

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—  
**Tome XXVII  
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2003*

# **Approche multidisciplinaire de la prise en charge des adultes présentant un syndrome de Turner**

B. LEHEUP\*, P. MONNIER-BARBARINO\*\*  
(Nancy)

## **I. INTRODUCTION**

Le syndrome de Turner représente l'anomalie chromosomique la plus fréquemment rencontrée dans le sexe féminin avec une incidence estimée de 1 sur 2500, toutes formes confondues (Lippe 1991).

Sa définition reste chromosomique avec la démonstration d'une monosomie complète ou partielle pour le chromosome X. Les constitutions chromosomiques rapportées sont extrêmement variables. Schématiquement on peut distinguer les formes homogènes 45,X, les formes en mosaïque associant des cellules 45,X et d'autres les cellules 46,XX ou 46,XY, les formes homogènes ou en mosaïque avec remaniement chromosomique (iso-chromosomes des bras courts ou des bras longs, délétions terminales ou interstitielles, chromosome X en anneau). Les formes homogènes 45,X représentent moins de la moitié

\* Service de Médecine Infantile III et Génétique Clinique – Hôpital d'Enfants – 54511 VANDŒUVRE CEDEX

\*\* Maternité Régionale Universitaire – UF de Médecine de la Reproduction et Gynécologie Médicale  
10 rue du Docteur Heydenreich – BP 4213 – 54042 NANCY CEDEX

des cas et leur fréquence est d'autant plus faible que plusieurs tissus sont analysés chez la même patiente et qu'un plus grand nombre de mitoses est étudié. Les corrélations entre le phénotype et la constitution chromosomique sont partielles (Elsheikh M, Dunger DB et al. 2002). Les mécanismes moléculaires ne seront pas discutés, mais le modèle moins discuté est celui de la monosomie pour un certain nombre de locus habituellement exprimés par les deux chromosomes X et échappant donc à l'inactivation du deuxième chromosome X. La deuxième hypothèse concerne l'effet spécifique de l'aneuploïdie sur la mécanique chromosomique (Haverkamp F, Wolffe J et al. 1999).

Les signes cliniques les plus habituels dans la période de l'adolescence sont bien connus avec la petite taille et l'anomalie du développement pubertaire. La prise en charge pédiatrique du syndrome de Turner a bénéficié d'une approche coordonnée depuis de longues années, en particulier grâce à l'efficacité du traitement par hormone de croissance sur la petite taille, ce qui facilitait leur suivi régulier.

L'expression clinique à l'âge adulte est plus complexe avec les signes associés aux pathologies auto-immunes (l'hypothyroïdie notamment, mais aussi les pathologies gastro-intestinales et hépatiques), à l'ostéoporose et aux complications dégénératives cardiovasculaires qui conduisent à un risque vital, en particulier du fait de la dissection aortique sur déformation anévrysmale et l'infarctus du myocarde. Il faut souligner que le risque relatif de décès est augmenté par un facteur d'environ 4 chez ces patientes à l'âge adulte (Swerdlow, Hermon et al. 2001). Cependant, à la fin de l'adolescence, ces jeunes filles échappent pour la plupart à un suivi multidisciplinaire.

Il y a donc nécessité d'organiser des équipes multidisciplinaires prenant en charge les différents aspects de ces complications potentielles afin d'améliorer la qualité de vie de ces sujets.

Dans cette présentation, nous n'aborderons pas la prise en charge pédiatrique multidisciplinaire des jeunes filles (Batch J. 2002). Plusieurs articles récents ont revu de façon extensive le problème de l'organisation des consultations multidisciplinaires des patientes adultes et une liste exhaustive de références bibliographiques peut y être trouvée (Saenger, Wikland et al. 2001, Elsheikh M, Dunger DB et al. 2002, Conway 2002, Ostberg et Conway 2003).

## II. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE : LA PLACE DU GYNÉCOLOGUE

L'haplo-insuffisance en chromosome X, par manque de tout ou partie d'un chromosome X, est responsable d'une atrophie folliculaire très précoce, in utero, dès 17 semaines d'aménorrhée. Il en résulte le plus souvent une défaillance du fonctionnement ovarien très précoce. À l'échographie, les ovaires de petite taille ne sont même pas identifiés dans de nombreux cas (44 % sur une série de 93 patientes (Haber and Ranke 1999)). Le tableau gynécologique le plus fréquent est celui d'une aménorrhée primaire sans développement pubertaire. Cependant, la grande hétérogénéité génotypique du syndrome de Turner explique en partie la variabilité des phénotypes dans cette maladie. Une puberté spontanée est possible dans 10 à 45 % des cas, les pourcentages les plus élevés étant observés en cas de mosaïque 45,X/46,XX (Elsheikh, Dunger et al. 2002).

### **Quelles sont les modalités pour l'induction du développement pubertaire ?**

Il n'existe pas de consensus dans la littérature sur des modalités communes de prise en charge du retard de puberté (Kiess, Conway et al. 2002). Les objectifs suivants, parfois contradictoires, doivent être recherchés : optimisation de la croissance avant le début de la puberté poussant à retarder le début de l'imprégnation œstrogénique, optimisation de la charge minérale squelettique, optimisation de la croissance utérine pour obtenir une taille utérine normale, demande de la jeune fille dans le cadre de son image corporelle. Les règles générales suivantes peuvent être proposées : début de l'induction pubertaire vers 14 ans, sauf si le diagnostic a été tardif et que la prise en charge par hormone de croissance est très récente, paliers progressifs d'imprégnation œstrogénique sous contrôle des fonctions hépatiques (cf. plus bas) en utilisant les formes orales de 17 $\beta$  estradiol en commençant à 0,25 mg pendant 6 à 12 mois, puis 0,5 mg pendant 6 à 12 mois pour atteindre une dose de 1 mg au bout de 12 à 24 mois. Les formes transcutanées sont parfois de tolérance locale difficile à l'adolescence et imposent d'être manuellement recoupées avant d'être placées (palier de 5  $\mu$ g pendant 6 à 9 mois, puis 10  $\mu$ g pendant 6 à 9 mois, puis 25  $\mu$ g). L'addition du progestatif se fait environ 18 à 24 mois après le début du traitement par œstrogènes. Ce type de protocole permet une croissance normale

de l'utérus (McDonnell CM, Coleman L, Zacharin MR A 3-year prospective study to assess uterine growth in girls with Turner's syndrome by pelvic Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58: 446-50).

### **Quelle sont les modalités de surveillance gynécologique de la patiente turnérienne en dehors du désir de grossesse ?**

Après l'induction de la puberté et le traitement de la petite taille, il convient de maintenir des cycle artificiels chez ces patientes. En effet, ces patientes souvent en aménorrhée primaire ont fréquemment présenté une hypo-œstrogénie à la puberté qui les expose à un risque majoré d'ostéoporose (Benetti-Pinto, Bedone et al. 2002). L'apport d'œstrogène a également un effet positif sur le système cardio-vasculaire et la sensibilité à l'insuline (Elsheikh, Bird et al. 2000). Un travail a aussi rapporté un effet positif des œstrogènes sur les fonctions cognitives de ces patientes (Ross, Roeltgen et al. 1998).

Si l'incidence du cancer de l'ovaire ou de l'endomètre ne semble pas majorée par rapport à la population générale, le risque de cancer du colon est augmenté d'un facteur 5 à 6, même en l'absence de maladie inflammatoire intestinale chez les turnériennes (Gravholt, Juul et al. 1998). Si la relation entre déplétion œstrogénique et cancer colique reste mal comprise, le rôle protecteur du traitement hormonal substitutif chez les patientes ménopausées vis-à-vis de ce cancer est un élément de plus à prendre en considération pour les patientes turnériennes.

La voie d'administration et la dose d'œstrogène restent débattues. Elles doivent tenir compte de l'existence de tares associées comme des troubles métaboliques (troubles de la glycorégulation, dyslipidémie) ou hépatiques. En effet, ces patientes sont exposées à un risque majoré de cirrhose hépatique, peut-être en relation avec des phénomènes auto-immuns. Toutefois, l'élévation des enzymes hépatiques semble pour une part corrélée avec la majoration pondérale (Salerno, Di Maio et al. 1999). Par ailleurs, l'arrêt de prise hormonale pendant une semaine avec une pilule contraceptive est parfois mal toléré par la patiente.

C'est pourquoi, en dehors de la réalisation habituelle du frottis cervico-vaginal et de l'examen mammaire, une attention particulière sera portée :

- au niveau clinique sur la sphère cardio-vasculaire, par la prise de tension artérielle, toute HTA devant être prise en charge de manière efficace ;

– au niveau biologique sur le contrôle annuel de la fonction thyroïdienne, du profil lipidique et du métabolisme glucidique, des fonctions hépatiques et rénales.

## **Comment prendre en charge le désir de grossesse d'une patiente turnérienne ?**

### ***Le bilan pré-conceptionnel est une nécessité***

Dans les rares cas de persistance d'une activité ovarienne, il y a lieu, de façon impérative, d'évaluer le risque d'anomalie chromosomique concernant tant une récurrence du syndrome de Turner qu'un syndrome de trisomie 21 par effet interchromosomique. On note également l'augmentation du risque de cardiopathie congénitale et d'anomalies du tube neural. Il est probable cependant que l'évaluation exacte de ce risque soit surestimée en fonction des biais d'observation. Les possibilités de diagnostic prénatal doivent être explicitées.

La grossesse envisagée est une grossesse à haut risque. La complication la plus redoutable est la dissection aortique. Deux cas avec décès subit de la patiente au troisième trimestre de la grossesse ont été décrits sans facteur de risque évident au moins pour l'une d'entre elles (Nagel and Tesch 1997). Un bilan cardiovasculaire complet est donc nécessaire, l'échocardiographie étant l'examen de référence pour le diagnostic d'une dilatation aortique. Une IRM peut même être discutée, permettant la détection de dilatations passées inaperçues en échographie (Dawson-Falk, Wright et al. 1992). Les difficultés d'interprétation des images viennent du fait que les valeurs normales des dimensions de l'aorte n'ont pas été fixées pour la patiente turnérienne. Or ces dimensions sont corrélées à la taille. Pour contourner cette difficulté, il est possible de tenir compte de l'âge et de la surface corporelle ou de calculer un ratio entre l'aorte ascendante et l'aorte descendante, un ratio supérieur à 1,5 étant considéré anormal (Lin, Lippe et al. 1986).

### ***La fertilité spontanée***

Quelques patientes avec une activité ovarienne préservée présentent des grossesses spontanées (2 à 5 %), le plus souvent en cas de mosaïque mais également en cas de syndrome génétiquement homogène (Nielsen, Sillesen et al. 1979; Wray, Freeman et al. 1981 ; Magee, Nevin et al. 1998). L'explication avancée est qu'il existe en fait une mosaïque que seule une analyse moléculaire sur différents tissus permet

de détecter (Magee, Nevin et al. 1998). En cas de puberté spontanée, il est donc du devoir du médecin de prévenir la patiente des risques majeurs de défaillance ovarienne prématurée (DOP), afin qu'elle en tienne compte dans la gestion de sa vie personnelle. Or, différentes publications font état d'un retard à une vie sexuelle active des patientes turnériennes, qui ne fait que diminuer la fertilité de cette population exposée à une DOP (Pavlidis, McCauley et al. 1995 ; Boman, Moller et al. 1998).

### *Place de l'assistance médicale à la procréation*

La majorité des patientes turnériennes désireuses de réaliser un projet parental présentent une stérilité par défaillance ovarienne prématurée. Le désir de grossesse passe alors par un don d'ovocytes et une fécondation in vitro (FIV) avec le sperme du conjoint. Le taux d'implantation est dépendant de la qualité de la préparation endométriale. Si les doses sont adaptées, il a été montré que l'utérus de la patiente turnérienne possédait des récepteurs normaux pour permettre le développement d'un endomètre correct (Cornet, Alvarez et al. 1990). Le but du traitement œstro-progestatif est d'obtenir un endomètre de plus de 6,5 mm d'épaisseur (Hovatta 1999). La voie transdermique pour l'apport œstrogénique serait peut-être plus optimale pour préparer le récepteur utérin, mais cela reste à prouver (Paterson, Hollman et al. 2002). Il est à noter, comme dans d'autres étiologies, que le recours, obligatoire dans notre pays, à des embryons cryopréservés diminue nettement le taux d'implantation (Hovatta 1999 ; Abir, Fisch et al. 2001). Le contexte médical de ces patientes fait que la politique de remplacement embryonnaire doit viser à limiter particulièrement le risque de grossesses multiples. Certaines équipes ne transfèrent qu'un seul embryon, en raison d'un taux d'implantation par embryon non congelé correct de 30 %, diminuant à 19 % après cryopréservation embryonnaire mais encore acceptable (Hovatta 1999).

Toutefois une autre option est à discuter pour les quelques patientes qui présentent des stigmates d'un fonctionnement ovarien mais à fort risque de DOP : il s'agit de la cryopréservation de tissu ovarien. Cependant, diverses questions spécifiques au contexte génétique restent à ce jour sans réponse :

– quand prélever le tissu ovarien ? Les taux sériques de FSH ou d'inhibine sont-ils des marqueurs réellement corrélés à la réserve folliculaire ? Il est peut-être déjà trop tard pour envisager un prélèvement ovarien lors du constat de gonadotrophines élevés. Il est probable que ce prélèvement, s'il doit avoir lieu, soit à programmer tôt dans la vie géni-

tale de la patiente, éventuellement dès les signes d'une puberté spontanée (Hreinsson, Ojala et al. 2002) ;

– quelle quantité de tissu ovarien prélever ? Au regard des chances de grossesse spontanée de 2 à 5 %, la fertilité éventuelle de ces patientes peut se trouver réduite par le geste chirurgical. C'est pourquoi, alors qu'une ovariectomie unilatérale percœlioscopique expose à un risque moindre de saignement qu'une ovariectomie partielle, il est peut-être préférable de ne prélever qu'un fragment de l'ovaire, en raison des interrogations qui planent sur l'efficacité d'une réutilisation ultérieure de ce tissu ;

– quelle est la composition chromosomique des ovocytes préservés ? En effet, le taux élevé de fausses couches spontanées et d'anomalies chromosomiques chez les quelques enfants nés fait évoquer, entre autres causes, des phénomènes de non-disjonction méiotique. Actuellement, il n'est pas recommandé d'effectuer une technique d'hybridation *in situ* sur des ovocytes qui seront ensuite fécondés.

Il reste à retenir que la mise en évidence de follicules ovariens chez des adolescentes turnériennes donne un espoir sur les possibilités de traitement de la stérilité dans le futur et permet d'étudier plus précisément les mécanismes physiologiques qui conduisent à l'atrésie folliculaire. En effet, il convient ensuite d'envisager les modalités d'utilisation de ce tissu cryopréservé. L'absence de risque de réintroduction d'une maladie maligne fait que les patientes turnériennes sont en théorie de bonnes candidates à l'autogreffe. Toutefois, des autogreffes chez la brebis ainsi que des xéno greffes de tissu humain chez des souris immunodéficientes ont permis de constater une perte importante du capital de follicules primordiaux en raison d'une ischémie survenant après la greffe, avant le phénomène de revascularisation (Campbell, Telfer et al. 2000). Il est particulièrement important de limiter cette perte dans les greffons turnériens qui ne sont déjà pas très riches. L'apport de vitamine E pourrait atténuer les effets de cette ischémie de tissu ovarien et il faudrait s'orienter vers une culture de follicules isolés. La technique reste encore à développer (Nugent, Newton et al. 1998). L'autre option est la maturation *in vitro*. La pauvreté en follicules permet de penser que, plutôt qu'une culture de tissu ovarien, il faudrait s'orienter vers une culture de follicules isolés. La technique reste encore à développer (Abir, Fisch et al. 2001).

Enfin, des naissances après FIV avec micro-injection de spermatozoïde dans des ovocytes cryopréservés ont été rapportées (Porcu 2001). Serait-il possible de proposer à une patiente réglée spontanément une hyperstimulation ovarienne dans le but de congeler des ovocytes non



fécondés ? Dans cette option, les interrogations sur la qualité chromosomique des ovocytes demeurent.

## **Comment accompagner la grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome de Turner ?**

### *Évolution de la grossesse pour le conceptus*

Que la grossesse soit spontanée ou obtenue après assistance médicale à la procréation, le taux de fausses couches spontanées est majoré, avec des chiffres de 40 à 60 % (Abir, Fisch et al. 2001). Les facteurs utérins sont incriminés en première ligne par hypoplasie utérine et défaut de vascularisation locale. Une étude en microscopie électronique de biopsies d'endomètre de 6 patientes turnériennes avant don d'ovocyte a montré de fréquentes désorganisations des jonctions cellulaires (Rogers, Murphy et al. 1992). La qualité du traitement hormonal préparatoire est capitale dans la réceptivité endométriale. Un déficit en protéines telles que la relaxine ou la protéine placentaire 14 (PP14) pourrait également favoriser ces issues défavorables (Paterson, Hollman et al. 2002). Dans les grossesses spontanées s'ajoute un facteur ovulaire, ces patientes ayant un risque majoré d'anomalies chromosomiques dans la descendance. Outre des anomalies des gonosomes (Tarani, Lampariello et al. 1998), il semble également exister une majoration du risque de trisomie 21 (Swapp, Johnston et al. 1989). Dès 1984, l'expérimentation animale avait permis à certains auteurs d'évoquer une relation entre déplétion ovocytaire et risque d'aneuploïdie dans la descendance chez des souris ayant subi une ovariectomie unilatérale (Brook, Gosden et al. 1984). Hors du contexte spécifique du syndrome de Turner, plusieurs travaux ont établi une relation chez la femme entre diminution de la réserve ovarienne et trisomie 21 (Nasseri, Mukherjee et al. 1999 ; van Montfrans, Dorland et al. 1999 ; Freeman, Yang et al. 2000). Cependant, des mécanismes autres que la diminution de la réserve folliculaire pourraient intervenir ici pour majorer le risque de trisomie 21.

Le risque de mortalité périnatale est également à prendre en considération. Une revue de littérature sur 160 grossesses spontanées chez 74 patientes turnériennes a évalué ce taux à 7 %. Si sont également pris en considération les 29 % de fausses couches spontanées et les 20 % d'enfants atteints de malformations, 38% seulement d'enfants sont nés en bonne santé dans cette série. Six pour cent des cas n'étaient pas renseignés (Tarani, Lampariello et al. 1998).

### *Évolution de la grossesse pour la mère*

Passé le risque de fausse couche, les principales complications maternelles sont d'ordre cardio-vasculaire. Outre le risque de dissection aortique déjà évoqué plus haut, ces patientes sont plus volontiers hypertendues dès avant la grossesse. Cependant, la fréquence de la prééclampsie ne semble pas majorée par rapport à la population générale qui a bénéficié d'un don d'ovocytes (Foudila, Soderstrom-Anttila et al. 1999).

En raison d'anomalies fréquentes du métabolisme des hydrates de carbone chez la patiente turnérienne, un dépistage du diabète gestationnel est recommandé.

Les anomalies thyroïdiennes auto-immunes sont majorées chez la patiente turnérienne. Une étude sur 140 patientes a conclu que ces anomalies étaient rencontrées plus volontiers en cas d'isochromosome X (Elsheikh, Wass et al. 2001). Les auteurs suggèrent qu'un gène présent sur le bras long du chromosome X pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de maladies auto-immunes. Il convient donc de surveiller la TSH et l'apparition d'anticorps antithyroïdiens sériques, l'hypothyroïdie étant plus fréquente que l'hyperthyroïdie.

Enfin, du fait de la petite taille des patientes, la proportion d'accouchements par césarienne pour disproportion fœto-pelvienne est très fréquente.

Ainsi, la grossesse de la patiente turnérienne est une grossesse à risque qui doit faire l'objet d'une prise en charge par une équipe multidisciplinaire incluant, en particulier, cardiologue et endocrinologue.

### III. SURVEILLANCE DU RISQUE SQUELETTIQUE

Le risque principal à l'âge adulte est celui de l'ostéoporose. Le pic de masse osseuse est habituellement atteint à la fin de la période pubertaire chez la fille. Chez la jeune femme présentant un syndrome de Turner, le pic de masse osseuse est réduit d'environ 25 %. Cette réduction peut résulter d'un biais de mesure de la densité du fait de la petite taille. L'évaluation de la densité squelettique corrigée pour la taille serait proche de la normale (Gravholt, Lauridsen et al. 2002). Cependant, le risque fracturaire est augmenté par rapport au groupe témoin chez des enfants présentant un syndrome de Turner (Gravholt, Vestergaard et al. 2003). Selon les données de la littérature, le risque

fracturaire chez les jeunes femmes adultes est estimé entre 16 et 45 % selon les séries, ce qui est plus élevé que le risque de 5 % du groupe contrôle.

L'amélioration de la masse osseuse peut être associée en période juvénile et pubertaire au traitement par l'hormone de croissance (Sass, De Muinck Keizer-Schrama et al. 2000). L'âge de l'induction pubertaire semble également important. On trouve une augmentation de la masse osseuse lorsque le traitement œstrogénique est débuté avant 12 ans ou lorsqu'un début de puberté est noté spontanément (Costa, Lemos-Marini et al. 2002). À l'âge adulte, la qualité de la substitution œstrogénique doit être soulignée pour permettre de maintenir le pic de masse squelettique (Sylvén, Hagenfeldt et al. 1995). De la même façon, un contrôle nutritionnel avec apport vitamino-calcique optimal et des exercices physiques de charge devraient permettre l'optimisation du maintien de la masse osseuse. Aucune donnée n'est disponible sur l'action des biphosphonates dans le cadre du traitement de l'ostéoporose constituée chez des patientes présentant un syndrome de Turner. L'implication d'un défaut de la sécrétion androgénique d'origine ovarienne est également évoqué (Gravholt, Lauridsen et al., 2002). Le troisième mécanisme discuté dans l'ostéoporose et le risque fracturaire est une dysplasie primitive du squelette directement liée à l'anomalie chromosomique.

Pour le squelette, un deuxième élément de surveillance concerne les éventuelles déformations squelettiques bien reconnues, même si elles sont rarement observées en période pédiatrique. Il ne semble pas exister de risque augmenté d'arthropathies chroniques chez l'adulte présentant un syndrome de Turner, en particulier en ce qui concerne les genoux (anomalie de Kozowitz) ou au niveau du poignet avec les rares formes de syndromes de Madelung. Un seul article rapporte une coxartrose sévère chez une patiente présentant un syndrome de Turner (Prost, Guillon J et al. 1984).

Au plan maxillo-facial il y a lieu de tenir compte des particularités dentaires de ces patientes (Szilagyi, Keszthelyi et al. 2000). Aucune donnée chiffrée ne concerne non plus les éventuels problèmes orthodontiques et d'articulation temporo-mandibulaire en fonction des particularités de l'arcade mandibulaire habituellement petite chez ces jeunes femmes.

*La prévention de l'ostéoporose repose sur la substitution œstrogénique, un mode de vie actif et une optimisation des apports calciques. La place de la supplémentation en vitamine D et celle des biphosphonates reste discutée.*

#### IV. SURVEILLANCE DU RISQUE CUTANÉ

Deux éléments principaux peuvent justifier une surveillance orientée.

Le premier concerne le lymphœdème, signe bien connu en période anténatale ou néonatale. Si le lymphœdème habituellement régresse en période juvénile, il peut évoluer après mise en route d'un traitement œstrogénique. Ce lymphœdème est habituellement variable suivant la période et peut éventuellement imposer une contention élastique ou une kinésithérapie de drainage spécifique. Les complications en sont rares (Treisman and Collins 1987).

Le deuxième élément cutané concerne le risque évolutif des naevus hamartomateux fréquemment observés chez ces sujets (Becker, Jospe N et al. 1994). Le risque de dégénérescence maligne ne semble pas augmenté après traitement par hormone de croissance ou traitement œstrogénique. Leur densité n'est pas liée à l'exposition solaire (Zvulunov, Wyatt et al. 1998). Une surveillance spécifique de ces naevus reste nécessaire dans le cadre d'une consultation dermatologique annuelle. Il faut signaler que le traitement par GH a été associé à une relative activation mélanocytaire sans signes tumoraux (Pierard, Pierard-Franchimont et al. 1996).

La fréquence des anomalies cicatricielles, en particulier les cicatrices chéloïdes, doit être soulignée.

#### V. SURVEILLANCE DU RISQUE DE PATHOLOGIES DYSIMMUNITAIRES

Le risque de pathologies dysimmunitaires est augmenté chez les jeunes filles et jeunes femmes présentant un syndrome de Turner, en particulier dans le cadre des formes avec isochromosome pour les bras longs du chromosome X. Ces pathologies auto-immunes peuvent atteindre essentiellement la glande thyroïde, le tube digestif. Des atteintes dysimmunitaires cutanées ont également été rapportées : psoriasis, alopecie en aires avec une fréquence dont l'estimation reste difficile (Rosina et al. 2003).

## Hypothyroïdie

L'incidence de la thyroïde auto-immune augmente avec l'âge. Elle est estimée à environ 22 % à l'âge de 15 ans ; jugée sur la fréquence des anticorps antithyroïde, elle s'élève à environ 40 % dans la population adulte (Elsheikh, Wass et al. 2001). La fréquence de l'hypothyroïdie dans la même série est de 16 %. Le facteur prédictif le plus spécifique est la présence au caryotype d'un isochromosome des bras longs. La fréquence des auto-anticorps est dans ce cas de 83 % (hypothyroïdie vraie de 38 %) contre un risque de 33 % (hypothyroïdie vraie de 14 %) pour les autres formes. Environ 3 % présentent une hyperthyroïdie. La surveillance des anticorps antithyroïde doit être débutée vers 10 ans et doit être annuelle. À partir du moment où le profil d'anticorps se positive, la surveillance se fonde sur l'évaluation annuelle du taux de TSH. La prise en charge de l'hypothyroïdie latente peut être importante dans le cadre de la prévention des risques vasculaires au travers du contrôle de l'obésité et de l'hypercholestérolémie.

*Le risque d'hypothyroïdie est lié à la présence d'anticorps antithyroïdiens. Ils doivent être évalués tous les 3 à 5 ans. En cas de positivité, le dosage des marqueurs thyroïdiens doit être renouvelé annuellement.*

## Pathologies diabétiques

Dans la plupart des séries publiées (Marnier, Bille et al. 1991), il n'a pas été noté d'augmentation de la fréquence des anticorps anti-îlots de Langerhans chez les sujets présentant un syndrome de Turner en dehors d'une seule série (Gravholt, Juul et al. 1998). La pathologie diabétique semble correspondre de façon exclusive à une insulino-résistance, ce qui sera abordé au chapitre des pathologies métaboliques.

## Pathologies inflammatoires du tube digestif

Si la fréquence générale de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn a été estimée à environ 200 pour 100 000 habitants, il semble que le syndrome de Turner conduise à environ un doublement de ce risque : leur fréquence a été estimée dans deux séries à environ 3 % (Ostberg and Conway 2003). À la différence de la population générale, la forme la plus communément observée de pathologie inflammatoire du tube digestif est la maladie de Crohn qui apparaît deux fois plus fré-

quente que la rectocolite hémorragique. La recherche systématique d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn doit être envisagée chez toute femme avec syndrome de Turner présentant une diarrhée inexpliquée ou un saignement d'origine digestive. Là encore, le lien avec la présence d'un isochromosome des bras longs du chromosome X doit être souligné (Hayward, Satsangi et al. 1996).

## VI. SURVEILLANCE DU RISQUE HÉPATIQUE

Le risque d'évolution vers une cirrhose biliaire est augmenté d'environ 5 fois chez les sujets présentant un syndrome de Turner par rapport à la population générale (Gravholt, Juul et al. 1998). Des anomalies cliniques et biologiques hépatiques sont notées dans environ 80 % de femmes de plus de 35 ans . Le marqueur le plus précoce semble être le dosage des gammaglutamyltransférases. De la même façon, l'augmentation du taux des enzymes hépatiques a été relevée chez l'enfant, même avant toute mise en place d'un traitement œstrogénique. L'évaluation des marqueurs hépatiques est donc nécessaire et justifie chez les sujets présentant un tel profil, de diminuer le risque d'hépatopathie par un usage d'œstrogènes transdermiques si cela est possible. Il faut souligner cependant que l'hormonothérapie aurait un effet bénéfique sur la fonction hépatique (Elsheikh, Hodgson et al. 2001), ce qui reste cependant discuté (Wemme, Pohlenz et al. 1995).

## VII. SURVEILLANCE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les complications cardiovasculaires représentent la raison principale de la surmortalité attachée au syndrome de Turner (Swerdlow, Hermon et al. 2001).

La fréquence des cardiopathies malformatives vraies a été estimée entre 23 et 40 % suivant les séries. Le plus souvent, il s'agit d'une bicuspidie aortique qui peut conduire à l'âge adulte à une dégénérescence valvulaire par calcification, une sténose aortique ou une insuffisance aortique. La coarctation de l'aorte est plus rare, son développement peut être relativement tardif à l'adolescence, manifestée alors le plus souvent par le développement d'une hypertension

artérielle. Les patientes présentant une cardiopathie malformative justifient bien entendu une surveillance cardiologique au long terme.

À côté des cardiopathies malformatives, il y a lieu de souligner un risque cardiovasculaire augmenté pour des pathologies acquises, en particulier la dissection aortique, l'hypertension, l'insuffisance coronaïenne :

## **Dissection aortique**

Il s'agit du risque le plus grave de la dilatation de l'aorte ascendante, dont la prévalence est estimée entre 8 et 42 % (Rosenfeld 2001). Dans la majorité des cas, cette dilatation aortique est observée chez des patientes présentant une cardiopathie malformative. Elle peut survenir cependant chez des sujets ne présentant aucune cardiopathie malformative. La dilatation de l'aorte ascendante est très probablement liée à une anomalie primitive du mésenchyme conduisant à une nécrose kystique de la média.

L'utilisation prophylactique de bêta-bloqueurs ou d'antagonistes calciques a été rapportée chez les sujets présentant un syndrome de Marfan. Aucune donnée de la littérature n'est disponible concernant l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique chez les sujets présentant un syndrome de Turner.

L'hypertension artérielle et la grossesse sont des facteurs d'aggravation (Beauchesne, Connolly et al. 2001 ).

En ce qui concerne l'évaluation de cette évolution, deux stratégies ont été discutées : l'échocardiographie et l'IRM. L'IRM semble permettre une prédiction plus précoce de ce type de complications. Certains proposent la réalisation d'une IRM thoracique tous les 5 ans lorsque la surveillance échographique cardiaque est normale. En cas d'anomalie, la surveillance échographique cardiaque doit être annuelle.

## **Hypertension artérielle**

Elle est retrouvée chez 7 à 17 % des enfants présentant un syndrome de Turner et entre 24 et 40 % des adultes (Landin-Wilhelmsen, Bryman et al. 2001 ; Gravholt, Juul et al. 1998). L'hypertension artérielle semble précédée par une période de perturbation du rythme circadien de la tension artérielle avec augmentation de la pression nocturne.

Lors de la découverte d'une hypertension artérielle, dans 20 % des cas est retrouvée une anomalie rénale ou une coarctation de l'aorte. Le plus souvent, il s'agit d'une hypertension artérielle isolée non corrélée avec le type de caryotype qui pourrait correspondre à une pathologie réno-vasculaire distale puisque les chiffres de rénine sont habituellement augmentés.

Le contrôle de l'hypertension est nécessaire pour réduire le risque de dilatation aortique (Elsheikh, Casadei et al. 2001).

L'hypertension artérielle semble indépendante d'un éventuel traitement par hormone de croissance (Elsheikh, Bird R et al. 2000), cependant un effet transitoire de la GH sur le niveau tensionnel a été rapporté (Van Pareren, De Muinck, Keizer-Schrama et al. 2002). Le traitement de cette hypertension artérielle repose sur les antagonistes calciques.

L'utilisation des bêta-bloqueurs et des diurétiques semble permettre de réduire le risque d'accentuation du lymphœdème des agents vasodilatateurs.

## **Infarctus du myocarde**

Le risque d'infarctus du myocarde est environ doublé chez les sujets présentant un syndrome de Turner par rapport à une population de référence (Swerdlow, Hermon et al. 2001 ; Gravholt, Juul et al. 1998). Ce type de complication est habituellement observé chez les sujets présentant une hypertension artérielle, une résistance à l'insuline et/ou une hyperlipémie.

*L'échocardiographie permet la reconnaissance des malformations mineures dont le bilan n'a pas toujours été réalisé pour les patientes les moins jeunes. La prophylaxie antibiothérapique est indispensable. Parmi les traitements anti-hypertenseurs, il faut souligner que les antagonistes calciques peuvent conduire à une accentuation du lymphœdème. La recherche d'une dilatation de l'aorte impose la répétition de l'échographie tous les 5 ans. La place de l'imagerie IRM reste discutée.*

## VIII. SURVEILLANCE DES RISQUES MÉTABOLIQUES

Un excès de poids est observé de façon fréquente chez les sujets présentant un syndrome de Turner. Les mécanismes de la surcharge



pondérale sont multiples, associant l'insuffisance ovarienne comme suggéré par la réduction de la masse grasse lors de la mise en place d'un traitement hormonal substitutif (Gravholt, Naeraa et al. 1998 ; Elsheikh, Bird R et al. 2000). Une réduction primaire de l'activité métabolique non corrigée par le traitement œstrogénique a également été rapportée (Gravholt, Naeraa et al. 1998).

Cette obésité peut être associée à une insulino-résistance vraie chez environ 50 % des femmes présentant un syndrome de Turner (Gravholt, Naeraa et al. 1998). Cette insulino-résistance, observée dès l'enfance, est accentuée par le traitement par hormone de croissance de façon transitoire. Aucune intolérance glucidique vraie n'a été rapportée sous traitement par GH, et l'effet inducteur d'insulino-résistance du traitement par l'hormone de croissance disparaît entre 6 et 12 mois après thérapeutique (Van Pareren , De Muinck Keizer-Schrama et al. 2002). Dans l'enfance et l'adolescence, l'association d'analogie androgénique comme l'oxandrolone peut également conduire à une résistance insulini-que (Haeusler, Schmitt et al. 1996). Le rôle de la thérapeutique œstrogénique sur la tolérance glucidique reste discuté. Certaines études semblent suggérer une diminution de la résistance insulini-que sous traitement hormonal substitutif (Gravholt, Naeraa et al. 1998), ce qui est contredit par d'autres données (Elsheikh, Bird R et al. 2000).

Le profil lipidique est anormal de façon précoce chez les sujets présentant un syndrome de Turner puisque avant tout traitement œstrogénique a été retrouvée une augmentation du cholestérol total et du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité et aux lipoprotéines de basse densité comparée au contrôle. La fréquence exacte à l'âge adulte de l'hyperlipémie reste discutée : estimée à 50 % dans la série de Garden, elle n'est pas augmentée pour d'autres séries.

Le traitement par hormone de croissance est associé à une réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL avec augmentation du cholestérol HDL chez des adolescentes traitées. Le déficit œstrogénique reste probablement un des facteurs responsables potentiels de l'hyperlipémie, comme suggéré par la réduction de la Lp(a), du HDL cholestérol et des apolipoprotéines A-I à l'introduction du traitement œstrogénique (Hojbjerg Gravholt, Christian Klausen I, et al. 2000). Il est ainsi relativement difficile d'évaluer le risque cardiovasculaire et lipidique réel des patientes traitées de façon continue quand on sait que les séries anciennes n'ont probablement pas bénéficié d'une imprégnation œstro-progestative précoce optimale et qu'à l'âge adulte une jeune femme sur 4 présentant un syndrome de Turner ne suit pas de façon régulière son traitement hormonal substitutif (Conway GS, Davies M, Merry A. *Treatment of Turner's syndrome*. Lancet. 1996; 348: 1590-1).

## IX. SURVEILLANCE DES RISQUES RÉNAUX

Les atteintes rénales malformatives sont retrouvées chez 25 à 43 % des sujets. Ces malformations peuvent conduire à une augmentation du risque de pyélonéphrite ou d'obstruction urétérale. Le risque d'anomalie réno-vasculaire est également augmenté chez les sujets présentant un syndrome de Turner, participant pour une petite partie du risque de l'hypertension artérielle. Il ne semble pas exister une augmentation réelle de la fréquence du risque de carcinome rénal en cas de malformation de type « rein en fer à cheval » (Hellstrom, Ottelin et al. 1989).

## X. SURVEILLANCE DU RISQUE TUMORAL

### **Risque de gonadoblastome à l'âge adulte**

Le risque d'évolution vers le gonadoblastome est associé à la présence d'une mosaïque impliquant le chromosome Y. La démonstration cytogénétique de cette mosaïque peut être difficile, et il a été proposé de rechercher systématiquement des segments de chromosome Y par technique moléculaire au niveau sanguin (Alvarez-Nava, Soto et al. 2003). C'est essentiellement la région proximale des bras longs d'une mosaïque. Pour cette raison, la coelioscopie avec résection gonadique à l'adolescence est indispensable. Cependant, le principe d'une évaluation systématique au plan moléculaire de mosaïcismes de bas grade (< 5 %) reste discuté en fonction de l'absence de risque augmenté de gonadoblastome dans ces formes (Elsheikh, Dunger et al. 2002). De plus le risque réel de gonadoblastome dans les situations de mosaïque XY reste discuté (Hasle, Olsen et al. 1996).

### **Risque de cancers du sein, de l'utérus**

Le risque relatif de cancer du sein serait augmenté de 5 à 7 par rapport au risque général de la population contrôle (Hasle, Olsen et al. 1996).

Un risque augmenté de cancer de l'utérus a été rapporté dans des séries anciennes de femmes suivies pour syndrome de Turner. Il est

très probable que ce risque était associé à une substitution œstrogénique sans traitement progestatif. Un sur-risque n'a pas été rapporté dans la série prospective danoise (Hasle, Olsen et al. 1996).

### **Cancer du colon**

Il est important de souligner qu'un sur-risque de cancer du colon a été rapporté également chez des patients présentant un déficit somatotrope et traités par hormone de croissance (Swerdlow, Higgins et al. 2002). Il est donc indispensable d'envisager un suivi orienté du risque de cancer du colon pour les patientes adultes qui ont pu bénéficier pendant l'enfance ou l'adolescence d'un traitement par hormone de croissance.

### **Autres tumeurs**

Il n'y a pas d'augmentation du risque d'hémopathie maligne (Hasle 1997).

## **XI. SURVEILLANCE NEUROLOGIQUE, SENSORIELLE ET PSYCHO-SOCIOLOGIQUE**

Le risque de surdité est important du fait de la fréquence des antécédents d'infections ORL avec pathologie de l'oreille moyenne. La prévention de ce type de surdité doit reposer sur la qualité de la prise en charge pédiatrique. La composante neuro-sensorielle de la surdité doit aussi être soulignée. Cependant le pronostic fonctionnel adulte serait essentiellement lié à la pathologie de l'oreille moyenne (Hultcrantz and Sylven L. 1997).

La prise en charge des spécificités psychologiques de ces patientes doit conduire à proposer une consultation psychologique. Ces patientes peuvent présenter parfois un degré d'autonomie plus faible dont les médecins d'adultes doivent tenir compte dans leur prise en charge.

## XII. PROPOSITION DE PROCÉDURES DE SUIVI À LÂGE ADULTE

Un schéma de suivi clinique et biologique peut être proposé pour les patientes suivies à l'âge adulte (Tableau I).

À la visite initiale de prise en charge adulte dans le cadre de la consultation de transition, il sera nécessaire de réévaluer les données anciennes :

- contrôle du caryotype (réévaluation du nombre de mitoses étudiées initialement , éventuellement examen sur un deuxième tissu) ;

- réévaluation des données morphologiques du dossier pédiatrique : échographie cardiaque, échographie rénale, échographie pelvienne.

Il serait souhaitable que toutes les patientes bénéficient de ce type de suivi, même si elles ne bénéficient pas d'une prise en charge coordonnée multi-disciplinaire. L'utilisation d'un carnet de santé spécifique aux patientes présentant un syndrome de Turner leur permettrait un rappel régulier des éléments à suivre avec une justification éventuelle de ces examens. La place des associations de patientes dans cette information est très importante.

*Tableau I*

*Proposition de procédure de suivi à l'âge adulte d'une patiente porteuse d'un syndrome de Turner*

Examens	Transition adulte	Surveillance annuelle	Surveillance ts les 3 à 5 ans
Poids taille, tension artérielle	x	x	
Profil des anticorps anti-thyroïde	x		x
Fonction thyroïdienne (si anticorps positifs)	x	x	
Bilan hépatique	x	x	
Bilan glucidique et lipidique	x	x	
Bilan biologique rénal	x		
Bilan cardiaque clinique et échographique	x		x
Densité osseuse	x		x
Bilan audiométrique et ORL	x		x
IRM thoracique	x		x (5 ans)

## Résumé

*Le syndrome de Turner est associé à la perte ou à l'altération de structure d'un chromosome X. Sa fréquence est d'environ 1/2 500 femmes. La qualité de prise en charge en période pédiatrique a été largement majorée grâce à la possibilité du traitement par hormone de croissance qui a permis une amélioration relative de la taille finale. Parallèlement à la prise en charge staturale en milieu hospitalier, ces enfants et jeunes adolescentes bénéficient ainsi d'une surveillance coordonnée multidisciplinaire métabolique, orthopédique, cardiologique et psychologique. Cependant, au terme de l'adolescence, la plupart de ces jeunes femmes ne bénéficient plus de cette prise en charge et font l'objet d'un suivi non spécialisé par leur médecin traitant ou leur gynécologue. La morbidité chez la femme adulte atteinte d'un syndrome de Turner ne se réduit pas à la seule insuffisance ovarienne et la dysgénésie ovarienne n'est plus obligatoirement synonyme de stérilité.*

*La prise en charge de l'insuffisance ovarienne doit être orientée vers la prévention des conséquences métaboliques fréquentes associées au syndrome de Turner, en particulier l'ostéoporose, l'hyperlipémie et l'insulino-résistance qui peut se compliquer d'un diabète vrai. La mortalité chez les patientes présentant un syndrome de Turner est essentiellement cardio-vasculaire, principalement liée au risque évolutif de l'hypertension artérielle. La prise en charge précoce de cette complication doit permettre de limiter le risque vital de développement d'une dilatation aortique qui peut conduire au décès précoce. Ce risque cardio-vasculaire doit être aussi pris en compte lorsque le choix de la procréation médicalement assistée est retenu, en fonction de la tolérance hémodynamique parfois très médiocre d'une grossesse évolutive chez de telles patientes.*

*L'intégration sociale des patientes les plus âgées peut aussi être limitée par le handicap sensoriel auditif qui nécessite un appareillage adéquat.*

*L'expérience pédiatrique de l'organisation de consultation multidisciplinaire, qui a permis d'améliorer la qualité de la prise en charge dans cette tranche d'âge, doit être étendue chez l'adulte avec la mise en place d'un suivi coordonné impliquant la patiente qui doit prendre en compte l'ensemble des particularités évolutives de son syndrome.*

Bibliographie

1. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility : current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 603-610.
2. Alvarez-Nava F, Soto M, Sanchez MA, Fernandez E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 336-340.
3. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 465-482.
4. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001 15; 38: 1728-1733.
5. Becker B, Jospe N, Goldsmith LA. Melanocytic nevi in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 120-124.
6. Benetti-Pinto CL, Bedone A, Magna LA, Marques-Neto JF. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2002; 77: 571-5.
7. Boman UW, Moller A, and Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998; 19: 1-18.
8. Brook JD, Gosden RG, Chandley AC. Maternal ageing and aneuploid embryos –evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 1984; 66: 41-45.
9. Campbell BK, Telfer EE, Webb R, Baird DT. Ovarian autografts in sheep as a model for studying folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 200; 163: 131-139
10. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996; 348 : 1590-1591.
11. Conway GS. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 243-261.
12. Cornet, D, Alvarez S et al. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 291-293.
13. Costa AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra G Jr. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 294-297.
14. Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick PT, Wilson M, Rosenfeld RG. Cardiovascular evaluation in Turner syndrome: utility of MR imaging. *Australas Radiol* 1992; 36: 204-209.
15. Elsheikh M, Bird R, Casadei B, Conway GS, Wass JA. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 614-618.
16. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54: 69-73.
17. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-140.
18. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55: 227-231.
19. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55: 223-226.
20. Foudila T, V. Soderstrom-Anttila et al. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14: 532-535.
21. Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1680-1683.
22. Giltay JC, Ausems MG, van Seumeren I, Zewald RA, Sinke RJ, Faas B, de Vroede M. Short stature as the only presenting feature in a patient with an isodicentric (Y)(q11.23) and gonadoblastoma. A clinical and molecular cytogenetic. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 154-158.
23. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-158.
24. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mo-

- sekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2798-2808.
25. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, Christiansen JS. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998 ; 21: 1062-1070.
26. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 89-96.
27. Haber HP, Ranke MB. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 271-276.
28. Haessler G, Schmitt K, Blumel P, Ploch E, Waldhor T, Frisch H. Insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1, and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 536-541.
29. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996; 73: 1156-1159.
30. Haverkamp F, Wolfle J, Zerres K, Butenandt O, Amendt P, Hauffa BP, Weimann E, Bettendorf M, Keller, E, Muhlenberg R, Partsch CJ, Sippell WG, Hoppe C. Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 : 4578-4782.
31. Hayward PA, Satsangi J, Jewell DP. Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJM* 1996; 89: 713-718.
32. Hellstrom P, Ottelin J, Siniluoto T, Paivansalo M, Kyllonen AP. Renal cell carcinoma in horseshoe kidney associated with Turner syndrome and caval extension. *Urology*. 1989; 34: 46-48.
33. Hojbjerg Gravholt C, Christian Klausen I, Weeke J, Sandahl Christiansen J. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17beta-estradiol and norethisterone. *Atherosclerosis* 2000; 150: 201-208.
34. Hovatta, O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31: 106-110.
35. Hreinnsson 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: 3618-3623.
36. Hultcrantz M, Sylven L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. *Hear Res* 1997; 10: 369-374.
37. Kiess W, Conway G, Ritzen M, Rosenfield R, Bernasconi S, Juul A, van Pareren Y, De Muinck Keizer-Schrama SM, Bourguignon JP. Induction of puberty in the hypogonadal girl—practices and attitudes of pediatric endocrinologists. *Horm Res* 2002; 57: 66-71.
38. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4166-4170.
39. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, Gomes A, Lois JF, Barton CW, Rosenthal A, Friedman WF. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 820-826.
40. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991 20: 121-152
41. Magee AC, Nevin NC, Armstrong MJ, McGibbon D, Nevin J. Ullrich-Turner syndrome: seven pregnancies in an apparent 45,X woman. *Am J Med Genet* 1998; 75: 1-3.
42. Marner B, Bille G, Christy M, Damsgaard EM, Garne S, Heinze E, Larsen S, Lernmark A, Mandrup-Poulsen T, Nerup J. Islet cell cytoplasmic antibodies (ICA) in diabetes and disorders of glucose tolerance. *Diabet Med*. 1991; 8: 812-816.
43. McDonnell CM, Coleman L, Zacharin MR. A 3-year prospective study to assess uterine growth in girls with Turner's syndrome by pelvic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58: 446-450.
44. Nagel TC, Tesch LG. ART and high risk patients! *Fertil Steril* 1997; 68: 748-749.
45. Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 1999; 71: 715-718.

46. Nielsen J, Sillesen I, Hansen KB. Fertility in women with Turner's syndrome. Case report and review of literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 833-835.
47. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *J Reprod Fertil* 1998; 114: 341-346.
48. Ostberg JE, Conway GS. Adulthood in women with turner syndrome. *Horm Res* 2003; 59: 211-221.
49. Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 359-365.
50. Pavlidis K, McCauley E, Sybert VP. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin Genet* 1995; 47: 85-89.
51. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Nikkels A, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE, Bourguignon JP. Naevocyte triggering by recombinant human growth hormone. *J Pathol* 1996; 180: 74-79.
52. Porcu E. Oocyte freezing. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 221-230.
53. Prost A, Guillon J, Caumon JP, Briand MC. Coxarthrose destructrice rapide et ostéomalacie compliquant un syndrome de Turner. *Presse Med* 1984; 13: 1745-1746.
54. Rogers PA, Murphy CR, Leeton J, Hoise MJ, Beaton L. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992; 7: 883-885.
55. Rosenfeld RG. Hypertension, aortic dilatation and aortic dissection in Turner syndrome: a potentially lethal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 155-156.
56. Rosina P, Segalla G, Magnanini M, Chieragato C, Barba A. Turner's syndrome associated with psoriasis and alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 50-52.
57. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB Jr. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3198-3204.
58. Saenger P, Wikland KA, 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. Fifth International Symposium on Turner Syndrome. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.
59. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, Vajro P. Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 618-623.
60. Sass TC, De Muinck Keizer Schrama SM, Stijnen T, Asarfi A, Van Leeuwen WJ, Van Teunenbroek A, Van Rijn RR, Drop SL. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 531-536.
61. Swapp GH, Johnston AW, Watt JL, Couzin DA, Stephen GS. A fertile woman with non-mosaic Turner's syndrome. Case report and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 876-880.
62. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youngs S. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 177-188.
63. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85 : a cohort study *Lancet* 2002; 9329: 273-277.
64. Szilagyi A, Keszthelyi G, Nagy G, Madlena M. Oral manifestations of patients with Turner syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 577-584.
65. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, Bruni LA. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 83-87.
66. Treisman J, Collins FS. Adult Turner syndrome associated with chylous ascites and vascular anomalies. *Clin Genet* 1987; 31: 218-223.
67. Van Montfrans JM, Dorland M, Oosterhuis GJ, van Vugt JM, Rekers-Mombarg LT, Lambalk CB. Increased concentrations of follicle-stimulating hormone in mothers of children with Down's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1853-1854.
68. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone



treatment on carbohydrate metabolism and risk factors cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5442-5448.

69. Wemme H, Pohlenz J, Schonberger W. Effect of oestrogen/gestagen replacement therapy on liver enzymes in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. 1995; 154: 807-810.

70. Wray HL, Freeman MV, Ming PM. Pregnancy in the Turner syndrome with only 45,X chromosomal constitution. *Fertil Steril* 1981; 35: 509-514.

71. Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Influence of genetic and environmental factors on melanocytic naevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 138: 993-997.