleranza al glucosio                  | <b>15-50</b>  |
|  | Menarca (spontaneo)                             | <b>15-30</b>  |
|  | Dislipidemia                                    | <b>10-20</b>  |
|  | Ipotiroidismo                                   | <b>10</b>     |
|  | Diabete di tipo II                              | <b>10</b>     |
|  | Sindrome metabolica                             | <b>5</b>      |
| <b>Malattie autoimmuni</b>   |   |               |
|  | Tiroidite autoimmune (di Hashimoto)             | <b>30-40</b>  |
|  | Malattia celiaca                                | <b>8</b>      |
|  | Vitiligine e/o alopecia                         | <b>5</b>      |
|  | Malattie infiammatorie croniche intestinali     | <b>2-3</b>    |
|  | Diabete di tipo I                               | <b>1</b>      |
| <b>Apparato cardiovascolare</b>  |   |               |
|  | Ipertensione                                    | <b>7-50</b>   |
|  | Valvola aortica bicuspidale                     | <b>14-34</b>  |
|  | Coartazione aortica                             | <b>7-14</b>   |
|  | Dilatazione aortica/aneurisma                   | <b>3-42</b>   |



|   |  |              |
|---|--|--------------|
| <b>Cute e tegumenti</b>   |  |              |
|   | Basso impianto dei capelli   | <b>42</b>    |
|   | <i>Pterigium colli</i>   | <b>25-74</b> |
|   | Nevi pigmentati  | <b>25</b>    |
|   | Linfedema delle mani e dei piedi   | <b>22-41</b> |
|   | Distrofia/ipoplasia delle unghie   | <b>10</b>    |
| <b>Apparato osteoarticolare</b>   |  |              |
|   | Cubito valgo   | <b>50</b>    |
|   | IV metacarpo breve   | <b>35</b>    |
|   | Ginocchio valgo  | <b>35</b>    |
|   | Torace a Scudo (a corazza)   | <b>30</b>    |
|   | Lussazione congenita dell'anca   | <b>20</b>    |
|   | Scoliosi   | <b>10</b>    |
|   | Deformità di Madelung  | <b>5</b>     |
| <b>Apparato visivo</b>  |  |              |
|   | Miopia   | <b>20</b>    |
|   | Strabismo  | <b>15-20</b> |
|   | Ptosi palpebrale   | <b>10</b>    |
| <b>Rene e vie urinarie</b>  |  |              |
|   | Malformazioni renali (rene a ferro di cavallo, ptosi renale)             | <b>25-35</b> |
|   | Anomalo posizionamento o duplicazione della pelvi renale, ureteri e vasi | <b>15</b>    |
| <b>Apparato uditivo</b>   |  |              |
|   | Otite media cronica  | <b>60</b>    |
|   | Ipoacusia  | <b>30</b>    |
|   | Deformità dell'orecchio esterno  | <b>15</b>    |
| <b>Cavo orale ed apparato stomatognatico</b>  |  |              |
|   | Malposizioni dentarie  | <b>70-80</b> |
|   | Palato ogivale   | <b>35-40</b> |
|   | Micrognatia  | <b>15</b>    |
| <b>Caratteristiche neuro-cognitive e psicosociali</b>   |  |              |
|   | Immaturità emotiva   | <b>40</b>    |
|   | Disturbo specifico dell'apprendimento (non verbale)                      | <b>40</b>    |
|   | Problemi psicologici e comportamentali                                   | <b>25</b>    |
| Adattata da: Gravholt CH <i>et al.</i> , 2017; Gravholt CH <i>et al.</i> , 2019; Lebenthal Y <i>et al.</i> , 2018; Wegiel M <i>et al.</i> , 2019; El- Mansoury, M <i>et al.</i> , 2007. |  |              |



## GENETICA

L'esame del cariotipo con riscontro di assenza completa o parziale di uno dei due cromosomi X è il criterio diagnostico principale.

In caso di forte sospetto di mosaicismo, ma non dimostrato dal cariotipo standard, l'esame può essere ripetuto con un maggior numero di metafasi oppure eseguire indagini FISH. Sebbene il cariotipo del sangue periferico sia solitamente adeguato, è possibile esaminare un secondo tessuto, come fibroblasti cutanei, cellule della mucosa buccale o eventualmente l'urina per le cellule epiteliali della vescica, se vi è un forte sospetto clinico di SdT nonostante un cariotipo ematico normale o un mosaicismo di basso livello.

## CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE

Si sottolinea come non siano condizioni obbligatoriamente presenti nel quadro fenotipico della sindrome: bassa statura, insufficienza ovarica, gonadoblastoma, alterazioni glico-lipidiche, ridotta tolleranza glucidica/diabete mellito di tipo II, alterazioni tiroidee, alterazioni osteo-articolari, anomalie scheletriche, nevi cutanei, celiachia, anomalie renali, sordità, alterazioni cardiovascolari, malposizionamento dentario, strabismo, linfedema, pteriglio del collo, obesità, sindrome metabolica.

## DIAGNOSI PRENATALE

Le anomalie dei cromosomi sessuali, in generale, possono essere rilevate durante la gravidanza mediante prelievo di villi coriali o amniocentesi, che vengono eseguiti per età materna avanzata, marcatori sierici anomali oppure per la presenza di anomalie multiple. Indipendentemente dall'indicazione, dalla procedura del test o dal risultato specifico, una consulenza genetica da parte di un genetista dovrebbe essere effettuata prima e dopo qualsiasi procedura diagnostica prenatale.

In epoca prenatale, i possibili indicatori di una SdT sono:

- un aumento della translucenza nucale oppure la presenza di un igroma cistico all'ecografia fetale;
- la presenza di anomalie degli organi interni visibili all'ecografia fetale (malformazioni cardiache, urinarie, brachicefalia, polidramnios, oligoidramnios, ritardo crescita intrauterino, etc);
- la presenza di anomalie allo screening materno (alterazioni a carico di: alfa-fetoproteina, hCG, inibina A, estriolo).

Lo screening combinato del I trimestre durante la gravidanza può essere utilizzato per identificare una parte dei soggetti, sebbene alcuni dei casi possano non essere individuati per la presenza di una plica nucale con spessore normale. Il test prenatale non invasivo è il più recente strumento diagnostico per la diagnosi prenatale, anche se questa metodologia ha un valore predittivo positivo solo del 26% dei casi di SdT e, per questo, pertanto una conferma del cariotipo è sempre obbligatoria.

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO

Vedi SCHEDA B

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO DI CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Vedi SCHEDA B



#### 4. Criteri terapeutici

Le persone con SdT devono spesso sottoporsi ad una serie di interventi, sia medici, sia chirurgici, sia riabilitativi, legati alla loro condizione di base. Di seguito le principali problematiche e le proposte terapeutiche più comuni.

#### TERAPIE MEDICHE

##### INTRODUZIONE

Le terapie mediche e/o farmacologiche comprendono principalmente quella con GH - da effettuarsi in età evolutiva per permettere il raggiungimento di una miglior prognosi staturale oltre che per i suoi effetti metabolici - e la terapia estro-progestinica - per l'induzione puberale e/o la normalizzazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Infine, ulteriori terapie volte al trattamento di varie complicanze frequentemente o raramente riscontrabili nelle persone con SdT (ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, etc.) devono essere sempre considerate.

##### *Terapia con GH*

Indipendentemente dalla presenza o meno di una patologica secrezione di GH, le pazienti con SdT possono essere sottoposte a terapia con GH biosintetico (Determinazione n. 390/2021 modifica alla Nota AIFA 39 - Ormone della crescita (somatotropina) - di cui alla determinazione del 06 aprile 2021; GU 12 aprile 2021, n. 87).

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata a pazienti affetti da SdT:

- citogeneticamente dimostrata;
- fino al raggiungimento della statura definitiva.

Appare comunque sempre importante effettuare un inquadramento endocrinologico estensivo e, se le condizioni possono fare ipotizzare un quadro disfunzionale dell'asse GH-IGF1, esso dovrebbe essere opportunamente indagato e, qualora diagnosticato, rivalutato a fine terapia (a statura definitiva).

La terapia con GH rappresenta il fulcro delle terapie accrescitive nella SdT; tale trattamento è in grado, infatti, di aumentare la velocità di crescita (*growth velocity* o HV), permettendo alla maggior parte delle persone con SdT di raggiungere una prognosi staturale migliore, con una statura definitiva che potrebbe porsi nella parte inferiore del range genetico di riferimento.

Anche se rimane da stabilire con esattezza l'età di inizio terapia, si è concordi nel ritenere che questa vada attuata anche precocemente (4-6 anni) e preferibilmente entro i 12-13 anni, quando la bambina presenti già un'evidenza di scarsa crescita (ad esempio, HV osservata nell'arco di 6 mesi inferiore al 50° percentile in assenza di altre cause trattabili di scarsa crescita), oppure presenti già una bassa statura, oppure abbia una forte probabilità di raggiungere una bassa statura (ad esempio, genitori bassi e bassa altezza prevista per l'adulto oppure ragazza già in età puberale al momento della diagnosi di SdT).

L'inizio precoce della terapia non solo migliora la prognosi staturale, ma è particolarmente importante anche perché consentirebbe un'induzione puberale più adeguata all'età cronologica, rendendo possibile una riduzione del divario



con le coetanee. La terapia con GH andrebbe continuata fino a quando la ragazza non sia soddisfatta della sua altezza oppure fino a quando non si raggiunga un potenziale di crescita insufficiente (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 SdT, sembrano evidenziare aumenti staturali medi di circa 5-8 cm rispetto alle pazienti con SdT non trattate.

I principali 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 più lungo di trattamento prima dell'induzione della pubertà, una maggiore durata della terapia con GH ed una dose elevata.

La terapia con GH per le persone con SdT in Nord America è generalmente effettuata partendo da una dose di 0,350-0,375 mg/kg/settimana (equivalente a 0,050-0,054 mg/kg/die), in Europa da 0,30-0,40 mg/kg/settimana (0,045-0,057 mg/kg/die), somministrata in dosi suddivise in 7 giorni/settimana (Tabella 4).

Il trattamento con GH nei soggetti con SdT, valutato attraverso studi clinici a lungo termine, in generale è stato rassicurante in relazione ai principali parametri (pressione arteriosa, fattori di rischio cardiovascolari, metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, composizione corporea, mineralizzazione ossea, proporzioni corporee, etc.). Tuttavia, è importante riconoscere che tali studi clinici non sono adeguati per valutare endpoint di sicurezza e l'assenza dell'evidenza di prove contro la sicurezza non equivale all'evidenza della assenza di prove. Studi osservazionali di grandi dimensioni, con un numero di pazienti adeguato a rilevare esiti avversi rari suggeriscono che le ragazze con SdT potrebbero presentare un maggior rischio di ipertensione endocranica, una maggior tendenza allo sviluppo e/o alla progressione della scoliosi, ed una maggior tendenza allo sviluppo di una epifisiolisi della testa femorale durante il trattamento con GH rispetto ai bambini con deficit di GH idiopatico o bassa statura idiopatica. Sebbene siano stati riportati casi rari di neoplasia in persone con SdT trattate con GH, i dati dei registri osservazionali non hanno fornito prove di un aumento del rischio di neoplasia. Inoltre, appare importante effettuare un attento follow-up del metabolismo dei carboidrati in queste persone durante il trattamento con GH, anche se altri dati hanno riscontrato una ridotta adiposità addominale ed una tolleranza al glucosio significativamente migliore nelle ragazze con SdT trattate con GH.

#### *Terapia estro-progestinica*

In presenza di disgenesia gonadica (90% circa dei casi), condizione accompagnata dallo sviluppo di ipogonadismo ipergonadotropo con amenorrea primaria o secondaria, è indicato effettuare una terapia ormonale sostitutiva, che può essere iniziata con estrogeni a basso dosaggio dagli 11-12 anni di età cronologica, aumentando gradualmente la dose fino al raggiungimento della dose adulta nell'arco di 2-3 anni, mimando il più possibile la progressione puberale fisiologica (Tabelle 4 e 5). Ciò viene fatto al fine di indurre e/o mantenere le caratteristiche sessuali secondarie, raggiungere il picco di massa ossea il più soddisfacente possibile, normalizzare la crescita uterina e, allo stesso tempo, minimizzare i rischi della terapia stessa.

Inoltre le attuali linee guida raccomandano l'aggiunta di un progestinico al raggiungimento del menarca o in ogni caso dopo 2 anni di trattamento estrogenico, a causa dell'aumentato rischio di cancro endometriale associato alla prolungata assenza di contrasto agli estrogeni.



In ogni caso, il momento di inizio, la progressione nel dosaggio ed il tipo di terapia sostitutiva con estrogeni e la successiva introduzione del progesterone vanno personalizzati in relazione alla progressione della maturazione ossea e dello sviluppo puberale, monitorando lo spessore endometriale.

Il regime ottimale della terapia sostitutiva con estrogeni per indurre lo sviluppo puberale è ancora in fase di valutazione, ma i dati presenti in letteratura suggeriscono l'uso di preparati transdermici (TD) come prima scelta: l'utilizzo di una via di somministrazione sistemica risulta infatti più fisiologica in quanto permette di evitare l'effetto di primo passaggio epatico, che sarebbe responsabile dell'accumulo di estrogeni non fisiologici (osservati dopo l'utilizzo di preparati assunti per os) e si associa ad una minore tendenza pro-trombotica ed un aumentato rischio di ictus (in post-menopausa). Infine, sebbene la somministrazione per via transvaginale o parenterale imiti, così come quella TD, un rilascio sistemico fisiologico, la via transvaginale non è attualmente raccomandata per le ragazze prepuberi e la somministrazione parenterale non è preferita dalla maggior parte delle persone con SdT (vedi Tabella 4).

Come per la terapia con GH, anche per quella estro-progestinica appare essenziale misurare progressivamente l'aderenza alla terapia; riguardo quest'ultima, appare utile l'utilizzo di uno *score* basato sulle dosi mancate per mese di terapia (buona aderenza se  $\leq 2$  dosi/mese; moderata aderenza se  $\leq 4$  dosi/mese; scarsa aderenza se  $> 4$  dosi/mese).

| Tabella 4 – Principali terapie farmacologiche nelle persone con sindrome di Turner |  |   |  |
|--|--|---|--|
| Terapia  | Dosaggio da utilizzare   | Criteri per iniziare la terapia   | Criteri per terminare la terapia   |
| Ormone della crescita  | 0,30 - 0,40 mg/kg/settimana (0,045 - 0,057 mg/kg/die), preferibilmente in 7 dosi/settimana, dosaggio modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le +2 DS.  | Diagnosi di sindrome di Turner con deflessione della curva di crescita.   | Età ossea superiore o uguale a 14 anni con rallentamento della velocità di crescita al di sotto dei 2 cm/anno. |
| Estrogeni e progestinico   | E2 transdermico iniziando con E2 3-7 µg/die da incrementare fino a raggiungere la maturità uterina e proseguire con terapia ormonale sostitutiva a dosaggio da adulto. Progestinico da aggiungere alla comparsa delle mestruazioni per 14 giorni al mese. In età adulta terapia estro-progestinica sostitutiva (vedi Tabella 5). | Mancato inizio puberale dopo i 12 anni di età cronologica.  | Età della paziente intorno alla menopausa fisiologica (da decidere in base alla singola paziente).             |
| Antipertensivi   | Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale.  | Ipertensione arteriosa valutata da uno specialista.   | -  |
| Antidiabetici orali, insulina  | Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale.  | Importante resistenza insulinica con intolleranza al glucosio – diabete mellito (dopo valutazione diabetologica). | -  |
| Ansiolitici, antidepressivi  | Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale.  | Ansia e depressione valutata da uno specialista.  | -  |

In età di transizione - adulta è consigliabile continuare la terapia combinata estro-progestinica a dosaggio sostitutivo fino all'età compatibile con l'età della menopausa, cioè fino a circa 50 anni (Tabella 5). Il prolungamento di tale terapia



oltre questa età deve essere valutato su base individuale e ha lo scopo di prevenire le manifestazioni legate soprattutto alla ridotta mineralizzazione ossea (osteoporosi). È importante considerare che il dosaggio negli adulti deve essere basato sulla salute dell'utero e delle ossa, nonché sui sintomi dell'ipogonadismo.

Altri trattamenti, sia medici che farmacologici, sono da considerare sulla base di riscontro di eventuali patologie associate:

- trattamento per ridotta tolleranza glucidica o diabete (uso di ipoglicemizzanti orali e/o insulina, associati ad una dieta povera di zuccheri semplici);
- trattamento antiipertensivo, se presente ipertensione arteriosa;
- trattamento delle problematiche ansioso-depressive;
- trattamento con ormoni tiroidei, se presente ipotiroidismo;
- trattamenti dietetici (vedi successivo paragrafo);
- trattamento ortodontico, se problemi odontoiatrici;
- protesi acustiche, se deficit uditivo;
- profilassi antibiotica nelle ragazze con malformazioni cardiache.

| Preparazione                   | Dosaggio da utilizzare in pubertà | Dosaggio in età adulta |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Transdermica <sup>^</sup>      | Dose di inizio: 3 - 7 µg/die.     | 25 - 100 µg/die.       |
| Estradiolo micronizzato orale  | Dose di inizio: 0,25 mg/die       | 1 - 4 mg/die           |
| Etinil estradiolo <sup>°</sup> | 2 µg/die.                         | 10 - 20 µg/die.        |
| Depot E2 <sup>*</sup>          | 0,2 mg/mese                       | 2 mg/mese              |

<sup>^</sup>Vedi applicazione corretta; <sup>°</sup>Non disponibile negli USA come ionoterapia; <sup>\*</sup> non disponibile in Europa. E2 = 17 beta estradiolo.  
Modificata da Gravholt *et al.*, 2007;

#### *Terapia antiipertensiva*

Anche se per le pazienti con SdT vengono utilizzati gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale, vi sono alcuni aspetti peculiari da tenere in considerazione.

La patologia aortica, compresa la dilatazione aneurismatica, incrementa i rischi in gravidanza. Inoltre, altre anomalie cardiovascolari congenite (come la coartazione aortica) e ipertensione arteriosa determinano un aumentato rischio di pre-eclampsia.

Il trattamento medico in gravidanza dovrebbe comprendere, quindi, una terapia antiipertensiva in grado di prevenire una progressione della dilatazione aortica. Le raccomandazioni sul trattamento antiipertensivo non differiscono, come detto, da quelle per le donne in gravidanza che non hanno SdT. Non ci sono indicazioni specifiche riguardo alla terapia profilattica, anche se nelle donne con patologia aortica e sindromi genetiche (come la sindrome di Marfan) è stata



considerata una terapia con beta-bloccanti (sotto stretto monitoraggio medico), ponendo attenzione alle eventuali avvertenze, cautele o controindicazioni.

### *Terapia Dietetica*

Le Linee Guida Europee suggeriscono l'intervento del dietista/nutrizionista come componente fondamentale del percorso di cura già a partire dall'infanzia, con l'obiettivo di aiutare la famiglia nel caso di difficoltà di alimentazione riscontrate al momento dello svezzamento, educare la persona con SdT e la sua famiglia alle problematiche potenzialmente presenti nella sindrome, prevenire e/o trattare l'eccesso ponderale e le conseguenti problematiche mediche, fornire consigli per una alimentazione mirata e corretta in caso di celiachia, dislipidemia, ipertensione, resistenza insulinica e/o diabete, ridotta massa ossea, etc. Tale intervento deve essere dapprima indirizzato all'intero nucleo familiare, quindi direttamente anche alla persona con SdT:

- terapia dietetica ipocalorica/a basso indice glicemico se presente eccesso ponderale;
- terapia dietetica della ridotta tolleranza glucidica o del diabete (dieta povera di zuccheri associata al trattamento farmacologico);
- dieta priva di glutine, se presente celiachia;
- dieta povera di lipidi, se presente dislipidemia;
- dieta povera di sale, se presente ipertensione;
- trattamento/prevenzione della osteopenia/osteoporosi.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR  
Vedi SCHEDA B

### INTERVENTI CHIRURGICI

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

Bambine, adolescenti e donne adulte con SdT, oltre a terapie mediche, possono aver necessità di sottoporsi a terapie chirurgiche o procedure interventistiche, per esempio per problematiche cardiovascolari (come la coartazione aortica) oppure gonadiche (gonadectomia in presenza di degenerazione tumorale per lo sviluppo di un gonadoblastoma: vedi paragrafo 5) (Tabella 6).

| Tabella 6 – Principali tipi di intervento chirurgico e procedure interventistiche in persone con sindrome di Turner |  |
|---|--|
| Tipo intervento   | Indicazioni  |
| Chirurgia cardiaca e vascolare  | Coartazione aortica, dilatazione aortica a rischio                                 |
| Chirurgia ORL e stomatologica   | Adenoidectomia, tonsillectomia, asportazione colesteatoma; malposizioni dentarie   |
| Chirurgia oftalmologica   | Strabismo  |
| Chirurgia urologica   | Reflusso vescico-ureterale   |
| Gastroenterologia   | Biopsia intestinale  |
| Chirurgia ginecologica  | Gonadectomia in caso di soggetti con la presenza di sequenze geniche derivanti dal |



|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | cromosoma Y  |
| Chirurgia plastica                | Pterigio del collo, ipoplasia mammaria, cheloidi   |
| Chirurgia o apparecchi ortopedici | Scoliosi, cifosi, eventuale dislocazione dell'anca |

Per esempio, sono frequenti i problemi muscolo-scheletrici che possono richiedere un intervento chirurgico come l'epifisiolisi della testa del femore, la scoliosi e la cifosi. Le pazienti con SdT che ricevono l'ormone della crescita hanno più probabilità di avere una epifisiolisi della testa del femore rispetto ai soggetti in terapia per deficit idiopatico di GH ed essa rappresenta una emergenza ortopedica. Le giovani donne con scoliosi che ricevono l'ormone della crescita hanno maggiori probabilità di avere una scoliosi progressiva. Nella donna adulta, l'osteoporosi si associa a cifosi (40-75%) e scoliosi (10-60%) e tali anomalie possono essere progressive e richiedere un intervento chirurgico. Alcune pazienti con grave cubito valgo possono necessitare anch'esse di un intervento chirurgico.

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO CHIRURGICO

| AZIENDA   | PRESIDIO  |
|---|---|
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC OTORINOLARINGOIATRIA  |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOSA ODONTOSTOMATOLOGIA SPECIALE  |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC OFTALMOLOGIA PEDIATRICA   |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA PEDIATRICA  |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE  |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC UROLOGIA PEDIATRICA   |
| AOU MEYER IRCCS                                 | SOC CHIRURGIA PEDIATRICA  |
| AOU PISA  | SOD CHIRURGIA PEDIATRICA E DELL'ADOLESCENZA                                       |
| AOU PISA  | UO ODONTOSTOMATOLOGIA E CHIRURGIA DEL CAVO ORALE                                  |
| AOU PISA  | UO OSTETRICIA E GINECOLOGIA 1   |
| FTGM - OSPEDALE DEL CUORE G. PASQUINUCCI, MASSA | UOC CARDIOCHIRURGIA PEDIATRICA E DEL CONGENITO ADULTO                             |
| FTGM - OSPEDALE DEL CUORE G. PASQUINUCCI, MASSA | UOSVD PATOLOGIE CARDIACHE MEDICO CHIRURGICHE DELL'INFANZIA E DEL CONGENITO ADULTO |

#### PIANO RIABILITATIVO

##### PREMESSA/INTRODUZIONE

Sebbene le Linee guida di Gravholt et al. (2017) forniscano un ampio elenco di anomalie muscolo-scheletriche, per la maggior parte si tratta di problematiche di lieve entità e che non necessitano di particolari percorsi riabilitativi. Le bambine, adolescenti e donne con SdT possono beneficiare, comunque, di vari trattamenti riabilitativi, volti a migliorare le problematiche e le complicanze legate a questa sindrome (Tabella 7). Per esempio, molte persone con



SdT presentano un'ampia varietà di anomalie scheletriche, come quelle presenti nelle diverse forme di displasia scheletrica, a cui si associano problematiche posturali correlate alla presenza di ipermobilità/lassità articolare ed al più frequente sviluppo di ridotta massa ossea e/o osteoporosi. In questi casi, un *counselling* e successivo *follow-up* fisioterapico dovrebbe essere sempre preso in considerazione.

Tra le alterazioni più importanti devono essere considerate il torace a scudo, il *pectus excavatum*, il *cubitus valgus*, il collo corto, la deformità di Madelung ed i piedi larghi e corti. La frequente lassità articolare può portare a scoliosi posturale lieve-moderata e deformità del piede con iperestensione dell'alluce. Tra le anomalie scheletriche craniofacciali sono possibili la retrognazia, il palato stretto e la base cranica posteriore corta, che possono essere causa di malocclusione e ridotta apertura della bocca. C'è comunque da considerare che il fenotipo scheletrico varia notevolmente tra i pazienti e non è correlato al cariotipo.

Soprattutto nelle donne più anziane, l'alluce valgo ed il *pes planus* possono causare dolore e devono essere gestiti attraverso l'uso di calzature adeguate; nel caso dell'alluce valgo, se persiste un forte dolore, può essere utile valutare l'opzione chirurgica.

| Tipo intervento                  | Indicazioni   |
|----------------------------------|---|
| Fisioterapico                    | Ipermobilità articolare e problematiche ortopediche   |
| Riabilitativo neuro-psicomotorio | Ipermobilità articolare, disturbi della motricità fine, deficit visuo-spaziali  |
| Logopedico                       | Ritardo/Disturbi del linguaggio   |
| Neuropsicologico                 | Alterazioni dello sviluppo cognitivo, dell'apprendimento, difficoltà relazionali e di integrazione sociale durante l'infanzia e l'adolescenza |

Le unghie possono essere distrofiche, fragili e strapparsi facilmente, oppure essere iperconvesse e ispessite. Inoltre, sebbene un quarto metacarpo breve (25-40%) sia di solito un'anomalia minore, la brachimetatarsia può causare disagio con le scarpe; per quanto detto un *counselling* ed un *follow-up* podologico appare importante e necessario. Infine, se presente linfedema o pterigio del collo, possono essere indicati trattamenti linfatici drenanti, massaggi, fisioterapia ed esercizi muscolari mirati; non sono indicati in epoca prepubere interventi chirurgici correttivi.

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PIANO RIABILITATIVO

| AZIENDA            | PRESIDIO   |
|--------------------|--|
| AOU MEYER IRCCS    | SOS ASSISTENZA TECNICO SANITARIA - UP RIABILITAZIONE |
| IRCCS STELLA MARIS | UO COMPLESSA - NEUROLOGIA DELLO SVILUPPO             |



## 5. Aspetti assistenziali

### Certificazione di malattia rara

In relazione alle forme di tutela previste per i pazienti affetti da una malattia rara (allegato 1 al DM N° 279/2001 e s.m.i.), ed in particolare in riferimento alla SdT, vi è il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti della specifica malattia rara. Tale diritto viene garantito attraverso il rilascio della Certificazione di Malattia Rara.

### Invalidità civile ed handicap

Per la SdT si devono considerare le normative che regolano l'invalidità civile (si vedano Legge 30 marzo 1971, n. 118 e Legge 5 febbraio 1992, n. 104). C'è da tenere in considerazione che, dato che i soggetti con SdT possono presentare manifestazioni cliniche molto differenti, non è possibile dare un'indicazione univoca. Per questo, la normativa andrà applicata in relazione alle manifestazioni cliniche del singolo soggetto.

### Assistenza infermieristica

Le persone con una malattia rara, oltre ai loro familiari, affrontano in genere un percorso complesso che richiede una presa in carico globale, coinvolgendo gruppi multidisciplinari che lavorino in modo integrato ed organizzato. Tale assistenza, per essere appropriata, richiede una molteplicità di competenze, interventi e prestazioni erogate in setting assistenziali differenti. In questi contesti di cura, il contributo dell'infermiere si esprime in tutte le fasi ed è parimenti importante (vedi algoritmo del percorso clinico-assistenziale del paziente con sindrome di Turner). Appare perciò fondamentale da un lato aumentare, tra il personale sanitario, la consapevolezza dell'esistenza e la conoscenza sulla sindrome di Turner, sulle sue necessità assistenziali, oltre ad incrementare la conoscenza degli strumenti per seguire al meglio queste pazienti (rete dei centri specialistici, linee guida, associazioni), favorendo l'acquisizione di competenze specifiche in modo da migliorare in maniera significativa il percorso assistenziale globale della paziente.

### Fertilità

Nelle pazienti affette da SdT è raccomandato un *counselling* dedicato presso i centri di preservazione della fertilità. In particolare, le pazienti con funzione ovarica conservata devono essere informate sulla progressiva riduzione delle probabilità di concepimento spontaneo e sulla possibilità di preservare la fertilità tramite la crioconservazione degli ovociti dopo stimolazione ovarica, sin dalla maggiore età, proprio per riflettere ed eventualmente adoperarsi per seguire tali percorsi. Durante tale consulenza, qualora la paziente presentasse già un quadro di insufficienza ovarica, andrà tranquillizzata per il fatto che sarà possibile ottenere una gravidanza attraverso le tecniche di Procreazione Assistita Eterologa. Le pazienti devono essere inoltre informate sull'aumento del rischio cardiovascolare durante la gravidanza.

In caso venga posta diagnosi di mosaicismo in fase postpuberale precoce ed i parametri ormonali mostrino un innalzamento progressivo dei valori di FSH (>10-13 mIU/ml nell'arco di 6 mesi), riduzione dell'AMH e del numero di follicoli antrali, può essere proposta la preservazione dei gameti femminili mediante stimolazione gonadotropinica e



vitrificazione degli ovociti maturi. Ovviamente andrà fatto un accurato *counselling* relativo al rischio di utilizzo futuro di gameti e proposte eventuali indagini quali il Test Genetico Preimpianto (PGT).

#### Difficoltà neuro-cognitive e psicosociali

La maggior parte delle persone con SdT ha un'intelligenza nella norma, ma circa il 10% presenta un ritardo di sviluppo neuro-cognitivo. In circa il 70% dei casi si riscontrano difficoltà neuro-cognitive specifiche (calcolo, risoluzione di problemi matematici, orientamento visuo-spaziale, attenzione, motricità fine). Talvolta si rileva un profilo di tipo iperattivo con deficit dell'attenzione.

Durante l'adolescenza sono frequenti i comportamenti di isolamento, ansia e un certo grado di immaturità. Una bassa stima di sé può essere osservata in alcune pazienti che hanno un maggior rischio di ansietà, depressione, difficoltà nelle relazioni interpersonali, in particolari affettive. L'infertilità e alcune complicazioni (ORL o cardiache) possono compromettere la qualità di vita di queste pazienti. Per tali motivazioni è utile un sostegno psicologico. In caso di importanti difficoltà neuro-cognitive è indicato un percorso terapeutico assistenziale specialistico.

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

| AZIENDA         | PRESIDIO   |
|-----------------|--|
| AOU MEYER IRCCS | SOC DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA  |
| AOU MEYER IRCCS | CARDIOLOGIA PEDIATRICA E DELLA TRANSIZIONE   |
| AOU MEYER IRCCS | PSICHIATRIA DELL'INFANZIA E ADOLESCENZA E NEURORIABILITAZIONE                                      |
| AOU MEYER IRCCS | DERMATOLOGIA   |
| AOU MEYER IRCCS | SOSA SERVIZIO PSICOLOGIA OSPEDALIERA PEDIATRICA  |
| AOU MEYER IRCCS | SOS ASSISTENZA TECNICO SANITARIA - UP DIETETICA  |
| AOU PISANA      | UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA   |
| AOU PISANA      | UO OSTETRICIA E GINECOLOGIA 1  |
| AOU PISANA      | UO ODONTOSTOMATOLOGIA E CHIRURGIA DEL CAVO ORALE   |
| AOU PISANA      | SERVIZIO DIETETICO   |
| AOU SENESE      | PEDIATRIA  |
| AOU CAREGGI     | PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA  |
| AOU CAREGGI     | SODc ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE E INCONGRUENZA DI GENERE – Servizio per le Malattie Rare |



## 6. Controlli/monitoraggio

Le bambine, adolescenti, giovani adulte e adulte con SdT possono presentare numerose complicanze mediche per le quali è importante prevedere uno stretto monitoraggio clinico.

Tali attività di monitoraggio presentano natura tipicamente multiprofessionale e multidisciplinare ed estrema complessità di gestione con inevitabile coinvolgimento di figure collocate nei molteplici contesti di vita del paziente e della sua famiglia (ad es., la scuola, il contesto sociale, le attività sanitarie). Si rende pertanto necessaria una stretta integrazione degli interventi tra i presidi afferenti al Registro Toscano Malattie rare e le strutture territoriali presso le quali le pazienti vengono prese in carico durante l'intero ciclo di vita. Tali strutture territoriali coinvolgeranno in età evolutiva in prima battuta le SOC di Pediatria e le UFSMIA dei territori di riferimento, e sin da subito ma anche in età successive le altre strutture afferenti ai Dipartimenti Materno Infantile, di Salute Mentale, di Medicina Fisica e Riabilitazione, di Assistenza Infermieristica, delle Professioni Tecniche Sanitarie, dei Servizi Sociali, etc. Il coinvolgimento di un così ampio numero di figure tra l'altro eterogenee sul piano professionale rende pertanto necessaria sin dalle prime fasi di presa in carico clinica e psicosociale, quindi a ridosso della iniziale fase diagnostica, una strettissima collaborazione ed un efficiente livello di comunicazione tra i diversi Centri al fine di concordare le strategie e le modalità attuative dei piani di intervento e trattamento. Tale collaborazione tra Centri è strategica e necessaria al fine di effettuare interventi terapeutici e riabilitativi che siano condivisi sul piano clinico dai diversi attori del progetto di trattamento e che siano sostenibili sul piano delle risorse in modo da garantire stabilità di alleanza terapeutica con le famiglie per l'intero ciclo di vita, ed evitare la dispersione verso il privato o verso interventi posti su aspettative scientificamente non valide.

### Follow-up in età evolutiva

Il *follow-up* delle bambine ed adolescenti con SdT è molto complesso, deve seguire un determinato percorso e prefiggersi obiettivi specifici, che cambiano in relazione alla fase evolutiva (per esempio a seconda della fase prepuberale o puberale) e alla presenza di comorbidità associate.

Durante la fase prepuberale è fondamentale un attento *follow-up* auxologico (lunghezza e, dai 2 anni, altezza, peso, BMI, proporzioni corporee), da effettuarsi ogni 4 mesi nei primi 2 anni (quando la diagnosi è nota dalla nascita, per esempio, oppure è effettuata precocemente), e quindi ogni 6 mesi, fino al raggiungimento della statura finale. Ciò è importante sia prima la terapia con GH, sia durante e comprende, oltre alla visita, l'esecuzione di esami periodici, ogni 6-12 mesi e a seconda dell'età e del tipo di esame (Tabella 8): emocromo, funzionalità epatica, renale, funzionalità tiroidea (TSH, fT<sub>4</sub>), glicemia; durante la terapia con GH appare utile il dosaggio anche della Hb glicata e della IGF-I (ogni 6 mesi) e, nel caso di una glicemia e/o emoglobina glicata elevata, vista la predisposizione a sviluppare alterazioni del metabolismo glico-insulinemico, sarà utile approfondire con l'esecuzione di una curva da carico di glucosio (OGTT). In queste pazienti fondamentale anche una valutazione periodica (ogni 12 mesi) del metabolismo lipidico e lo *screening* della malattia celiaca, mediante il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (dai 2 anni di età, periodicamente). Dal punto di vista auxologico, secondo indicazione clinica, appare importante la valutazione periodica della maturazione ossea mediante l'esecuzione di una radiografia di mano e polso sinistro (fino alla saldatura delle cartilagini di accrescimento).

Poiché oltre l'85% delle persone con SdT presenterà una amenorrea primaria o secondaria, di frequente riscontro è



l'utilizzo di una terapia estro-progestinica, da cominciare in presenza di segni di ipogonadismo ipergonadotropo ad una età confacente alle coetanee. In queste pazienti appare importante effettuare uno *screening* trombofilico prima dell'inizio della terapia estro-progestinica.

**Tabella 8 - Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico**

| 1. Esame/procedura  | Indicazioni |
|---|-------------|
| <p><b>Counselling di genetica clinica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</b></p> <p>- alla diagnosi e poi ove necessario (da effettuare di nuovo in età adulta)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• valutazione genetica medica complessiva, <i>counselling</i> genetico per la famiglia, <i>counselling</i> genetico per l'individuo con SdT, <i>counselling</i> dedicato alla fertilità, <i>counselling</i> nel caso di programmazione di una gravidanza ed alla diagnosi prenatale della stessa.</li></ul>  |             |
| <p><b>Visita pediatrica completa ed auxoendocrinologica (età evolutiva ed età di transizione)</b></p> <p>- ogni volta (in genere ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di vita)</p> <p>- ogni 6 mesi successivamente (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del follow-up necessario)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• valutazione complessiva dello stato di salute* e coordinamento del percorso multidisciplinare (secondo il PDTA);</li><li>• valutazione della evoluzione delle tappe dello sviluppo neuromotorio;</li><li>• valutazione della crescita su curve di crescita specifiche ad ogni visita in età evolutiva;</li><li>• valutazione dello sviluppo puberale e della sua progressione;</li><li>• diagnosi della auxopatia, trattamento con GH e suo <i>follow-up</i>;</li><li>• diagnosi dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (ipogonadismo ipergonadotropo), inquadramento, trattamento estro-progestinico e <i>follow-up</i>;</li><li>• diagnosi, eventuale trattamento e <i>follow-up</i> delle tireopatie;</li><li>• diagnosi ed eventuale trattamento delle patologie autoimmuni e loro <i>follow-up</i>;</li><li>• prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, della dislipidemia, delle alterazioni del metabolismo glucidico e della eventuale sindrome metabolica e loro <i>follow-up</i>;</li><li>• diagnosi, <i>follow-up</i> ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche;</li><li>• rilevazione periodica della pressione arteriosa.</li></ul> |             |
| <p><b>Visita endocrinologica e Ginecologica (età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</b></p> <p>- ogni 6-12 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• trattamento estro-progestinico e suo <i>follow-up</i>;</li></ul>  |             |



- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* delle tireopatie;
- diagnosi ed eventuale trattamento delle patologie autoimmuni e loro *follow-up*;
- prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, della dislipidemia, delle alterazioni del metabolismo glucidico e della eventuale sindrome metabolica e loro *follow-up*;
- diagnosi, *follow-up* ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche;
- *counselling* dedicato alla fertilità, *counselling* nel caso di programmazione di una gravidanza e *follow-up*.

#### **Valutazione cardiologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi, successivamente periodicamente (a giudizio dello specialista a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)

- diagnosi e *follow-up* delle cardiopatie congenite; diagnosi e *follow-up* delle complicanze;
- diagnosi e *follow-up* delle cardiopatie acquisite;
- valutazione pre-gravidanza;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* della ipertensione arteriosa.

#### **Valutazione oculistica° ed oftalmologica^ (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi (od oltre i 2 anni di età) ed ogni 3 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario) °

- alla diagnosi e poi ove necessario^

- diagnosi e *follow-up* dei problemi di refrazione;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* degli strabismi.

#### **Valutazione odontoiatrica° ed ortodontica^ (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi (o dopo i 2 anni di età) e poi periodicamente sulla base delle necessità sia della famiglia che del soggetto relative al percorso (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)°

- alla diagnosi e dopo i 6 anni di età (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)^

- igiene dentale (prevenzione, diagnosi, trattamento e *follow-up* delle problematiche odontoiatriche);
- diagnosi, trattamento e *follow-up* delle mal occlusioni.

#### **Valutazione audiometrica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- ogni 5 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate, del *follow-up* necessario)

- diagnosi, trattamento e *follow-up* delle ipoacusie.

#### **Valutazione psicologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**



- alla diagnosi e poi periodicamente (sulla base delle necessità e delle problematiche rilevate)

- *counselling* multidisciplinare alla famiglia alla diagnosi e durante le tappe del *follow-up*;
- *counselling* durante la diagnosi di complicanze o problematiche nuove, nuovi trattamenti, etc;
- *counselling* “preparatorio” al trattamento estro-progestinico per l’induzione della pubertà e suo *follow-up*;
- *counselling* psicologico alla famiglia (su richiesta),
- *counselling* psicologico all’individuo con SdT (su richiesta);
- *counselling* dedicato alla fertilità;
- *counselling* nel caso di programmazione di una gravidanza ed alla diagnosi prenatale della stessa.

#### **Valutazione nutrizionale (età evolutiva ed età di transizione - per l’età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi ed ogni 1-2 anni (o diversamente sulla base delle necessità e delle problematiche rilevate)

- *counselling* nutrizionale educazionale sul ruolo della alimentazione della paziente con SdT;
- *counselling* alimentare nella gestione della paziente celiaca con SdT;
- *counselling* alimentare nella prevenzione e *follow-up* dell’eccesso ponderale;
- *counselling* nutrizionale/alimentare nella gestione della paziente con disregolazione del metabolismo glicolico-insulinemico;
- *counselling* nutrizionale/alimentare sull’alimentazione nella paziente con SdT ed osteopenia/osteoporosi.

#### **Valutazione neuropsichiatrica (età evolutiva° ed età di transizione - per l’età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi, ad 1 anno di vita ed ogni 3 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario) °

- a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario

- valutazione dello sviluppo neuromotorio e della acquisizione delle tappe dello stesso;
- valutazione, diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* di disturbi come ADHD, disturbi d’ansia, depressione.

#### **Valutazione fisioterapica, logopedica e di psicomotricità° (età evolutiva ed età di transizione - per l’età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- alla diagnosi e quindi periodicamente (sulla base dei Piani Educativi Individualizzati, delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario), con particolare riferimento ai primi 3 anni di vita

- valutazione e definizione delle eventuali problematiche psicomotorie del soggetto con SdT
- strutturazione di Piani specifici per la rieducazione delle problematiche.

#### **Valutazione gastroenterologica (età evolutiva ed età di transizione - per l’età adulta si rimanda al PDTA specifico)**



- ove necessario

- diagnosi, trattamento ed eventuale *follow-up* di pazienti con storia di reflusso gastro-esofageo, gastrite, costipazione, diarrea ed altri sintomi e segni di pertinenza gastroenterologica;
- *counselling* relativamente alla diagnosi e *follow-up* della malattia celiaca, della gastrite autoimmune o delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

**Valutazione nefrologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- eventualmente alla diagnosi e poi periodica (sulla base delle problematiche diagnosticate)

- valutazione e *follow-up* in caso di malformazioni renali (agenesia, ipoplasia, rene "a ferro di cavallo") o problematiche funzionali renali.

**Valutazione dermatologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- sulla base delle problematiche diagnosticate

- valutazione e *follow-up* dei nevi, delle eventuali malformazioni.

**Valutazione di chirurgia plastica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- sulla base delle problematiche diagnosticate

- *counselling*, *follow-up* e trattamento relativamente ai quadri malformativi associati (per esempio lo *pterygium colli*, linfedema, etc).

**Valutazione ortopedica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)**

- sulla base delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario

- valutazione, diagnosi, *follow-up* ed eventuale trattamento delle problematiche e/o malformazioni di pertinenza ortopedica (cifosi, lordosi, scoliosi, etc).

\*la visita generale dovrebbe vertere sempre anche su una valutazione neurologica generale e sullo screening della presenza di problematiche a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, sulla presenza di disturbi del sonno, difficoltà nutrizionali e relazionali.

| 2. Indagini di laboratorio/strumentali    | Indicazioni  |
|---|--|
| FT4 e TSH                                 | Alla diagnosi, ogni 6 mesi in età evolutiva (durante la terapia con GH); ogni 6-12 in età adulta (diversamente ove necessario)                       |
| IGF-I                                     | Pre-terapia ed ogni 6 mesi durante la terapia con GH   |
| Glicemia a digiuno                        | Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva (in particolare pre- e durante la terapia con GH); ogni 6-12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario) |
| Funzione renale (azotemia, creatininemia) | Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva; ogni 12 mesi in età adulta   |



|   |  |
|---|--|
|   | (diversamente ove necessario)  |
| <b>Funzione epatica (ALT; AST, Gamma-GT)</b>  | Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva; ogni 12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario)   |
| <b>Screening trombofilico</b>   | Prima dell'inizio della terapia estro-progestinica   |
| <b>Metabolismo lipidico</b>   | Ogni 12 mesi durante l'età evolutiva e l'età adulta  |
| <b>Esame urine</b>  | Ogni 6 mesi durante l'età evolutiva, ogni 12 mesi durante l'età adulta   |
| <b>Hb glicata</b>   | Ogni 6 mesi durante l'età evolutiva (pre-terapia e durante la terapia con GH); ogni 12 mesi in età adulta  |
| <b>Calcemia e profilo metabolismo calcio/fosforo</b>                                      | Ogni 2 anni (a partire dai 6 anni di vita) in età evolutiva, prima della terapia estro-progestinica, quindi ogni 2 anni fino al picco di massa ossea |
| <b>OGTT</b>   | Nel caso di un valore di glicata elevato oppure secondo indicazione clinica in presenza di fattori di rischio metabolico                             |
| <b>Screening della malattia celiaca (IgA alla prima determinazione)</b>                   | In assenza di sintomi dopo i 2 anni di vita e quindi ogni anno in età evolutiva ed ogni 2-5 anni in età adulta)                                      |
| <b>Anticorpi anti-tiroide</b>   | Nel caso di una alterazione persistente della funzionalità tiroidea  |
| <b>Screening delle malattie autoimmuni (non comprensivo degli anticorpi anti-tiroide)</b> | Ogni 24-36 mesi in età evolutiva, ogni 3-5 anni in età adulta (secondo indicazione clinica)  |
| <b>LH, FSH, 17 beta estradiolo</b>  | Pre-terapia estro-progestinica sostitutiva ed ogni 6-12 mesi (anche se la pubertà è spontanea)   |
| <b>Inibina B, ormone antimulleriano</b>   | Per valutare la fertilità nei mosaicismi<br>A partire dai 6 mesi di vita periodicamente (ogni 12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico)   |
| <b>Ecografia addominale</b>   | Alla diagnosi, quindi in caso di alterazione degli indici di funzionalità epatica o renale; nel caso di obesità, sindrome metabolica, dislipidemia   |
| <b>Ecografia pelvica</b>  | Pre-terapia estro-progestinica sostitutiva; ogni 12 mesi se la pubertà è spontanea, altrimenti ogni 6-12 mesi fino alla comparsa del menarca         |
| <b>Ecodoppler dei vasi addominali</b>   | A partire dai 6 anni di vita periodicamente (ogni 3-5 anni o diversamente a seconda del quadro clinico)  |



|  |   |
|--|---|
| <b>Ecografia tiroidea</b>  | Nel caso di una alterazione persistente della funzione tiroidea o positività degli anticorpi-antitiroide  |
| <b>Elettrocardiogramma - ecocardiogramma - RMN cardiaca o della aorta</b>  | Alla diagnosi e quindi periodicamente (ogni 3-5 anni in assenza di patologia cardiovascolare o diversamente a seconda del quadro clinico); in ogni caso prima di programmare una gravidanza |
| <b>Holter pressorio</b>  | Se la PA è persistentemente elevata sia in età evolutiva che adulta   |
| <b>DXA (lombare e femorale)</b>  | Pre-terapia estro-progestinica sostitutiva, quindi ogni 2 anni nella fase puberale; ogni 4-5 anni (oppure a cadenza biennale se il T score è $\leq 2.0$ SDS) nell'età adulta                |
| <b>Bioimpedenziometria</b>   | In presenza di obesità e segni di malattia metabolica (secondo indicazione clinica)   |
| <b>Rx età ossea</b>  | Secondo indicazione clinica (in genere dai 2 anni di vita ogni 12 mesi fino alla saldatura delle cartilagini di crescita)   |
| <b>Pap test, visita senologica, mammografia</b>  | Come la popolazione generale  |
| * in questa lista non sono inseriti altri esami di screening periodico come emocromo, etc. Per i dettagli sugli approfondimenti in età adulta si rimanda a PDTA specifico. |   |

La pubertà rappresenta un momento molto importante per le persone con SdT e deve essere attentamente seguita, attraverso una periodica valutazione della funzione gonadica (LH, FSH, estrogeni) sia prima della eventuale terapia estro-progestinica, sia ogni 6 mesi (anche se la pubertà fosse iniziata spontaneamente si devono effettuare esami specifici ogni 6-12 mesi); essenziale ausilio è rappresentato dall'ecografia pelvica, che dovrebbe monitorare sia l'evoluzione dello sviluppo puberale spontaneo, sia la risposta alla terapia estro-progestinica. In tale ottica, è importante la valutazione dei segni prognostici di fertilità (per esempio nei mosaicismi con dosaggio periodico di FSH ed AMH).

Oltre allo sviluppo di malattia celiaca, le pazienti con SdT possono sviluppare più frequentemente, rispetto alla popolazione generale, altre patologie autoimmuni, in particolare malattie tiroidee, diabete mellito tipo 1, malattie infiammatorie croniche intestinali. Appare quindi importante eseguire periodicamente uno screening per l'autoimmunità organo- e non organo-specifica. Nel caso di una alterata funzione tiroidea, sarà utile eseguire il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide ed una ecografia tiroidea per l'eventuale diagnosi di tiroidite autoimmune (di Hashimoto); utile, d'altra parte, il dosaggio della glicemia e della Hb glicata nello *screening* del diabete tipo I e II.

Le persone con SdT tendono a sviluppare nel tempo un aumento del BMI con un'alterata composizione corporea con un aumentato rapporto tra vita e fianchi ed un incremento della massa grassa totale e del grasso viscerale. Il trattamento con GH sembra avere un effetto positivo sulla loro composizione corporea e sul profilo lipidico, appare quindi utile lo screening della sindrome metabolica con una attenta valutazione auxologica, un *follow-up* nutrizionale



da parte di una dietista, accompagnata eventualmente da un supporto da parte di uno psicologo e l'esecuzione periodica di esami ematici mirati, oltre che di una bioimpedenziometria.

Infine, vista la frequente associazione con una alterata massa e qualità ossea, le persone con SdT dovranno effettuare una valutazione del metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, vitamina D idrossilata) ogni 2 anni, a partire dal periodo puberale ed associando questi esami con l'esecuzione di una densitometria ossea (DXA a livello lombare).

Il 25-30% delle persone con SdT presentano difetti cardiaci congeniti, in particolare aorta bicuspidale, coartazione dell'aorta e valvulopatia aortica; inoltre, alcune di esse tendono a sviluppare aneurismi dell'aorta nell'età adulta: in queste pazienti si dovrà effettuare uno stretto monitoraggio specialistico (Tabella 8). In assenza di patologia cardiovascolare sarà comunque utile eseguire una valutazione cardiologica, ECG ed ecocardiogramma ogni 3-5 anni.

Visto il frequente sviluppo di ipertensione, appare importante effettuare la determinazione della pressione arteriosa (PA) ogni 6 mesi e, nel caso di una sua (confermata) alterazione, può essere utile effettuare un monitoraggio della PA delle 24 ore.

Per la presenza di problematiche a carico dell'apparato urinario (malformazioni dell'apparato urinario sono presenti nel 30% dei casi) ed epatologiche (steatosi epatica ed epatite colestatica), è importante uno screening periodico della funzione renale ed epatica e l'esecuzione di ecografie addominali nel tempo (Tabella 8); nel caso di un'alterazione degli indici di funzionalità epatica persistente, è importante effettuare una valutazione epatologica ed eventuale biopsia epatica.

Le pazienti SdT presentano un'alta prevalenza di alterazioni dell'orecchio come ipoacusie di trasmissione ed otiti medie acute ricorrenti; per questo dovrebbero effettuare un controllo ORL con valutazione audiometrica ogni anno in presenza di problematiche, oppure ogni 2-3 anni.

La presenza di problematiche ortopediche rende necessario anche un *follow-up* ortopedico periodico a partire dalla nascita (valutazione di una eventuale dislocazione dell'anca) e successivamente nell'età evolutiva (scoliosi, epifisiolisi, etc).

Importanti anche controlli periodici oculistici, ortottici, odontoiatrici ed ortodontici (Tabella 8). Una particolare attenzione deve essere portata al *follow-up* psicologico, neuropsicologico e neuropsichiatrico infantile (valutazione dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, valutazione della sintomatologia ansiosa e depressiva, del livello di autostima, oltre a colloqui con i genitori e la paziente) che deve essere effettuato puntualmente e periodicamente. In particolare, lo psicologo del *team* che si occupa della *care* della persona con SdT e della sua famiglia dovrà essere presente nel *follow-up* ed in tutte le tappe importanti dello stesso: alla diagnosi della sindrome, alla diagnosi di complicanze o problematiche nuove, nuovi trattamenti (inizio della terapia con GH, inizio della terapia estrogenica con comunicazione della diagnosi di ipogonadismo, etc), ai *counselling* dedicati (fertilità, programmazione di una gravidanza, diagnosi prenatale della stessa).

#### Transizione dalla *care* pediatrica a quella dell'adulto

Una transizione efficace comprende un passaggio di competenze e responsabilità dal gruppo di cure pediatriche al gruppo di cure per l'adulto. Tale passaggio può avere un notevole impatto sia sul paziente, sia sulla famiglia, viste le differenze tra la gestione pediatrica e quella dell'adulto. La transizione si configura quindi come un percorso delicato, una sorta di adozione graduale, che deve avvenire in modo progressivo, condiviso sia con il paziente che con la sua famiglia e, soprattutto, programmato, preparato per tempo, codificato, guidato e coordinato. Occorre costruire



percorsi di transizione efficienti e praticabili per ciascuna malattia e quindi anche per la SdT, tenendo conto anche delle esigenze particolari espresse dagli adolescenti.

Avere a che fare con adolescenti affetti da malattie rare comporta il dover tenere conto di diversi elementi: la complessa natura dell'adolescenza e la dimensione soggettiva dei cambiamenti adolescenziali, l'opportunità di dotarsi di un sistema di protezione assistenziale in grado di prevedere l'integrazione di aspetti medici e psico-educativi. Molti di questi pazienti ricevono una diagnosi in epoca neonatale o nell'infanzia e, una volta iniziato il trattamento, ottengono un miglioramento che nella maggior parte dei casi permette di condurre un'esistenza normale. Arrivati all'adolescenza è possibile una sottovalutazione del problema, talora con una *compliance* terapeutica non adeguata e i relativi rischi connessi. Posto quindi che gli adolescenti presentano esigenze specifiche anche per ciò che attiene l'accesso e la fruizione dei servizi sanitari, esigenze che differiscono sia da quelle dei bambini sia da quelle degli adulti, occorre tenerne adeguato conto, anche al fine di evitare che si sviluppino modelli di comportamento distorti sia negli stili di vita, sia nelle modalità di accesso ai servizi. Risulta evidente l'importanza della progettazione dei percorsi di transizione per il passaggio del paziente adolescente dalla pediatria alla medicina dell'adulto, con il conseguente passaggio di presa in carico dal team di cure pediatriche al team di cure per l'adulto. Le finalità sono quelle di assicurare un modello di *transitional care* per adolescenti e giovani adulte con SdT in grado di facilitare la continuità di cura riconciliando la modalità di gestione clinica del pediatra con quelle del medico dell'adulto, migliorare la qualità della vita dell'adolescente affetto e dei suoi familiari - favorendo anche l'autonomizzazione, la presa di coscienza e la maggior aderenza alle terapie, con l'intento di formare "pazienti esperti", aumentare le conoscenze relative alla storia naturale delle malattie rare - sulla base di evidenze specifiche ricavate dal follow-up longitudinale che avrà un impatto sulla tempestività della diagnosi, sullo sviluppo di competenze età-specifiche e sul miglioramento degli approcci terapeutici -, coinvolgere e valorizzare le associazioni di pazienti.

#### **SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI**

---

##### **Dati anamnestici e di base**

---

- Familiarità per malattie cardiovascolari e trombofiliche;
- Decorso del periodo perinatale;
- Crescita e sviluppo in età pediatrica;
- Fumo;
- Attività fisica;
- Sintomi specifici inerenti alle singole possibili complicanze.

---

##### **Dati legati al singolo controllo clinico**

---

- Esame obiettivo completo con specifica attenzione a: valutazione antropometrica, stadio di Tanner, valutazione puberale, misurazione PA, valutazione colonna vertebrale.
-



## **ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO**

Per la descrizione della gestione clinica, diagnostica e terapeutica del paziente con SdT si vedano i paragrafi precedenti del documento e l'algoritmo successivo. Si sottolineano a questo proposito due concetti fondamentali:

- i pazienti devono afferire subito dopo la diagnosi al Centro per la SdT;
- per ogni soggetto occorre identificare il *Case Manager*, nell'ambito dell'intervento multidisciplinare integrato, che generalmente risulta essere il pediatra endocrinologo o il pediatra.

Al momento della transizione, il centro specialistico pediatrico di riferimento provvede a mettere in atto le procedure già concordate con il Centro per la SdT per l'età adulta competente.

Anche per il management clinico, diagnostico e terapeutico in tale fascia d'età si fa riferimento ai paragrafi precedenti.

### **INDICATORI DI PROCESSO**

| <b>INDICATORE</b>  | <b>STANDARD</b>  | <b>REFERENTE</b>   |
|--|--|--|
| Percentuale di persone seguite presso i Centri di riferimento  | >90% delle persone con SdT   | Neonatologo del punto nascita; Pediatra di libera scelta; Genetista; Medico di famiglia                                      |
| Tempo medio di attesa fra invio da parte del Pediatra/Medico di famiglia ed accesso al Centro per la <i>care</i> della SdT (persone già diagnosticate) | <30 giorni   | Centro per la <i>care</i> della SdT  |
| Percentuale di diagnosi nei primi 8 anni di vita   | >50% delle nuove diagnosi di SdT (sul totale delle stesse)                       | Neonatologo del punto nascita; Pediatra di libera scelta; Genetista; Medico di famiglia; Centro per la <i>care</i> della SdT |
| Controlli clinici, di laboratorio e strumentali erogati dai Centri per la <i>care</i> della SdT  | >80% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche | Centro per la <i>care</i> della SdT  |
| Presa in carico da parte dello psicologo clinico   | >90% delle persone con SdT   | Centro per la <i>care</i> della SdT  |
| Presa in carico da parte della dietista  | >60% delle persone con SdT   | Centro per la <i>care</i> della SdT  |
| Numero di transizioni ai Centri per la <i>care</i> della SdT per adulti  | >90% delle transizioni a 18 ± 1 anno   | Centro per la <i>care</i> della SdT pediatrico   |



## INDICATORI DI ESITO

Referente per tutti gli indicatori di esito è l'équipe multidisciplinare del Centro per la cura della SdT.

| INDICATORE                             | STANDARD  |
|--|---|
| Trattamento riabilitativo              | <ul style="list-style-type: none"><li>- fisioterapia/psicomotricità iniziata entro i primi 2 anni di vita nel 50% dei pazienti</li><li>- logopedia: risultati stabili o migliorati ai test valutativi standardizzati sul linguaggio</li><li>- psicomotricità: risultati stabili o migliorati ai test valutativi standardizzati sullo sviluppo</li></ul> |
| Prevenzione/trattamento dell'obesità   | <ul style="list-style-type: none"><li>- mantenimento del BMI &lt;1 SDS nel 90% a 10 anni di età</li><li>- riduzione del BMI SDS nel 50% dei casi con BMI SDS &gt;1 a 10 anni di età</li></ul>   |
| Prevenzione/trattamento del diabete    | <ul style="list-style-type: none"><li>- test di valutazione del metabolismo glico-insulinemico &gt;90% a 10 anni di età</li><li>- riduzione della diagnosi di IGT del 30% rispetto alla letteratura a 18 anni di età</li></ul>  |
| <i>Counseling</i> dietetico            | <ul style="list-style-type: none"><li>- miglioramento della qualità della alimentazione e aderenza al <i>counseling</i> &gt;30%</li></ul>   |
| <i>Counseling</i> psicologico          | <ul style="list-style-type: none"><li>- miglioramento della risposta ai test valutativi standardizzati sulla qualità di vita</li></ul>  |
| Trattamento con L-tiroxina             | <ul style="list-style-type: none"><li>- raggiungimento e mantenimento dei livelli di fT4 nel range della norma</li></ul>  |
| Trattamento con GH                     | <ul style="list-style-type: none"><li>- trattamento con GH &gt;95% delle pazienti trattabili</li></ul>  |
| Induzione puberale                     | <ul style="list-style-type: none"><li>- induzione puberale &gt;50% delle pazienti in epoca normale rispetto alla popolazione generale di riferimento</li></ul>  |
| Trattamento estro-progestinico         | <ul style="list-style-type: none"><li>- soddisfazione-aderenza-compliance &gt;75% nelle pazienti trattate</li></ul>   |
| Trattamento psicoterapeutico/educativo | <ul style="list-style-type: none"><li>- inserimento soddisfacente nell'ambiente scolastico ed extrascolastico e raggiungimento di obiettivi educativi concordati nel 60% dei pazienti</li></ul>   |



## 7. Ulteriori informazioni

### **CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende**

- **S.C. DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA – AUXOENDOCRINOLOGIA, AOU MEYER**

<https://malattiarare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/228/>

Day Hospital Centralizzato Medico – Chirurgico.

Il Servizio per le Malattie Rare Auxo-endocrinologiche della S.C. DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA della AOU Meyer (Direttore dott.ssa Sonia Toni) offre agli utenti la possibilità di una specifica presa in carico e cure ad opera di specialisti pediatri endocrinologi.

Gli appuntamenti per la prima visita di valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP della AOU Meyer IRCCS chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Nel caso di visite urgenti il Medico curante del paziente o i Servizi territoriali possono prendere contatti direttamente con il centro.

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della Azienda Ospedaliera - Universitaria Meyer: elenco consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati.

La S.C. DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA ha una attività di Day Hospital, Day Service e di Ambulatorio all'interno dei quali è possibile effettuare tutte le indagini richieste dal PDTA. Ha a disposizione i Consulenti e Servizi per ogni problematica in età pediatrica, per un approccio globale al piccolo paziente.

La S.C. DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA è in collaborazione con:

- Gruppo di studio sulla Sindrome di Turner della Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica;
- European Society for Paediatric Endocrinology Turner Syndrome Working Group.

- **UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA – AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA, AOU PISANA**

<https://malattiarare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/350/>

Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica (DGRT n. 1276 del 15-11-1999) (attività di ambulatorio, day hospital e ricovero dedicate).

Il Centro offre agli utenti la possibilità di una specifica presa in carico e *care* ad opera di specialisti pediatri endocrinologi e diabetologi per tutte le problematiche ad interesse endocrinologico in età evolutiva, tra cui la sindrome di Turner.

Gli appuntamenti per una prima visita di valutazione ed inquadramento devono essere prenotati telefonicamente presso il CUP-2.0 di Area Vasta Nord-ovest in "open-access" chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica presso UO Pediatria Universitaria. In alternativa, può essere utilizzato 24/24 ore il portale <https://prenota.sanita.toscana.it> della Regione Toscana.



Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione anamnestica e clinica del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica, e effettuate, se necessarie, ecografia specialistica, osteo-sonometria a ultrasuoni e/o indagini laboratoristiche. Nella stessa occasione, sarà programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Nel caso di visite urgenti il Curante del paziente può contattare direttamente il Centro.

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della AOUP dove sono riportati consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati.

La UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA (Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica) ha collaborazioni con:

- Gruppo di studio sulla Sindrome di Turner della Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica,
- Gruppo di Studio Italiano Disturbi della Differenziazione Sessuale (membro fondatore),
- COST Action DSDnet: A systematic elucidation of differences of sex development (DSD) (membro fondatore),
- Mediterranean and Middle East Action Group on Adolescent Medicine (M.A.G.A.M.) (membro fondatore).

- **SODc ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE ED INCONGRUENZA DI GENERE, AOU CAREGGI**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/156/>

Il Servizio per le Malattie Rare Endocrinologiche Gonadiche della SODc ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE ED INCONGRUENZA DI GENERE della AOU Careggi offre agli utenti la possibilità di una presa in carico per le cure endocrinologiche e di endocrinologia ginecologica per l'età di transizione e adulta da parte di specialisti endocrinologi. Gli appuntamenti per la prima visita di valutazione possono essere prenotati telefonicamente. Al momento della telefonata, la paziente dovrà essere in possesso di prescrizione medica SSR con indicato nel quesito clinico "Sindrome di Turner".

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione della paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica e programmato il percorso terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Nel caso di visite urgenti il Medico Curante del paziente può contattare direttamente il Centro.

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della AOUC dove sono riportati consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati.

- **DIPARTIMENTO DELLA DONNA E DEI BAMBINI – UOC PEDIATRIA, AOU SENESE**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/88/>

La UOC Pediatria ha attività di ricovero ed ambulatoriale.

Gli appuntamenti per la prima visita ed i controlli possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP della AOU Senese chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica. Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della Azienda AOU Senese.

All'interno della attività ambulatoriale vi è la possibilità di una specifica presa in carico ad opera di specialisti pediatri endocrinologi. Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up.



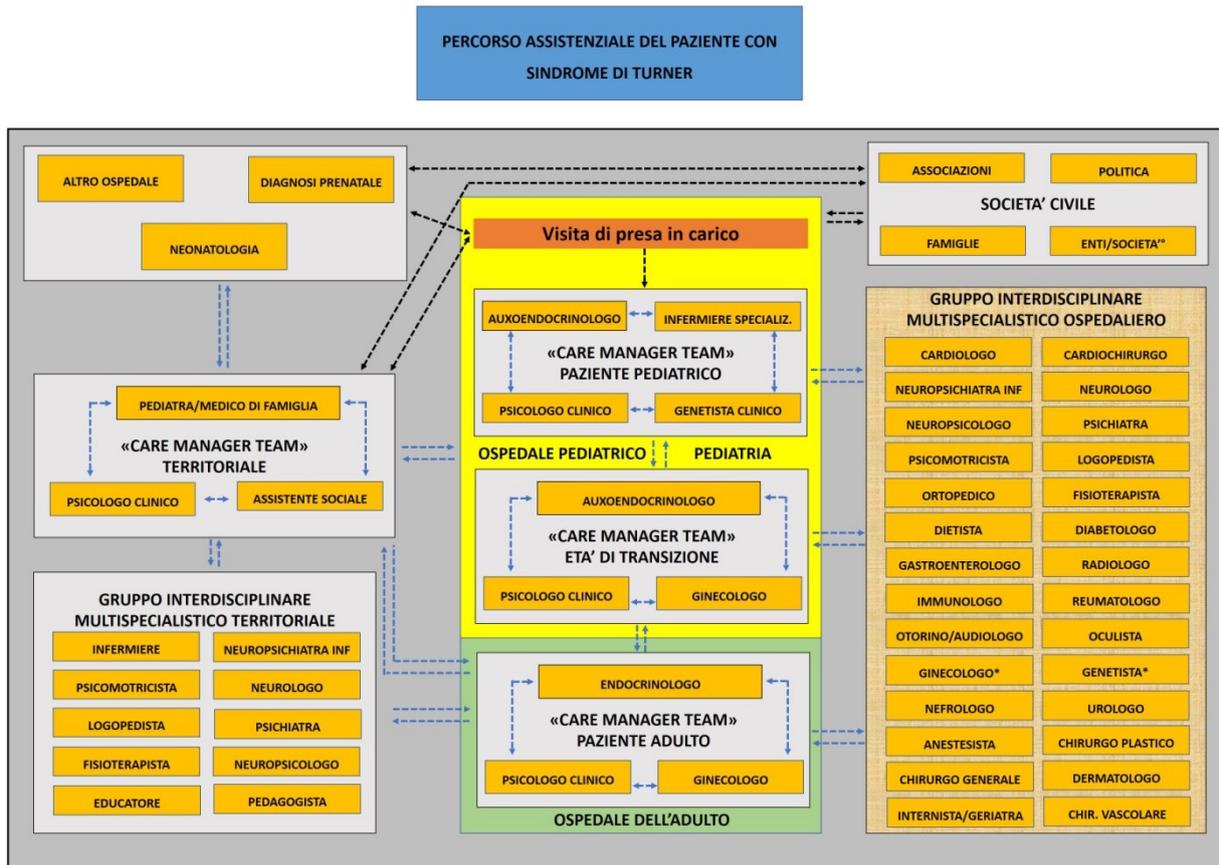
- **CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE – CONDIZIONI ENDOCRINE**

AOU Careggi – Endocrinologia (Decreto RT n. 25364 del 01.12.2023)

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/8/>



## 8. Algoritmo



Rappresentazione del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con sindrome di Turner.

\* Ove non previsto nel *Care Manager Team*. °Società sportive, Enti Previdenziali, etc.



## BIBLIOGRAFIA

Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. **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, Bryant J, Cave CB, Milne R. **Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(1)**: CD003887. doi:10.1002/14651858.CD003887.

Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. **Long-term safety of recombinant human growth hormone in children.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 167-177. doi: 10.1210/jc.2009-0178.

Bondy CA; Turner Syndrome 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. doi: 10.1210/jc.2006-1374.

Bösze P, Tóth A, Török M. **Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome.** *N Engl J Med* 2006; **355**: 2599-2600.

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. doi: 10.1089/met.2013.0075.

Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY. **Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen.** *Stroke* 2016; **47**: 1734-1741. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052.].

Dabrowski E, Jensen R, Johnson EK, Habiby RL, Brickman WJ, Finlayson C. **Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype.** *Horm Res Paediatr* 2019; **92**: 143-149. doi: 10.1159/000502902.

Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. **Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database.** *Horm Res* 2007; **68 Suppl 5**: 41-47. doi: 10.1159/000110474.

Davis SM, Geffner ME. **Cardiometabolic health in Turner syndrome.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; **181**: 52-58. doi: 10.1002/ajmg.c.31678.

De Sanctis V, Khater D. **Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview.** *Acta Biomed* 2019; **90**: 341-344. doi: 10.23750/abm.v90i3.8737.

Donaldson M, Kriström B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, van Gelder MMHJ, Sas T; on behalf of the European Society for Paediatric Endocrinology Turner Syndrome Working Group. **Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy.** *Horm Res Paediatr* 2019; **91**: 153-163. doi: 10.1159/000500050.

Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. **Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer.** *Arch Dis Child* 2006; **91**: 513-520.

El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. **Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **66**: 744-51.



Gonzalez L, Witchel SF. **The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns.** *Fertil Steril* 2012; **98**: 780–786. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1104.

Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Söderström-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van derVelden JA, Woelfle J, Backeljauw PF; **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; **177**: G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.

Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS. **Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules.** *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 583-592.

Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, Christiansen JS. **Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement.** *Diabetes Care* 1998; **21**: 1062-1070.

Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. **Turner syndrome: mechanisms and management.** *Nat Rev Endocrinol* 2019; **15**: 601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.

Hughes IP, Choong CS, Harris M, Ambler GR, Cutfield WS, Hofman PL, Cowell CT, Werther G, Cotterill A, Davies PS; Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG). **Growth hormone treatment for Turner syndrome in Australia reveals that younger age and increased dose interact to improve response.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; **74**: 473-480. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03937.x.

Ji J, Zöller B, Sundquist J, Sundquist K. **Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study.** *Int J Cancer* 2016; **139**: 754-758. doi: 10.1002/ijc.30126.

Lebenthal Y, Levy S, Sofrin-Drucker E, Nagelberg N, Weintrob N, Shalitin S, de Vries L, Tenenbaum A, Phillip M, Lazar L. **The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; **9**: 27. doi: 10.3389/fendo.2018.00027.

Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, Crenshaw ML, Hansen L, Colvin MK, Hayes FJ, Lilly E, Snyder EA, Nader-Eftekhari S, Aldrich MB, Bhatt AB, Prager LM, Arenivas A, Skakkebaek A, Steeves MA, Kreher JB, Gravholt CH. **Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years.** *Am J Med Genet A* 2019; **179**: 1987-2033. doi: 10.1002/ajmg.a.61310.

Mathisen B, Reilly S, Skuse D. **Oral-motor dysfunction and feeding disorders of infants with Turner syndrome.** *Dev Med Child Neurol* 1992; **34**: 141–149.

Murdock DR, Donovan FX, Chandrasekharappa SC, Banks N, Bondy C, Muenke M, Kruszka P. **Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Turner Syndrome: Toward Next-Generation Sequencing and Newborn Screening.** *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102**: 1529-1537. doi: 10.1210/jc.2016-3414.

Ranke MB. **Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? Growth and Beyond.** *Pediatr Endocrinol Rev* 2015; **12**: 356-365.

Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. **Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study.** *Lancet Oncol* 2008; **9**: 239-246. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0.



Shankar RK, Backeljauw PF. **Current best practice in the management of Turner syndrome.** *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018; **9**: 33–40.

Stagi S, Iurato C, Lapi E, Cavalli L, Brandi ML, de Martino M. **Bone status in genetic syndromes: a review.** *Hormones (Athens)* 2015; **14**: 19-31. doi: 10.1007/BF03401378.

Starke M, Wikland KA, Möller A. **Parents' descriptions of development and problems associated with infants with Turner syndrome: A retrospective study.** *J Paediatr Child Health* 2003; **39**: 293–298.

Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, *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.

Sybert VP, McCauley E. **Turner's syndrome.** *N Engl J Med* 2004; **351**: 1227-1238. doi: 10.1056/NEJMra030360.

Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Wiecek S, Malecka-Tendera E, Gawlik A. **Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; **10**: 511. doi: 10.3389/fendo.2019.00511.

Wolstencroft J, Mandy W, Skuse D. **Experiences of social interaction in young women with Turner syndrome: A qualitative study.** *Child Care Health Dev* 2020; **46**: 46-55. doi: 10.1111/cch.12710.

Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. **Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2109-2114. doi: 10.1210/jc.2007-2266.

Hook EB, Warburton D. **Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss.** *Hum Genet.* 2014 Apr;133(4):417-24. doi: 10.1007/s00439-014-1420-x.

SCHEMA B – SOLO RUOLI

**PDTA SINDROME DI TURNER – CODICE ESENZIONE: RN0680**

**TOT. CASI IN RTMR: 169 – AGGIORNAMENTO AL 14/02/2024**

| ENTE                      | PRESIDIO  | TOT CASI PRESIDIO | RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA  |
|---------------------------|---|-------------------|---|
| AOU MEYER IRCCS           | SS AUXOENDOCRINOLOGIA<br>- SOC DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA  | 99                | DIAGNOSI<br>CERTIFICAZIONE<br>TERAPIA<br>CONTROLLO<br>CONSULENZA GENETICA |
| AOU PISANA                | PEDIATRIA – AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA                        | 29                | DIAGNOSI<br>CERTIFICAZIONE<br>TERAPIA<br>CONTROLLO                        |
| AOU CAREGGI               | ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE E INCONGRUENZA DI GENERE | 23                | DIAGNOSI<br>CERTIFICAZIONE<br>TERAPIA<br>CONTROLLO                        |
| AOU CAREGGI - <b>CCMR</b> | ENDOCRINOLOGIA  | 16                | DIAGNOSI<br>CERTIFICAZIONE<br>TERAPIA<br>CONTROLLO                        |
| AOU PISANA                | CITOGENETICA  | 15                | DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI<br>LABORATORIO                                 |
| AOU MEYER IRCCS           | OTORINOLARINGOIATRIA  | 10                | CONTROLLO   |
| AOU MEYER IRCCS           | NEUROLOGIA PEDIATRICA   | 9                 | TERAPIA<br>CONTROLLO  |
| AOU SENESE                | GENETICA MEDICA   | 8                 | DIAGNOSI GENETICA<br>CONTROLLO  |
| AUSL SE, AREZZO           | ENDOCRINOLOGIA  | 8                 | CONTROLLO   |
| AOU PISANA                | GENETICA MEDICA   | 6                 | DIAGNOSI GENETICA<br>CONTROLLO  |

**SCHEDA B – SOLO RUOLI**

|                    |   |   |  |
|--------------------|---|---|--|
| AOU CAREGGI        | DIAGNOSTICA GENETICA                              | 6 | DIAGNOSI GENETICA                                  |
| AOU SENESE         | PEDIATRIA   | 6 | DIAGNOSI<br>CERTIFICAZIONE<br>TERAPIA<br>CONTROLLO |
| AOU CAREGGI        | GINECOLOGIA PEDIATRICA                            | 6 | CONTROLLO<br>TERAPIA                               |
| AOU MEYER IRCCS    | GENETICA MEDICA                                   | 3 | DIAGNOSI GENETICA<br>CONTROLLO                     |
| AUSL C, FIRENZE    | GENETICA MEDICA                                   | 3 | DIAGNOSI GENETICA<br>CONTROLLO                     |
| IRCCS STELLA MARIS | NEUROSCIENZE ETA' EVOLUTIVA                       | 2 | TERAPIA<br>CONTROLLO                               |
| AOU PISANA         | OTORINOLARINGOIATRIA, AUDIOLOGIA                  | 1 | CONTROLLO  |
| FTGM MASSA         | UOC CARDIOLOGIA PEDIATRICA E DEL CONGENITO ADULTO | 1 | CONTROLLO  |