

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE,
OFTALMOLOGIA, GENETICA E SCIENZE MATERNO-
INFANTILI - DINO GMI

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA



TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“Valutazione del profilo cognitivo in una coorte
di pazienti affette da Sindrome di Turner”**

Relatore:

Prof. Mohamad Maghnie

Candidato:

Correlatore:

Dr. Emilio Casalini

Prof.ssa Di Iorgi Natascia

Anno accademico 2020-2021

Sommario

Introduzione.....	2
Genotipo nella Sindrome di Turner	2
Diagnosi	3
Caratteristiche Cliniche.....	5
Bassa statura e ritardo di crescita	8
Disgenesia gonadica	10
Patologie autoimmuni	12
Aspetti Cognitivo Comportamentali.....	14
Circuiti neuronali implicati nella Sindrome di Turner	16
Terapia	17
Fertilità nella Sindrome di Turner	21
Mineralizzazione ossea nelle pazienti con TS	22
Metodi	23
Materiali	23
Obiettivi	24
Analisi dei risultati.....	25
Conclusioni.....	38
Ringraziamenti	42
Bibliografia	44

Introduzione

La sindrome di Turner (TS) è una cromosomopatia che colpisce soggetti fenotipicamente femminili con un'incidenza pari a 1 neonata su 2500. Fu descritta per la prima volta in Oklahoma nel 1938 dall'endocrinologo Henry Turner, che osservò una serie di pazienti con bassa statura, per la maggior parte infertili e con precise caratteristiche cliniche. Solo nel 1964 si scoprì l'alterazione del cariotipo che stava alla base di questa condizione [1]. Lo spettro clinico descritto da Turner, e riguardante prevalentemente pazienti con monosomia del cromosoma X, si è progressivamente allargato, comprendendo, oltre alla nota bassa statura con caratteristici dismorfismi facciali e ipogonadismo, quadri clinici più ampi come ipoacusia, cardiopatia congenita, anomalie scheletriche e renali, un profilo neurocognitivo peculiare e una predisposizione verso patologie autoimmuni come la Tiroidite di Hashimoto e la malattia celiaca [2]. La variabilità del quadro clinico riflette la variabilità genetica delle pazienti: visto la presenza di quadri clinici anche sfumati, la diagnosi può essere posta durante tutto l'arco della vita delle pazienti, con, tuttavia, netta prevalenza dell'età pediatrica [3].

Genotipo nella Sindrome di Turner

Le pazienti affette da TS possono presentare un background genetico eterogeneo, che varia da forme classiche con cariotipo 45,X a forme con mosaicismi in cui una linea cellulare con 46 cromosomi (46,XX o 46,XY) si associa ad una linea con monosomia del cromosoma X o riarrangiamenti dello stesso. Si possono infatti distinguere diversi profili genetici diagnostici di TS, i più frequenti sono descritti in figura 1.

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

Figura 1: descrizione e relative percentuali dei diversi cariotipi [4]

Dall'esperienza tratta dalle numerose case series è possibile estrapolare le seguenti correlazioni tra il genotipo e il fenotipo delle pazienti. Rimane ancora impossibile predire il cariotipo della paziente sulla base della sola clinica.

- Le pazienti con monosomia del cromosoma X presentano il quadro clinico più eclatante
- I mosaicismi 45X/46XX possono andare incontro a sviluppo puberale spontaneo e anche a gravidanza. Queste forme sono inoltre associate ad un minor rischio di cardiopatia congenita e difetti linfatici a livello degli arti inferiori. Quando diagnosticati in epoca post-natale, i mosaicismi presentano un andamento clinico peggiore.
- I mosaicismi 45X/47XXX hanno un fenotipo più lieve.
- La presenza di un cromosoma Y rilevato mediante FISH è associato ad un aumentato rischio di gonadoblastoma, pertanto la sua identificazione pone indicazione ad effettuare una gonadectomia profilattica poiché, pur essendo un tumore benigno, il gonadoblastoma può degenerare in una percentuale di casi che supera il 50%.
- La presenza di un cromosoma ad anello correla maggiormente con disabilità intellettiva e ritardo psicomotorio.

Non sono da considerarsi affetti da Sindrome di Turner i pazienti con i seguenti cariotipi:

- Donne con delezioni distali a Xq24 presentano amenorrea primaria o secondaria senza bassa statura.
- Pazienti fenotipicamente maschi con cariotipo 45,X/46XY.
- Donne di età superiori a 50 anni con percentuale inferiore al 5% di mosaicismo 45X: la presenza infatti di tale mosaicismo correla con il fisiologico invecchiamento e non va considerato una variante patologica. In donne di età inferiore a 50 anni, una percentuale inferiore al 5% di mosaicismo è da considerarsi para-fisiologica.

Diagnosi

La diagnosi di Sindrome di Turner può essere posta in una fascia di età estremamente variabile che spazia dalla vita fetale fino all'età adulta.

La diagnosi prenatale può essere fatta mediante villocentesi o amniocentesi, eseguite per l'età materna avanzata o per la presenza di referti ecografici tipici (aumentata translucenza nucale o franco igroma cistico). I reperti ecocardiografici fetali più comuni nelle pazienti con Sindrome di Turner sono la coartazione aortica e/o difetti del cuore sinistro^[5].

I reperti ecografici fetali e un cariotipo su amniocentesi o villocentesi non sono diagnostici, ma devono essere confermati con l'esecuzione di un cariotipo post-natale. Per quanto riguarda la diagnosi post-natale, le linee guida del 2007^[6] suggerivano l'esecuzione del cariotipo in tutte le pazienti con scarso accrescimento, ritardo puberale, in presenza/assenza di tutte le caratteristiche cliniche associate descritte successivamente. La consensus del 2017^[4] suggerisce invece l'esecuzione del cariotipo nelle pazienti con:

1) presenza di una singola caratteristica clinica quale:

- Idrope fetale o igroma cistico
- Bassa statura inspiegata
- Ritardo puberale
- Cardiopatia ostruttiva sinistra (aorta bicuspidale, coartazione aortica, anomalie valvola mitrale)
- Caratteristiche tipiche facciali in una femmina
- Infertilità

2) Presenza di bassa statura e 2 o più caratteristiche cliniche tipiche quali:

- Anomalie renali (ipoplasia renale, rene a ferro di cavallo)
- Anomalie cardiache "minori" (difetti interatriali, interventricolari, parziale ritorno venoso anomalo polmonare)
- Deformità di Madelung
- Nevi multipli tipici o melanocitari
- Deformità ungueali (displasia ungueale o iperconvessità)
- Ipoacusia
- Anomalie neurologiche

Secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics, tutte le pazienti che presentano i criteri sopracitati dovrebbero eseguire inizialmente un cariotipo su 20 metafasi, da estendere in caso di forte sospetto clinico ma negatività dell'indagine di primo livello.

Nonostante il cariotipo su sangue periferico sia spesso sufficiente per porre la diagnosi, l'analisi del cariotipo su tessuti diversi (mucosa salivare, coltura di fibroblasti, cellule uroteliali) può essere utile nei casi con bassissima percentuale di mosaicismo^[7, 8, 9].

Sebbene numerosi studi abbiano cercato di correlare il quadro clinico delle pazienti con l'origine paterna o materna del cromosoma X, non è stato possibile con certezza concludere che il derivativo X paterno possa avere un impatto sulla statura, sul profilo

cognitivo, la crescita o la frequenza delle anomalie d'organo nelle pazienti con Sindrome di Turner^[10, 11, 12].

La diagnosi post natale avviene nel 15% dei casi alla nascita (con il sospetto dato soprattutto dal linfedema), nel 21% dei casi durante l'infanzia e nel 26% dei casi durante l'adolescenza (in queste due fasce d'età i sintomi guida sono la bassa statura e il ritardo puberale). Il restante 38% dei casi viene diagnosticato in età adulta, spesso in occasione di esami eseguiti per infertilità^[4].

La diagnosi precoce consente di avviare tempestivamente il programma di screening e le terapie necessarie: la ritardata o mancata diagnosi di TS rimane un grande problema nelle giovani pazienti. In generale, una diagnosi ritardata comporta ritardo nell'avvio della terapia con ormone della crescita con conseguente maggiore penalizzazione del potenziale staturale. Comporta inoltre un ritardato avvio dello screening delle comorbidità associate con aumento di incidenza di ipoacusia, ipotiroidismo, strabismo, cardiopatia, infertilità, etc.

Soprattutto per quanto concerne la fertilità, una diagnosi precoce consente di avviare eventuali procedure di criopreservazione fondamentali per aumentare le chances di concepimento.

Idealmente il cariotipo dovrebbe far parte degli screening neonatali: attualmente è considerato il gold standard per la diagnosi ma risulta comunque una tecnica costosa, richiedente tempi lunghi e personale abilitato.

Caratteristiche Cliniche

Le caratteristiche tipiche della ST sono molto variabili, spesso sfumate e talvolta difficilmente riconoscibili. Tra le principali riconosciamo:

- Al **volto**: epicanto, ptosi palpebrale, ipertelorismo, linea palpebrale mongoloide, strabismo e/o miopia, ipermetropia (tra i più comuni disturbi visivi refrattivi); impianto basso dei capelli; micrognatia (dovuta a un'ipoplasia del ramo mandibolare) e palato ogivale, che spesso si associano nei primi mesi di vita ad una difficoltà nella suzione e negli anni successivi a malocclusione/malposizione dentaria, necessitando di interventi ortodontici correttivi.
- Alle **orecchie**: malformazioni maggiori o minori dell'orecchio esterno (presenti in circa il 34% delle pazienti) come padiglioni auricolari grandi, presenza di

appendici o cartilagine esterna incompleta, impianto basso delle orecchie; orizzontalizzazione della tuba di Eustachio con predisposizione a sviluppare otite media essudativa (OME) e/o acuta (OMA) ricorrente. In particolare il ristagno di essudato in corrispondenza dell'orecchio medio può determinare un'ipocusia trasmissiva e cronicizzare in forme più severe (come colesteatoma, retrazione della membrana timpanica, etc...) e può sovrapporsi e aggravare un'ipocusia neuro-sensoriale acquisita. Normalmente l'infiammazione a carico dell'orecchio medio è più frequente tra i 3-6 anni di vita, mentre il deterioramento dell'udito dell'orecchio interno o il deficit neurosensoriale per frequenze tra 1.000-2.000 Hz (presbicusia) si verifica più tardivamente nell'età adulta. Si riconoscono cause multifattoriali di questa evoluzione temporale. La cronicizzazione di un'otite media può essere favorita da una alterata risposta immunitaria cellulo-mediata, dovuta sia a una riduzione del numero di linfociti T-helper nel circolo ematico sia all'aploinsufficienza del gene UTX X-linked nei linfociti T. Inoltre, si ipotizza che la carenza degli estrogeni endogeni potrebbe contribuire a un'ipocusia precoce, venendo a mancare il loro effetto neuro-protettivo (anche a livello dell'orecchio umano vengono espressi i recettori degli estrogeni). Infine, la perdita di uno o di entrambi i bracci corti del cromosoma X (Xp) (come nella monosomia del X e nei mosaicismi strutturali con isocromosoma X) è nota associarsi a un rischio maggiore di disturbi dell'udito.

- Al **collo**: la manifestazione clinica più evidente a questo livello è lo *pterygium colli*, elemento disturbante dal punto di vista estetico costituito da una piega cutanea che si estende dal margine laterale del collo fino alle spalle e che deriva dalla risoluzione dei rigonfiamenti presenti nella parte nucale e cervicale in età infantile.
- Alle **estremità**: il linfedema (edema alle mani e ai piedi) è dovuto a un alterato drenaggio linfatico secondario ad una anomala connessione tra la vena cava ed il dotto toracico, principale vaso linfatico del corpo; sebbene non sia patognomonico della ST, può essere il primo segno presente subito dopo la nascita.
- **Alterazioni ungueali**: distrofia, displasia e/o ipoplasia ungueali sono frequenti nelle pazienti; solitamente hanno un'insorgenza ad un'età più avanzata.
- **Torace**: sono tipiche alcune anomalie di conformazione toracica, come il torace a scudo (ossia sterno piatto e sporgente) o incavato (*pectus excavatum*); possono

inoltre essere presenti capezzoli retratti o con distanza intermamillare aumentata (teletelia).

- **Cutanee**: nevi cutanei multipli (15-64%), nevi di halo (18%), vitiligine (2.7-6%), pilotricomi multipli (2.6%), ipertricosi soprattutto agli arti, alopecia areata e lesioni psoriasiche. Rimane ancora controverso se l'aumentato numero di nevi melanocitari si associ ad un maggior rischio di sviluppare melanoma.
- **Scheletriche**: displasia congenita dell'anca (presente nel 20% delle neonate), deviazioni assiali della colonna (come scoliosi e cifosi, collo corto, ipoplasia delle vertebre cervicali), deformità di Madelung (anomalia del polso in genere bilaterale, caratterizzata da accorciamento e incurvamento di radio e ulna e dislocazione dorsale dell'ulna, che determina limitazione dei movimenti di polso e gomito), cubito valgo (deformità del gomito che si osserva a arto esteso e si ha quando l'asse del braccio forma con quello dell'avambraccio un angolo aperto).
- Le alterazioni a carico dell'**apparato cardio-circolatorio** sono spesso presenti nella TS e sono importante causa di mortalità precoce. L'anomalia più tipica è la stenosi dell'arco aortico (regione istmica) che spesso assume una rilevanza emodinamica e quindi necessita di un trattamento chirurgico tempestivo. Altre anomalie possono riguardare le valvole cardiache (aorta bicuspidi) anche se non assumono una rilevanza clinica. Le linee guida più recenti raccomandano periodici controlli cardiologici, mentre esami più invasivi quali il cateterismo, l'angiografia e la scintigrafia devono essere effettuati solo quando necessari e su precisa indicazione dello specialista. In età adulta o già in fase adolescenziale le pazienti con TS possono sviluppare una condizione di ipertensione che spesso non riconosce una causa precisa ma merita un attento monitoraggio ed una adeguata terapia farmacologica. Tale condizione patologica sembra essere più frequente nei soggetti che presentano uno *pterygium colli* e quindi è probabile che alla base vi sia una alterazione comune a carico dei vasi linfatici.
- **Apparato urinario**: Malformazioni a carico dei reni e delle vie urinarie sono molto frequenti, l'alterazione più tipica è il rene a ferro di cavallo, in cui i poli inferiori di entrambi i reni si fondono sulla linea mediana, davanti la colonna vertebrale. Altre anomalie includono mal posizioni renali unilaterali o bilaterali, duplicazioni della pelvi o degli ureteri (doppio distretto renale). La maggior parte di tali malformazioni non assumono una rilevanza clinica e non

necessitano di specifiche terapie ma talvolta possono predisporre verso infezioni delle vie urinarie e pertanto richiedono attento e pronto monitoraggio.

Bassa statura e ritardo di crescita

La bassa statura assoluta o relativa al target genetico e il ritardo di crescita sono presenti quasi nella totalità delle pazienti affette da ST; tale problematica è presente in circa il 95-100% delle donne adulte con ripercussioni anche sulla vita psico-sociale. Per tale motivo, come vedremo in seguito, la terapia con l'ormone della crescita ricombinante ("*Human recombinant growth hormone*") è raccomandata per una normalizzazione della statura definitiva^[4]. Il *pattern* di crescita staturale nella ST è peculiare e, come già esposto in precedenza, si riconoscono cause multifattoriali (aploinsufficienza del Xp, la delezione del gene SHOX, la disregolazione genomica, imprinting, l'ipogonadismo ipergonadotropo, etc^[2]). Già in epoca prenatale è possibile osservare un ritardo di crescita intra-uterina ("*Intrauterine growth retardation*", IUGR), motivo per cui, qualora vi fossero associate alterazioni fetali già descritte in precedenza, è indicato eseguire l'analisi genetica tramite cariotipo. Alla nascita, anche in assenza di IUGR, le neonate possono presentarsi piccole per l'età gestazionale ("*Small for gestational age*", SGA) sia per peso e sia per lunghezza, risultando inferiori al 3°centile o alle - 2 SDS ("*standard deviation score*") rispetto alle curve di riferimento (in Italia vengono utilizzate le curve italiane antropometriche neonatali *INeS Charts 2010*^[13]). Nei primi 3 anni di vita la crescita staturale, seppure ai limiti inferiori della norma, risulta spesso adeguata. Successivamente si assiste a una significativa riduzione della velocità di crescita, che comporta una statura inferiore 3° centile (-2.0 SDS) sulle curve di crescita della popolazione generale. Successivamente la velocità di crescita si mantiene costante e regolare ed il deficit staturale, sebbene presente, non si aggrava ulteriormente fino all'epoca peripuberale. In questa fase le ragazze con ST non presentano lo spurt puberale: pertanto la statura arriva a discostarsi significativamente in termini di velocità di crescita dalle loro coetanee sane. E la statura definitiva risulta essere penalizzata con una media attorno ai 143-147 cm.

Una delle problematiche emergenti riguarda sulle curve auxologiche più appropriate da utilizzare per bambine e ragazze con ST. Normalmente le curve di crescita proposte dalla *World Health Organization* (WHO 2006) e dal *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC 2000) permettono di visualizzare se l'accrescimento del soggetto risulti soddisfacente rispetto alla popolazione generale, o se, al contrario richieda un

monitoraggio ravvicinato o un intervento terapeutico. Tuttavia, essendo le curve di crescita costruite sulla popolazione generale, la loro accuratezza in una sottopopolazione specifica, come quella costituita dalle pazienti con ST, è dubbia e per questo motivo in alcuni Paesi vengono impiegate curve di crescita patologia-specifiche. In una review pubblicata nel 2014 di Fabio Bertapelli *et al* (“*Growth Curves for Girls with Turner Syndrome*”^[14]) venivano riportati i risultati di una selezione di 15 studi relativi al monitoraggio della crescita nelle pazienti con ST tramite determinate curve di crescita. Venivano presi in considerazione i dati relativi a 6.273 soggetti di età compresa tra i 0 e 24 anni - prevalentemente con cariotipo 45,X - per un totale di 28.915 misurazioni effettuate tra il 1960 ed il 2008 che includevano peso, statura, BMI (*Body mass index*), circonferenza cranica e velocità di crescita staturale. L'intento era di identificare le curve per la ST esistenti, valutarne la qualità ed eventualmente suggerirne di più accurate per l'utilizzo clinico. Nel lavoro, per comparare la statura tra ragazze con ST rispetto alla popolazione sana di riferimento, tali studi venivano confrontati utilizzando il grado di deviazione standard (SDS) della statura. Si dimostrava che la statura nelle giovani con ST era significativamente inferiore (SDS: -2.3). Nel costruire le curve di crescita, nella maggior parte di questi studi (10 su 15) erano state escluse le pazienti che avevano eseguito terapia con hrGH e androgeni e in un terzo degli studi (6 su 15) erano state comprese le pazienti che effettuavano terapia con estrogeni. Solo in 3 degli studi, che avevano compreso le pazienti in trattamento con estrogeni, emergeva che l'effetto di tale terapia fosse limitato al primo anno di terapia, determinando un'iniziale accelerazione di crescita^[15,16 e 17] ma non variando significativamente la statura finale^[18]. I dati emergenti dal confronto tra statura e cariotipo erano controversi e discordanti, per alcuni la monosomia del X determinava una statura inferiore, mentre per altri questo dato non veniva confermato. Inoltre secondo alcune analisi emergeva un'importanza della statura genitoriale e quindi del target genetico: infatti avere genitori più alti permetteva di raggiungere una statura finale maggiore. Infine in 8 studi venivano approfonditi gli effetti della pubertà spontanea e della comparsa del menarca sulla crescita: non si evidenziava alcuna differenza significativa della crescita rispetto a quando la pubertà veniva indotta o vi era amenorrea primaria; tuttavia in uno studio^[18] si dimostrava che l'avvio spontaneo della pubertà entro gli 11-13 anni si associava a una crescita e una statura migliori rispetto alle coetanee che avevano necessitato della terapia estrogenica. Questi studi erano tuttavia incompleti e la maggioranza di essi riportava unicamente curve relative alla lunghezza e alla statura (non vi erano curve per

peso, velocità di crescita staturale, BMI, circonferenza cranica). Spesso (in circa la metà degli studi) venivano omessi dati relativi alla nascita e ai primi anni di vita e non venivano analizzati i possibili fattori confondenti esterni alla patologia (ad esempio lo stato di salute materno, il peso della madre, il fumo o altre terapie in gravidanza, il tipo di allattamento, le condizioni socio-economiche e l'assistenza medica). Inoltre, vi erano altri potenziali bias non considerati come: il processo di secolarizzazione sulla statura (gli studi raccoglievano dati dal 1950 al 1990), i dati omessi in chi aveva ricevuto la terapia con hrGH (possibile esclusione dei casi più severi) o il diverso cariotipo. Gli autori della review ritenevano, quindi, necessario costruire nuove curve auxologiche specifiche per la ST e per etnia ponendo attenzione agli aspetti metodologici e statistici.

Disgenesia gonadica

Durante l'embriogenesi nella ST si assiste a uno sviluppo ovarico normale nelle prime 14-16 settimane di età gestazionale, successivamente gli ovociti vanno incontro ad una rapida involuzione ed il tessuto gonadico viene sostituito da tessuto connettivo così da far assumere alle ovaie quell'aspetto definito a "benderella fibrosa" ("*streak gonads*") ecograficamente riconoscibile. La rapidità, con la quale si instaura questo processo, è molto eterogenea ed è difficile predire quali pazienti potranno o meno avviare la pubertà. Nella vita fetale le gonadotropine hanno una concentrazione alta e considerabilmente bassa nel sangue derivante dal cordone ombelicale, mentre al contrario, gli estrogeni sono alti a livello di quest'ultimo. Questo effetto è dovuto all'effetto inibitorio su Gonadotropin releasing Hormone (gnRh) e sulle gonadotropine dato dall'elevato livello di estrogeni derivati dal sangue placentare.

Dopo il parto, si assiste all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con il raggiungimento di un profilo ormonale del tutto simile alla pubertà in termini di concentrazioni di ormoni sessuali. Il picco avviene intorno alle 6-8 settimane di vita, ma nonostante i livelli ormonali siano alti, non esplicano i loro effetti a livello periferico: questo fenomeno è noto con il nome di *minipuberty*, ma le sue basi non sono completamente note. Dopo il termine di questo processo (intorno ai 2 anni di vita circa), fino agli 8-9 anni l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è per lo più inattivo, come dimostrato dai livelli indosabili di LH ed estradiolo. In seguito, cominciano ad essere rilevabili concentrazioni misurabili di LH, dapprima solo notturni, che vanno aumentando man mano che la pubertà diventa evidente anche clinicamente. Il primo segno di avvio puberale è in genere la formazione del bottone mammario (telarca), seguito dalla

comparsa dei peli pubici (pubarca). Il menarca appare circa 2 anni dopo, tuttavia questo intervallo di tempo può variare significativamente. Nelle pazienti con Sindrome di Turner spesso si riscontrano alte concentrazioni sieriche dell'ormone follicolo stimolante (FSH), che possono rappresentare un primo segnale di ipogonadismo ipergonadotropo. Risulta invece più sensibile la misurazione dell'ormone anti-mulleriano (*"Anti-mullerian hormone"*, AMH), un ormone prodotto dalle cellule della granulosa del tessuto ovarico (ma non dai follicoli) e che rappresenta un marker molto sensibile della funzione ovarica e della *"riserva ovarica"*: infatti bassi livelli circolanti di AMH possono predire il mancato avvio puberale spontaneo in bambine di età prepuberale e l'imminente insufficienza ovarica prematura. [19-23]. Pertanto, a seconda della velocità con cui si instaura l'insufficienza ovarica, la bambina può non presentare alcun avvio puberale e quindi necessitare di una terapia estrogenica sostitutiva oppure cominciare spontaneamente lo sviluppo (si stima che circa un terzo dei casi presenti telarca spontaneo) ma richiedere in seguito di un supporto terapeutico più o meno precoce per la regolare progressione puberale. In altri casi si ricorre alla terapia estro-progestinica per un'amenorrea primaria o secondaria e per irregolarità mestruali, infatti solo un 6% delle ragazze con menarca spontaneo presentano cicli mestruali regolari. Comunque, la crescita e la differenziazione dell'utero, della vagina e dei genitali esterni, che avvengono sia autonomamente sia tramite la terapia ormonale sostitutiva, raggiungono risultati del tutto sovrapponibili a quelli della popolazione sana. Invece non vi sono possibilità di rallentare e tanto meno arrestare il rapido processo di deterioramento del tessuto ovarico, che è tale da determinare l'insufficienza ovarica e la condizione di ipogonadismo ipergonadotropo. La maggior parte delle donne con ST risulta infertile con un grave impatto per la qualità di vita. Pertanto le ultime linee guida raccomandano di spiegare alle pazienti e ai genitori delle bambine con ST che la probabilità di concepire spontaneamente cala molto rapidamente con l'età. Inoltre coloro che riescono a rimanere gravide (circa un 4.8- 7.6% delle donne con ST [24-26]), sono frequentemente soggette ad aborti spontanei (circa il 30.8-45.1%). Le donne in gravidanza hanno un aumentato rischio di pre-eclampsia, parto con taglio cesareo, parto pretermine e figlio con basso peso alla nascita [26]. Inoltre, la frequenza di malformazioni fetali risulta essere elevata [26]. Le più recenti tecniche di procreazione assistita (*"Assisted reproductive technologies"*, ART) hanno ampliato la possibilità di avere figli nella popolazione generale. Le ultime linee guida suggeriscono di proporre alle pazienti con cariotipo a mosaico la crio-preservazione di ovociti o di tessuto ovarico per una successiva fecondazione in vitro con ovidonazione autologa.

Comunque, sono ancora limitati i dati relativi alla fertilizzazione in vitro nelle pazienti con ST [5]. Vi sono alcuni *case reports* che descrivono i risultati di criopreservazione di 8-13 oociti maturi dopo iperstimolazione ovarica controllata in donne con ST tra i 14-28 anni; tuttavia non sono ancora state descritte gravidanze dopo criopreservazione in pazienti con ST. Inoltre poca è l'esperienza per stabilire quando e a quali pazienti è possibile proporre la preservazione ovarica: difatti l'avvio puberale, il mosaicismo, i valori normali di FSH, LH (ormone luteinizzante) e AMH, sebbene siano tutti fattori statisticamente positivi, non sono fattori prognostici di trovare follicoli nel tessuto ovarico. Pertanto la biopsia ovarica, essendo un'operazione in anestesia, non è raccomandata routinariamente prima dei 12 anni di età. Nelle ultime linee guida della ST viene anche specificato di effettuare uno screening e un appropriato counseling prima di un'eventuale ART con ovodonazione eterologa, soprattutto perché le donne con ST sono sempre ad aumentato rischio di aborto spontaneo (dovuto a cause multifattoriali come anomalie strutturali uterine, meccanismi autoimmunitari ed endometrio meno recettivo per un lungo periodo di ipoestrogenismo), multiparità, ipertensione, pre-eclampsia, parto pretermine, parto con taglio cesareo e basso peso del nascituro.

Patologie autoimmuni

In confronto alla popolazione generale, i soggetti con TS presentano maggiore rischio di sviluppare malattie su base autoimmune di interesse endocrinologico (in particolare tiroidite cronica linfocitaria, morbo di Graves e diabete mellito), oltre a celiachia e vitiligine. Sono inoltre aumentati i rischi di ischemia miocardica, aterosclerosi, ipertensione, cirrosi epatica, elevazione degli enzimi epatici e del rischio di steatosi del fegato. Infine si registrano alterazioni del quadro lipidico e della tolleranza glucidica che, soprattutto in concomitanza di un eccesso ponderale, possono esitare in una sindrome metabolica [3,4].

Feature	Frequency (%)
Growth failure and reduced adult height	95–100
Failure to thrive during first year of life	50
Endocrinopathies	
Glucose intolerance	15–50
Type 2 diabetes	10
Type 1 diabetes	?
Thyreoiditis and hypothyreosis	15–30, ann. incidence ~3%
Hypertension	50
Android body composition	?
Gastrointestinal and hepatic disorders	
Elevated hepatic enzymes	50–80
Celliac disease	8
Inflammatory bowel disease	2–3
Phenotypic characteristics	
Eyes	
Epicanthus	20
Nearsightedness	20
Strabismus	15
Ptosis	10
Ears	
Infection of middle ear	60
Hearing defects	30
Deformity of external ear	15
Mouth	
Micrognathia (small mandibular bone)	60
High-arched palate	35
Abnormal dental development	?
Neck	
Low posterior hairline	40
Broad short-appearing neck	40
Pterygium colli (webbed neck)	25
Thorax	
Broad chest (shield chest)	30
Inverted nipples	5
Skin, nails, and hair	
Increased skin ridge count	30
Lymphedema of hands and feet	25
Multiple pigmented naevi	25
Nail hypoplasia/dystrophy	10
Vitiligo	5
Alopecia	5
Skeleton	
Bone age delay	85
Decreased bone mineral content	50–80
Cubitus valgus	50
Short fourth metacarpal	35
Genu valgum	35
Congenital hip luxation	20
Scoliosis	10
Madelung deformity	5
Heart	
Bicuspid aortic valve	14–34
Coarctatio aorta	7–14
Aortic dilation/aneurysm	3–42
Kidneys	
Horseshoe kidney	10
Abnormal positioning or duplication of renal pelvis, ureters or vessels	15
Renal aplasia	3
Neurocognitive and psychosocial issues ^a	
Emotional immaturity	~40
Specific (nonverbal) learning disorder	~40
Psychological and behavioral problems	~25

Figura 2: riassunto caratteristiche fenotipiche nella TS^[3]

Aspetti Cognitivo Comportamentali

Negli 84 anni successivi alla scoperta della Sindrome di Turner, moltissima letteratura è stata scritta sul peculiare tratto cognitivo-comportamentale delle pazienti.

Il quoziente intellettivo delle pazienti si colloca nella media/ nei limiti inferiori della media, con l'eccezione delle pazienti con cromosoma X ad anello che presentano un quadro neurocognitivo più grave con disabilità cognitiva [27]. La grande variabilità che si riscontra a livello clinico si rispecchia anche nell'ampio spettro di espressioni che la TS può presentare a livello cognitivo, emotivo e relazionale. Tale dato emerge ancora di più vista la discrepanza esistente tra i domini dell'intelligenza verbale e gli aspetti di performances. Infatti, rispetto alle coetanee, le pazienti con Sindrome di Turner presentano una ridotta velocità di processazione, una riduzione delle funzioni esecutive con un associato deficit visuo-spaziale. Il deficit visuo-spaziale condiziona in parte anche la abilità di calcolo delle pazienti che risultano frequentemente alterate [28].

Anche gli aspetti relativi alla socializzazione possono essere alterati nelle pazienti: in particolare le pazienti presentano una netta difficoltà nel riconoscere le emozioni altrui (soprattutto la paura) e nella comprensione del linguaggio non verbale, con particolare riferimento allo sguardo [29].

Data la complessità e la grande variabilità del quadro clinico, è chiaro come una volta effettuata la diagnosi di TS occorra provvedere ad un approccio multidisciplinare per la gestione ottimale delle pazienti.

Seguirà uno specifico focus su vari aspetti delle funzioni cognitive nelle pazienti.

Nell'ambito della **produzione del linguaggio** le pazienti con ST presentano, come punti di forza, la conoscenza linguistica e i processi fonologici: alcune pazienti presentano anche iperlessia, definita come l'abilità di pronunciare parole di sconosciuto significato più lunghe rispetto alle coetanee. Anche la semantica risulta essere maggiore nelle pazienti con Sindrome di Turner rispetto ai controlli. A questi punti di forza si accompagnano tuttavia difficoltà nell'elaborazione delle risposte e nei test di fluenza verbale (numero di parole con specifiche caratteristiche pronunciate nell'ambito di un determinato tempo). Un altro aspetto carente nelle pazienti è rappresentato dall'incapacità di estrapolare significati più ampi del letterale da un testo scritto: tale dato può essere secondario ai noti deficit visuo-spaziali sopracitati. Sugli aspetti relativi al linguaggio non sembra esserci un effetto diretto dovuto alla terapia estrogenica o alla terapia con ormone della crescita [31, 32, 33].

I vantaggi sopracitati tendono a scomparire con la crescita delle pazienti e all'età media di 19-23 anni non vi sono differenze tra le pazienti e le loro coetanee^[38].

Non dobbiamo comunque farci ingannare da questi apparenti punti di forza delle pazienti: infatti la percentuale di pazienti con Sindrome di Turner che deve accedere alla logopedia o ad altre misure riabilitative dal punto di vista del linguaggio è superiore rispetto alla popolazione generale^[39].

Un recente studio condotto su pazienti con ST di età inferiore a 2 anni, ha evidenziato come i punteggi raccolti dalle pazienti nel linguaggio espressivo, fossero statisticamente superiori a quelli del linguaggio recettivo. Le pazienti a rischio per sviluppare problematiche di linguaggio rimanevano stabili sia nella valutazione eseguita ad un anno di vita che a quella eseguita a 2 anni di vita^[40].

Tra gli aspetti che limitano la socializzazione delle pazienti figura anche una certa difficoltà nel riconoscere i volti delle persone^[34,35]. A questo aspetto va a sommarsi la difficoltà nel riconoscere le espressioni del volto con particolare riferimento alla paura e alla rabbia^[36].

Per quanto riguarda gli aspetti legati alla sessualità, viene riferita una certa difficoltà nell'avere relazioni e l'età di inizio dell'attività sessuale è maggiore rispetto alle coetanee: nelle pazienti che riescono ad avere relazioni, il grado di soddisfazione sessuale è paragonabile a quello delle coetanee non affette da ST.

Le competenze visuo-spaziali, sociali ed esecutive sono essenziali per l'adattamento ai cambiamenti dell'ambiente circostante e alla vita di tutti i giorni: la mancanza di un certo grado di flessibilità mentale arriva a condizionare la possibilità di trovare soluzioni adattative valide per fronteggiare possibili problematiche riscontrate nella vita di tutti i giorni.

Una possibile complicazione nel rapporto con l'ambiente è fornita dal deficit visuo-spaziale: può infatti essere compromesso il senso della direzione e dell'orientamento negli spazi aperti.

Questi ultimi aspetti citati possono peggiorare l'isolamento sociale delle pazienti complicando ulteriormente le relazioni sociali^[37].

Numerose case series che indicano un'aumentata incidenza di ansia, depressione e disturbi del comportamento alimentare^[42]. Uno studio di coorte retrospettivo svedese del 2021^[43] ha raccolto dati sull'incidenza di disturbi psichiatrici in 1392 pazienti affette da Sindrome di Turner matchandoli con controlli sani: è stato riscontrato un rischio di 8 volte superiore di sviluppare disabilità intellettiva, un rischio quattro volte superiore di

sviluppare disturbo dello spettro autistico e un rischio due volte superiore di sviluppare schizofrenia. Essendo uno studio basato su dei registri nazionali che sfruttavano i soli codici ICD, non è stato possibile estrapolare dati sul cariotipo delle pazienti^[43].

Altri studi hanno dimostrato un aumentato rischio di ADHD e altri specifici disordini dell'apprendimento nelle pazienti affette^[46].

Recentemente numerosi studi si sono focalizzati anche sull'immagine corporea delle pazienti: un lavoro del 2021 del gruppo dell'Endocrinologia dell'Università di Atlanta ha evidenziato come le pazienti presentassero maggiore insoddisfazione relativa alla propria immagine corporea rispetto ad un gruppo di controllo: tale dato, ancor più evidente nelle pazienti con monosomia del cromosoma X, non veniva corretto dalla durata della terapia con ormone della crescita o dalla durata della terapia estrogenica^[44].

Sempre riguardo all'immagine corporea, sono interessanti i dati relativi ad un recente studio sulla soddisfazione delle dimensioni del proprio seno in una coorte di pazienti adulte con ST: i dati, matchati con controlli sani, hanno evidenziato una maggiore insoddisfazione rispetto ai controlli riguardo al proprio seno^[45].

Le pazienti tendono a vivere più a lungo e più spesso con i genitori rispetto ai coetanei e questo può anche influenzare il livello cognitivo globale vista l'importanza del ruolo del contesto familiare nel neurosviluppo del paziente.

Circuiti neuronali implicati nella Sindrome di Turner

Numerosi studi di neuroimaging funzionale hanno provato negli anni a spiegare ed identificare quali regioni del sistema nervoso centrale e quali circuiti neuronali fossero implicati in quei processi alterati tipici delle pazienti con Sindrome di Turner.

Per quanto riguarda la funzionalità visuo-spaziale, la corteccia visiva, posta in regione occipitale, rappresenta il punto di partenza di due fasci nervosi diretti, rispettivamente, al lobo parietale e temporale. Questi due fasci sono responsabili rispettivamente del riconoscimento della posizione dell'oggetto nello spazio e del riconoscimento dell'oggetto stesso^[47]. Nonostante questi due sistemi presentino significativi livelli di overlap, è il fascio diretto al lobo temporale ad essere maggiormente implicato nella Sindrome di Turner: sono deficitarie anche le sue connessioni con altri centri chiave, come il circuito parieto-occipitale (fondamentale per la working memory), parieto-

frontale (fondamentale per l'azione guidata dalla visione), parieto-premotorio e parieto-temporo mediale^[48].

Per quanto riguarda le difficoltà nel calcolo aritmetico, risulta implicato il lobo parietale e, prevalentemente, il solco intraparietale^[49].

La ricognizione delle emozioni, aspetto estremamente carente nella Sindrome di Turner, è una funzione svolta in diverse aree del sistema nervoso centrale, in particolare l'amigdala, la corteccia orbito-frontale, le regioni fronto-parietali dell'emisfero destro e l'opercolo del lobo frontale sinistro.

Tra gli aspetti neuroradiologico più rilevanti nella Sindrome di Turner si citano la riduzione del volume della sostanza grigia parieto-occipitale più marcato a livello del lobo destro^[50], l'aumento delle dimensioni dell'amigdala e della corteccia orbito-frontale^[51] e le alterazioni della sostanza grigia nell'insula, nel giro inferiore temporale, nella corteccia prefrontale e nel solco temporale superiore sono gli aspetti principali riscontrati. Il limite di molti studi di neuroimaging sulla Sindrome di Turner è rappresentato dalla mancanza di un match tra la valutazione cognitiva e la RM encefalo.

Le alterazioni citate sono state riscontrate anche in pazienti di età inferiori all'anno di vita e il diffondersi della RM fetale apre numerosi scenari anche per eventuali studi in utero. Inoltre anche il ruolo della placenta è cardine nel neurosviluppo del paziente: infatti, essendo derivata da cellule fetali, una quota (o tutte) le cellule placentari presenteranno un certo grado di monosomia del cromosoma X; può quindi essere alterata la produzione serotoninergica placentare e/o la quota di geni X-linked trascritti.

Alternative all'utilizzo della RM encefalo sono state la PET con fluorodesossiglucosio (FDG): studi di metà anni 90 segnalavano un ipometabolismo in regione parieto-occipitale^[52], altri un ipometabolismo relativo a livello dell'amigdala^[53]. Pur essendo ormai una metodica soppiantata dalla RM encefalo, la PET potrebbe rappresentare una possibile fonte di informazioni in studi puramente funzionali.

Terapia

L'obiettivo delle terapie nella Sindrome di Turner è, da un lato, facilitare il raggiungimento di una statura durante l'infanzia e l'adolescenza che minimizzi l'impatto psicologico e, dall'altro, far sì che la pubertà possa cominciare ad un'età in linea con quella delle coetanee. Per quanto riguarda la statura, l'ormone della crescita ricombinante (rGH) è il cardine della terapia: tuttavia la maggior parte delle pazienti ha bisogno anche

di un'induzione della pubertà prima che la statura definitiva sia raggiunta. L'outcome delle terapie è far raggiungere una statura definitiva che si collochi nei limiti inferiori della norma per età.

Terapia con ormone della crescita

Risale al 2007, l'ultima Review del gruppo Cochrane sull'efficacia della terapia con ormone della crescita nelle pazienti con Sindrome di Turner [54]: le conclusioni della review, prendendo in considerazione solo 4 clinical trials randomizzati, indicavano che la terapia con rGH al dosaggio di 0.3 to 0.375 mg/kg/settimana aumentavano la velocità di crescita di circa 3 cm/anno nel primo anno di terapia e due centimetri/anno nel secondo anno di terapia con un guadagno staturale di circa 6 cm, ma con una statura che si manteneva sempre inferiore / ai limiti inferiori della norma per età.

I fattori predittivi per una statura da adulti migliore sono:

- Statura più alta al momento dell'avvio della terapia
- Target genetico migliore
- Età all'avvio della terapia con GH più bassa
- Periodo di trattamento con GH più lungo prima dell'induzione della pubertà.
- Lunga durata della terapia con ormone della crescita a dosi più alte.

L'età più corretta per avviare la terapia con ormone della crescita non è stata definita con certezza: rimane valido il concetto che minore è l'età di avvio della terapia e maggiori sono i risultati in termini di prognosi staturale. La terapia con ormone della crescita può essere proseguita fino al raggiungimento della statura definitiva (definita come velocità di crescita annua <2 cm/anno o come saldatura delle cartilagini di accrescimento alla radiografia della mano) o fino a quando la paziente non sia soddisfatta della statura raggiunta. Non vi sono indicazioni a continuare la terapia con ormone della crescita in età di transizione o in età adulta.

Il GH viene somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea alla dose di 0.4 mg/kg/settimana.

In termini di sicurezza, diversi clinical trials hanno rassicurato la comunità scientifica sulla sicurezza della terapia con GH in termini di pressione arteriosa, metabolismo dei lipidi e dei carboidrati, composizione corporea, mineralizzazione ossea, mantenimento di normali proporzioni corporee e funzionalità uditiva [55-62].

Un particolare occhio di riguardo deve essere posto sul possibile peggioramento di una pre-esistente scoliosi o di una epifisiolisi femorale.

Un punto molto discusso rimane il metabolismo dei carboidrati: le alterazioni che fisiologicamente sono presenti (insulinorestenza) possono essere esacerbate dalla terapia in atto e talvolta persistere anche dopo la sospensione della terapia. Non è comunque da trascurare il ruolo del GH nella riduzione dell'adiposità viscerale nelle pazienti in terapia.

Sono inoltre già disponibili i primi dati relativi alla terapia con ormone della crescita long-acting (LAGH): 75 pazienti con Sindrome di Turner (età media 7.9 ± 2.9 anni) sono state divise in quattro gruppi che rispettivamente effettuavano terapia con LAGH a basse dosi (0,1 mg/kg/settimana), LAGH ad alte dosi (0,2 mg/kg/settimana), terapia convenzionale (0,38 mg/kg/settimana) e controlli non trattati. Al termine del primo anno di terapia il cambiamento delle deviazioni standard dell'altezza era maggiore nel secondo e nel terzo gruppo rispetto al gruppo 1. In tutti e 3 i primi gruppi tale parametro era maggiore rispetto ai controlli non trattati. I dati relativi al secondo anno di terapia erano comparabili rispetto al primo anno. Non sono stati riscontrati effetti avversi significative nei primi due anni di trattamento. Dall'analisi di correlazione sono emersi valori positivi per con la dose basale di GH, l'altezza misurata in SDS, le IGF-1SDS e negativi con l'età cronologica all'avvio della terapia, l'età scheletrica e il BMI [66].

Terapia estroprogestinica

La Sindrome di Turner è caratterizzata da un ipogonadismo ipergonadotropo che comporta amenorrea primaria o secondaria dovuta alla presenza di disgenesia gonadica. Approssimativamente 1/3 delle pazienti con TS presentano un avvio puberale spontaneo (telarca): tale evenienza è più comune nei casi di mosaicismo [63-65]. Circa il 6% delle pazienti con TS vanno incontro a sviluppo puberale spontaneo e completo con cicli mestruali regolari [49].

La maggior parte delle pazienti presenta però un quadro di amenorrea primaria e pertanto necessita di terapia estrogenica (e successivamente progestinica) non solo per l'induzione della pubertà, ma anche per la differenziazione dei caratteri sessuali secondari, dei genitali interni e per il metabolismo osseo, con ricerca del raggiungimento del picco di mineralizzazione ossea.

Sebbene non vi siano studi che dimostrino la superiorità di tale formulazione, molti esperti consigliano di avviare la terapia estrogenica in formulazione transdermica; le basi di tale indicazione sono rappresentate da:

- Maggiore fisiologicità nell'erogazione degli estrogeni

- Aggiramento del metabolismo di primo passaggio epatico.

La via di somministrazione transvaginale non è raccomandata nelle pazienti prepuberi e la terapia iniettiva intramuscolare non è ben tollerata dalle pazienti.

L'obiettivo della terapia è mimare la fisiologica progressione puberale delle pazienti allineandole con le coetanee e minimizzando i rischi: per far ciò la fascia di età a cui è indicato avviare la terapia è 11-12 anni di età; ritardare l'avvio della terapia estrogenica può essere deleterio per il metabolismo osseo e per gli organi genitali.

Utilizzare basse dosi di estrogeno è cruciale per il mantenimento del potenziale staturale: infatti le alte dosi di estrogeno porterebbero ad una più precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento con un più precoce raggiungimento della statura definitiva.

Le modifiche della terapia estrogenica dovrebbero essere effettuate gradualmente (ogni 6 mesi circa) per poter arrivare alla dose da adulti in un periodo di tempo compreso tra i 2 e i 3 anni.

Durante il follow-up è opportuno un periodico monitoraggio dell'estradiolo (da preferirsi alla valutazione delle gonadotropine, che si normalizzano solo quando i dosaggi terapeutici diventano più alti). La comparsa del bottoncino mammario avviene dopo circa 6 mesi dall'avvio della terapia estrogenica. L'utero delle pazienti non presenta anomalie: la terapia con progestinico viene normalmente inserita dopo la comparsa del menarca o comunque dopo almeno due anni dall'avvio della terapia estrogenica.

Lo screening trombofilico pre-avvio della terapia dovrebbe sempre essere fatto nelle pazienti con storia personale o familiare.

Anche dopo il raggiungimento dello sviluppo puberale il trattamento ormonale sostitutivo deve essere mantenuto, fino ai 50 anni circa, adattando i dosaggi, le formulazioni e le vie di somministrazione alle necessità della paziente, siano esse di natura personale o medica^[4].

La terapia estro-progestinica infatti non è importante solo per l'induzione della pubertà, ma gioca un ruolo fondamentale anche agendo sulla mineralizzazione ossea contrastando lo sviluppo di osteopenia e osteoporosi con conseguente aumentato rischio di frattura; è inoltre utile per mantenere adeguato trofismo delle mucose genitali e dell'apparato urinario e per l'elasticità dei vasi sanguigni^[4].

Fertilità nella Sindrome di Turner

Le pazienti affette da TS, a causa dell'ipogonadismo ipergonadotropo, presentano spesso infertilità e questo aspetto influisce negativamente sulla loro qualità di vita. Le donne con TS vanno incontro a insufficienza ovarica in giovane età; inoltre le donne che presentano avvio puberale spontaneo con regolare progressione e cicli mestruali regolari vanno generalmente incontro a menopausa precoce [3]. In epoca prepubere è difficile prevedere dai livelli di gonadotropine circolanti la funzionalità ovarica e in particolare la riserva ovarica.

Ad oggi non esistono, in età pediatrica, chiare indicazioni su come studiare e interpretare la riserva ovarica. Allo stesso modo, sebbene dopo l'avvio puberale l'insufficienza ovarica possa essere valutata a livello clinico (amenorrea primaria, blocco della progressione puberale) e biochimico (ipogonadismo ipergonadotropo), queste evidenze possono manifestarsi successivamente e non essere facilmente rilevabili in quanto gli ormoni sessuali possono risultare nei range di normalità nonostante la deplezione della riserva ovarica, andando quindi a rendere difficoltosa una precoce prognosi in termini di fertilità.

Per questi motivi, un parametro che oggi viene utilizzato per ottenere informazioni utili circa la previsione di un'eventuale insufficienza ovarica è il dosaggio dell'ormone anti mulleriano (AMH). Si tratta di un ormone prodotto dai follicoli antrali precoci e, nella popolazione generale adulta, riflette il numero di follicoli primordiali ed è un fattore predittivo di fertilità.

A questo proposito, uno recente studio longitudinale del [58] riporta risultati su 120 pazienti con TS di età compresa tra i 0 e 48 anni e rapporta i valori di AMH, FSH, LH, estradiolo e inibina B all'età, al cariotipo e allo stato ovarico delle pazienti al fine di correlare quest'ultimo ai valori di AMH circolante [58]. Ne risulta che la maggior parte degli individui con mosaicismo mostrava una funzionalità ovarica residua, mentre valori di AMH inferiori a -2 deviazioni standard rappresentavano un valore predittivo per mancato avvio puberale, nelle pazienti prepuberi, e di imminente insufficienza ovarica nell'età adolescenziale ed adulta.

L'AMH può essere quindi utilizzato come parametro per identificare il momento migliore per provvedere al prelievo di tessuto ovarico ai fini della criopreservazione nelle pazienti con TS che desiderino tentare di preservare la loro fertilità.

E' stato dimostrato che le pazienti con cariotipo a mosaico hanno possibilità maggiori di avere livelli sierici di AMH misurabili e, quindi, di procedere alla criopreservazione.^[59] I livelli di AMH misurati, sono risultati in parte correlati anche allo sviluppo puberale spontaneo. Inoltre, l'AMH appare anche correlato al trattamento con ormone della crescita, in quanto sia il GH che l'IGF-1 giocano un ruolo importante nello sviluppo dei follicoli ovarici; trattare le pazienti con ormone della crescita per migliorarne la statura definitiva promuoverebbe quindi anche la maturazione gonadica delle stesse e, oltre a facilitarne l'avvio spontaneo, aumenterebbe la disponibilità di follicoli a livello ovarico e, di conseguenza, la misurabilità di AMH nel siero.

Mineralizzazione ossea nelle pazienti con TS

Numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno studiato la mineralizzazione ossea e il rischio di frattura nelle pazienti con TS, ma i risultati ottenuti non sono univoci. Come è ormai noto gli estrogeni giocano un ruolo fondamentale sul metabolismo osseo, favoriscono una buona mineralizzazione e maturazione ossea ed, insieme al GH, permettono il raggiungimento del picco di massa ossea intorno all'età di 25 anni.

Nelle pazienti con TS presentano nel 50% dei casi circa amenorrea primaria, i soggetti che invece avviano spontaneamente lo sviluppo puberale talora non riescono a completarlo e ad avere il menarca. In queste pazienti se non adeguatamente trattate possono andare incontro ad osteopenia e osteoporosi, con la supplementazione estrogenica la mineralizzazione e maturazione ossea migliora notevolmente, nonostante la terapia è stato evidenziato come il rischio di frattura sia comunque aumentato nella popolazione adulta con TS rispetto alla popolazione generale

Altri studi hanno messo in luce attraverso la Peripheral quantitative Computed Tomography (pQTC) l'alterazione della microarchitettura che comporta una riduzione della forza dell'osso e della sua elasticità intesa come la capacità di assorbire e attutire i traumi. Questo rilievo potrebbe spiegare l'aumento del rischio di frattura. Anche la composizione corporea delle pazienti con TS giocherebbe un ruolo sul benessere dell'osso, infatti l'aumento del tessuto adiposo comporterebbe un aumento della differenziazione cellulare a favore degli osteoclasti con aumento del riassorbimento osseo.

In generale si può affermare che l'ottimizzazione della terapia estrogenica sostitutiva e favorire una buona alimentazione e stile di vita, siano provvedimenti necessari per favorire una buona mineralizzazione e qualità dell'osso nelle pazienti con TS.

Metodi

Previa raccolta del consenso informato, sono state incluse nello studio 30 pazienti affette da Sindrome di Turner afferenti all'unità di Endocrinologia Pediatrica dell'Istituto Giannina Gaslini nel periodo tra il Febbraio 2018 e il Settembre 2022. Sono state escluse dallo studio pazienti di età inferiore a 2 anni e/o con insufficiente grado di comprensione della lingua italiana.

I tests presenti nella sezione "materiali" sono stati somministrati dalla Dott.ssa Letizia De Mori durante le visite di follow-up della paziente.

Sono stati raccolti i seguenti dati clinici di ciascuna paziente (laddove disponibili):

- Parametri auxometrici neonatali con relative deviazioni standard
- Cariotipo
- Età alla diagnosi
- Informazioni relative a comorbilità legate alla Sindrome di Turner (autoimmunità, cardiopatia)
- Informazioni relative all'avvio della pubertà.
- Dati terapeutici (età di avvio della terapia con ormone della crescita ricombinante, durata della terapia con ormone della crescita, età di avvio della terapia estrogenica per l'induzione della pubertà, laddove necessaria).

Materiali

Per l'aspetto neurocognitivo sono state somministrate dalla Dott.ssa Letizia De Mori le batterie delle Scale Wechsler, nello specifico:

- A) **WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition:** è lo strumento clinico per eccellenza (Wechsler D, 2012), sottoposto individualmente,

per valutare le capacità cognitive dei bambini di età compresa tra i 6 anni e i 16 anni e 11 mesi; con questo strumento è possibile calcolare 5 punteggi compositi: un quoziente intellettivo totale (QIT) per rappresentare le capacità cognitive complesse della paziente, e 4 punteggi aggiuntivi *l'Indice di Comprensione verbale (ICV)*, *l'Indice di Ragionamento percettivo (IPR)*, *l'Indice di Memoria di lavoro (IML)*, *l'Indice di Velocità di elaborazione (IVE)*. Nelle pazienti esaminate con questa scala è stata inoltre somministrata la batteria NEPSY II per la valutazione dell'attenzione visiva ed uditiva sostenuta.

- B) **WAIS-IV, Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition:** è lo strumento clinico per eccellenza (Wechsler D, 2013), sottoposto individualmente, per valutare le capacità cognitive ragazzi/e e adulti a partire dai 16 anni di età.
- C) **WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)):** viene utilizzata nei bambini di età prescolare tipicamente di età compresa tra i 2 anni e 6 mesi e i 3 anni e 11 mesi; per le valutazioni antecedenti al 2019, tale scala, non essendo ancora disponibile e validata, è stata sostituita dalla WPPSI-III.

Obiettivi

Obiettivo primario:

- Valutazione del profilo neurocognitivo in una coorte di pazienti affette da Sindrome di Turner.

Obiettivo secondario:

- Analisi per sottogruppi con ricerca di differenze statisticamente significative nell'ambito dei genotipi delle pazienti.

Analisi dei risultati

Caratteristiche dei pazienti

Delle 30 pazienti facenti parte della nostra coorte, 8 (26%) presentano una monosomia del cromosoma X, mentre le restanti 22 (74%) presentano un cariotipo a mosaico. Il cariotipo di 3 delle pazienti con mosaicismo (13%) si caratterizzava per la presenza di un cromosoma X ad anello.

In una paziente con mosaicismo è stata riscontrata tramite FISH presenza del cromosoma Y: la paziente è stata sottoposta a gonadectomia profilattica per il noto rischio di gonadoblastoma.

Le pazienti con cariotipo 45X0 hanno ricevuto la diagnosi all'età media di 4,49 anni (non disponibile la data della diagnosi di una paziente), mentre, coerentemente con i dati riportati in letteratura, l'età media della diagnosi delle forme a mosaico è risultata più alta (5,4 anni).

In 5 casi (16%) la diagnosi è stata prenatale ed è stata successivamente confermata con cariotipo nel periodo neonatale: 3 delle 5 pazienti sono risultate affette da forma classica e le restanti due da forma a mosaico.

L'età media delle pazienti della coorte è 17,1 anni \pm 7,29 DS (range 3.5 – 36.1 anni): come precisato nella sezione metodi l'età della paziente al momento della valutazione psicodiagnostica condiziona il tipo di scala utilizzata: nella nostra casistica la fascia 6 anni – 16 anni e 11 mesi è stata la più frequente (56%, con età media 11,84 anni \pm 3,67 anni range: 6,8 anni – 16,6 anni).

I parametri auxologici alla nascita erano disponibili e completi solo per quanto riguarda il peso: 10 delle pazienti erano nate SGA per peso (peso alla nascita $<10^{\circ}$ Centile per età e sesso); di queste 9 erano affette da Sindrome di Turner a mosaico (90%), mentre solo una presentava una monosomia del cromosoma X (10%). Si segnala che 6 delle 10 pazienti nate SGA presentavano un peso alla nascita al di sotto del 3° Centile (-1,88 SDS): di queste una era affetta da Monosomia del Cromosoma X e le altre da mosaicismo.

Una paziente con mosaicismo era nata LGA per peso alla nascita: tale dato può essere spiegato dalla presenza di diabete mellito gestazionale durante la gravidanza non adeguatamente controllato con la dietoterapia.

Le SDS medie del peso alla nascita erano -0,78 SDS (\pm 1,13 DS, con range -2,4 - +2,9).

Delle 30 pazienti, 27 hanno effettuato terapia con ormone della crescita (90%). Le tre pazienti che non hanno effettuato la terapia presentano tutte un cariotipo con mosaicismo e solo una su tre ha presentato una statura definitiva inferiore alla norma per età e sesso (-2,75 SDS).

L'età media allo start della terapia con GH è stata 6,8 anni ($\pm 1,13$ DS, con range 1,7 anni – 13,5 anni).

Al momento della valutazione psicodiagnostica, 13 pazienti stavano effettuando terapia con ormone della crescita (43%), 6 pazienti non avevano ancora avviato la terapia con ormone della crescita (20%), 8 pazienti avevano già raggiunto la statura definitiva e sospeso la terapia con GH (26%).

Nelle pazienti che avevano sospeso la terapia con GH al momento della valutazione, la durata media della terapia è risultata 7.11 anni $\pm 3,63$ SDS (range 2.2 -12.2 anni).

Le pazienti in terapia con GH al momento della valutazione stavano effettuando la terapia da una media di 4.8 anni ± 3.66 SDS (range 1 – 9 anni).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'età di avvio della terapia con ormone della crescita confrontando il gruppo delle pazienti con cariotipo a mosaico e cariotipo 45X0.

	Coorte N=30	Pazienti 45X0 N=8	Pazienti con mosaicismo N=22	Comparazione tra i due gruppi P value
Età alla diagnosi	5.1 \pm 5.09	4.49 \pm 5,25	5,44 \pm 5,14	0,7
Età alla valutazione psicodiagnostica	13.7 \pm 7.17	13,7 \pm 7,57	13,69 \pm 7,21	0,99
Peso Nascita (SDS)	-0,78 \pm 1.13	-0,81 \pm 1,01	-0,77 \pm 1,19	0,94
Terapia con GH	27/30	7/8	19/22	
Età avvio terapia con GH	6.8 \pm 1.13	8,63 \pm 3,23	6,16 \pm 3,73	0,93

Tabella 1: riassunto delle principali caratteristiche della coorte delle pazienti.

11 delle 30 pazienti avevano raggiunto la statura definitiva al momento della valutazione psicodiagnostica: di queste 8 avevano interrotto la terapia con GH, mentre 3 non l'avevano mai iniziata.

La statura definitiva media alla visita è risultata $-1,71 \text{ SDS} \pm 0,912 \text{ SDS}$ (range $-3,4 - 0,45$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra la statura nelle pazienti con forma classica e forma a mosaico ($p=0,58$).

In 20 delle 30 pazienti sono risultati disponibili i valori di IGF-1 al momento della visita (13 di queste erano in terapia con ormone della crescita): a causa del cambio del kit di laboratorio per l'analisi delle IGF-1, di sole 18 pazienti erano disponibili i risultati delle SDS del valore di IGF-1 (media $0,28 \pm 1,37 \text{ SDS}$).

Per quanto riguarda gli aspetti legati all'avvio puberale, 9 delle 30 pazienti (33%) non hanno ancora avviato la pubertà, 8 pazienti su 30 (26%) hanno presentato un avvio puberale spontaneo con sviluppo completo (definito come raggiungimento dello stadio V secondo Tanner), 1 paziente, pur avendo presentato un avvio puberale spontaneo, ha dovuto avviare terapia estrogenica per mancata progressione (3%). Nelle restanti 12 pazienti (40%) la pubertà è stata indotta farmacologicamente.

Nel grafico e nella tabella sottostante è riportata l'associazione tra il cariotipo e l'avvio puberale.

	Coorte N=30	Pazienti 45X0 N=8	Pazienti con mosaicismo N=22
Pazienti con avvio puberale	20/30	6/8	15/22
Avvio puberale spontaneo	9/20	0/5	9/15
Avvio puberale spontaneo senza progressione	2/20	0/5	1/15
Avvio puberale indotto	9/20	6/8	6/22
Età media induzione pubertà	13,1	$12,3 \pm 0,81$	$13,9 \pm 3,27$

Tabella 2: relazione tra il cariotipo e l'avvio puberale nella coorte delle pazienti.

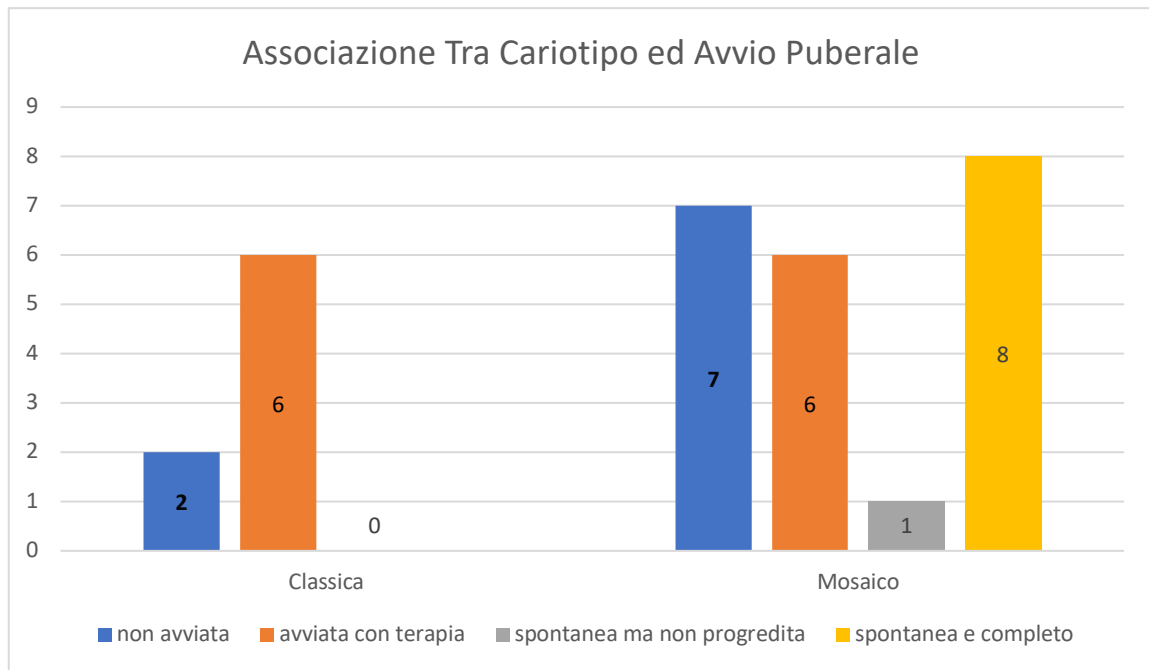


Grafico 1: relazione tra il cariotipo delle pazienti e l'avvio puberale.

Si noti come nessuna delle pazienti con cariotipo 45X0 abbia presentato un avvio puberale spontaneo. L'età media di avvio dell'induzione puberale è stata 13 anni \pm 2,42 anni (range 11.1 - 20.1 anni). Si sottolinea come tale dato sia particolarmente inficiato dallo start in età particolarmente avanzata di una paziente con mosaicismo, che ha ricevuto la diagnosi di Sindrome di Turner ad un'età molto avanzata.

9 delle 12 pazienti che hanno necessitato dell'induzione farmacologica della pubertà avevano già avviato tale terapia al momento della valutazione psicodiagnostica.

Una sola delle nostre pazienti era affetta da malattia celiaca, mentre 5 pazienti sono in terapia sostitutiva con L-tiroxina per un quadro clinico, laboratoristico e/o ecografico di Tiroidite di Hashimoto.

Analisi del profilo cognitivo

Le pazienti hanno effettuato la valutazione psicodiagnostica durante i regolari controlli di follow-up previsti per la Sindrome di Turner. L'età media delle pazienti alla valutazione era 13.7 anni \pm 7,17 SDS (range 3.3 -33.01 anni): le pazienti con mosaicismo 45X0 sono state valutate ad un'età media di 13.7 anni \pm 6,28 SDS (range

3.3 – 26.82 anni), mentre le pazienti con cariotipo a mosaico sono state valutate all'età media di 13.7 anni \pm 7.07 SDS (range 3.42 – 33.01 anni). Non vi sono differenze statisticamente significative nell'età media a cui è stata effettuata la valutazione.

In base all'età delle pazienti, sono state scelte le batterie delle Scale Wechsler più idonee per la valutazione: in particolare 4 pazienti (3 forme a mosaico e 1 forma con monosomia del cromosoma X) sono state analizzate mediante scala WPPSI I-III o I-IV, 17 pazienti (12 con mosaicismo e 5 con monosomia del cromosoma X) sono state analizzate mediante la scala WISC e 9 pazienti (7 con mosaicismo e 2 con monosomia del cromosoma X) sono state analizzate con la scala WAISS IV.

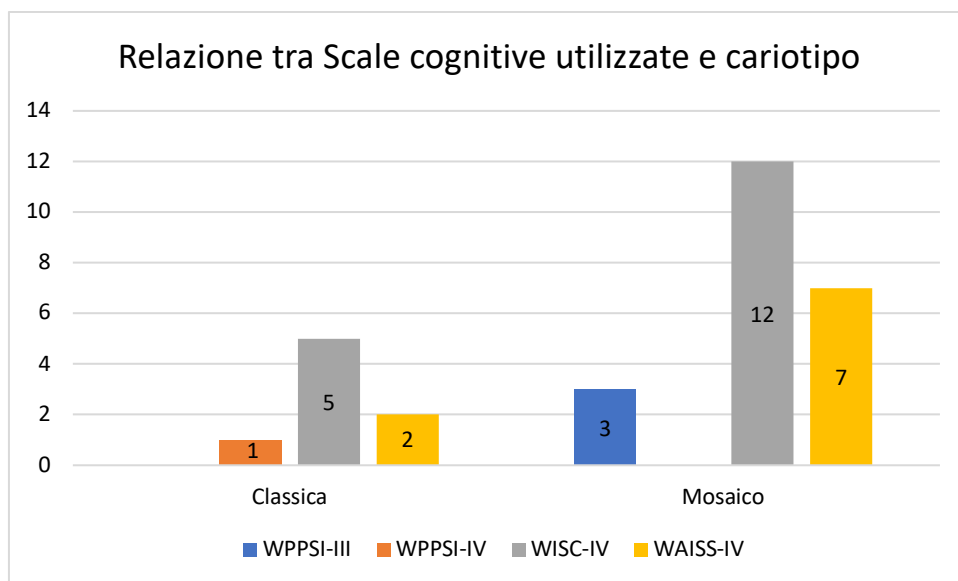


Grafico 2: relazione tra il cariotipo delle pazienti e le scale cognitive utilizzate per eseguire la valutazione psicodiagnostica.

Le scale cognitive sono state descritte nella parte introduttiva. Ai fini dell'analisi dei dati, i parametri analizzati sono stati: Quoziente intellettivo totale (QIT), indice di comprensione verbale (ICV), Velocità di elaborazione (IVE), ragionamento visuo-percettivo (IRP) e memoria di lavoro (IML). Per le 3 pazienti valutate con la scala WPPSI-III non è stato possibile calcolare IRP e IML poiché non possibile per l'età della pazienti; per la paziente valutata con la scala WPPSI-IV non è stato possibile analizzare IRP e IVE poiché non possibile per età.

Per l'interpretazione dei risultati, si è usato il seguente schema:

- >115 = superiore alla norma
- 85-115 = in norma
- 84-71 = FIL – Funzionamento Intellettivo Limite
- < 70 = Disabilità Intellettiva

Nelle pazienti con monosomia del cromosoma X (8/30), il QIT medio è risultato di 76 ± 9.69 (range 67-91); nelle pazienti con mosaicismo (22/30), il QIT medio è risultato di $73,59 \pm 18.03$ (range 34-103). La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (p-value 0,7239).

Nel gruppo delle pazienti con monosomia del cromosoma X, 3 paziente (37%) presentano disabilità intellettiva, 3 paziente (37%) presentano un funzionamento cognitivo limite e 2 pazienti (25%) presentano un funzionamento cognitivo nella norma. Nel gruppo delle pazienti con mosaicismo, 9 pazienti (40%) presentano disabilità intellettiva, 6 presentano un funzionamento cognitivo limite (27%), 7 presentano un funzionamento cognitivo nella norma (31%).

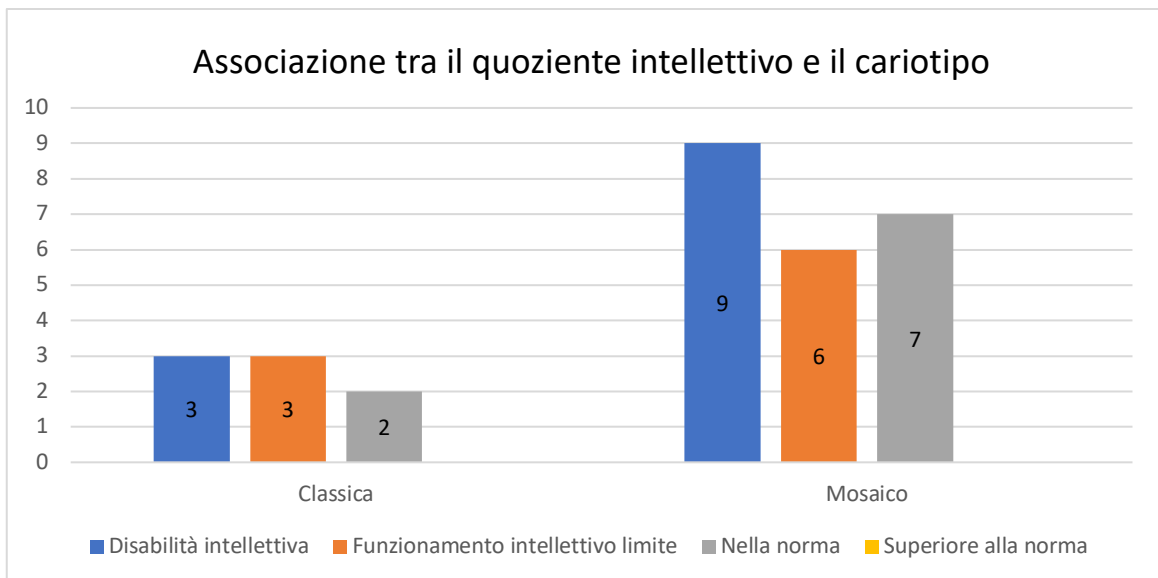


Grafico 3: relazione tra il cariotipo delle pazienti e il quoziente intellettivo.

All'interno del gruppo delle pazienti con mosaicismo e coerentemente con i dati della letteratura, le pazienti che presentano un cromosoma X ad anello (3/22, 13%), presentano un QI medio significativamente più basso rispetto alle altre pazienti della coorte (QI medio $51.33 \pm 15,82$ SDS, p 0,007).

Estendendo l'analisi anche agli altri parametri valutati con le scale proposte, le pazienti con Sindrome di Turner con cromosoma ad anello, presentano punteggi di ICV (p 0,0136), IRP (p 0,0196), IML (p 0,043) e IVE (p 0,486) significativamente più bassi rispetto alla nostra coorte di pazienti.

	Coorte N=30	Pazienti con cromosoma X ad anello (N=3)	Altre pazienti (N=27)	Comparazione tra i due gruppi P value
QI	74,23 ± 16,10	51 ± 15,8	78,77 ± 14,24	0,007
VCI	83,53 ± 17,39	60,66 ± 13,27	86,07 ± 16,02	0,013
IRP	75,88 ± 15,57	56,66 ± 11,15	78,39 ± 14,39 (dato calcolato su 23 pazienti)	0,0196
IML	78,62 ± 13,36	64 ± 21	80,30 ± 11,66 (dato calcolato su 26 pazienti)	0,043
IVE	81,26 ± 16,6	63,66 ± 12,34	83,56 ± 15,86 (dato calcolato su 23 pazienti)	0,0486

Tabella 3: Risultati dell'analisi cognitiva delle pazienti con cromosoma X ad anello rispetto alle pazienti senza tale alterazione.

Dal grafico sotto riportato si evince che, qualora si scorporino le 8 pazienti con cariotipo 45X0 dalle altre 27 pazienti senza riarrangiamento ad anello, i punteggi di QI, ICV, IRP, IML e IVE si confermano inferiori nelle pazienti con cromosoma X ad anello sebbene venga persa la significatività statistica per IML e IVE (in quest'ultimo parametro solo rispetto alle forme complete).

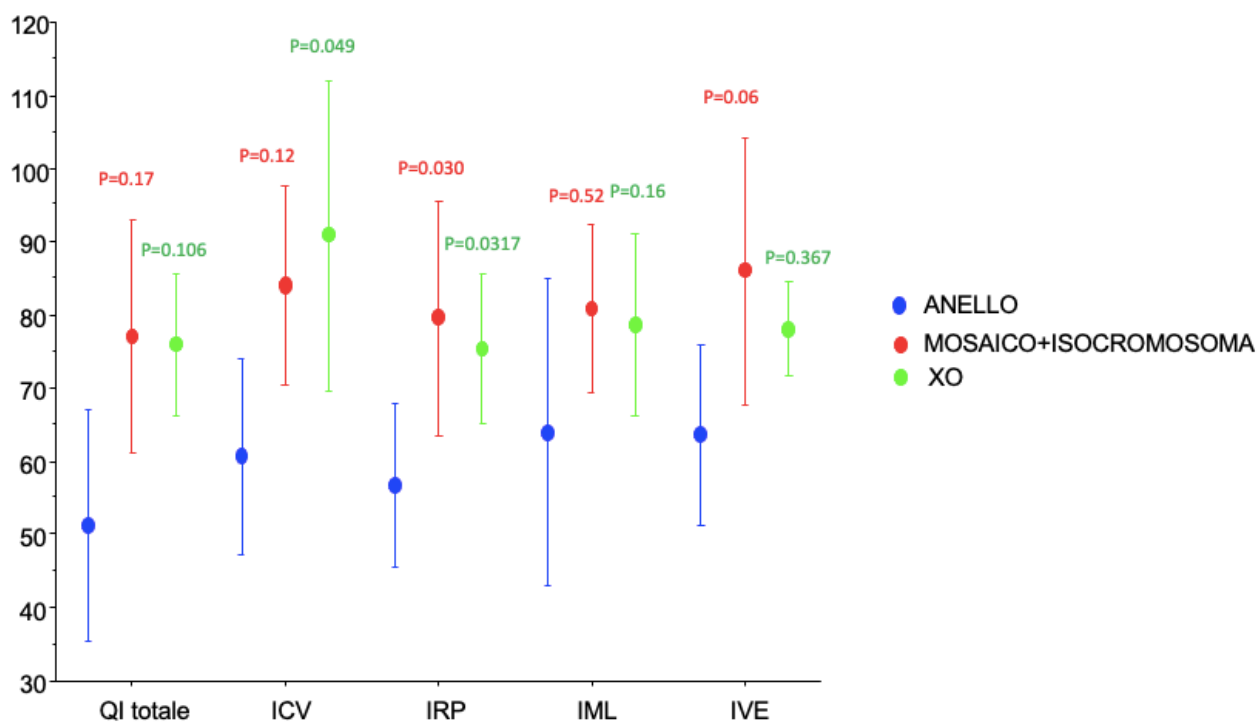


Grafico 4: Differenze tra le valutazioni psicodiagnostiche delle pazienti con cromosoma ad anello rispetto alle pazienti con 45X0 e mosaico

Considerando le pazienti con peso alla nascita inferiore al 3° Centile (-1,88 SDS), 6 su 30 (20%), non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda ICV, IRP, IML e QI totale. Riguardo a quest'ultimo dato, nella popolazione nata SGA il QI totale è risultato $79,83 \pm 14,35$, non statisticamente significativo rispetto a quello delle 24 pazienti con peso alla nascita superiore al 3° Centile (p 0,35).

L'unico parametro in cui le pazienti nate SGA hanno avuto punteggi superiori alle nate al di sopra del 3° Centile, è la velocità di elaborazione: infatti le pazienti nate SGA hanno presentato una media di 103 punti $\pm 8,48$ SDS contro una media di $79,45 \pm 15,87$ (p 0,051). Tale parametro è stato tuttavia analizzato in una porzione troppo esigua della nostra coorte.

	Coorte N=30	Pazienti nate SGA per peso (N=6, di cui 5 con mosaicismo)	Altre pazienti (N=24)	Comparazione tra i due gruppi P value
QI	$74,23 \pm 16,10$	$79,83 \pm 14,35$	$72,83 \pm 16,49$	0,35
VCI	$83,53 \pm 17,39$	82 ± 22	$84,37 \pm 18,02$	0,83
IRP	$75,88 \pm 15,57$	$92 \pm 19,79$ (dato calcolato su 2 pazienti)	$74,54 \pm 14,9$ (dato calcolato su 24 pazienti)	0,13
IML	$78,62 \pm 13,36$	$82 \pm 11,02$ (dato calcolato su 5 pazienti)	$77,91 \pm 13,9$ (dato calcolato su 24 pazienti)	0,54
IVE	$81,26 \pm 16,6$	$103 \pm 8,48$ (dato calcolato su 2 pazienti)	$79,45 \pm 15,87$ (dato calcolato su 23 pazienti)	0,051

Tabella 4: Risultati dell'analisi cognitiva delle pazienti con Sindrome di Turner e SGA per peso rispetto alle pazienti senza tale alterazione.

Abbiamo operato anche una suddivisione delle pazienti in 3 gruppi in base all'età gestazionale al momento della nascita: <32 settimane (2 pazienti, 2 forme a mosaico), 32-36 settimane (5 pazienti 2 forme classiche e 3 forme a mosaico, di cui 1 con cromosoma ad anello) e >36 settimane (23 pazienti, 6 forme classiche e 17 forme a mosaico, di cui 2 con cromosoma ad anello).

Per tutti i gruppi in cui abbiamo diviso le settimane di gestazione, pur non essendo presente significatività statistica, si osservano punteggi di QI, ICV, IRP, IML e IVE inferiori nel gruppo di pazienti nato sotto le 32 settimane di età gestazionale: è inoltre

evidente un trend di aumento dei punteggi in ogni gruppo all'aumentare dell'età gestazionale. Colpisce soprattutto che le pazienti con età gestazionale inferiore a 32 settimane presentino un quoziente intellettivo medio indicativo di disabilità intellettiva, mentre il quoziente intellettivo medio delle pazienti nate tra le 32 e le 36 settimane e quello delle pazienti nate sopra le 36 settimane ricada nel funzionamento intellettivo limite.

Operando una correlazione con il cariotipo delle pazienti si nota come la presenza del cromosoma ad anello abbia comunque un maggior impatto rispetto alle settimane di età gestazionale nel determinare disabilità intellettiva.

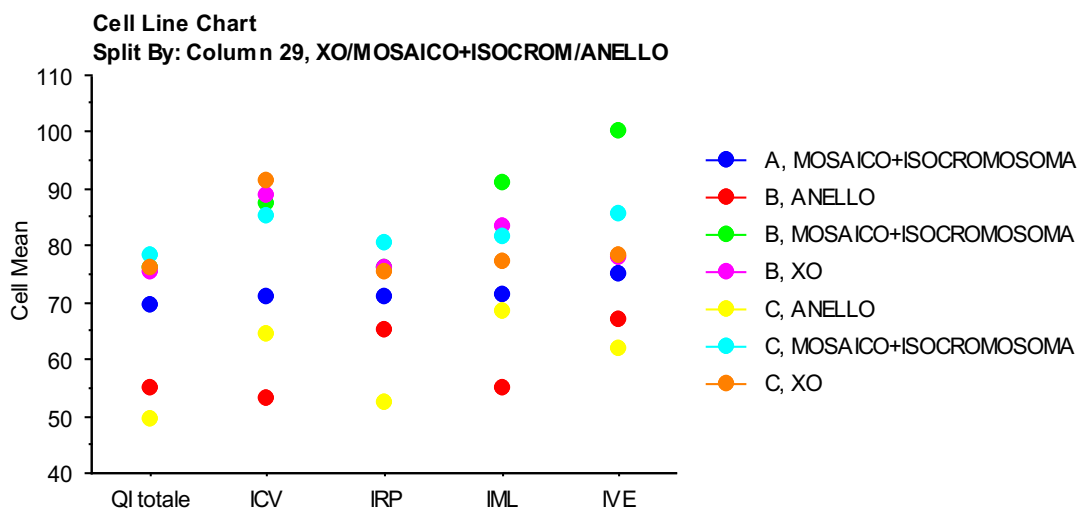
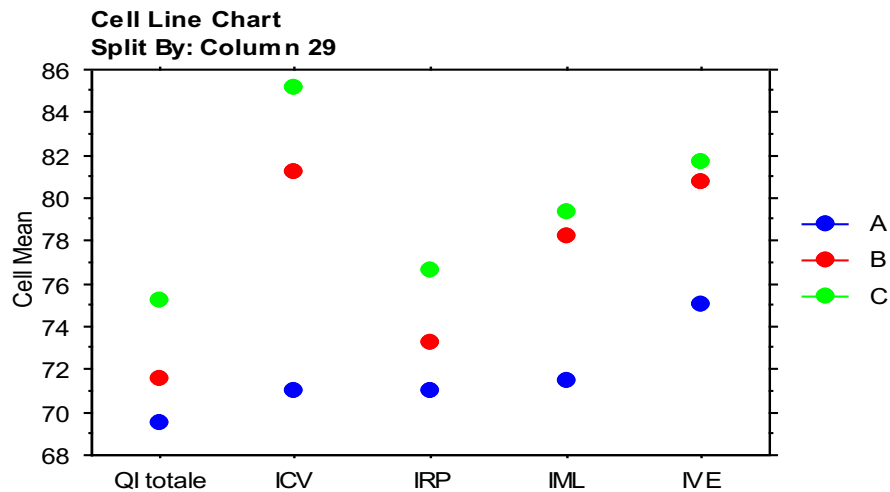


Grafico 5 e Grafico 6: i punteggi delle pazienti con età gestazionale <32 settimane (azzurro) risultano inferiori rispetto ai punteggi ricavati dalle pazienti con diverse età gestazionali. Nel grafico 6 appare però evidente come la presenza del cromosoma ad anello condizioni maggiormente i punteggi medi delle valutazioni rispetto all'età gestazionale.

Nella nostra coorte sono presenti quattro pazienti con cariotipo a mosaico 45X/47XXX a varia percentuale. Analizzando i dati relativi al profilo cognitivo in questo sottogruppo di pazienti non sono state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto alle altre 26 pazienti, ma i parametri analizzati sono risultati mediamente più alti rispetto alla sotto-coorte di controllo.

	Coorte N=30	Pazienti con mosaicismo 45X0/47XXX (N=4)	Altre pazienti (N=26)	Comparazione tra i due gruppi P value
QI	74,23 ± 16,10	77,75 ± 14,93	73,69 ± 16,48	0,64
VCI	83,53 ± 17,39	85,5 ± 6,6	83,21 ± 18,57	0,8129
IRP	75,88 ± 15,57	76 ± 16,37 (dato calcolato su 3 pazienti)	75,87 ± 15,84 (dato calcolato su 23 pazienti)	0,98
IML	78,62 ± 13,36	79,75 ± 7,27	78,44 ± 14,19 (dato calcolato su 25 pazienti)	0,85
IVE	81,26 ± 16,6	84,66 ± 25,16 (dato calcolato su 3 pazienti)	80,82 ± 15,93 (dato calcolato su 23 pazienti)	0,71

Tabella 5: Risultati dell'analisi cognitiva delle pazienti con mosaicismo 45X0/47XXX.

Nella tabella sotto riportata sono presenti i dati riassuntivi riguardo i parametri analizzati nelle pazienti con cariotipo 45X0 e mosaicismo.

	Coorte N=30	Pazienti 45X0 (N=8)	Pazienti con mosaicismo (N=22)	Comparazione tra i due gruppi P value
QI	74,23 ± 16,10	76 ± 9,69	73,59 ± 18,03	0,72
VCI	83,53 ± 17,39	90,87 ± 21,16	80,86 ± 15,5	0,16
IRP	75,88 ± 15,57	75,42 ± 10,22 (dato calcolato su 7 pazienti)	76,05 ± 17,37 (dato calcolato su 19 pazienti)	0,93
IML	78,62 ± 13,36	78,75 ± 11,62	78,57 ± 14,23 (dato calcolato su 19 pazienti)	0,97
IVE	81,26 ± 16,6	78,14 ± 6,53 (dato calcolato su 7 pazienti)	82,42 ± 19,06 (dato calcolato su 19 pazienti)	0,57

Tabella 6: Risultati completi dell'analisi cognitiva delle pazienti.

Nell'ambito della scala di valutazione WISC-IV, somministrata a 17 delle nostre pazienti (5 con cariotipo 45X0 e 12 con cariotipo a mosaico), abbiamo anche analizzato i punteggi della batteria Nepsy II con particolare focus sui subtest che valutano l'attenzione visiva ed uditiva sostenuta.

In una delle 17 pazienti, affetta da Sindrome di Turner a mosaico, non è stato possibile somministrare questa batteria poiché aveva presentato notevoli difficoltà nell'esecuzione dei test precedenti.

Per il subtest "attenzione visiva sostenuta" abbiamo riscontrato valori inferiori alla norma in 6 pazienti su 16 con valore medio pari a $-1,34 \text{ SDS} \pm 1,39 \text{ SDS}$. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto tra le pazienti con forma classica e mosaico ($p \text{ value} = 0,46$). Le pazienti con punteggi inferiori alla norma erano per il 66% (4/6) appartenenti al gruppo delle forme a mosaico (una delle quali portatrice di cromosoma ad anello). Non sono state notate differenze statisticamente significative nelle pazienti nate SGA.

Per il subtest "attenzione uditiva sostenuta" abbiamo riscontrato valori inferiori alla norma in 4 pazienti su 16 con valore medio pari a $-0,82 \text{ SDS} \pm 1,7 \text{ SDS}$. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto tra le pazienti con forma classica e mosaico ($p \text{ value} = 0,29$). Le pazienti con punteggi inferiori alla norma erano per il 50% (2/4) appartenenti al gruppo delle forme a mosaico (una delle quali portatrice di cromosoma ad anello) e per il 50% appartenenti alla forma classica. Non sono state notate differenze statisticamente significative nelle pazienti nate SGA.

	Coorte N=16	Pazienti 45X0 (N=5)	Pazienti con mosaicismo (N=11)	Comparazione tra i due gruppi P value
Attenzione visiva sostenuta	$-1,34 \pm 1,39$	$-1,74 \pm 1,75$	$-1,11 \pm 1,24$	0,46
Attenzione uditiva sostenuta	$-0,82 \pm 1,7$	$-1,5 \pm 1,69$	$-0,519 \pm 1,69$	0,29

Tabella 7: Risultati della batteria NEPSY II somministrata alle pazienti che hanno effettuato la valutazione psicodiagnostica mediante scala WISC-IV

Si può comunque notare dalla tabella 6 come i punteggi, pur non raggiungendo la significatività statistica, siano inferiori nelle pazienti con forma classica di Sindrome di Turner e come l'attenzione visiva sostenuta sia inferiore all'attenzione uditiva sostenuta nelle pazienti: questo dato è sempre da tenere in considerazione quando si imposta un programma riabilitativo/abilitativo per le pazienti, in quando consente di scegliere le aree che più necessitano di un potenziamento.

Possibile ruolo della terapia con ormone della crescita e terapia estrogenica

A completamento della valutazione del profilo cognitivo delle pazienti, abbiamo valutato un eventuale impatto della terapia con ormone della crescita o terapia estrogenica sul profilo cognitivo delle pazienti.

È stata quindi effettuata un'analisi della correlazione tra il quoziente intellettivo delle pazienti e la durata delle terapie effettuate al momento della valutazione psicodiagnostica.

In particolare, 12 pazienti su 30 (40%) stavano effettuando terapia con ormone della crescita al momento della valutazione da una media di 4.9 anni \pm 4,18 SDS (range 1-9 anni), mentre 9 pazienti (30%), avendo già raggiunto la statura definitiva, avevano già sospeso la terapia con ormone della crescita. Delle restanti pazienti, 6 avrebbero avviato la terapia con ormone della crescita in una data successiva alla valutazione psicodiagnostica.

Per quanto riguarda la terapia estrogenica, 9 pazienti stavano effettuando la terapia al momento della valutazione psicodiagnostica (30%). Di queste 4 presentavano forma classica, mentre 5 forma a mosaico. 4 pazienti (2 45X0 e 2 forme a mosaico) avrebbero cominciato la terapia estrogenica solo dopo la valutazione psicodiagnostica.

Dall'analisi di correlazione, corretta per il genotipo delle pazienti, emerge una alta correlazione tra la durata della terapia con ormone della crescita e il QI totale nelle pazienti con Sindrome di Turner a mosaico ($R=0,667$).

Una correlazione negativa tra la durata della terapia con ormone della crescita e il quoziente intellettivo non trova riscontro in letteratura: il dato può essere interpretato come un bias legato alla scarsa numerosità del campione analizzato.

Non sono state riscontrati correlazioni statisticamente significative tra il quoziente intellettivo e la durata della terapia con ormone della crescita nelle pazienti con

sindrome di Turner con cromosoma ad anello ($R=0,183$), con isocromosoma X ($R=0,207$) e con forma classica ($R=0,155$).

Per quanto riguarda la terapia estrogenica, non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra la durata della terapia e il quoziente intellettuale nei vari gruppi di pazienti ($R=0,009$ per le forme a mosaico e $R=0,261$ per le forme 45X0).

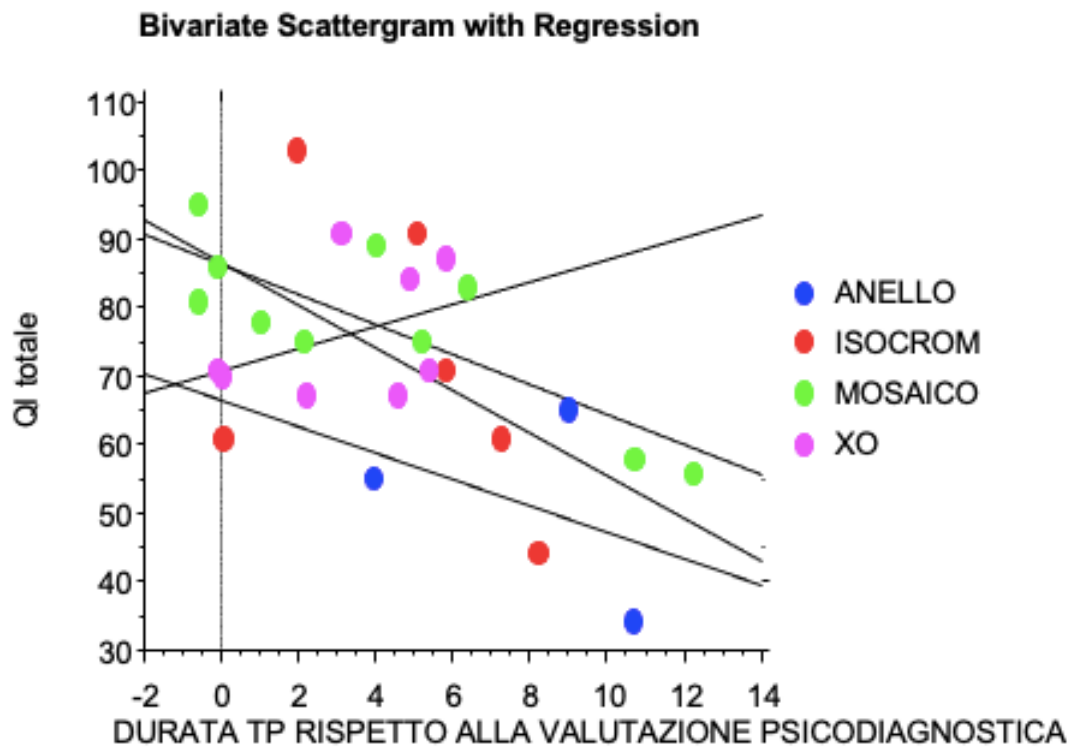


Grafico 7: Risultati dell'analisi di correlazione tra la durata della terapia con ormone della crescita e il quoziente intellettuale nelle pazienti della nostra coorte.

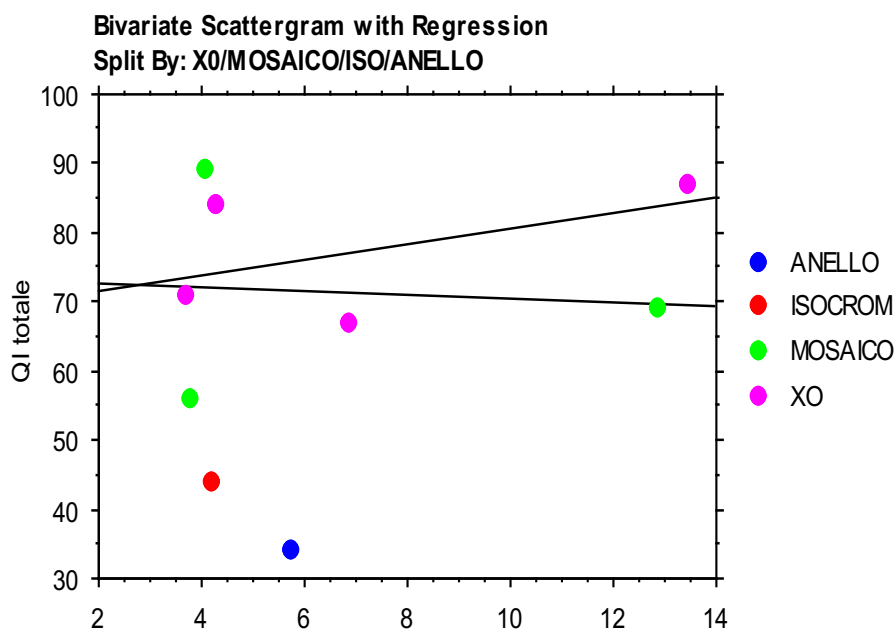


Grafico 8: Risultati dell'analisi di correlazione tra la durata della terapia estrogenica e il quoziente intellettivo nelle pazienti della nostra coorte.

Conclusioni

Questo studio di coorte, uno dei più grandi mai realizzato da un singolo centro in Italia, rappresenta parte di un progetto più ampio che prevede la correlazione dei dati raccolti con l'esecuzione di uno studio di Neuroimaging volto alla valutazione morfovolumetrica di aree del Sistema Nervoso Centrale valutate con RM encefalo 3 Tesla.

La coorte di pazienti estrapolata per questo lavoro fa parte di una coorte più ampia di pazienti con Sindrome di Turner seguite presso il nostro Centro: ci siamo basati su un mero criterio temporale per selezionare il campione di pazienti; nello specifico sono state selezionate le pazienti che hanno effettuato la valutazione cognitiva entro Settembre 2022, escludendo le pazienti con scarsa comprensione della lingua italiana. Come primo passaggio è stata eseguita un'analisi descrittiva della nostra casistica: è apparsa evidente la predominanza di forme a mosaico (22/30); tale dato è in contrasto con quanto riportato in letteratura, dove le forme classiche (45X0) rappresentano il 40-50% della casistica. All'interno della nostra coorte, i riarrangiamenti strutturali ad anello del cromosoma X (3/30) sono risultati in linea con le frequenze riportate in letteratura. Un solo caso di disgenesi gonadica mista è stato riscontrato e la paziente è stata sottoposta a gonadectomia profilattica.

L'età media a cui è stata effettuata la diagnosi è risultata inferiore nelle pazienti con forma classica rispetto alla forma a mosaico, coerentemente con i dati della letteratura. L'età delle pazienti alla valutazione ha condizionato la scelta della scala da somministrare: la scala WISC-IV è stata la più utilizzata (56%) rispecchiando quindi una predominanza della fascia d'età compresa tra i 6 anni e i 16 anni e 11 mesi. Nonostante l'età media di esecuzione della valutazione psicodiagnostica non differisca tra la popolazione con forma classica e forma a mosaico, la popolazione di adulte della nostra casistica non è da sottovalutare, visto che 9 pazienti su 30 avevano compiuto più di 17 anni al momento della valutazione. Ridotto invece è il contributo delle pazienti prescolari (4/30).

Il significativo impatto delle pazienti adulte è confermato anche dal fatto che 8 su 30 avessero già sospeso la terapia con ormone della crescita al momento della valutazione psicodiagnostica. Al momento della valutazione 13 pazienti su 30 stavano effettuando terapia con ormone della crescita e 6 su 30 lo avrebbero cominciato successivamente. Per quanto riguarda lo sviluppo puberale, nessuna delle pazienti con forma completa ha presentato un avvio puberale spontaneo (6/8 hanno necessitato di terapia e 2/8 non hanno ancora avviato la pubertà): più eterogenea, coerentemente con i dati di letteratura la casistica delle forme a mosaico, con 8 pazienti (8/22) che hanno avuto un avvio puberale spontaneo e completo e 7 pazienti che hanno necessitato di terapia estrogenica per mancato avvio o mancata progressione puberale dopo avvio spontaneo (1/8). Sia nelle pazienti con forma classica che con forma a mosaico, il quoziente intellettivo medio è risultato all'interno del funzionamento cognitivo limite, senza differenze statisticamente significative nei due gruppi (QIT medio 76 ± 9.69 (range 67-91) nelle pazienti con forma classica e $73,59 \pm 18.03$ (range 34-103) nelle forme a mosaico). La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (p-value 0,7239). 12 pazienti su 30 hanno presentato punteggi di QI indicativi di disabilità cognitiva: sorprendentemente 9 di queste pazienti facevano parte della coorte delle pazienti con mosaicism. Tale dato è apparentemente in contrasto con quanto riportato in letteratura, dove sono numerosi i lavori in cui vengono riportati punteggi di quoziente intellettivo superiori nelle forme a mosaico.

Mondal e colleghi ^[68] hanno riportato bassi valori di quoziente intellettivo verbale e di performance in una coorte di pazienti indiane affette da Sindrome di Turner: i punteggi più bassi sono stati riscontrati anche nel loro caso nelle forme a mosaico. Tale

valutazione rientrava nell'ambito di una analisi più ampia della casistica indiana e non è stata ulteriormente approfondita con studi neuroradiologici.

Delle 9 pazienti in cui è stata riscontrata disabilità cognitiva, 2 facevano parte del gruppo valutato con la WPPSI-IV: tale dato va anche letto alla luce del lavoro di Pretzel e colleghi ^[69] che aveva analizzato una casistica di pazienti di età inferiore a un anno di vita riscontrando uno sviluppo cognitivo e psicomotorio nei range di normalità con penalizzazione nelle "gross motor skills". Pretzel e colleghi concludevano per considerare la popolazione come "a rischio" dal punto di vista cognitivo, con necessità di proseguire il follow-up oltre i 24 mesi effettuati. Si conferma quindi fondamentale effettuare una valutazione psicodiagnostica in età prescolare per poter evidenziare quanto più precocemente possibili eventuali campi meritevoli di intervento abilitativo. Come descritto nella sezione dei risultati, dall'analisi di correlazione emerge, nelle forme a mosaico, un'alta correlazione tra la durata della terapia con ormone della crescita e il quoziente intellettivo: tale dato non è supportato dalla letteratura e sicuramente riflette di un bias legato alla scarsa numerosità del campione.

Il nostro studio conferma la presenza di un quoziente intellettivo significativamente inferiore nelle pazienti con cromosoma ad anello rispetto alle altre pazienti della nostra coorte: tale dato conferma quanto già noto in letteratura e sottolinea con più forza l'importanza della correlazione tra il genotipo e il fenotipo delle pazienti. Infatti, il tratto più peculiare emerso anche nelle linee guida ^[4] associato alla presenza di cromosoma ad anello è proprio una maggiore compromissione sul versante cognitivo.

Abbiamo anche cercato possibili correlazioni tra il profilo cognitivo e il peso alla nascita delle pazienti (unico parametro auxologico alla nascita disponibile completamente per tutte le pazienti della nostra coorte): nella nostra casistica 6 pazienti (di cui 5 con mosaicismo) presentavano un peso alla nascita inferiore al 3° centile (-1,88 SDS); non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi di quoziente intellettivo e degli altri parametri valutati.

Un interessante dato è stato ricavato dall'età gestazionale delle pazienti: pur non essendo presente significatività statistica, si nota un miglioramento delle performance analizzate nella valutazione cognitiva all'aumentare dell'età gestazionale; tuttavia correggendo i dati per il cariotipo delle pazienti si nota come la presenza del cromosoma ad anello abbia un impatto superiore rispetto all'età gestazionale delle pazienti, rafforzando quanto già precisato sul ruolo prognostico dal punto di vista cognitivo di questa alterazione.

Sicuramente i dati ricavati da questo lavoro sono parziali e i maggiori punti di debolezza sono rappresentati dalla mancanza di una popolazione di controllo, dalla numerosità scarsa del campione con prevalenza di forme a mosaico all'interno della coorte, dalla mancanza dei dati antropometrici completi e dalla mancanza di informazioni circa il grado di istruzione dei genitori, parametro importante per valutare il substrato familiare delle pazienti.

Maggiori informazioni potranno venire dall'estensione della valutazione a tutta la nostra casistica di pazienti e dalla correlazione cognitivi con studi di neuroimaging.

Ringraziamenti

Il più grande e sincero ringraziamento va al Prof. Maghnie e alla Prof.ssa Di Iorgi, veri punti di riferimento durante questo percorso all'interno dell'Istituto Giannina Gaslini. Sono estremamente grato loro per le occasioni e la fiducia che mi hanno fornito durante gli ultimi 21 mesi del mio percorso di formazione specialistica. A tutto il personale della clinica pediatrica (Dr.ssa Napoli, Dr.ssa Allegri, Dr.ssa Patti e Dr.ssa Fava) va tutto il mio ringraziamento per i mesi trascorsi insieme: sono contento e orgoglioso di proseguire il mio progetto di Dottorato di Ricerca con voi per i prossimi anni.

Un grande ringraziamento va anche a tutto il personale infermieristico del DH di Endocrinologia per avermi supportato (e qualche volta sopportato) durante il mio percorso.

Uno speciale ringraziamento va anche alla Dr. Letizia De Mori, la cui collaborazione è stata assai preziosa per la stesura della tesi.

Un grandissimo ringraziamento va anche a tutto il personale medico e infermieristico dei vari reparti frequentati durante i primi 3 anni di Formazione specialistica in Pediatria.

Sono grato ai miei colleghi in formazione specialistica per questi 5 anni trascorsi insieme: in particolare sono orgoglioso che tra di noi il confronto non sia mai divenuto scontro, ma sempre occasione di crescita reciproca e personale.

Una particolare menzione è dovuta al Dr. Caruggi e al Dr. Vinci con i quali ho condiviso l'affitto durante questi 5 anni di percorso: avete contribuito a rendere meno pesante la distanza da casa e più piacevoli i (pochi) momenti extra-ospedalieri.

Un grandissimo ringraziamento va anche al Dr. Dell'Orso, collega e amico preziosissimo non solo all'interno delle mura ospedaliere.

Un sentito ringraziamento per la fiducia concessami durante il periodo della specialità va anche agli amici della Guardia Medica Pediatrica della Croce Bianca di Rapallo, con particolare menzione al presidente Fabio Mustorgi e a Lina Angiolani.

Infine è impossibile non ringraziare la mia famiglia per il supporto che mi è stato fornito in questi lunghi anni di studio.

Ultima, non certo per importanza, è la mia fidanzata Eva Elena che non mi ha mai fatto mancare il suo sostegno e il suo supporto in questi quasi tre anni di relazione,

Bibliografia

1. Evelyn B. Kelly, Encyclopedia of human genetics and disease, Santa Barbare Calif. Greenwood, 2013, p.818, ISBN 978-0-313-38714-2.
2. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 **92** 10–25. ([doi:10.1210/jc.2006-1374](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1374))
3. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** 1487–1495. ([doi:10.1210/jc.2009-0926](https://doi.org/10.1210/jc.2009-0926))
4. 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 Sep;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430. PMID: 28705803.
5. Bronshtein M, Zimmer EZ & Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003 **188** 1016–1020. ([doi:10.1067/mob.2003.230](https://doi.org/10.1067/mob.2003.230))
- 7 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 Jan;92(1):10-25.
- 8 Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *American Journal of Human Genetics* 1977 **29** 94–97.
- 9 53 Wiktor AE & Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *American Journal of Medical Genetics A* 2005 **138** 259–261. ([doi:10.1002/ajmg.a.30954](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30954))

- 10 Wolff DJ, Van Dyke DL & Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in Medicine* 2010 **12** 52–55.
(doi:10.1097/GIM.0b013e3181c684b2)
- 11 Lepage JF, Hong DS, Mazaika PK, Raman M, Sheau K, Marzelli MJ, Hallmayer J & Reiss AL. Genomic imprinting effects of the X chromosome on brain morphology. *Journal of Neuroscience* 2013 **33** 8567–8574.
(doi:10.1523/JNEUROSCI.5810-12.2013)
- 12 74 Loesch DZ, Bui QM, Kelso W, Huggins RM, Slater H, Warne G, Bergman PB, Rodda C, Mitchell RJ & Prior M. Effect of Turner’s syndrome and X-linked imprinting on cognitive status: analysis based on pedigree data. *Brain and Development* 2005 **27** 494–503. (doi:10.1016/j.braindev.2004.12.009)
- 13 75 Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt- Leeper G, Bacarese-Hamilton M, Creswell C, McGurk R & Jacobs PA. Evidence from Turner’s syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997 **387** 705–708. (doi:10.1038/42706)
- 14 Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. *JPGN*, 2010; 51: 353-361
- 15 Bertapelli, Fabio; de Azevedo Barros-Filho, Antonio; Reide Góes Monteiro Antonio, Maria Ângela; Oliveira Barbeta, Camila Justinode; Valentede Lemos-Marini, SofiaHelena; Guerra-Junior, G. Growth Curves for Girls with Turner Syndrome. *Biomed Res. Int.* **2014**, 687978 (2014).
- 16 Lyon, A. J., Preece, M. A. & Grant, D. B. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.* (1985) doi:10.1136/adc.60.10.932.
- 17 García-Rudaz, C. *et al.* Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann. Hum. Biol.* **22**, 533–544 (1995).
- 18 Naeraa, R. W. & Nielsen, J. Standards for growth and final height in Turner’s syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* **79**, 182–190 (1990).
- 19 Massa, G., Vanderschueren-Lodeweyckx, M. & Malvaux, P. Linear growth in patients with Turner syndrome: Influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur. J. Pediatr.* **149**, 246–250 (1990).

- 20 Hagen, C. P. *et al.* Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 turner syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 5003–5010 (2010).
- 21 Lindhardt Johansen, M. *et al.* Anti-Müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int. J. Endocrinol.* **2013**, (2013).
- 22 Visser, J. A. *et al.* Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum. Reprod.* **28**, 1899–1907 (2013).
- 23 Lunding, S. A. *et al.* AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: A longitudinal study of 120 turner syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, E1030–E1038 (2015).
- 24 Hamza, R. T., Mira, M. F., Hamed, A. I., Ezzat, T. & Sallam, M. T. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am. J. Med. Genet. Part A* **176**, 1929–1934 (2018).
- 25 Birkebaek, N. H., Crüger, D., Hansen, J., Nielsen, J. & Bruun-Petersen, G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin. Genet.* **61**, 35–39 (2002).
- 26 Hagman, A. *et al.* Obstetric outcomes in women with turner karyotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 3475–3482 (2011).
- 27 Tarani, L. *et al.* Pregnancy in patients with Turner’s syndrome: Six new cases and review of literature. *Gynecol. Endocrinol.* **12**, 83–87 (1998).
- 28 Van Dyke DL, Wiktor A, Palmer CG, Miller DA, Witt M, Babu VR, Worsham MJ, Roberson JR, Weiss L. Ullrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and presence of mental retardation. *Am J Med Genet.* 1992 Aug 1;43(6):996-1005. doi: 10.1002/ajmg.1320430617. PMID: 1415351.
- 29 Simon TJ. A new account of the neurocognitive foundations of impairments in space, time and number processing in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):52-8. doi: 10.1002/ddrr.8. PMID: 18612330; PMCID: PMC2442464.
- 30 Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, Campbell R, Skuse D. Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in

- amygdala development. *Neuropsychology*. 2003 Jan;17(1):39-49. PMID: 12597072.
- 31 Björlin Avdic H, Butwicka A, Nordenström A, Almqvist C, Nordenskjöld A, Engberg H, Frisén L. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct 27;13(1):51. doi: 10.1186/s11689-021-09399-6. PMID: 34706642; PMCID: PMC8554886.
- 32 Temple CM, Carney R. Reading skills in children with Turner's syndrome: an analysis of hyperplexia. *Cortex*. 1996 Jun;32(2):335-45. doi: 10.1016/s0010-9452(96)80055-4. PMID: 8800619.
- 33 Murphy DG, DeCarli C, Daly E, Haxby JV, Allen G, White BJ, McIntosh AR, Powell CM, Horwitz B, Rapoport SI, et al. X-chromosome effects on female brain: a magnetic resonance imaging study of Turner's syndrome. *Lancet*. 1993 Nov 13;342(8881):1197-200. doi: 10.1016/0140-6736(93)92184-u. PMID: 7901528.
- 34 Murphy MM, Mazzocco MM. Mathematics learning disabilities in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school. *J Learn Disabil*. 2008 Jan-Feb;41(1):29-46. doi: 10.1177/0022219407311038. PMID: 18274502.
- 35 Ross JL, Reiss AL, Freund L, Roeltgen D, Cutler GB Jr. Neurocognitive function and brain imaging in Turner syndrome--preliminary results. *Horm Res*. 1993;39 Suppl 2:65-9. doi: 10.1159/000182773. PMID: 8359792.
- 36 Romans SM, Stefanatos G, Roeltgen DP, Kushner H, Ross JL. Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes. *Am J Med Genet*. 1998 Sep 1;79(2):140-7. PMID: 9741472.
- 37 Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1(3-4):259-69. doi: 10.1080/17470910600989912. PMID: 18633792.
- 38 Hong D, Scaletta Kent J, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(4):270-8. doi: 10.1002/ddrr.79. PMID: 20014362; PMCID: PMC3114458.
- 39 Temple CM, Shephard EE. Exceptional lexical skills but executive language deficits in school starters and young adults with Turners syndrome: implications for X chromosome effects on brain function. *Brain Lang*. 2012;120:345–59.

- 40 Van Borsel J, Dhooge I, Verhoye K, Derde K, Curfs L. Communication problems in Turner syndrome: a sample survey. *J Commun Disord.* 1999;32(6):435–44.
- 41 Reinhartsen DB, Cornea E, DeRamus M, Waitt AB, Pretzel RE, Knickmeyer RC, Davenport ML, Gilmore JH, Hooper SR. Turner syndrome: language profile of young girls at 12 and 24 months of age. *J Neurodev Disord.* 2021 Nov 4;13(1):52. doi: 10.1186/s11689-021-09401-1. PMID: 34736390; PMCID: PMC8569950.
- 42 Cardoso G, Daly RJ, Haq NA, Hanton L, Rubinow DR, Bondy CA, et al. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(6):313–9
- 43 Björlin Avdic H, Butwicka A, Nordenström A, Almqvist C, Nordenskjöld A, Engberg H, Frisén L. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord.* 2021 Oct 27;13(1):51. doi: 10.1186/s11689-021-09399-6. PMID: 34706642; PMCID: PMC8554886.
- 44 Vijayakanthi N, Marcus DJ, Fritz SP, Xiang Y, Fadoju D. Body Image, Self-perception, and Satisfaction Among Girls With Turner Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Mar 24;107(4):e1382-e1389. doi: 10.1210/clinem/dgab889. PMID: 34893832.
- 45 Idkowiak J, Smyth A, Mundy L, Wanaguru A, Gleeson H, Högler W. Breast satisfaction in adult women with Turner syndrome-An international survey employing the BREAST-Q questionnaire. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023 Jan;98(1):82-90. doi: 10.1111/cen.14755. Epub 2022 May 25. PMID: 35581594.
- 46 Rae C, Joy P, Harasty J, Kemp A, Kuan S, Christodoulou J, Cowell CT, Coltheart M. Enlarged temporal lobes in Turner syndrome: an X-chromosome effect? *Cereb Cortex.* 2004 Feb;14(2):156-64. doi: 10.1093/cercor/bhg114. PMID: 14704212.
- 47 Trés ES, Brucki SMD. Visuospatial processing: A review from basic to current concepts. *Dement Neuropsychol.* 2014 Apr-Jun;8(2):175-181. doi: 10.1590/S1980-57642014DN82000014. PMID: 29213900; PMCID: PMC5619126.

- 48 Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Apr;12(4):217-30. doi: 10.1038/nrn3008. PMID: 21415848; PMCID: PMC3388718.
- 49 Butterworth B, Varma S, Laurillard D. Dyscalculia: from brain to education. *Science*. 2011 May 27;332(6033):1049-53. doi: 10.1126/science.1201536. Erratum in: *Science*. 2011 Nov 11;334(6057):761. PMID: 21617068.
- 50 Brown, W. E., Kesler, S. R., Eliez, S., Warsofsky, I. S., Haberecht, M., & Reiss, A. L. (2004). A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(9), 607–609.
- 51 Cutter, W. J., Daly, E. M., Robertson, D. M. W., Chitnis, X. A., van Amelsvoort, T. A. M. J., Simmons, A., ... Murphy, D. G. M. (2006). Influence of X chromosome and hormones on human brain development: A magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study of Turner syndrome. *Biological Psychiatry*, 59(3), 273–283.
- 52 Elliott, T. K., Watkins, J. M., Messa, C., Lippe, B., & Chugani, H. (1996). Positron emission tomography and neuropsychological correlations in children with Turner's syndrome. *Dev Neuropsychol*, 12, 365–386.
- 53 Murphy, D. G. M., Mentis, M. J., Pietrini, P., Grady, C., Daly, E., Haxby, J. V., ... Schapiro, M. B. (1997). A PET study of Turner's syndrome: Effects of sexsteroids and the X chromosome on brain. *Biological Psychiatry*, 41(3), 285–298.
- 54 Baxter L, Bryant J, Cave CB & Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 CD003887.
- 55 Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG & de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Hormone Research* 2009 71 336–342. ([doi:10.1159/000223418](https://doi.org/10.1159/000223418))
- 56 Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC & Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 5442–5448. ([doi:10.1210/jc.2002-020789](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020789))

- 57 Radetti G, Crepaz R, Milanese O, Paganini C, Cesaro A, Rigon F & Pitscheider W. Cardiac performance in Turner's syndrome patients on growth hormone therapy. *Hormone Research* 2001 **55** 240–244. (doi:10.1159/000050003)
- 58 Sas TC, Cromme-Dijkhuis AH, de Muinck K, Stijnen T, van Teunenbroek A & Drop SL. The effects of long-term growth hormone treatment on cardiac left ventricular dimensions and blood pressure in girls with Turner's syndrome. *Journal of Pediatrics* 1999 **135** 470–476. (doi:10.1016/S0022-3476(99)70170-8)
- 59 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. *Hormone Research* 2009 **71** 343–349. (doi:10.1159/000223419)
- 60 Wooten N, Bakalov VK, Hill S & Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone- treated girls with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93** 2109–2114. (doi:10.1210/jc.2007-2266)
- 61 Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, Zappulla F, Pirazzoli P & Cicognani A. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Hormone Research* 2005 **64** (Supplement 3) 51–57. (Epub@2006 Jan@20) (doi:10.1159/000089318)
- 62 Ari M, Bakalov VK, Hill S & Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 **91** 4302–4305. (doi:10.1210/jc.2006-1351)
- 63 Tanaka T, Igarashi Y, Ozono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H, Onigata K, Kanzaki S, Kohno H, Seino Y et al. Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2015 **24** 167–173.
- 64 Negreiros LP, Bolina ER & Guimaraes MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014 **27** 845–849.
- 65 Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M & Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 **82** 1810–1813.

- 66 Gao X, Chen J, Cao B, Dou X, Peng Y, Su C, Qin M, Wei L, Fan L, Zhang B, Gong C. First Clinical Study on Long-Acting Growth Hormone Therapy in Children with Turner Syndrome. *Horm Metab Res.* 2022 Jun;54(6):389-395. doi: 10.1055/a-1842-0724. Epub 2022 May 3. PMID: 35504300; PMCID: PMC9192150.
- 67 Mondal S, Bhattacharjee R, Chowdhury S, Mukhopadhyay S. Karyotype-Phenotype Correlation in Turner Syndrome at a Single Center in Eastern India. *Indian Pediatr.* 2021 Jan 15;58(1):34-37. PMID: 33452775).
- 68 Pretzel RE, Knickmeyer RC, DeRamus M, Duquette P, Okoniewski KC, Reinhartsen DB, Cornea E, Gilmore JH, Goldman BD, Davenport ML, Hooper SR. Early Development of Infants with Turner Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2020 Aug;41(6):470-479. doi: 10.1097/DBP.0000000000000788. PMID: 32118693; PMCID: PMC7395862.