

Valutazione dei livelli di inibina B e ormone antimulleriano come indici di funzionalità ovarica in ragazze e adolescenti affette da Sindrome di Turner con o senza manifestazioni puberali spontanee.

Coordinatrice: M. Francesca Messina (Università di Messina)

Premesse

La sindrome di Turner (ST) si caratterizza, in un'elevata percentuale di casi, per la presenza di un'insufficienza ovarica o per un precoce esaurimento della funzionalità ovarica. E' stato, infatti dimostrato, come solo il 30% delle ragazze ST possa andare incontro ad uno sviluppo puberale spontaneo, il 10-20% presentare una regolare ciclicità mestruale per un tempo variabile e circa il 3-5% avere gravidanze spontanee. I parametri bioumorali di cui attualmente disponiamo per valutare la funzionalità gonadica sono essenzialmente le gonadotropine, che non rappresentano degli indicatori ottimali, essendo la loro secrezione influenzata sia da fattori di origine centrale (LHRH) che periferica (peptidi di origine ovarica).

L'Inibina A e l'Inibina B, ormoni prodotti esclusivamente dalle ovaie, potrebbero rappresentare i candidati ottimali per il monitoraggio della funzionalità ovarica (inibina A) ed ancor più specificamente della riserva follicolare (inibina B).

Allo stato attuale, è presente in letteratura solo un lavoro che valuta le correlazioni esistenti tra i livelli di Inibina A ed Inibina B e quelli di FSH ed LH in una popolazione di adolescenti con sindrome di Turner anche in assenza di segni clinici di sviluppo puberale spontaneo; gli Autori giungono alla conclusione che una parziale funzionalità ovarica è presente in ragazze ST anche in assenza di cicli mestruali e suggeriscono la necessità di effettuare uno studio prospettico in cui venga valutata la funzionalità ovarica in queste ragazze.

Altri Autori hanno dimostrato la presenza di follicoli in frammenti di tessuto ovario criopreservato provenienti da ragazze ST sia con sviluppo puberale spontaneo che senza segni puberali. L'insieme di questi dati potrebbe suggerire l'esistenza di un certo grado di funzionalità ovarica nelle pazienti ST, sia con normale funzionalità ovarica che con grave ipogonadismo.

Un altro ormone, indice della riserva ovarica, frequentemente utilizzato nel monitoraggio dei programmi di induzione della fertilità, è l'ormone antimulleriano (AMH), mai dosato in età pediatrica ed in particolare nelle sindrome di Turner.

Da tali brevi premesse scaturisce l'idea di effettuare una valutazione completa, di tipo trasversale, della funzionalità gonadica e della capacità riproduttiva nelle adolescenti e giovani adulte con ST.

Obiettivi

- 1) Valutare i livelli di Inibina B e AMH in un ampio gruppo di ragazze ST e dopo aver suddiviso la casistica in due sottogruppi (pazienti con o senza sviluppo puberale spontaneo) confrontare i suddetti parametri ottenuti nei due gruppi e con un gruppo di controlli sani di pari età e stadio puberale;
- 2) Valutare se eventuali differenze tra i suddetti fattori ormonali possano correlare con il cariotipo e con fattori clinico-anamnestici (età del menarca e andamento dei cicli mestruali), biochimici (FSH, LH, E2) e strumentali (diametri uterini ed ovarici ottenuti con ecografia pelvica).

Casistica

- 1) Selezionare almeno 50 ragazze ST con età compresa tra 10 e 15 anni (completamento dello sviluppo puberale) e suddividerle in due gruppi: Gruppo A con segni clinici spontanei di sviluppo puberale, Gruppo B senza manifestazioni puberali;
- 2) Selezionare de controlli sani di pari età cronologica in vari stadi di sviluppo puberale (B1-B5) (soggetti con bassa statura familiare, ipotiroidismo congenito trattato sin dal momento dello screening, etc...).

Criteri di esclusione

Pazienti ST in trattamento con estrogeni o estroprogestinici

Disegno dello studio

Nelle pazienti ST e nella popolazione di controllo andrebbero effettuate le seguenti valutazioni trasversali:

- 1) Prelievo basale per Inibina B, AMH, FSH, LH, E2;
- 2) Ecografia pelvica con accurata misurazione dei diametri uterini e ovarici;
- 3) Rx-polso e mano sinistra per lettura età ossea;
- 4) Misurazione statura, peso, BMI, statura target;
- 5) Valutazione stadio puberale;

- 6) Registrazione parametri neonatali (età gestazionale, peso, lunghezza);
- 7) Anamnesi completa ed anamnesi farmacologica (terapie ormonali effettuate);
- 8) Determinazione del cariotipo

Bibliografia

- 1) Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-3.
- 2) Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31:106-10.
- 3) Gravholt CH, Naeraa RW, Andersson AM, Christiansen JS, Skakkebaek NE. Inibhin A and B in adolescents and young adults with Turner's syndrome and no sign of spontaneous puberty. *Hum Reproduct* 2002; 17: 2049-53
- 4) Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M, Borgstrom B, Rasmussen C, Lundqvist M, Tuuri T, Simberg N, Mikkola M, Dunkel L, Hovatta O. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3618-23.
- 5) Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau JH, Petersen JH, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM. Inibhin A, inibhin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3515-20.
- 6) Lahlou N, Roger M. Inibhin B in pubertal development and pubertal disorders. *Semin Reprod Med* 2004; 22 (3): 165-75.
- 7) Chada M, Prusa R, Bronsky J, Pechova M, Kotaska K, Lisa L. Inibhin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty. *Physiol Res* 2003; 52 :341-6.
- 8) Foster CM, Olton PR, Racine MS, Phillips DJ, Padmenabhan V. Sex differences in FSH-regulatory peptides in pubertal age boys and girls and effects of sex steroid treatment. *Hum Reproduct* 2004; 19: 1668-76.
- 9) Massin N, Meduri G, Bachelot A, Misrahi M, Kuttan F, Touraine P. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 282: 95-100.
- 10) Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2007 Oct 6 [Epub ahead of print]