

LA FERTILITÀ NELLA SINDROME DI TURNER

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Negli ultimi anni è molto aumentato l'interesse sulla fertilità, sia spontanea che assistita, nelle donne con sindrome di Turner (TS). Oggigiorno i genitori si chiedono se, tra le varie opzioni, sia meglio consigliare alle loro figlie affette da questa sindrome di adottare un bambino, di avvalersi di una madre surrogata che offre ovulo e utero per tutta la gravidanza, mentre solo il gamete maschile è del marito o compagno, di tentare la fecondazione assistita omologa o eterologa, o di augurarsi che si verifichi una gravidanza spontanea.

Per le ragazze con TS la **gravidanza spontanea** comporta rischi specifici molto più alti che in altre donne, quali maggiore incidenza di aborti, anomalie fetali, morbilità e mortalità della madre.

Allo stato attuale, nella TS, la **fecondazione assistita eterologa** è una pratica consolidata, nella quale si utilizzano ovociti donati da altre donne; tale procedura è praticabile esclusivamente all'estero, in quanto in Italia vige una legge che vieta la fecondazione eterologa in tutti i casi di infertilità (anche se recentemente è stata dichiarata incostituzionale dalla Consulta).

La **fertilità omologa** si può mantenere preservando a bassissime temperature (crio-preserved) i gameti propri della ragazza, prima che si verifichi la completa atresia delle ovaie, che, nella TS a partire dalla vita fetale, ha un andamento progressivo a velocità variabile. Si può agire preservando ovociti maturi o tessuto ovarico contenente follicoli primordiali. La **crio-preserved di ovociti maturi** richiede la stimolazione ovarica, che può essere però eseguita solo nell'età post-puberale, proprio quando in genere le ragazze con TS hanno ben pochi ovociti vitali. La **crio-preserved di tessuto ovarico** invece può essere effettuata anche in bambine prima che si sia verificata l'atresia delle ovaie: in letteratura sono riportate oltre trenta gravidanze ottenute con questa tecnica, ma ancora nessuna in soggetti con TS. In ogni caso si raccomanda di ricorrere alle tecniche di preservazione della fertilità omologa solo in **centri altamente specializzati**, che seguano protocolli che includano il consenso informato e che siano approvati sia dalla comunità scientifica che dal Comitato Etico.

Ulteriori ricerche sono necessarie per migliorare la sorte di madre e feto nelle donne con TS.

Cenni sulla sindrome di Turner

La TS ha un'incidenza di 1 su circa 2000 (1500-2500) femmine nate vive ed è associata alla perdita parziale o totale di un cromosoma X nei feti 46XX, o totale della Y nei feti 46XY; da entrambe queste condizioni deriva la monosomia del cromosoma X (45X0), che determina l'involuzione precoce dell'ovaio, talora già durante la vita fetale, ma più spesso entro l'età puberale.

Circa il 30% delle donne con TS ha un **cariotipo a mosaico** nel sangue periferico, dove la monosomia 45X è presente solo in alcune cellule. In queste donne, la linea cellulare 45X coesiste con almeno un'altra linea cellulare non-45X, quali ad esempio 45XX, 47XXX, 46X,i(Xq), 46XY. Il mosaicismo influenza la variabilità fenotipica e l'entità della disfunzione ovarica. Le ragazze con un cariotipo a mosaico contenente la Y, quale per esempio 45X/46XY, generalmente presentano una disgenesia gonadica completa e le gonadi appaiono a bandelletta fibrosa (*streak gonads*). La presenza di materiale della Y implica il rischio del 10-15% di presenza di cellule germinative ad alto potenziale di malignità, per cui, visto che tali gonadi hanno potenziale di fertilità e capacità di secernere ormoni molto basse, andrebbe presa in considerazione l'ipotesi di eseguire una gonadectomia preventiva, valutandone benefici e rischi.

Nel 15-30% dei casi le ragazze con TS vanno incontro a sviluppo sessuale spontaneo, che in circa il 2-5% arriva fino al menarca. Inoltre fino al 2-5% delle ragazze affette da TS può **concepire**, in quanto quelle con mosaicismo 46XX/45X0 possono presentare cellule germinative 46XX nelle ovaie; rimangono però il rischio di **malformazioni** fetali (es. labio-palatoschisi), anomalie cromosomiche (come sindrome di Down, TS, trisomia 18) e maggiore incidenza di aborti spontanei. Le donne in cui la seconda linea cellulare del mosaicismo presenta anomalie morfologiche della seconda X (delezione del braccio corto, X ad anello o isocromosoma del braccio lungo) sono quelle a maggiore fertilità, ma anche con il maggior rischio di trasmettere al feto le anomalie della X e altre anomalie cromosomiche.



Anna Maria Pasquino (annamaria.pasquino@virgilio.it)
Professore di Pediatria, Sapienza, Università di Roma

A cura di:
Renato Cozzi

Rischi per la madre

Spesso la gravidanza è controindicata a causa delle malformazioni a carico dell'apparato cardiovascolare (coartazione aortica, aorta bicuspidica, progressiva dilatazione del bulbo aortico, dell'arco ascendente dell'aorta e di quella discendente) che possono anche portare alla rottura, spesso fatale, dell'aorta addominale. Pertanto, nelle ragazze con TS è necessario un controllo sistematico cardiologico ed ecocardiografico.

La gestante con TS va incontro a rischio aumentato di disfunzioni tiroidee, diabete mellito, obesità, ipertensione arteriosa e pre-eclampsia (40% circa vs 6-12% della popolazione generale).

In queste donne, pertanto, si esegue un numero più alto di tagli cesarei, a causa sia dell'alto numero delle complicanze cardiologiche citate, che dell'eclampsia e della sproporzione materno-fetale, dovuta alla bassa statura e al bacino stretto delle madri.

Rischi per il feto

Indipendentemente dal fatto che il concepimento sia spontaneo o assistito, sono riportate alte incidenze di aborti (29%), anomalie fetali (20%) e morti perinatali (7%).

Alcune anomalie materne (utero bicornuto, utero ipoplasico strutturalmente o per mancanza di sufficiente apporto estrogenico spontaneo o per ritardo nell'iniziare la terapia sostitutiva) provocano un ambiente uterino restrittivo per il feto, con rischio di basso peso alla nascita e prematurità. Per questi motivi andrebbe eseguita la diagnosi prenatale sul feto, trattandosi di gravidanze ad alto rischio.

Riproduzione assistita

Le tecniche di fecondazione assistita offrono la possibilità di ottenere una gravidanza, con percentuali variabili di rischio e di successo. In uno studio svedese su 482 donne con TS, il 12% ha avuto una gravidanza, delle quali il 40% era di natura spontanea e il 60% era ottenuta mediante procedure di riproduzione assistita (53% da donazione di ovociti).

La **fertilizzazione *in vitro*** (IVF) può essere eseguita con donazione degli ovociti (eterologa) o con i gameti della paziente (omologa); in quest'ultima esiste un alto rischio di insuccesso oltre al rischio di anomalie cromosomiche nel feto. In quella eterologa esiste una minore percentuale di aborti; tuttavia, in donne con TS la percentuale di gravidanze a termine è minore rispetto a quella di donne che eseguono una fecondazione eterologa per altri motivi (17-40% vs 73%). Gli ovociti donati possono anche essere crio-preserved per una futura gravidanza.

Il trapianto di tessuto ovarico eterologo è una procedura che non è mai stata utilizzata in donne con TS, pur essendo riportate in letteratura oltre 30 gravidanze ottenute con questa tecnica in soggetti infertili per cause diverse da TS.

La **preservazione della fertilità omologa** di donne con TS tramite crio-preservazione di ovociti maturi, di tessuto ovarico contenente follicoli primordiali o di embrioni rimane un campo sperimentale, nonostante un incremento dei dati in letteratura.

- **Preservazione degli ovociti:** la preservazione degli ovociti è una metodica standard, che implica la raccolta di ovociti maturi, la loro incubazione in crio-protettori e successiva vetrificazione, perché gli ovociti maturi sono grandi e particolarmente fragili durante l'abbassamento notevole della temperatura. Nella TS è raro trovare ovociti maturi in età adulta, mentre se ne trovano nell'adolescenza, sui 14 anni, età in cui è difficile far comprendere alle ragazze l'importanza e il senso del procedimento. Comunque non si sono verificate gravidanze nemmeno nei non frequenti casi di mosaicismo con ovociti maturati dopo stimolazione gonadotropinica e crio-preserved.
- **Crio-preservazione di tessuto ovarico:** la crio-preservazione di corticale ovarica va offerta alle ragazze più giovani o addirittura alle bambine, per conservare i follicoli primordiali da utilizzare in futuro. Questa tecnica, rispetto alla preservazione degli ovociti, fornisce una minor percentuale di successi, a causa della difficoltà di far maturare *in vitro* i follicoli primordiali. Il trapianto dell'intero tessuto ovarico fornisce invece un maggior numero di successi: tale trapianto può essere sia omologo che eterologo (quest'ultimo non ancora praticabile in Italia). Nella TS questo procedimento è azzardato, in quanto chirurgico e da applicare in tempi mai sicuri per la presenza di follicoli primordiali, con il rischio anche di compromettere l'eventuale presenza di tessuto

ovarico 46,XX. Non ci sono a tutt'oggi dati in letteratura su eventuali successi in queste pazienti.

- **Crio-preservazione di embrioni:** anche questa procedura non è ancora eseguibile per legge in Italia; inoltre non è praticabile in bambine e ragazze, poiché richiede lo sperma per la fecondazione. La maggioranza degli embrioni di buona qualità sopravvive alla crio-preservazione e allo scongelamento e si hanno neonati normali. Non sono riportati dati sull'ibernazione degli embrioni nella TS.

Considerazioni etiche

Poiché tutte le tecniche moderne di crio-preservazione di ovociti o tessuto ovarico sono da praticare in età molto precoce, le ragazzine, che talora presentano anche problemi psicologici o di apprendimento, non possono essere correttamente e completamente informate o, se sono in grado di nutrire un cosciente desiderio di maternità, le delusioni possono essere troppo frequenti e mal sopportate.

Se si interviene asportando tessuto ovarico per crio-preservarlo, si rischia di danneggiare ulteriormente la potenziale situazione di fertilità.

È difficile legalizzare un consenso della ragazza o dei genitori, perché se consideriamo tutte le possibilità di insuccesso o di danno, essi potrebbero comunque dichiarare di essere stati informati in modalità non adeguata.

Esperienze personali nella fertilità della sindrome di Turner

Le nostre esperienze sono tutte limitate a gravidanze spontanee. L'identificazione della patologia materna è avvenuta dopo aver posto la diagnosi nelle figlie. Riportiamo la storia di 6 donne con TS che sono state spontaneamente fertili.

1. Bambina con cariotipo a mosaicismo 45,X/46X,r(X) venuta all'osservazione per bassa statura (116 cm a 12 anni). La madre era molto bassa (136 cm) ed era andata in amenorrea secondaria a 29 anni, 5 anni dopo aver partorito la bambina. Il cariotipo eseguito alla madre era lo stesso della figlia, la quale ha presentato il menarca all'età di 12 anni e 6/12 ed è poi stata persa al *follow-up*.
2. Donna con cariotipo 45,X/46XX/47/XXX: 3 gravidanze, 2 esitate in aborto e una a termine con una femmina normale.
3. Donna con cariotipo 46,XXdel(X)(p21): 4 gravidanze, 2 esitate in aborto, una portata a termine con una figlia portatrice dello stesso cariotipo della madre e una con un maschio normale.
4. Donna con cariotipo 45,X/46,XX/47,XXX: una gravidanza gemellare con le bambine affette da grave palatoschisi.
5. Donna con cariotipo 45,X/46,XX: 3 gravidanze di cui 2 esitate in aborto (una con cariotipo 45,X e nell'altra non fu eseguito) e una conclusasi con la nascita di un maschio normale.
6. Donna con cariotipo 45,X/46,XX: una gravidanza conclusa con la nascita di una bambina normale (cariotipo 46,XX).

Conclusioni

La disponibilità di tecnologie per la riproduzione promette diverse possibilità per preservare la fertilità nelle donne con TS, ma sono necessari ulteriori studi che indichino se la preservazione dei gameti può portare alle gravidanze, senza grossi pericoli e con buon esito. Alcune di queste tecnologie sollevano nuovi dilemmi per i pediatri. Nella maggior parte delle bambine con TS esiste un tempo utile molto stretto per decidere se praticare interventi quali la crio-preservazione di tessuto ovarico o di ovociti, e questo può rendere difficile per alcune famiglie il dover considerare queste possibilità con una certa urgenza.

Va ricordato che la crio-preservazione del tessuto ovarico rimane tuttora sperimentale e non sono state riferite in letteratura gravidanze assistite ottenute in questo modo in donne con TS; inoltre i rischi inerenti alla gravidanza, anche spontanea, sono di per sé rilevanti.

È indispensabile l'interazione tra i vari specialisti (pediatra, endocrinologo, ginecologo) e un modo ben personalizzato e corretto di rispondere alle domande spesso spontanee delle ragazze e delle loro famiglie; qualunque intervento per la fertilità deve essere eseguito in Centri Specializzati, di alta competenza scientifica e clinica e dove tutto venga eseguito ottenendo un consenso informato e sotto il controllo di un Comitato Etico.

Bibliografia

1. Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, et al. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 3475-82](#).
2. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, et al. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institution of Health experience. *Fertil Steril* [2011, 95: 2251-6](#).
3. Bodri D, Vernaeve V, Figueras F, et al. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* [2006, 21: 829-32](#).
4. Bondy C, Rosing D, Reindollar R. Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* [2009, 91: 31-2](#).
5. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, et al. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* [1986, 109: 820-6](#).
6. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [1997, 82: 1810-3](#).
7. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* [1998, 12: 83-7](#).
8. Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2002, 87: 3618-23](#).
9. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* [2009, 24: 2158-72](#).
10. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, et al. Fertility in Turner Syndrome. *Clin Endocrinol* [2013, 79: 606-14](#).
11. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* [1991, 87: 81-3](#).