

Official Journal of the Italian Society of Internal Medicine



ISSN 1828-0447 • Volume 3 • Supplemento • Ottobre 2008

Internal and Emergency Medicine

Editor-in-Chief Gian Franco Gensini

ATTI

109° CONGRESSO NAZIONALE
della Società Italiana di Medicina Interna
Genova, 25-28 Ottobre 2008

 Springer

Printed on acid-free paper

LA TRANSIONE DEL SOGGETTO CRONICAMENTE MALATO DALL'ETÀ PEDIATRICA ALL'ETÀ ADULTA

Diabete di Tipo 1 – Sindrome di Turner

C. Giordano · A. Cirese

© SIMI, Società Italiana di Medicina Interna 2008

Abstract Type 1 Diabetes (T1D) is the most frequent metabolic disease affecting pediatric and adolescent age and is characterized by the progressive destruction of the pancreatic beta cells due to an autoimmune process, which eventually leads to complete insulin deficiency. Though modern insulin treatment via multiple daily injections or continuous pump infusion drastically improved the quality of life of diabetic patients and reduced acute and chronic complications, diabetes control during adolescence is often suboptimal. This is due to both physiological and psychological factors. From a physiological point of view, adolescence is associated with insulin resistance due to the dramatic change in growth hormone secretory dynamics. From a psychological perspective, adolescents are usually less willing to perform self-monitoring or follow an adequate dietetic regimen and therefore are more prone to ketoacidosis and microangiopathic complications. Other challenges are represented by the fact that youth who have had diabetes for more than a decade are at the stage when diabetes complications begin to develop, particularly if their diabetes has been poorly managed. In addition, the move into adulthood is complicated by the switch from the pediatric to the adult diabetologist, a stressful experience often associated with “drop out” of medical care. In this report, we describe the difficulties of

diabetes management during adolescence and the outcome of major studies on the transition phase. Turner Syndrome (TS) is a condition associated with growth retardation with decreased adult stature, gonadal dysgenesis and infertility. Diagnosis, often made with a frequent delay, is based on phenotype combined with a genotype that includes partial or complete X-chromosome monosomy (45,XY). Morbidity is increased in TS, with the potential presence of concomitant autoimmunity diseases, type 1 and type 2 diabetes, vascular diseases. Final height is decreased in TS and this fact forms the basis for growth-promoting therapy with human growth hormone (GH), with an early start of treatment, necessary to achieve a normal final height. An ovarian insufficiency is seen in most patients with TS, although many untreated girls show signs of puberty or have regular periods of varying lengths of time. The ideal time of endocrine therapy allows induction of puberty in concomitant with the patient's peers to avoid social problems because of delayed physical and psychologic development. If spontaneous pubertal development occurs, it is in most cases followed by progressive premature ovarian failure. In order to induce pubertal development, the dosing and timing of estrogen therapy should aim at mimicking normal pubertal development. Estrogen therapy should be coordinated with the use of GH and these treatment should be individualized for each patient, so as to optimize both growth and pubertal development. In conclusion, patients with TS need comprehensive care, preferably from a centralized, multidisciplinary team, which should take care of adolescents and adults with TS in order to improve early detection and treatment of associated disorders.

C. Giordano (✉) · A. Cirese
Endocrinologia,
Dipartimento di Oncologia Sperimentale ed Applicazioni Cliniche
(DOSAC)
Università degli Studi di Palermo
Piazza delle Cliniche 2
90127 Palermo
e-mail: cgiordano@unipa.it

Keywords Diabetes · Insulin therapy · Transition phase · HbA1c · Growth hormone · Puberty · Hormonal therapy · Estrogen

Il Diabete di Tipo 1 nell'età di transizione

Il diabete di tipo 1 è la più frequente malattia metabolica che colpisce l'età pediatrica-adolescenziale. La causa principale è l'incapacità delle beta cellule pancreatiche a produrre insulina. Per tale motivo è assolutamente necessario trattare i soggetti con una terapia sostitutiva, che consiste in multiple iniezioni sottocute di insulina di tipo analogo pronto ai tre pasti principali e una somministrazione di analogo lento la sera prima di andare a letto (terapia *basal-bolus*). È altrettanto necessario che il diabetico di tipo 1 segua una dieta adeguata e che monitori con una certa costanza i valori glicemici domiciliari al fine di raggiungere un buon controllo glicemico, valutato trimestralmente tramite il dosaggio dell'HbA1c. Tutti i più grossi e recenti studi concordano sul fatto che un buon controllo glicometabolico previene le complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1 e numerosi *trial* hanno dimostrato che ciò si ottiene quando i valori di HbA1c sono più vicini ai livelli di normalità. Attualmente le linee guida dell'*American Diabetes Association* (ADA), così come quelle della *European Society of Diabetology* (EASD), nonché quelle della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno fissato il valore di buon compenso glicometabolico a circa 7 o 6,5% di HbA1c. Questo *goal* terapeutico è particolarmente difficile proprio nella fase di transizione, ovvero quando il bambino diabetico diviene adolescente e deve passare nell'ambulatorio diabetologico degli adulti. Questa esperienza è vissuta dal paziente e dai suoi familiari come un ulteriore evento stressante nella vita del giovane diabetico. Pertanto, due ordini di problemi diversi tra loro hanno un significativo impatto sull'adolescente affetto da diabete di tipo 1; da una parte l'adolescenza stessa che rappresenta la fase della vita in cui più comunemente si palesa il diabete di tipo 1 (adolescente diabetico di tipo 1 neodiagnosticato) e dall'altra una fase in cui il soggetto già diabetico dall'epoca prepuberale è meno disponibile a osservare le regole imposte dalla malattia, quali il monitoraggio glicemico, il grado di controllo metabolico, la tendenza alla chetoacidosi e il palesamento clinico delle complicanze microvascolari. In questa relazione, non si prenderanno in considerazione le problematiche del diabete di tipo 1 neodiagnosticato in questa fragile fase della vita dell'adolescente, mentre si darà maggiore enfasi alla seconda condizione, ovvero il diabete di tipo 1 insorto in età pediatrica che arriva alla fase transizionale e trova la necessità di dover prendere in consegna su di sé tutto ciò che prima era amministrato dai genitori o nuovi problemi con cui confrontarsi (controllo glicemico, dietoterapia, insulino terapia, sport, sessualità, inserimento sociale, inserimento nella scuola superiore, ecc.).

Generalmente, a riprova del problema aggiunto della fase transizionale, i livelli di HbA1c iniziano ad aumentare dall'età di 13–14 anni raggiungendo il picco massimo fra i 17 e i 19 anni [1]. Questi processi legati alla malattia interagiscono con il processo maturazionale e le modifiche di vita proprie della fase di transizione. L'imaturità dell'adolescente a risolvere i problemi ha un impatto negativo sull'aderenza al regime terapeutico; a ciò si aggiunge la ribellione adolescenziale e il desiderio di appartenenza al gruppo senza sembrare "diverso", fattori che ulteriormente contribuiscono ad abbassare l'aderenza al trattamento terapeutico. A riprova di ciò c'è da prendere in considerazione che nella fase adolescenziale la depressione tende a essere più frequente nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti controllo [2]. A parte le suddette considerazioni, si deve anche tenere presente il fatto che all'assenza o alla ridotta funzione residua beta cellulare, tipica di questa fase, si aggiunge la copresenza di uno stato di insulino-resistenza tipico dell'età puberale, che determina un ulteriore aggravamento delle difficoltà preesistenti per il raggiungimento di un buon controllo metabolico [3].

Unanimemente si considera molto più motivato al raggiungimento del controllo metabolico il bambino diabetico rispetto all'adolescente, anche se non sembrano esistere maggiori difficoltà a causa dell'aggiustamento psicologico nel passaggio a giovane adulto. Wysoki e coll. hanno evidenziato che i giovani adulti in scarso controllo metabolico avevano scarsa *compliance*, resistenza alle modifiche dello stile di vita e sicuramente minore supporto sociale rispetto a coloro di stessa fascia d'età ma non diabetici [4]. Ma il dato più importante è stata l'evidenza che coloro che raggiungevano uno scarso controllo in età adolescenziale erano quelli che avrebbero mantenuto tale situazione anche in età adulta. Al contrario coloro che, avendo partecipato allo studio DCCT, avevano conseguito un ottimale compenso metabolico durante gli anni di osservazione in corso di terapia insulinica di tipo intensivo, si dimostrarono in grado di mantenere un miglior grado di controllo metabolico anche dopo anni e, soprattutto, dopo il superamento della fase di transizione [5–7]. Esistono, tuttavia, pochi dati sulla fase di transizione, pur se essa è riconosciuta altamente determinante sul futuro livello di controllo metabolico in fase adulta. La maggior parte di questi studi in adolescenti è stata eseguita prima del DCCT. Questo *trial* ha stabilito che le complicanze microangiopatiche possono essere prevenute e significativamente rallentate in coloro che sono sottoposti alla terapia insulinica intensiva rispetto alla terapia tradizionale. Sulla base di questi risultati, oggi si è concordi che tutti i diabetici adolescenti devono essere trattati con schemi terapeutici di tipo intensivo. Lo studio ABCs del Diabete ha evidenziato come tutti i *goal* raggiunti in età adolescenziale influenzeranno positivamente la vita del giova-

ne adulto trattato anche con un programma comportamentale [8]. È anche da menzionare che su questa ampia coorte di adolescenti si è visto che coloro che in fase adolescenziale avevano rivelato sintomi depressivi tendevano a continuare ad avere gli stessi in età adulta. Un deterioramento del controllo metabolico, in funzione dell'età, progrediva durante la fase adolescenziale con valori di HbA1c che aumentavano dall'8% all'età di 12 anni all'8,6% all'età di 18–19 anni. Successivamente il valore di HbA1c declinava per tornare ai livelli prepuberali. Sorprendentemente in questo studio è stato messo in evidenza che la qualità di vita dei pazienti non subiva influenze dallo stress tipicamente legato al diabete e pertanto risultava essere classificata come buona. Gli Autori concludevano che un "ben controllato" diabete in età adolescenziale possa divenire un "ben controllato" diabete del giovane adulto. A tutt'oggi si riconosce che il problema degli episodi di ipoglicemia severa o moderata rimane a livelli inaccettabili. Ovvero si riconosce che bisogna migliorare e intensificare il *follow-up* in questa fase di età affinché sia raggiunta una buona HbA1c ma senza l'incremento del numero degli episodi ipoglicemici, dato emerso in maniera evidente in corso del DCCT: la soluzione potrebbe venire, ad esempio, dalla messa a punto su larga scala di un sistema di erogazione di insulina a circuito chiuso (ovvero capace di erogare insulina in risposta a un sensore per il glucosio).

L'ISPAD [9] ha riconosciuto che quelli psico-sociali sono i fattori influenzanti in maniera più rilevante la cura e il trattamento del diabete di tipo 1 in fase di transizione: quando esistono problemi di adattamento sociale, oltre che psichico, i bambini saranno a maggiore rischio di continuare a mantenere questi problemi nell'età adulta. In uno studio prospettico a 10 anni dalla diagnosi del diabete di tipo 1, gli adolescenti si sono rivelati ad alto rischio per le malattie psichiatriche (a circa una metà di quelli con una pregressa storia di scarso controllo glicometabolico era formulata una diagnosi psichiatrica). I bambini con ricorrenti episodi di chetoacidosi erano a maggior rischio di sviluppo di malattie psichiatriche rispetto a quelli in buon controllo glicometabolico. La depressione sembra quindi associarsi maggiormente con lo scarso controllo glicometabolico e con il numero di ospedalizzazioni.

Vi è ampia evidenza che le giovani donne diabetiche hanno una più alta incidenza di turbe del comportamento alimentare (DCA) rispetto alla popolazione generale: si stima che circa il 10% delle adolescenti possa rispondere ai criteri diagnostici per il DCA, cioè un tasso 2 volte più elevato rispetto alle adolescenti non diabetiche. Senza un intervento specifico è noto che i disturbi alimentari e l'associata manipolazione arbitraria della terapia insulinica possono peggiorare con il trascorrere del tempo e, soprattutto, incrementare significativamente il rischio di compli-

canze. Più di recente, alcuni studi hanno un po' ridimensionato questi dati, mettendo in evidenza che per i disturbi alimentari esiste una chiara relazione con l'ansia e la scarsa autostima, piuttosto che con il controllo glicemico.

Un altro aspetto riguarda la funzione neurocognitiva dei giovani adolescenti diabetici di tipo 1, in particolare la deficitaria capacità di apprendimento, apparentemente più palese nei ragazzi che nelle ragazze [10]. Ne è conseguito che il raggiungimento dell'istruzione accademica è risultato inferiore nei pazienti in scadente controllo metabolico. Studi prospettici hanno evidenziato che dopo 2 anni dalla diagnosi, già sono presenti deficit neuropsicologici lievi, con riduzione della capacità di processazione delle informazioni, del ragionamento concettuale e dell'acquisizione di nuove conoscenze. Più è precoce l'insorgenza del diabete, prima dei 4 anni d'età, tanto più è inficiata la funzione visiva spaziale e, probabilmente a causa delle ricorrenti e severe ipoglicemie, si assiste a un deterioramento delle funzioni di memoria e apprendimento. Deficit di attenzione e ridotta velocità di processazione evidenziano che si è creata una riduzione delle capacità intellettive.

La famiglia è anche fortemente influenzata dall'età transazionale dei figli ed è noto come i fattori familiari giochino un ruolo integrato per il *management* del diabetico di tipo 1 [9]. Gli alti livelli di coesione familiare, l'accordo sulle responsabilità del *management* del diabete, i comportamenti di supporto indubbiamente si associano meglio all'aderenza e al controllo glicemico; al contrario, i conflitti, in senso lato, si associano con il futuro scarso controllo metabolico. In soggetti con ricorrenti episodi di chetoacidosi sono stati dimostrati significativi e alterati comportamenti familiari [11]. È riconosciuto come punto cruciale il mantenimento di uno stretto contatto e dialogo con le famiglie, anche perché la mancanza di visite regolari può compromettere pesantemente il controllo metabolico del futuro. Mai come nel periodo di transizione divengono importanti alcune misure quali la negoziazione, l'alleanza terapeutica fra il diabetologo dell'adulto e il giovane adolescente, la chiara definizione dei tempi e modi per il raggiungimento del soddisfacente valore di HbA1c, ecc. La ricerca ha mostrato che quando i genitori permettono agli adolescenti di avere un'autonomia gestionale per il *management* del proprio diabete con un'adeguata maturità cognitiva e sociale, i giovani avranno maggiori problemi in età giovane adulta. Quindi un aspetto critico molto importante è rappresentato dal riuscire a trovare le vie perché genitori e membri familiari siano di supporto, ma non degli *intrusi*, nel programma di cura giornaliera del proprio giovane diabetico.

Le esperienze sul passaggio del paziente diabetico di tipo 1 dall'ambiente pediatrico a quello dell'adulto hanno dimostrato l'esistenza di diverse problematiche,

prima fase tutte la perdita del *follow-up*: il 37% dei pazienti durante il transito non si presenta alle visite programmate. Infatti è risultato che il 52% ha cambiato lo staff medico almeno una volta dopo il trasferimento e il 57% si è dichiarato molto scontento di questa fase [12].

Il protocollo di transizione prevede una stretta collaborazione fra pediatra e diabetologo e una riorganizzazione graduale del percorso. In sintesi, occorre la presentazione da parte del *Team di transizione Diabetologia dell'Adulto* (TtDA) del proprio Centro e del progetto assistenziale (PA). Il TtDA consegna al ragazzo/a la Carta dei Servizi del Centro per Adulti con dettagliato profilo organizzativo. Sarà discusso il progetto assistenziale che sarà rimodellato in base alle esigenze del ragazzo/a, della famiglia e del *Team di transizione della Diabetologia Pediatrica* (TtDP). È auspicabile programmare la seconda visita del ragazzo/a con diabete di tipo 1, con la contestuale presenza sia del Personale di Diabetologia Pediatrica che del Personale di Diabetologia dell'Adulto (*Team di transizione*) in spazi/ore/giorni dedicati. Si organizzerà la presentazione da parte del TtDA del Centro e l'avvio di un programma assistenziale (PA). Bisogna prevedere delle tappe ben precise:

- prosecuzione del *follow-up* presso Servizio Diabetologia Adulto;
- lettera informativa al medico di medicina generale;
- nei primi 6 mesi contatti telefonici fra TtDA e TtDP. Al termine del 1° anno si valuterà:
- scheda *follow-up* compilata da TtDA;
- questionario di gradimento del ragazzo/a;
- confronto fra TtDA e TtDP per una verifica congiunta.

La sindrome di Turner nell'età di transizione

Nella personale esperienza con le nostre pazienti affette da sindrome di Turner abbiamo prestato una particolare attenzione all'età di transizione, comunemente individuata nel passaggio dalla vita "infantile" a quella "adulta". Plurimi sono infatti i cambiamenti biologici, fisiologici e psicologici che caratterizzano questa difficile e delicata fase di vita, sia per il quadro clinico derivante da deficit ormonali, sia per la copresenza di una difficoltosa accettazione del proprio *status*.

Si stima che a oggi la sindrome di Turner abbia una incidenza da 1:2500 a 1:3000 femmine nate vive [13], permanendo purtroppo ancora elevato il tasso di mortalità intrauterina [14].

L'alterazione cromosomica tipica, data dall'assenza o da un'anomalia del cromosoma X a causa di una "non disgiunzione" oppure di perdita di materiale genetico durante la gametogenesi o nelle precoci divisioni zigotiche (cariotipo 45,X) colpisce i geni deputati allo sviluppo e

alla differenziazione della gonade e all'accrescimento staturale, anche se possono con una relativa frequenza essere coinvolti anche altri geni che controllano lo sviluppo e la differenziazione delle cellule di origine ecto-mesodermica e mesenchimali, causa delle malformazioni associate [15].

La diagnosi di sindrome di Turner è difficile a qualsiasi età e viene posta tipicamente in ritardo, in media 7 anni dopo il periodo in cui la bassa statura risulterebbe già clinicamente evidente nelle curve di crescita [16]. Diversi studi hanno evidenziato come ci sia un considerevole ritardo diagnostico, con un'età media alla diagnosi di circa 15 anni.

La sindrome andrebbe sospettata in tutte le adolescenti, anche se con aspetto del tutto normale, che presentano amenorrea primaria o secondaria, oligomenorrea, mancato telarca, sintomi da disfunzione ovarica anovulatoria e rallentamento della crescita [17]. La velocità di crescita staturale tende progressivamente a diminuire durante l'età infantile per farsi maggiormente evidente in questa fase prepuberale. La causa del ritardo staturale non è ancora ben definita e i dati relativi allo studio della funzionalità somatotropinica sono contrastanti: inizialmente si ipotizzava una progressiva riduzione dei livelli di *growth hormone* (GH) con il progredire dell'età, altri studi hanno invece evidenziato valori di GH assolutamente normali. Verosimilmente i livelli di GH non subiscono una riduzione con l'età, ma non aumentano come dovrebbe normalmente avvenire durante lo *spurt* puberale.

La bassa statura è stata anche correlata a una displasia scheletrica e a una relativa resistenza al GH, in parte spiegabile da una mutazione del gene *SHOX* (*Short Stature Homeobox Gene*) situato nel braccio corto del cromosoma X. L'aploinsufficienza del gene *SHOX* potrebbe spiegare un gran numero delle alterazioni fenotipiche presenti nelle pazienti, quali la bassa statura, le alterazioni ossee, il cubito valgo, la micrognazia [18].

Indipendentemente dalla funzionalità somatotropa, è stato comunque unanimemente riconosciuto come la terapia con ormone della crescita ricombinante umano (*human Growth Hormone*, hGH) in queste bambine sia efficace, determinando un incremento medio di statura di circa 5–6 cm.

L'alterazione funzionale delle gonadi dovuta all'accelerazione del normale processo di atresia dei follicoli porta a un quadro clinico estremamente variabile che va dall'insufficienza ovarica totale a una funzione pressoché normale, fino a qualche sporadico caso di fertilità. Il numero delle cellule germinali fetali è quasi normale fino alle 18 settimane di gestazione, dopodiché inizia una progressiva e rapida degenerazione, con successiva morte apoptotica delle stesse. I meccanismi di questa precoce apoptosi non sono stati ancora del tutto chiariti; verosimilmente più meccanismi concorrono e tra questi

si pensa che un ruolo importante possano avere i bassi livelli intrauterini di fattori di crescita (IGF-1 e insulina) o gli elevati livelli di ormone luteinico (LH) [19]. Elevati livelli di gonadotropine sono infatti tipicamente presenti nelle prime fasi di vita (2–5 anni) e in periodo peripuberale (dagli 11 anni) [20]; dopo tale periodo, si riscontrano livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) e LH compatibili con una fase post-menopausale. Nella quasi totalità delle pazienti la pubertà spontanea è assente, anche se talvolta alcuni segni puberali possono comparire, seppur in ritardo, per poi non progredire. Solo eccezionalmente l'attività ovarica è efficiente. In tutte le pazienti l'evoluzione è comunque verso una menopausa più o meno precoce.

Le giovani pazienti affette da sindrome di Turner presentano una maggiore predisposizione alle malattie autoimmuni (tiroidite cronica autoimmune, morbo di Graves, malattia celiaca, diabete mellito tipo 1) [21, 22] e, dal punto di vista metabolico, in circa il 50% dei casi sono presenti alterazioni della tolleranza glucidica (fino al franco diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2) [23, 24], ipercolesterolemia e un profilo aterogeno dei fattori di rischio cardiovascolare (presenza di ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, iperinsulinismo, incremento dei *markers* proinfiammatori aterosclerotici come Proteina C Reattiva-PCR- e Interleuchina-6-IL-6) [25, 26].

Le facoltà intellettive sono fondamentalmente normali in tutte le pazienti; tuttavia a volte possono essere presenti delle difficoltà delle capacità non verbali, sociali e psico-motorie. L'impatto psicosociale della sindrome di Turner in fase transizionale è infatti molto forte: gli effetti negativi possono essere causati da fattori quali inadeguatezza fisica nei confronti delle coetanee, mancato sviluppo dei caratteri sessuali, bassa statura [27].

È quindi specificatamente in questa delicata fase di vita che un adeguato trattamento medico ormonale sostitutivo diventa estremamente importante. Durante l'adolescenza il *focus* delle cure mediche va dall'ottimizzazione della crescita staturale all'induzione o completamento della femminilizzazione. La terapia riguarda quindi l'impiego di ormone della crescita per aumentare la crescita lineare e il trattamento supplementare con estrogeni per favorire lo sviluppo sessuale e preservare la densità minerale ossea [28, 29]. Non esiste a oggi unanimità sul *timing* e sulla durata delle suddette terapie.

La terapia con GH va iniziata in età più precoce possibile, indipendentemente dalla dimostrazione di un'alterata attività secretoria somatotropa. La dose comunemente utilizzata e consigliata è di 0,3 mg/kg/settimana. Considerando che la statura finale media delle pazienti nella popolazione italiana è intorno ai 142,5 cm, alcune possono raggiungere stature tra 150 e 160 cm se la terapia è iniziata precocemente e mantenuta a dosi progressi-

vamente crescenti [30, 31]. La terapia con GH viene solitamente interrotta quando la paziente raggiunge un'età ossea pari a 14 anni. Alcuni Autori ritengono utile l'associazione della terapia con GH con l'oxandrolone in età infantile, sostituito con gli estrogeni in età puberale.

È molto dibattuta l'età anagrafica a cui iniziare la terapia estrogenica in queste pazienti. L'inizio ideale della terapia endocrina per l'induzione della pubertà dovrebbe essere concordato anche alla luce dello stato psico-sociale-scolastico della giovane paziente, in modo da evitare problematiche sociali dovute a un ritardato sviluppo fisico oltre che psicologico. Nel momento in cui FSH e LH risultano francamente elevate e i segni clinici di inizio puberale assenti, può essere iniziata l'induzione puberale. Nei rari casi in cui si verifichi uno spontaneo sviluppo puberale, questo è nella maggior parte dei casi seguito da un precoce e prematuro esaurimento ovarico. Etinilestradiolo ed estrogeni coniugati sono ugualmente utilizzati per l'induzione dei caratteri sessuali, con un attento monitoraggio ultrasonografico dello sviluppo uterino e dello spessore endometriale, importanti indicatori di attività estrogenica. Dopo un adeguato periodo stimolatorio, si può ipotizzare il passaggio a una terapia estrogenica per via transdermica, che dovrebbe essere continuata per tutta la vita. Modalità e *timing* dell'induzione ormonale dovrebbero mimare il fisiologico processo puberale femminile. Le dosi dovrebbero essere personalizzate, iniziando con dosaggi molto bassi di estrogeni in monoterapia e monitorati tramite valutazione clinica, ormonale, ossea ed ecografica ginecologica [32]. L'aggiunta di un progestinico solitamente si attua quando si verificano sanguinamenti intermestruali. È altresì ipotizzabile in alcuni casi un ritardo nell'inizio della terapia estrogenica nei casi di severo ritardo di crescita staturale; in questi casi è indicato l'utilizzo molto precoce della terapia con GH e solo in seguito quella con estrogeni, per evitare una severa compromissione della statura adulta [33].

Solo a un'età più avanzata subentrerà per le pazienti il problema della potenziale fertilità [34]. Le pazienti con sindrome di Turner chiedono infatti frequentemente al proprio medico informazioni circa le loro possibilità riproduttive; un *counselling* adeguato, adattato in base all'età, circa i possibili trattamenti dell'infertilità può mitigare in maniera significativa l'impatto psicologico negativo della diagnosi. È in atto in fase di studio la fertilizzazione *in vitro*, utilizzando ovociti raccolti e mantenuti a basse temperature prima che la regressione ovarica sia completa [35]. La corretta comprensione del processo di involuzione apoptotica dei follicoli ovarici nelle primissime fasi di vita di queste pazienti potrebbe in un futuro prossimo portare allo sviluppo di nuove tecniche e terapie in grado di preservare i follicoli e mantenere la fertilità.

È evidente quindi come, per la complessità sia medica che neuropsicologica della sindrome, sia particolarmente delicato l'approccio clinico e terapeutico a queste pazienti, che dovrebbe tenere in considerazione una valutazione multisistemica, con il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare che includa diverse figure mediche, per una più strutturata transizione dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto e per migliorare la qualità di vita di queste giovani pazienti.

Dichiarazione di conflitto di interesse Gli Autori dichiarano di non avere legami di tipo economico o professionale con industrie od organizzazioni, per i quali può figurarsi un conflitto di interesse riguardante l'argomento discusso in questa presentazione.

Bibliografia

- Kovacs M, Goldston D, Obrosky D (1990) Prevalence and predictors of pervasive noncompliance with medical treatment among youths with insulin-dependent diabetes. *Health Psychol* 9:606–631
- Grey M, Whittemore R, Tamborlane WV et al (2002) Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res* 53:907–911
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC et al (1986) Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents. *N Engl J Med* 315:215–219
- Wysocki T, Hough BS, Ward KM et al (1992) Diabetes mellitus in the transition to adulthood: adjustment, self-care, and health status. *J Dev Behav Pediatr* 13:194–201
- Diabetes control and complications trial research group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986
- Diabetes control and complications trial research group (1994) Effect of intensive insulin treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 125:177–188
- Diabetes control and complications trial research group (1996) Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 19:195–203
- Insabella G, Grey M, Knafel G et al (2007) The transition to young adulthood in youth with type 1 diabetes on intensive treatment. *Pediatric Diabetes* 8:228–234
- Delatamer AM (2007) Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 8:340–348
- Wagner J, Heapy A, James A et al (2006) Glycemic control, quality of life, and school experience among students with diabetes. *J Pediatr Psychol* 31:764–769
- White K, Kolman M, Wexler P et al (1984) Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 73:749–755
- Busse FP, Hiermann P, Galler A et al (2007) Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from Pediatric Diabetes Clinic to Adult Care. *Horm Res* 67:132–138
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J (1996) Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 312:16–21
- Menasha J, Levy B, Hirshhorn K et al (2005) Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med* 7:251–263
- Ogata T, Matsuo N (1995) Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 95:607–629
- Savendahl L, Davenport ML (2000) Delayed diagnoses of Turner syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137:455–459
- Moreno-Garcia M, Fernandez-Martinez FJ, Barreiro Miranda E (2005) Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatr Int* 47:546–549
- Rao E, Weiss B, Fukami M et al (1997) Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 16:54–63
- Spaczynski RZ, Tilly JL, Mansour A, Duleba AJ (2005) Insulin and insulin-like growth factors inhibit and luteinizing hormone augments ovarian theca-interstitial cell apoptosis. *Mol Hum Reprod* 11:319–324
- Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL (1975) A biphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 40:670–674
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J (1998) Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 51:147–158
- Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G (1996) Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 134:568–575
- Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B et al (1998) Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 21:1062–1070
- Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al (2004) Impaired insulin secretion in Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3516–3520
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al (1998) Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 51:147–158
- Van PL, Bakalov VK, Bondy CA (2006) Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2867–2870
- Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA et al (2005) Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 139:57–66
- Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG et al (2002) Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2033–2041
- Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ et al (2005) Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6424–6430
- Stephure DK for the Canadian Growth Hormone Advisory Committee (2005) Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3360–3366
- van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al (2003) Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1119–1125
- Hanton L, Axelrod L, Bakalov V et al (2003) The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health* 12:971–977
- Chernauek SD, Attie KM, Cara JF et al (2000) Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech Inc Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2439–2445
- Hovatta O (1999) Pregnancies in women with Turner syndrome. *Ann Med* 31:106–110
- Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group (2007) Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92:10–25