

Approccio diagnostico e terapeutico della amenorrea primaria e del ritardo puberale

Metella Dei, Gilda Di Paolo^o, Vincenzina Bruni

SOD Ginecologia Infanzia e Adolescenza AOU Careggi Firenze
^o Servizio di Ginecologia Infanzia e Adolescenza ASL Teramo

Introduzione

Una valutazione diagnostica per ritardo nella maturazione puberale, nella nostra realtà, dovrebbe essere iniziata in assenza di sviluppo mammario a 12 anni e in assenza di menarca a 14 oppure in situazioni di arresto di un processo maturativo iniziato. Un iter diagnostico competente richiede la conoscenza delle principali situazioni cliniche che ne sono alla base, schematizzate nella Tabella 1. In caso di mancato menarca con normale sviluppo dei carat-

teri sessuali secondari è fondamentale escludere una patologia malformativa di tipo ostruttivo (imene imperforato, setti vaginali traversi, agenesia- atresia cervicale) che comporta un ritenzione di sangue mestruale a monte, manifestandosi però con coliche addomino-pelviche cicliche. Meno immediata è la diagnosi differenziale con la sindrome di Rokitansky Kunster Hauser o ipoplasia mulleriana in cui, ad ovaie perfettamente funzionanti, si associa un spiccata ipoplasia uterina con ridotto sviluppo del

Cause di ritardo puberale	Quadri clinici	Stima di prevalenza tra i ritardi puberali
Ritardo puberale costituzionale	Idiopatico Familiare	26 %
Ritardo puberale secondario (ipogonadismo funzionale)	Malattie croniche Disturbi del comportamento alimentare Attività fisica intensa Altre endocrinopatie non compensate o non diagnosticate (ipotiroidismo, sindrome di Cushing, sindrome adreno-genitale, PCOS)	20%
Ipogonadismo ipogonadotropo	Deficit gonadotropo congenito isolato Deficit ipofisari multipli Deficit acquisiti	20%
Iperprolattinemia	Prolattinoma o altra patologia compressiva su regione ipotalamo-ipofisaria	2%
Ipogonadismo ipergonadotropo congenito	Disgenesie o alterazioni recettoriali gonadiche Sindrome di insensibilità completa agli androgeni Deficit enzimatici: galattosemia, deficit di 17 α idrossilasi	26%
Ipogonadismo ipergonadotropo acquisito	Iatrogeno: chemioterapia, radioterapia, chirurgia Torsione bilaterale Auto-immune Infettivo	5%
Sindrome di Rokitansky-Kunster-Hauser	Tipo 1: isolata Tipo 2: associata ad altre anomalie (scheletriche, renali...)	

canale vaginale nella sua porzione distale, talvolta sono presenti altre anomalie somatiche. Un buon esame obiettivo dei genitali ed un esame ecografico pelvico sono di solito in grado di dirimere il sospetto diagnostico. In questo caso è importante escludere la presenza di malformazioni vertebrali o renali associate.

Iter diagnostico

L'indagine anamnestica familiare deve essere mirata a: ritardi nel menarca o nella comparsa dei caratteri sessuali secondari, irregolarità mestruali o infertilità, altezza, diabete, patologie autoimmuni, disendocrinopatie.

L'anamnesi medica personale dovrebbe essere molto dettagliata comprendendo: peso alla nascita ed eventuale presenza di linfedema neonatale; chirurgia (in particolare interventi per ernia inguinale o pelvici), trattamenti radianti a livello cefalico o addominale, chemioterapie, traumi cranici, malattie croniche, endocrinopatie o trattamenti farmacologici in atto. L'intervista dovrebbe inoltre rilevare il livello di attività fisica (quantificando il tipo di sport, il tempo settimanale dedicato, l'assunzione di eventuali integratori o droghe da prestazione), lo stile alimentare, la capacità olfattiva, eventuali segni neurologici anche minimi (cefalea, poliuria, limiti nel capo visivo).

L'obiettività clinica dovrebbe rilevare: peso ed altezza proiettati su curve di crescita, in modo da evidenziare la presenza o meno di spurto puberale, gli stadi di Tanner, eventuale galattorrea, l'ispezione dei genitali esterni (per valutare l'estrogenizzazione ed ev. sondaggio

con microcatetere del canale vaginale oltre l'aditus), la presenza di dimorfismi.

Gli accertamenti devono essere orientati sull'orientamento diagnostico.

L'ecografia dell'addome inferiore, se ben mirata sul quesito clinico, può:

escludere una patologia malformativa (ipoplasia Mulleriana, ematocolpo-ematometra).

valutare la morfologia e le dimensioni dell'utero per orientarsi rispetto allo stadio di maturazione dei genitali interni; la presenza e lo spessore della rima endometriale consentono una stima del grado di estrogenizzazione raggiunto.

rilevare dimensioni ed ecostruttura delle ovaie per stimarne il volume (si considerano 6.5 cm³ il cut-off per un ovaio funzionante) e la presenza di micro o macrofollicoli. La diagnosi per via transaddominale di ovaio policistico non è semplice, ma può essere orientativo un volume > di 8 cm³ o una circonferenza superiore a 5 cm² [1]. Un ovaio ad ecostruttura compatta è indicativo di situazioni a maggiore compromissione endocrina; il riscontro di benderelle fibrose al posto delle ovaie è indicativo di gonadi disgenetiche. Un occhio esperto può identificare strutture testicolari e valutare la lunghezza del canale vaginale in caso di sospetto di sindrome di Morris.

La valutazione del polso e della mano sinistra per età ossea può collocare il ritardo di sviluppo all'interno o meno di un ritardo biologico complessivo. Lo scarto tra età ossea ed età anagrafica è particolarmente elevato nei sog-

getti con ipogonadismo funzionale, cioè secondario ad altre situazioni di salute, seguito dalle situazioni di ipogonadismo ipo ed ipergonadotropo. [2] E' relativamente in armonia con lo stadio di maturazione sessuale nei soggetti con ritardo puberale costituzionale. In situazioni di dubbio diagnostico è utile monitorare nel tempo il rapporto età ossea/ età anagrafica a distanza di 6-12 mesi.

Gli accertamenti endocrini basali comprendono il dosaggio di FSH, LH, PRL (a riposo), ormoni tiroidei e, soprattutto se si associa deficit staturale, di IGF-1. In presenza di segni di iperandrogenismo sono esami di primo livello il testosterone totale, la SHBG, la glicemia ed insulinenia basali: Nel dubbio di patologia a partenza surrenalica il 17OH Progesterone e il cortisolo. Se si sospetta una situazione patologica cronica in grado di incidere sulla maturazione puberale e sessuale è utile un panel di esami ematochimici mirati, tra cui test di valutazione dello stato nutrizionale (emocromo, Ab anti transglutaminasi, Ab anti endomisio, IgA totali,

dosaggio di acido folico, zinco, calcio).

Il riscontro di iperprolattinemia, in assenza di farmaci iperprolattinizzanti o di anamnesi di patologia che interessa la regione mammaria o toracica laterale (nevrite intercostale, ustioni...), orienta per un adenoma ipofisario prolattino-secernente o altre patologie interferenti con le vie neuronali tuberoinfundibulari-dopaminergiche che regolano la secrezione delle cellule lattotrope.

L'evidenziazione di un ipotiroidismo comporta un pronto inizio di un trattamento sostitutivo con completamento diagnostico.

Il riscontro di livelli di LH superiori a quelli di FSH unito ad un incremento del rapporto Testosterone totale/ SHBG e, in misura minore, del 17OH Progesterone orienta per un ritardo puberale in soggetti con sindrome dell'ovaio policistico. L'esordio come amenorrea primaria di questa sindrome è indicativo di un quadro con coinvolgimento metabolico maggiore [3].

Concentrazioni di FSH ed LH vicine ai limiti di

Ipogonadismi ipogonadotropi		
Congenito isolato	con anosmia: sindrome di Kallmann	KAL1, KAL 2, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2
	senza anosmia	R GnRH, GPR 54, LH, FSH
Congenito associato ad altre anomalie endocrine	Insufficienza adeno-ipofisaria multipla	PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, SOX3, SOX2...
	Ipoplasia surrenale congenita	DAX1
	Obesità importante	Leptina e suo recettore
Associato ad altre patologie	Ittiosi	KAL1 + STS
	Sindrome di CHARGE	CHD7
Acquisito	Idrocefalo. Malformazione di Arnold Chiari-tipo I	
	Tumori regione ipotalamo-ipofisaria (craniofaringioma, glioma, germinoma)	
	Patologia infiltrativa (sarcoidosi, istiocitosi, emocromatosi)	

sensibilità inferiori delle metodiche di dosaggio orientano per un ipogonadismo ipogonadotropo, che richiede un approfondimento diagnostico per capire se il deficit è congenito o secondario a patologia centrale e anche per tipizzarlo. Nella Tav. 2 sono riportate le principali forme attualmente identificate con, per quanto riguarda i quadri congeniti, i geni coinvolti. E' importante a tale riguardo anche andare a ricercare eventuali anomalie al di fuori dell'apparato riproduttivo: in un sottogruppo di soggetti con sindrome di Kallmann (KAL 2) oltre alla ipo-anosmia possono essere presenti: movimenti involontari degli arti superiori, movimenti oculari anomali, ptosi congenita, anomalie dell'attenzione visivo-spaziale, dell'udito, labio- palato-schisi, iposviluppo dentario, agenesia del corpo calloso ed agenesia renale. La sindrome di CHARGE è così chiamata dall'acrostico: coloboma, anomalie cardiache, atresia della coana, ritardo di crescita, anomalie genitali e dell'orecchio, tipicamente agenesia dei canali semicircolari; possono associarsi ipoplasia dei bulbi olfattivi, labiopalatoschisi, malformazioni dell'orecchio esterno, piede cavo con alcune anomalie quindi a comune con quelle descritte nella sindrome di Kallmann con fenotipo KAL2 [4].

La diagnosi differenziale tra i difetti gonadotropi isolati e le forme di ritardo puberale costituzionale non è sempre netta e può richiedere un attento follow-up prima del chiarimento diagnostico definitivo. Indirizzano ad una forma costituzionale la familiarità di ritardi anche modesti di maturazione puberale, il basso percentile nella curva di crescita, il basso rap-

porto statura seduta/statura globale, l'intervallo tra inizio pubertà e picco di crescita più breve, l'entità del picco di crescita ridotto, la maturazione scheletrica ritardata ma in accordo con la crescita staturale. Da prendere in considerazione anche la possibilità di un deficit di Gh parziale, caratterizzato anch'esso da crescita staturale ritardata ma armonica e da ritardo nell'eruzione dentaria.

Se le gonadotropine sono elevate siamo di fronte ad un problema gonadico: tale patogenesi rappresenta circa un quarto di tutte le amenorree primarie femminili. E' relativamente raro che una sindrome di Turner vera e propria giunga non diagnosticata fino all'epoca puberale, perché è di solito evidenziata dal deficit staturale. Molto più frequente è il riscontro in questa fascia di età di soggetti con mosaicismi del cromosoma X, che si caratterizzano per uno scarso sviluppo mammario con pubarca presente, o di altre forme di disgenesi gonadiche a cariotipo normale. In questi casi è fondamentale la ricerca di eventuale presenza di materiale genetico del cromosoma Y, in quando questo comporta un 12% di rischio di degenerazione neoplastica ed è indicazione ad una gonadectomia profilattica per via laparoscopica. Hanno un cariotipo 46 XY anche i soggetti con sindrome di Swyer, una disgenesia gonadica caratterizzata da regressione testicolare a livello embrionario, con scarso sviluppo del seno, ma pubarca presente. In questi soggetti è sempre indicata una rimozione per via laparoscopica dei residui gonadici precoce in quanto il rischio di degenerazione in gonadablastoma

o disgerminoma è presente anche in soggetti giovani [5].

Soprattutto nei casi di monosomia del cromosoma X, ma anche in mosaicismi o difetti con ampia perdita di materiale genetico deve essere attivato un iter diagnostico per mettere in luce le possibili comorbidità associate: soprattutto la malformazioni cardiache (aorta bicuspidale, coartazione aortica, dilatazione aortica), l'ipertensione arteriosa, le malformazioni renali, scoliosi e cifosi, la displasia ossea e dentaria, ipoacusia neurosensoriale o conduttiva da otiti medie ricorrenti, strabismo, il deficit di sensibilità all'insulina, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune, celiachia, alterazioni degli enzimi epatici[6].

La presenza di livelli di LH e Testosterone superiori alla norma è indicativo della sindrome di insensibilità completa agli androgeni (o sindrome di Morris). L'ipotrofia mammaria spiccata e l'ipoplasia vaginale avrebbero dovuto già orientare la diagnosi al momento dell'esame obiettivo. Nell'anamnesi di questi soggetti è frequente un intervento per ernia inguinale mono o bilaterale, con asportazione spesso di tessuto testicolare ectopico. Nel caso di persistenza delle gonadi è indicata la gonadectomia profilattica in fase peri o post-puberale.

Rientrano in questo capitolo anche:

i quadri correlati a deficit congenito dei recettori per l'FSH, un tempo indicati come sindrome dell'ovaio resistente. Caratteristiche sono la presenza di caratteri sessuali secondari abbastanza sviluppati e di microfollicoli di piccole dimensioni evidenziabili ecograficamente [7].

Molto più raro il deficit di recettori per l'LH che è caratterizzato da un incremento prevalente dei livelli plasmatici di LH.

le forme da deficit di 17 β -idrossilasi, difetto congenito poco presente da noi, più diffuso in Brasile, spesso combinato a deficit parziali di 17,20 liasi, che ha diverse espressioni fenotipiche: dal deficit puberale all'amenorrea secondaria, all'infertilità, caratterizzato da alta statura e da livelli plasmatici elevati di progesterone e gonadotropine con basse concentrazioni di 17OH progesterone e DHEAS; si può associare iperattività della via mineralcorticoide con ipokaliemia ed ipertensione.

i difetti di maturazione puberale secondari a galattosemia, che di solito associano problemi di crescita con intolleranza al latte a difficoltà verbali [8]

i quadri su patogenesi autoimmune. La diagnostica di queste forme non è semplice: caratteristico è il mancato sviluppo follicolare correlato prevalentemente alla riduzione delle cellule tecali. L'orientamento diagnostico si basa soprattutto sulla compresenza di altri anticorpi organo-specifici, in quanto raramente è possibile il dosaggio di anticorpi anti cellule steroide-produttrici. Se si associano anticorpi anti surrene siamo nel quadro della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 con deficit ovarico precoce, iposurrenalismo, ipoparatiroidismo e candidosi muco-cutanea. Il monitoraggio dei livelli di cortisolo nel tempo è pertanto fondamentale in tutti i soggetti con amenorrea primaria ipergonadotropa su base autoimmune.

le forme, sempre più frequenti, di tipo iatrogeno, correlate soprattutto alle terapie per neoplasie insorte in età infantile o peripuberale.

Prendiamo in considerazione gli esami diagnostici di secondo e terzo livello:

1) l'esecuzione di una RM della regione encefalica si pone in caso di iperprolattinemia o di ipogonadismo ipogonadotropo, in cui può evidenziare una patologia malformativa, come un idrocefalo ostruttivo [9] o tumorale che causa compressione delle strutture ipotalamo-ipofisarie.

Nel caso di sindrome di Kallmann può essere valutata la presenza o meno dei bulbi olfattivi.

2) un complemento della diagnostica endocrina può essere rappresentato dal test di stimolo con GnRH per la conferma diagnostica di un ritardo puberale costituzionale o, in qualche caso, di una sindrome dell'ovaio policistico. Non esistono però ad oggi standard internazionali riconosciuti del dosaggio ottimale e dei cut-off di risposta al releasing hormone. Orientativamente una risposta puberale corrisponde ad una dismissione rilevante (tendenzialmente ≥ 5 mUI/l) di LH a 30 minuti dal bolo di GnRH o a 3 ore dall'iniezione sottocute di GnRH analogo, superiore a quella di FSH. [10] Tale risposta è amplificata nel caso di sindrome dell'ovaio policistico.

Le novità più rilevanti della ricerca degli ultimi anni relativamente alla diagnostica differenziale delle amenorree primarie sono quelle della genetica molecolare che stanno evidenziando i vari geni coinvolti nello sviluppo puberale fisiologico e nelle sue patologie, ridefinendo molte

sindromi sulla base di alterazioni geniche specifiche e, infine, ponendo le basi per alcune esperienze di terapia genica [11]. L'esame citogenetico orientato dalla clinica è fondamentale in caso di ipogonadismo ipogonadotropo, di deficit ovarico prematuro associato o meno a gonadi disgenetiche, di sindrome di insensibilità completa agli androgeni, di forme secondarie a deficit enzimatici; rimandiamo ad alcune reviews specifiche presenti in letteratura per informazioni più dettagliate [12,13,14].

Linee di trattamento

Le indicazioni terapeutiche sono naturalmente correlate alla diagnosi di base.

Nei quadri di patologia tumorale o malformativa del sistema nervoso centrale è indicato un intervento neurochirurgico. Per i soggetti con sindrome di Rokitansky Kunster Hauser va scelto il trattamento più adeguato per la formazione di un canale vaginale tale da consentire l'attività sessuale, tramite metodo incruento, cioè con dilatatori progressivi o tramite tecnica chirurgica di creazione di una neovagina.

Nelle situazioni di ipogonadismo funzionale è solo il riequilibrio metabolico e nutrizionale che consente l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Questo spesso richiede una riduzione dei livelli di attività fisica nelle atlete e un percorso psicoterapico per i soggetti con disturbi del comportamento alimentare.

Nei soggetti in cui il ritardo puberale è secondario ad altre disendocrinopatie è il trattamento del disturbo di base che determina la maturazione puberale.

In tutte le situazioni in cui è opportuno iniziare una terapia ormonale per indurre o completare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari è importante mimare il più possibile la fisiologia della pubertà, utilizzando estrogeni inizialmente a bassissimo dosaggio con lento incremento nel tempo. Questo tipo di approccio facilita anche la progressione della crescita, l'acquisizione di massa ossea e lo sviluppo dell'utero. Possono essere utilizzati sia preparati per os che per via transcutanea: i primi sono associati a ridotti livelli di IGF-1, ma questo non sembra di fatto avere ripercussioni cliniche; i secondi hanno il vantaggio di evitare il metabolismo di primo passaggio epatico.

Sono stati proposti come schemi terapeutici per l'estrogenizzazione [15, 16,17]:

Etinilestradiolo 2 mcg per 6 mesi (cioè 1/5 della cpr presente in commercio); poi 4 mcg per 6 mesi; poi 6 mcg per 6 mesi; poi 10 mcg per 6 mesi ed infine 15 mcg per ulteriori 6 mesi

Estradiolo transdermico 7 mcg per 6 mesi poi 12.5 mcg (cioè 1/2 cerotto da 25 mcg) per 1 anno; poi 25 mcg per 1 anno ed infine 50 mcg per il terzo anno

Estradiolo percutaneo 0.1 mg per 1 anno; 0.2 mg per 1 anno; 0.5 mg per 1 anno (già esistente in commercio a tale dosaggio); 1 mg per 1 anno; 1.5 per 1 anno

L'effetto dell'estradiolo sulla velocità di crescita è dose-dipendente e si presume che quando si raggiunge il dosaggio di 10 mcg prevalga l'effetto maturativi degli estrogeni sulle cartila-

gini epifisarie. Ad un dosaggio compreso tra i 10 e i 15 mcg di etinilestradiolo o tra i 25 e i 35 mcg di estradiolo transdermico deve essere monitorato lo spessore endometriale ecograficamente per aggiungere un progestinico, di solito il diidrogesterone 10 mg al giorno per dodici giorni per promuovere lo sfaldamento delle mucose. Questo completamento terapeutico non è naturalmente indicato in caso di sindrome di insensibilità completa agli androgeni, in cui non è presente l'utero.

In alcuni casi può essere necessario utilizzare, a dosaggio adeguato, un progestinico antiandrogenico come il ciproterone acetato per ridurre i segni di iperandrogenismo.

Il trattamento va individualizzato in base a:

statura e associazione con eventuale trattamento con hGH

grado di sviluppo mammario al momento di inizio della terapia

eventuali comorbidità, soprattutto cardiovascolare per i soggetti con sindrome di Turner o con pregressi trattamenti antineoplastici

età sia anagrafica che ossea al momento della diagnosi

necessità di ottenere una mineralizzazione ossea sufficientemente rapida e deve essere monitorizzato nel tempo valutando la velocità di crescita, gli stadi di Tanner ogni 6 mesi; l'età ossea, l'ecografia pelvica e gli esami ematologici ogni 12 mesi, associando controlli più approfonditi in caso di sindrome di Turner. Nelle ultime tappe della maturazione puberale è consigliata una densitometria ossea.

Successivamente va scelto un trattamento ormonale sostitutivo di mantenimento per mantenere livelli ottimali di trofismo dei genitali e dei tessuti estrogeno-dipendenti; dosaggi par-

ticolarmente elevati, superiori ai 100 mcg di estradiolo transdermico, sono stati proposti per soggetti con sindrome di Turner [18].

Bibliografia

1. Reyss A C, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D Le consensus de Rotterdam appliqué à l'adolescente : quels examens prescrire et comment les interpréter pour établir le diagnostic de SOPK ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 34: 341–346
2. Sedlmeyer IL, Palmert MR Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87(4) : 1613- 20
3. Rachmiel M, Kives S, Atenafu E, Hamilton J Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup ? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 162(6): 521-5
4. Dodè C, Hardelin JP Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009 17 :139-146
5. Ben Temime R, Chechia A, Attia L, Ghodbane I, Boudaya F, Makhlouf T, Koubaa A Swyer syndrome: a five case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009 ; 38(3) : 220-5
6. Morgan T Turner syndrome:diagnosis and management *Am Fam Physician* 2007; 76: 405-10
7. Nakamura Y, Maekawa R, Yamagata Y, Tamura I, Sugino N A novel mutation in exon8 of the follicle – stimulating hormone receptor in a woman with primary amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2008 24(12): 708-12
8. Berry GT Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1135:112-7
9. Brent K, Milsom S, Furneaux C Chronic hydrocephalus: a treatable cause of primary amenorrhoea. *Br J Obstet Gynecol* 2007; 114: 901-3
10. Zevenhuijzen H, Keinar CJ, Crofton PM Diagnostic utility of a low-dose gonadotropin-releasing hormone test in the context of puberty disorders. *Horm Res* 2004 62(4): 168-76
11. Ghadami M, Salama SA, Khatoon N, Chilvers R, nagamani M, Chedrese PJ, Al-Hendy A Toward gene therapy of primary ovarian failure: adenovirus expressing human FSH receptor corrects the Finnish c566T mutation. *Mol Hum Reprod* 2008 14(1): 9-15

13. Bhangoo A, Jacobson-Dickman E The genetic of idiopathic hypogonadism: unravelling the biology of human sexual development. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009 6(3): 395-404
14. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J Autoimmun* 2009 33(1): 35-41
15. Choi JH, Kim GH, Seo EJ, Kim SH, Yoo HW Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008 21(6): 545-53
16. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E Nocturnal
17. application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. 2001 *J Clin Endocrinol Metab* 86:3039–3044
18. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I Use of percutaneous estrogen gel for induction of
19. puberty in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89(7): 3241-47
20. Hindmarsh PC How do you initiate oestrogen therapy in a girl that has not undergone
21. puberty? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 in press
22. Bondy CA Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner
23. Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92(1): 10-25