



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

POLICLINICO UMBERTO I

Centro Malattie Rare Endocrino – Andrologiche

Endocrinologia - Medico responsabile: Prof. Antonio F. Radicioni - tel. 0649970708 - antonio.radicioni@uniroma1.it

Endocrinologia Pediatrica – Medico responsabile: Prof. Maria Segni – tel. 0649979300 – maria.segni@uniroma1.it

Viale Del Policlinico 155, 00161 Roma

Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO “AGOSTINO GEMELLI”

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Medico responsabile: Prof. Salvatore Maria Corsello - tel. 06/30154165 - salvatore.corsello@rm.unicatt.it

Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Roma



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Endocrinologia e Diabetologia

Medico responsabile: Dr. Marco Cappa - tel. 06 68592605 - marco.cappa@opbg.net

P.za Sant'Onofrio, 4 00165 Roma



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL ROMA 2



OSPEDALE S. EUGENIO - OSPEDALE CTO A. ALESINI

Endocrinologia

Medico responsabile: Marina Passeri - tel. 0651002523 - passeri.marina@aslrmc.it

Via S. Nemesio 21- 00144 – Roma

SINDROME DI TURNER

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Marzo 2016 dai Centri: Policlinico Umberto I, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, OPBG, Ospedale S. Eugenio - CTO)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	3
3. Terapia	5
4. Controlli di salute	7
5. Modalità di accesso ai Centri	9
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	11
7. Rapporti con le Associazioni.....	11
Bibliografia	12

1. Inquadramento della malattia

La Sindrome di Turner (o sindrome di Ullrich-Turner) consiste nell'insieme di un complesso di caratteristiche fisiche e disfunzioni di organo ed apparato legate all'assenza totale o parziale (aploX o mosaicismo) della seconda X, o ad alterazioni strutturali di essa.

1.1 Quadro clinico

Il quadro clinico descritto da Turner nel 1938 comprendeva infantilismo sessuale, pterigium colli, cubito valgo e bassa statura. Con l'acquisizione di una maggiore conoscenza della sindrome il numero dei segni caratteristici è andato aumentando. La statura ha un andamento caratteristico con un netto appiattimento della curva di crescita a partire dagli 8-9 anni fino a raggiungere in età adulta un deficit di 20 cm rispetto al 50° centile della popolazione femminile di riferimento. Nelle ragazze possono essere presenti oltre la bassa statura altre caratteristiche tra cui le più tipiche sono: i nevi, lo pterigium colli, l'ipertelorismo, la ptosi palpebrale, epicanto ed altre anomalie oculari, la bocca a V rovesciata, il palato ogivale, le anomalie dentali, il torace a scudo, l'aspetto tozzo, il cubito valgo, che assieme alla deformità di Madelung, al 4° metacarpo corto, al segno carpale di Kosovicz (con appiattimento e forma a triangolo rivolto verso il radio e l'ulna), al segno di Kosovicz dell'estremità mediale della tibia (con incurvamento della metafisi per osteocondrodistrofia) sono tra i segni più importanti di una sorta di displasia scheletrica. Sono presenti inoltre alterazioni funzionali che riguardano vari organi ed apparati quali le gonadi, la cui attività è variabile fino all'insufficienza, per l'accelerazione del normale processo di atresia dei follicoli, le alterazioni renali (rene a ferro di cavallo, stenosi del giunto dell'uretere, duplicazioni degli ureteri, agenesia di un rene etc), le alterazioni cardiache dalle più gravi, anche se non troppo frequenti quali la coartazione aortica (10%), ad altre minori (aorta bicuspidata (30%), prolasso della mitrale, ritorno venoso anomalo, dilatazione dell'aorta e conseguentemente dissezione), l'ipertensione semplice. Si riscontra inoltre una alta predisposizione alle malattie autoimmuni (Tiroidite di Hashimoto o malattia di Graves, malattia celiaca, altre patologie intestinali croniche) e una alta incidenza di otiti medie favorite dall'anomalo decorso del dotto uditivo esterno, queste si possono tradurre con il tempo in ipoacusia di tipo trasmissivo indipendentemente da una sordità di tipo neurosensoriale progressiva con l'età osservata nella maggioranza di questi soggetti; notevoli anche le anomalie dentarie. Numerosi nevi melanocitici sono caratteristicamente presenti ed aumentano con l'età, fortunatamente con rischio di degerazione maligna uguale a quello della popolazione generale. Spesso è presente una intolleranza glicidica, e una predisposizione all'eccesso ponderale. Anche se l'intelligenza è considerata normale, le ragazze con sindrome di Turner presentano varie disabilità motorie e del linguaggio e in qualche caso anoressia nervosa e psicosi.

1.2 Eziopatogenesi

Studi molecolari hanno dimostrato che la X della madre è presente nei 2/3 delle pazienti con sindrome di Turner e che l'X paterna è presente nell'altro terzo. Più della metà dei casi di sindrome di Turner presentano mosaicismo; delle nove forme di mosaicismo descritte, la più comune è il 45X/46XX. L'identificazione del mosaicismo dipende dalle tecniche utilizzate, che vanno dal semplice cariotipo (con esame di almeno 30 cellule) alle tecniche di ibridazione in situ con fluorescenza, a quelle di biologia molecolare con PCR (polymerase chain reaction). Comunque i vari studi che hanno tentato di correlare il fenotipo al cariotipo non hanno raggiunto alcun risultato concreto. Solo la bassa statura è presente in tutte le pazienti e sembra dovuta ad una displasia scheletrica e relativa resistenza all'ormone della crescita, in parte spiegata dall'aploinsufficienza del gene *SHOX* (short-stature homeobox-containing gene) situato nella parte terminale (Xp-) della regione pseudoautosomica del cromosoma X.

1.3 Epidemiologia

La sindrome di Turner è presente approssimativamente in 1 su 2000-2500 femmine nate vive. Inoltre sembra che il 3% delle femmine concepite sono affette da sindrome di Turner, circa il 10% degli aborti spontanei sono portatori di un cariotipo 45,X0 e quindi solo 1 su 1000 embrioni con tale cariotipo sopravvive.

2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi di sindrome di Turner, quando non viene effettuata in diagnosi prenatale attraverso il cariotipo, si può effettuare in vari tempi a seconda del quadro clinico. La presenza del linfedema del dorso delle mani e dei piedi e l'impianto basso delle orecchie e dei capelli già presenti alla nascita permettono di fare la diagnosi più precoce. Per addivenire alla diagnosi si può praticare l'analisi del cariotipo (più di 30 cellule) o altre tecniche quali la ibridazione in situ con immunofluorescenza (FISH) o la biologia molecolare con PCR (polimerase chain reaction).

La comparsa successiva degli altri segni può insospettire a qualunque età del periodo scolare, soprattutto osservando il progressivo rallentamento della crescita anche in soggetti privi di stimate con segni di pubertà spontanea che può arrestarsi o espletarsi fino al menarca od oltre con o senza irregolarità mestruali o persino in una bassa percentuale dei casi una attività gonadica normale (16% mestrualmente spontaneamente).

Per quanto riguarda le varie patologie che costituiscono la sindrome di Turner le procedure diagnostiche dipendono dall'età di osservazione e dalla loro entità.

Le cardiopatie gravi vanno affrontate se è il caso anche chirurgicamente alla diagnosi, mentre un controllo annuale clinico ed ecografico va fatto anche per le altre anomalie minori (per le quali va eseguita la profilassi con antibiotico terapia in corso di interventi sui denti o altre condizioni che favoriscano la batteremia). Un'attenzione particolare va rivolta alla dilatazione poststenotica del bulbo aortico e dell'arco e dell'aorta discendente passibile di rottura soprattutto dall'età adolescenziale in poi con ecografia e risonanza magnetica. La pressione arteriosa va misurata ad ogni visita.

La funzionalità renale ed un'eventuale ecografia vanno effettuate a seconda della gravità dell'anomalia. Data l'alta incidenza delle patologie autoimmuni, specie a carico della tiroide (30%), almeno il dosaggio degli ormoni, degli anticorpi antitiroidei e dell'ecografia tiroidea vanno periodicamente praticati.

Il controllo dell'orecchio e dell'udito va iniziato già in età scolare, come quello dentale e poi va proseguito in adolescenza. La perdita dell'udito è progressiva con l'età, ed è per lo più dovuta ad otite cronica o mastoidite ed è di tipo trasmissivo, alcune volte percettivo. Lo stesso vale per il controllo della vista, consigliato dai 0 ai 4 anni, tenendo presente la maggiore predisposizione a sviluppare uveiti.

Il linfedema, a parte quello presente alla nascita, può comparire ad ogni età, spesso in coincidenza con l'uso del GH o degli estrogeni, tale problema di incerta origine è sempre più considerato perché incide sulla qualità della vita.

La valutazione ortopedica con eventuale Rx dello scheletro è importante per la possibile comparsa di scoliosi e di artriti degenerative in età successive.

Prima di inviare alla scuola ogni bambina con sindrome di Turner andrebbe controllata dal punto di vista psicologico, e per quanto riguarda la capacità di apprendimento e di ideazione, la motricità e l'attitudine a socializzare. Un vero e proprio ritardo in forma grave viene osservato molto raramente, in forma lieve sporadicamente; più che altro viene riportata una certa lentezza nell'apprendimento, specie della matematica un certo deficit nell'organizzazione visuo-spaziale, nel mantenimento dell'equilibrio e nell'attività motoria esprimendosi per lo più con una certa "goffagine" e difficoltà a guidare un mezzo di trasporto. Da vari studi non sembra che l'uso degli estrogeni normalizzi i problemi psicocognitivi delle ragazze Turner. Le famiglie devono pertanto tenere presenti queste caratteristiche in vista di un'eventuale volontà di emancipazione ed autonomia che in genere nasce nell'età adolescenziale.

Per quanto riguarda la funzione gonadica quando è assente, provata dalla immagine di ovaie a banderella fibrosa e/o senza follicoli in un'ecografia eseguita più o meno precocemente, sarà confermata dall'assenza di sviluppo sessuale dagli 11 anni in poi, che richiederà sui 12 anni il dosaggio delle gonadotropine basali, e dell'estradiolo, nonchè va eseguita, o ripetuta se già eseguita in passato, una ecografia pelvica allo scopo di diagnosticare l'insufficienza ovarica primitiva e quindi intraprendere una terapia con steroidi sessuali sostitutiva.

Anche se con giusta misura queste ragazze vanno sempre seguite e consigliate per quanto riguarda la sfera sessuale, sia circa l'informazione della molto frequente infertilità sia per quanto riguarda l'attività sessuale in se. Da vari studi riportati risulta che le pazienti con sindrome di Turner sono spesso complessate insicure ed arrivano ai rapporti sessuali più tardi rispetto alle loro coetanee, o rinunciano del tutto.

I due principali segni clinici cardine della SdT ma non patognomonicamente evidenziali prevalentemente nella prima infanzia e in epoca peripuberale, ma anche in epoca adolescenziale/adulta, sono:

- bassa statura
- ipogonadismo

In epoca prenatale, sono possibili indicatori di SdT:

- aumento traslucenza nucale o presenza igroma cistico all'ecografia fetale
- anomalie degli organi interni visibili all'ecografia fetale (malformazioni cardiache, urinarie, brachicefalia, polidramnios,

oligodramnios, ritardo crescita intrauterino)

- anomalie allo screening materno (alfa-fetoproteina, hCG, inibina A, estriolo)

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

- note dismorfiche
- lunghezza <10° p.le per età gestazionale
- linfedema
- malformazioni cardiovascolari
- malformazioni renali

In generale la SdT deve essere sospettata in qualsiasi bambina con bassa statura di cui non è stata individuata la causa.

3. Terapia

3.1 Terapie mediche

Ormone della crescita (GH)

- Età evolutiva: Indipendentemente dalla presenza o meno di una patologica secrezione di GH, le pazienti con SdT possono essere sottoposte a terapia con GH biosintetico (nota AIFA 39, rivista G.U. 238 del 13/10/2009). Anche se è ancora da stabilire con esattezza l'età di inizio terapia, si è concordi nel ritenere che questa terapia vada attuata il più precocemente possibile o quando si assiste a deflessione della curva di crescita. La dose di GH riportata nelle varie esperienze della letteratura varia da 0.024 a 0.045 mg/kg/die; quella consigliata a tutt'oggi è 0.045 -0.057 mg/kg/die (0.3-0.4 mg/kg/sett), ma sono riportanti studi con dosi crescenti fino a 0.09 mg/kg/die (2.0 UI/kg/sett) . La variabilità delle dosi e dei protocolli di terapia con GH sembra riflettersi sull'entità dei guadagni ottenuti nelle stature finali calcolandole verso quelle dei soggetti non trattati di cui esistono le curve specifiche per la sindrome di Turner in quasi tutti i paesi. La sospensione della terapia con GH è indicata quando si riduce la velocità di crescita - VC (< 2 cm/anno).

Estroprogestinici

- Età puberale: In presenza di disgenesia gonadica (90% circa dei casi) è indicata terapia ormonale sostitutiva, che può essere iniziata con estrogeni a dosaggi molto bassi verso gli 11-12 anni di età cronologica, aumentando gradualmente la dose mimando il più possibile la progressione puberale fisiologica. E' opportuno cominciare con metà dose (100 ng/kg/die pari a ½ cpr da 0.01 di etinilestradiolo) per almeno 6 mesi per poi passare a 1 cpr die per altri 3 - 6 mesi, controllando la risposta dello sviluppo mammario, talora non buona per un problema recettoriale dello sviluppo legato al pregresso linfedema del collo e del torace. Con l'ultrasonografia va monitorizzato lo sviluppo dell'utero e lo spessore dell'ecopattern endometriale, importanti indicatori dell'attività estrogenica; quanto alle ovaie sono già "streak" se non si è verificato alcun accenno di pubertà, sono piccole senza o quasi follicoli, quando si è verificato un arresto dello sviluppo sessuale iniziato spontaneamente. Quando il pattern endometriale è di 5 mm è opportuno somministrare la terapia estrogenica in cicli di 25 giorni alla dose di 0.01 o 0.02 mg/die come etinilestradiolo o di 1.25 mg/die di estrogeni coniugati; negli ultimi 11 gg di tale ciclo va aggiunto un progestativo, quale il medrossiprogesterone acetato alla dose di 10 mg/die o 5-noretisterone alla dose di 5mg/die. Dopo un periodo adeguato, quando la ragazza è stata già informata con la dovuta cautela e delicatezza circa il significato della sua disfunzione ovarica le si può proporre, per quanto riguarda gli estrogeni, la somministrazione per via transdermica con appositi "cerotti" da 50 mcg/die (contenenti 17 beta estradiolo che salta la barriera epatica arrivando direttamente ai recettori ed evitando molti effetti metabolici negativi della terapia orale).

- Età adulta: In età adulta è consigliabile continuare la terapia combinata estro-progestinica a dosaggio sostitutivo fino all'età compatibile con l'età della menopausa. Il prolungamento di tale terapia oltre questa età deve essere valutata su base individuale e ha lo scopo di prevenire le manifestazioni legate soprattutto alla ridotta mineralizzazione ossea (osteoporosi).

Altri trattamenti medici

- Trattamento per ridotta tolleranza glucidica o diabete, se presenti (dieta povera di zuccheri, ipoglicemizzanti orali, insulina). Trattamento antiipertensivo se presente ipertensione arteriosa. Trattamento per problematiche cardiache e renali, se presenti. Dieta priva di glutine, se presente celiachia. Dieta povera di lipidi, se presente dislipidemiaq.. Trattamento con ormoni tiroidei, se presente ipotiroidismo. Trattamento ortodontico, se problemi odontoiatrici. Protesi acustiche, se deficit uditivo. Profilassi antibiotica nelle ragazze con malformazioni cardiache.

Se presente linfedema o pterigio del collo, indicati trattamenti linfatici drenanti, massaggi, fisioterapia, compressioni, esercizi muscolari; non indicati trattamenti con diuretici; non indicati in epoca prepubere interventi chirurgici correttivi

Trattamento/prevenzione di osteopenia/osteoporosi: incoraggiare assunzione adeguata di calcio nella dieta (almeno 1000 mg/die di calcio < 10 anni, 1200 - 1500 mg/die dopo gli 11 anni); questo può comportare assunzione di supplementazione orale di calcio e vitamina D.

Interventi chirurgici, in relazione alle patologie riscontrate: Cardiochirurgo ; Otorinolaringoiatra; Oculista; Chirurgo Urologo/ginecologo; Chirurgo plastico; Ortopedico.

3.2 Difficoltà neurocognitive e psicosociali

La maggior parte delle pazienti ha un'intelligenza nella norma, ma circa il 10% presenta un ritardo di sviluppo. Un profilo neuropsicologico tipico è caratterizzato, in circa il 70% dei casi, da difficoltà specifiche (calcolo, risoluzione di problemi matematici, orientamento visuo-spaziale, attenzione, motricità fine). Talvolta si riscontra un profilo di tipo iperattivo con deficit dell'attenzione. Durante l'adolescenza sono frequenti i comportamenti di isolamento, ansia e un certo grado di

immaturità. Una bassa stima di sé può essere osservata in alcune pazienti che hanno un maggior rischio di ansietà, depressione, difficoltà nelle relazioni interpersonali, in particolare affettive. L'infertilità e alcune complicazioni (ORL o cardiache) possono compromettere la qualità di vita di queste pazienti. In caso di importanti difficoltà neurocognitive è indicato un percorso terapeutico assistenziale specialistico.

4. Controlli di salute

4.1 Elementi utili al follow-up

Valutazione auxo-antropometrica; Valutazione dismorfologica (rilevazione stigmate turneriane) ;

Valutazione cardiologica: visita cardiologica, elettrocardiogramma / ECG ecocardiogramma (2D, color-doppler) risonanza magnetica / RM arco aortico: giovani/adulte e quando possibile effettuarlo non in sedazione determinazione della pressione arteriosa (e misurazione a tutte le estremità)

Valutazione nefro-urologica: ecografia renale; uretro-cistografia/scintigrafia: in casi selezionati, su indicazione del nefrologo

Valutazione funzione uditiva: visita ORL: prima dei 6 anni, esame audiometrico; Valutazione oculistica: prima visita a 12-18 mesi;

Valutazione ortopedica; tra 0-4 anni per valutazione eventuale dislocazione dell'anca; scoliosi; cifosi

Valutazione endocrino-metabolica: funzionalità gonadica (LH, FSH, estrogeni): < 2 anni o > 10 anni; ecografia pelvica; funzionalità tiroidea (TSH, eventualmente FT4, anticorpi anti-tiroide e ecografia tiroidea): > 4 anni o comunque prima di eventuale inizio di terapia con GH. Metabolismo glucidico (glicemia e insulinemia, eventualmente OGTT (test da carico orale di glucosio), emoglobina glicata / HbA1C): prima di eventuale inizio di terapia con GH; IGF-1: prima di eventuale inizio di terapia con GH; radiografia mano-polso sinistro per valutazione età ossea: > 2 anni di età; Screening celiachia: > 2 anni di età: anticorpi anti-transglutaminasi + IgA totali se sintomi < 2 anni: anticorpi anti-gliadina deaminata + anticorpi anti-transglutaminasi + IgA totali; Valutazione metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, vitamina D idrossilata) e mineralizzazione ossea (DEXA): > 6 anni

Esami emato-biochimici:emocromo: prima di inizio eventuale terapia con GH; funzionalità epatica, lipidica, renale screening trombofilico: prima dell'inizio della terapia estro progestinica; Consulenza dermatologica: in base alla valutazione clinica; Valutazione dentistica: > 2 anni. Ortodontista: verso 7 anni

Valutazione Psicologica

Analisi Genetiche: Esecuzione di FISH o cariotipo molecolare per la ricerca di materiale cromosomico della Y da eseguire sicuramente in presenza di virilizzazione o di un cromosoma marcatore (frammento cromosomico sessuale di origine indeterminata, che potrebbe essere Y o X). La presenza di materiale cromosomico Y è associata al rischio di circa il 12% di sviluppare un gonadoblastoma.

Il protocollo di follow-up deve seguire un determinato percorso e prefiggersi determinati obiettivi, che sono diversi a seconda della fase maturativa della paziente: fase prepuberale, puberale, adulta e delle eventuali patologie associate.

4.2 Follow-up per l'età pre-puberale e puberale

Valutazione auxo-antropometrica (controllo altezza, peso e proporzioni corporee ogni 6 mesi, fino al raggiungimento della statura finale); **Esami emato-biochimici:** emocromo ogni 6-12 mesi; funzionalità epatica, renale e metabolismo lipidico ogni 12 mesi e/o su indicazione clinica. screening trombofilico: prima dell'inizio della terapia estro progestinica radiografia mano-polso sinistro per valutazione età ossea: ogni 12 mesi fino a saldatura delle cartilagini di accrescimento

Valutazione endocrino-metabolica: funzionalità tiroidea (TSH, FT4): ogni 6-12 mesi; anticorpi anti-tiroide ed ecografia tiroidea se è presente un'alterazione della funzionalità tiroidea. Metabolismo glucidico: glicemia, insulinemia eventualmente OGTT e HbA1c ogni 6 mesi durante terapia con GH e comunque dopo l'età di 10 anni. IGF-I: ogni 6 mesi durante terapia con GH; Screening per malattia celiaca (anticorpi anti-gliadina deaminata): iniziare in assenza di sintomi > 2 anno di età e successivamente ogni 2-5 anni

Valutazione cardiologica, ECG ed ecocardiogramma: ogni 5 anni in assenza di patologia cardiovascolare, altrimenti in base a valutazione cardiologica. Determinazione della pressione arteriosa (PA): ogni 6 mesi. Se alterata monitoraggio PA delle 24 ore.

Ecografia addominale con studio epatico: in caso di alterazione degli indici di funzionalità epatica che persistono per 6- 12 mesi; se persistono oltre i 12 mesi valutazione epatologica ed eventuale biopsia epatica.

Valutazione metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, vitamina D idrossilata): annualmente se problemi ossei, ogni 2 anni negli altri casi. Densitometria ossea con valutazione dello Z-score per la BMD L1-L4: pre-terapia estroprogestinica e successivamente ogni 12-24 mesi

Controllo dermatologico: in base alla valutazione clinica (controllo della crescita dei nei)

Controllo ORL con valutazione audiometrica: ogni anno se otite media acuta ricorrente o perdita dell'udito, altrimenti ogni 2-3 anni

Controllo oculistico: a 12-18 mesi di età e valutazione periodica in relazione all'eventuale patologia presente

Controllo ortopedico: tra 0-4 anni per valutazione eventuale dislocazione dell'anca; durante terapia con GH se presente scoliosi; in epoca puberale o in relazione ad eventuale patologia.

Controllo odontoiatrico: dopo i 2 anni; Controllo ortodontistico: a 7 anni e durante la terapia con GH

Controllo psicologico o neuropsichiatrico infantile (test sviluppo mentale e psicomotorio, test cognitivi, test autostima e colloquio con genitori, rivalutazioni periodiche in caso di necessità).

4.3 Follow-up specifico per l'età puberale

- Funzionalità gonadica: LH, FSH, estrogeni: pre-terapia sostitutiva; ogni 12 mesi se vi è presenza di pubertà spontanea
- ecografia pelvica: pre-terapia sostitutiva con estroprogestinici; ogni 12 mesi se la pubertà è spontanea; ogni 6-12 mesi con monitoraggio dello spessore endometriale dopo l'inizio della terapia estroprogestinica, fino a comparsa di menarca.
- Valutazione segni prognostici di fertilità (mosaicismi, valori FSH, AMH, insorgenza spontanea pubertà)
- Controllo ginecologico
- RMN arco aortico: in età giovane-adulta

4.4 Follow-up per l'età adulta

- Visita endocrinologica ogni 12 mesi; funzionalità tiroidea (TSH) ogni 12 mesi fT4, anticorpi anti-tiroide ed ecografia tiroidea se alterazione della funzionalità tiroidea; metabolismo glucidico (glicemia, insulinemia, eventualmente OGTT e HbA1c) ogni 12 mesi; funzionalità epatica, renale e metabolismo lipidico: ogni 12 mesi, su indicazione clinica; Screening per malattia celiaca (anticorpi anti-transglutaminasi): ogni 2-5 anni; Determinazione della pressione arteriosa: ogni 6-12 mesi; se alterata monitoraggio PA delle 24 ore; Valutazione cardiologica, ECG, ecocardiogramma e/o RM cardiaca: ogni 5 anni in assenza di patologia cardiovascolare, altrimenti in base a valutazione cardiologica, ed in ogni caso prima di avviare una gravidanza.
- Ecografia addominale con studio epatico: in caso di alterazione degli indici di funzionalità epatica che persistono per 6-12 mesi; se persistono oltre i 12 mesi, valutazione epatologica ed eventuale biopsia epatica.
- Valutazione metabolismo calcio-fosforo (calcio, fosforo, vitamina D idrossilata): annualmente se problemi ossei, ogni 2 anni negli altri casi Densitometria ossea (DEXA) della zona lombare L1-L4: ogni 4-5 anni (a cadenza biennale se T score < - 2.0); Valutazione ORL: ogni 2-3 anni; Controllo oculistico: in base alla valutazione clinica; Controllo dermatologico: in base alla valutazione clinica; Controllo ortopedico: in base alla valutazione clinica; Controllo ginecologico, Pap test, visita senologica, mammografia: come popolazione generale; Consulenza psicologica o psichiatrica: in base alla valutazione clinica.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma

Il Centro per le Malattie rare Endocrino-Andrologiche del Policlinico Umberto I offre agli utenti la possibilità di una specifica accoglienza ad opera di specialisti endocrinologi pediatri nel Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria infantile (**Endocrinologia Pediatrica**) e successivamente per l'età adulta (**Endocrinologia**) presso l' UOC Andrologia, Fisiopatologia della Riproduzione e Diagnosi Endocrinologiche (Direttore Prof. A. Lenzi)

1. Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma - Endocrinologia Pediatrica

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso la Segreteria del Centro di Riferimento Sportello Malattie Rare - Ambulatorio di Prima Valutazione situata al piano terra dell'edificio di Dermatologia, telefonando allo 06.499.76914. Lo sportello è attivo dal lunedì al venerdì ore 9.00 -14.00; martedì e giovedì dalle 15 alle 17.00 chiedendo un appuntamento per VISITA ENDOCRINOLOGICA PEDIATRICA.

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

Oppure contattando il Centro di Endocrinologia Pediatrica situato nel Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Il piano, accesso da via Regina Elena 324.

Tel/fax 49979300, email: endocrinologiapediatrica@uniroma1.it

Medico Responsabile Prof.ssa Maria Segni (maria.segni@uniroma1.it), Dott. Ida Pucarelli (ida.pucarelli@tin.it)

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale: Elenco consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati

Il Centro di Endocrinologia Pediatrica è collocato nel Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, ha una attività di Day Hospital e di Ambulatorio all'interno delle quali è possibile effettuare tutte le indagini richieste dal PDTA. Ha disposizione i consulenti per ogni problematica in età pediatrica. Ha all'interno del Dipartimento un servizio di Radiologia Pediatrica e si avvale inoltre della Radiologia del Policlinico Umberto I con possibilità di effettuare RMN anche in sedazione, TAC, MOCetc proprie della patologia, per un approccio globale al piccolo paziente. Si avvale laboratorio di endocrinologia, del laboratorio di chimica clinica, della consulenza genetica, con possibilità di eseguire indagini genetiche.

2. Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma - Endocrinologia

UOC Andrologia, Fisiopatologia della Riproduzione e Diagnosi Endocrinologiche (Direttore Prof. A. Lenzi)

La prima visita per sospetto di Malattia Rara viene effettuata presso lo "Sportello per le Malattie Rare" del Policlinico Umberto I, situato presso la Clinica Dermatologica.

Per prenotazione della prima visita:

telefonare al numero: 06 49976914 (Sportello Malattie Rare) dal lunedì al venerdì, dalle ore 9.00 alle ore 14.00 e il martedì e il mercoledì, dalle ore 15.00 alle ore 17.00. Per la visita occorrerà impegnativa del medico curante con la dicitura: "Visita endocrinologica per malattia rara".

Le visite successive alla prima vengono effettuate presso l'ambulatorio della Sezione di Fisiopatologia Medica – Dipartimento di Fisiopatologia Medica (Ex V Clinica Medica), stanza 3 piano terra.

Per la prenotazione delle visite successive alla prima:

telefonare al numero: 0649972738 (ambulatorio), dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 9.00, muniti di impegnativa del medico curante per "Visita andrologica di controllo".

Allo scopo di facilitare il paziente affetto da malattia rara nel suo percorso diagnostico e assistenziale, è disponibile un indirizzo di posta elettronica dedicato, che il paziente può utilizzare per ricevere informazioni utili:

mr.endocrinoandrogiche@gmail.com.

L'Endocrinologia offre ai malati e alle loro famiglie i seguenti servizi:

- Sala prelievi per il laboratorio di ormonologia presso la V clinica medica, piano terra, stanza 55. La sala prelievi effettua prestazioni dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 10.30. Per prenotazione di test diagnostici e informazioni telefonare al numero: 0649970709, dal lunedì al venerdì, dalle ore 11.00 alle ore 16.00.

- Laboratorio di Seminologia – Banca del Seme situato presso la V clinica medica, piano 1.
- Day Hospital per approfondimenti diagnostico-terapeutici. Il Day Hospital consente la programmazione di esami strumentali (ecocolor doppler tiroidea e testicolare, ecografia mammaria, ecocardiogramma, densitometria ossea, ecografia addome completo) e si avvale di consulenze multispecialistiche da parte del servizio di genetica medica e pediatria, cardiologia, chirurgia generale e psichiatria.

5.2 S. Ospedale S. Eugenio-Ospedale CTO A. Alesini

Nel nostro centro presso l'Ospedale CTO-Alesini (via S. Nemesio 21 – 00144 Roma) lavorano un medico specialista in endocrinologia e due infermiere professionali dedicate all'ambulatorio e al Day Hospital.

Dott.ssa Marina Passeri: medico responsabile

Sig.ra Marina Tomei: infermiera professionale, Sig.ra Patricia Milano: infermiera professionale

L'accesso all'ambulatorio delle malattie rare avviene con linea diretta al numero 0651008625 o tramite mail: passeri.marina@aslrmc.it (mail della responsabile e del centro pubblicate sul sito delle malattie rare), con orario dal lunedì al venerdì ore 8-14.

All'interno della struttura è possibile il ricovero in DH per effettuazione dei test ormonali basali e dopo stimolo nonché l'accesso a consulenti di ogni specialità medica, radiologica, chirurgica e di laboratorio (compresi i test genetici).

5.3 Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore

UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo (Direttore Prof. Alfredo Pontecorvi)

Ambulatorio: 3° piano, Ala A

Per prenotazione della prima visita:

telefonare al 06 88805560 (Centro unico prenotazioni, CUP), dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 15.00, muniti di impegnativa del medico curante per "Prima visita endocrinologica"

Per prenotazione di visite di controllo successive alla prima:

telefonare al 06 30158243 (ambulatorio), martedì, mercoledì e venerdì dalle ore 14 alle ore 16, muniti di impegnativa del medico curante per "Visita endocrinologica di controllo".

Allo scopo di facilitare il paziente affetto da malattia rara nel suo percorso diagnostico e assistenziale, è disponibile un indirizzo di posta elettronica dedicato, che il paziente può utilizzare per ricevere informazioni utili

e-mail: endocrinorare.gemelli@gmail.com

La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli offre ai malati e alle loro famiglie:

- approccio multidisciplinare
- gestione integrata delle risorse
- continuità delle cure bambino-adulto
- continuità delle cure centro specialistico/territorio
- gestione dell'emergenza/urgenza
- possibilità di esami di elevata complessità e di consulenza genetica
- possibilità di eseguire ricoveri in regime ordinario o di Day Hospital
- ricerca

Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito <http://www.policlinicogemelli.it>

5.4 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP (06/68181) chiedendo un appuntamento per VISITA ENDOCRINOLOGICA oppure tramite prenotazione sul sito dell'Ospedale Bambino Gesù: <http://www.ospedalebambinogesu.it>

La Struttura di endocrinologia dell'Ospedale Bambino Gesù effettua nelle tre sedi: Roma-Gianicolo, Roma-San Paolo (tel 06 68594727) e Palidoro (06 68593322) 10 sedute ambulatoriali dal Lunedì al Venerdì dalle ore 8,20 alle 13,20, e 7 sedute ambulatoriali dalle ore 14,20 alle 18,00.

L'Ospedale Bambino Gesù è in grado di effettuare tutte le indagini genetiche ed eventuali approfondimenti diagnostici necessari comprese indagini molecolari, di funzionalità genetica, Next Generation Sequence e Exome analysis. Dipartimento delle Immagini è in grado di effettuare tutte le indagini (Ecografie, Risonanze, Tac, MOC-DEXA e Scintigrafie). Inoltre il laboratorio centrale è in grado di effettuare tutte le indagini necessarie per la valutazione ormonale. Il Dipartimento di Neuroscienze ha la possibilità di eseguire tutti test neuropsicologici e il follow up compreso quello

logopedico. Inoltre a Palidoro è sviluppato un Centro di Neuroriabilitazione (motoria, neuropsicologica, della deglutizione).

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

Medico referente: Dott. Marco Cappa (marco.cappa@opbg.net)

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

I Centri di riferimento sono in collaborazione con il Gruppo di studio sulla Sindrome di Turner della Società italiana di Endocrinologia e Pediatria.

Partecipano attivamente alla formulazione delle linee guida specifiche per la Sindrome di Turner e hanno partecipato al PDTA nazionale sulla Sindrome di Turner.

7. Rapporti con le Associazioni

AFADOC - Associazione di famiglie di soggetti con deficit Ormone della Crescita e Sindrome di Turner
<http://www.afadoc.it/wp/>

Bibliografia

1. Ballabio A, Andria G. Deletions and traslocations involving the distal short arm of the human X chromosome: review and hypotheses. *Hum Mol genet* 1992; 1: 221-227.
2. Bondy Ca for the Turner syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
3. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011; 66:765-76.
4. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1487-95.
5. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-140.
6. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutekakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's sindrome: a long term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;15: 1061-1066.
7. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Sindrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133: 688-692.
8. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children : results from a 13 year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87 : 81-83.
9. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G on the Italian Study group for Turner syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 1810-1813.
10. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(4): 350-356.
11. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97: 994-1003.
12. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2012; 97:282-4.
13. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin- Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.
14. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1749-1754.
15. The Canadian growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metan* 2005; 90: 3360-3366.
16. Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine.* 2012; 41:200-19.
17. Van Pareren Y.K., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T., Sas T.C., Jansen M., Otten B.J., Hoorweg-Nijman J.J., Vulmsa T., Stokvis-Brantsma W.H., Rouwe C.W., Reeser H.M., Gerver W.J., Gosen J.J., Rongen-Westerlaken C., Drop S.L. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1119-1125.