

Actualización

Revisión bibliográfica: evaluación de tallas finales alcanzadas por pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento

Dres. Juan J. Heinrich*, Alicia Martínez*,
Titania Pasqualini*, Zulma Santucci* y Mirta Stivel*

Los autores firman en representación y contaron con la colaboración de los integrantes de la Comisión Nacional para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento:
Dres. Cristina Bazán, Alicia Belgorosky, Juan C. Cresto, Pedro Eliseo Estéves, Hugo Fideleff, Luis Guimarey, Horacio Lejarraga, Amílcar Menichini, Aldo Miglietta, Mirta Miras, Regina Papazián y Marco Rivarola.

Palabras clave: síndrome de Turner, hormona de crecimiento, talla final.

Key words: Turner's syndrome, growth hormone, final height.

INTRODUCCION

El síndrome de Turner (ST) es un cuadro clínico originado por ausencia o anomalía de un cromosoma X que se caracteriza por baja talla, disgenesia gonadal y estigmas físicos.¹ Se presenta con una incidencia de 1/2.000 a 1/3.000 niñas recién nacidas vivas. En las pacientes adultas, la baja estatura es un fenómeno universal. La talla adulta promedio de las niñas argentinas no tratadas es de $137,9 \pm 5,1$ cm a $-3,73$ DE por debajo de la media de las mujeres adultas normales.²

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) biosintética en pacientes con síndrome de Turner, es una práctica que se realiza desde hace varios años con el fin de mejorar la baja estatura. Existen aún controversias acerca de su efectividad para mejorar la talla final de estas pacientes.

El objetivo de este estudio fue efectuar una revisión bibliográfica acerca del impacto del tratamiento con hormona de crecimiento, sobre la talla final alcanzada por niñas con ST.

METODOLOGIA

Se efectuó una búsqueda bibliográfica de todos los trabajos correspondientes al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con ST, referidos en publicaciones incluidas en Medline, Lilacs y Current Contents/LS. Las palabras clave utilizadas fueron síndrome

de Turner, talla final, tratamiento con GH. La búsqueda electrónica se completó con una búsqueda manual a partir de las referencias de los trabajos hallados. Se consideraron 19 trabajos publicados entre 1995 y 1999 (3-21) seleccionando sólo aquellos en los que las pacientes estudiadas habían alcanzado la estatura final. Estos incluyen los datos de 2.435 niñas. Existe cierta duplicación de datos por haberse incluido en este análisis los registros de bases de datos, las cuales incorporan a las mismas pacientes ya evaluadas en otros estudios. Se trata de trabajos abiertos, la mayoría retrospectivos y pocos de ellos tienen grupo de control.

Dado que la talla de pacientes con ST está influida por factores genéticos y familiares de la población de origen, se han utilizado los datos de ganancia de talla bajo tratamiento en centímetros o en puntaje de desvío estándar (PDE) calculados sobre la base de los datos de la población normal o con ST correspondientes a la población estudiada.

RESULTADOS

Un resumen de los datos más significativos se muestran en la *Tabla 1*.

Los resultados que aquí se analizan se basan en tratamientos efectuados por tiempos variables con una media mínima de tratamiento de 2,7 años¹⁵ hasta 7,9 años.²⁰ Las dosis de hormona de crecimiento (GH) empleadas fueron variables, entre 12 a 63 UI/m²/semana, fraccionadas en 3 a 7 inyecciones semanales. En casi todos los trabajos se administró la hormona en forma diaria.

Las edades cronológicas medias de inicio del tratamiento con GH oscilaron entre

* Dirección Nacional de Normatización de Servicios. Secretaría de Atención Sanitaria. Ministerio de Salud Pública de la Nación.

Correspondencia:
Dr. Juan J. Heinrich
Gallo 1360.
(1425) Ciudad de Buenos Aires.

TABLA 1. Estatura final de niñas con síndrome de Turner tratadas con hormonas de crecimiento.

Autor País	n	Hormona de crecimiento			Estatura final y estatura adulta proyectada/prevista (PAH)		Ganancia cm/DE	
		Dosis UI/m ² /sem	Tratamiento adicional	Edad cron. Inicio GH (años)	Estatura final (cm)	PAH (cm)		
Rochiccioli y col. Francia, 1995 ³	93 24	20	Oxandrolona	12,9 ± 2,0 12,9	147,7 ± 5,6 (131,5-161,2) 148,1 ± 6,4	144,1 ± 5,1 144,1	1,5 DE	L
Massa y col. Holanda, 1995 ⁴	19 36	24-36	Estrógenos >12 años Estrógenos desde inicio	<12 >12	152,3 ± 5,3	149,7 ± 5,7	2,6 ± 3,5 cm	R
Van der Broek y col. 5 países, 1995 ⁵	56	21 (15-30)		12,9	150,7 ± 4,9	147,8	2,9 ± 3,8 cm	R
Takano y col. Japón, 1997 ⁶	15 15	14 26		10,3 ± 2,4 9,7 ± 2,7	142,2 ± 6,5 (128,0-152,1) 144,3 ± 3,9 (137,8-150,5)		1,4 ± 0,89 DE 1,4 ± 0,73 DE	
Heinrichs y col. Bélgica, 1995 ⁷	31 15	26 25	Estrógenos (14 pac.)	12,2 ± 1,7 14,9 ± 1,3	151,3 ± 4,4 (141,1-163,3) 153,8 ± 4,4 (144,8-160,5)	142,9 ± 4,7 147,0 ± 5,2	8,45 ± 3,4 cm 6,90 ± 3,3 cm	L L
Taback y col. Canadá, 1996 ⁸	17	22,5		12,4	148,0 (135,2-154,1)	148,2	0,2 cm	
Chu y col. Escocia, 1996/97 ⁹	26	22,5 (14-32)	Oxandrolona Estrógenos	12,5	142,6 (133,4-153,6)	142,0	0,6 cm	R
Nilsson y col. Suecia, 1996 ¹⁰	13 17 15	18 18 18	Oxandr.+ Estrógenos Oxandrolona Estrógenos + Oxandr.	12,3 ± 1,7 12,1 ± 1,7 12,3 ± 2,1	151,0 ± 6,7 154,2 ± 6,6 151,1 ± 4,6	143,6 ± 4,9 145,7 ± 5,1 148,1 ± 6,2	6,5 ± 4,0 cm 8,5 ± 4,6 cm 3,0 ± 3,8 cm	K
Haeusler y col. Austria, 1996 ¹¹	20	12-18	Oxandrolona	11,8 ± 2,4	152,9 ± 3,5 (145,0-158,9)	143,7 ± 4,0	9,3 ± 4,9 cm	E
Rosenfeld y col. EE.UU., 1998 ¹²	17 43	25	Oxandrolona	9,1 ± 2,1 9,9 ± 2,3	150,4 ± 5,5 152,1 ± 5,9	142,0 ± 5,9 141,8 ± 5,9	8,4 ± 4,5 cm 10,3 ± 4,7 cm	L
Plotnick y col. EE.UU., 1998 base de datos ¹³	622	30		12,9 ± 2,5	148,3 ± 5,6	141,9 ± 6,2	6,4 ± 4,9 cm	L
Ranke, KIGS 1998-base de datos ¹⁴	734 245	22,8	Oxandrolona	13,1 13,1	148,0 (139,1-156,6)	144,0 145,8	6,7 cm 5,8 cm	L R
Dacou-Voutetakis y col. Grecia, 1998 ¹⁵	35	23,4		12,0 ± 1,8	146,1 ± 6,6	145,0 ± 9,8	1,1 cm	R
Carel y col. Francia, 1998 ¹⁶	14 17	21 aument. hasta 63 27	Estrógenos > 5 años trat. Estrógenos 14 años	10,2 ± 2,5 11,0 ± 1,3	155,3 ± 4,2 148,3 ± 6,0	144,6 ± 3,7 143,1 ± 5,2	10,6 ± 3,8 cm 5,2 ± 3,7 cm	L L
Betts y col. RU, 1999 KIGS ¹⁷	14 38	22,2		< 10 > 10	0,25 ± 0,95 DE 0,48 ± 0,86 DE		5,0 ± 4,1 cm 3,9 ± 4,0 cm	L
Hochberg y col. Israel, 1999 ¹⁸	25	24,6		10,7 ± 1,4	147,3 ± 4,9 (139,0-154,0)	142,6 ± 5,2	4,7 ± 2,9 cm	R
Sas (I) y col. Holanda, 1999 ¹⁹	9 10	42	1 aplicación diaria 2 aplicaciones diarias	13,3 13,8	155,5 ± 5,4	147,4 151,4	1,6 - 12,3 cm	(*)
Sas (II) y col. Holanda, 1999 ²⁰	10 10 12	28 32,2 28, 42, 56	Estrógenos > 4 años trat.	7,9 ± 0,9 8,6 ± 1,6 8,1 ± 1,4	158,8 ± 7,1 161,0 ± 6,8 162,3 ± 6,1	146,2 ± 7,5 146,0 ± 4,5 146,2 ± 5,3	12,5 ± 2,1 cm 14,5 ± 4,0 cm 16,0 ± 4,1 cm	L
Cacciari y col. Italia, 1999 ²¹	47 27 51 10	30 15	Estrógenos/Oxandr. Estrog. a < 2 años trat. Pubertad espontánea	11,7 ± 2,6 12,4 ± 2,5 10,8 ± 1,8	147,5 ± 6,5 145,6 ± 5,7 143,0 ± 5,3	142,9 ± 6,4 144,2 ± 6,8 141,6 ± 3,4	0,57 ± 0,76 DE 0,19 ± 0,63 DE 0,08 ± 1,06 DE	L

Abreviaturas:

PAH: Talla prevista.

L: Método de proyección de Lyon.

R: Método de proyección de Ranke.

K: Método de proyección de Karlberg.

E: Estimación gráfica de las curvas de niñas locales no tratadas.

(*): Estimada por cuatro métodos (B&P, mPAH, mlPHRUS y PTSRUS).

Media ± DE (Rango).

7,9 y 14,9 años. Las edades óseas medias al inicio del tratamiento con GH variaron entre 5,5 y 11,8 años. Los datos aportados sobre la estatura final provienen de pacientes que iniciaron el tratamiento a una edad relativamente avanzada, 10 años o más, excepto las incluidas en los trabajos de Sas y col.²⁰ y Rosenfeld y col.¹² que lo iniciaron, en promedio, a los 7,9 y 9,1 años, respectivamente.

Las dosis, preparaciones y esquemas utilizados en la terapia estrogénica de reemplazo fueron sumamente variables. En algunos trabajos no puede precisarse la edad de inicio de este tratamiento, siendo el rango de edad referido entre 9,1 a 19,6 años.

En siete trabajos^{3,9,12,14,21} se refirió la utilización de oxandrolona asociada al tratamiento con GH, iniciando su administración entre 9,3 y 13,2 años, a una dosis de 0,05-0,0625 mg/kg/día. La oxandrolona es un esteroide anabólico que se utilizó para el tratamiento de diversas formas de retardo de crecimiento.

El tratamiento con GH mejoró la velocidad de crecimiento, siendo ésta significativamente más alta en los dos primeros años de tratamiento que la velocidad previa, que varió entre 3,0 y 4,0 cm/año. La media referida para el primer año osciló entre 5,9 y 7,0 cm/año. A partir del segundo año las velocidades de crecimiento disminuyeron, tal como suele observarse en otros pacientes tratados con hormona de crecimiento. El crecimiento de recuperación (catch-up) se observó principalmente en el primer año de tratamiento. En los casos en que esto no ocurrió, en general, tampoco se observó en años posteriores.

La mayoría de los autores que analizaron la velocidad de progreso de la edad ósea refirió que el aumento fue mayor en el primer año de tratamiento. Los resultados que relacionan la edad ósea al inicio del tratamiento con la talla final son controvertidos. Van der Broeck y col.⁵ observaron que 40% de las pacientes con edad ósea menor a 11,5 años al inicio del tratamiento ganaron más de 5 cm, mientras que esto ocurrió sólo en el 8% de las que tenían una edad ósea mayor a 11,5 años.

En todos los trabajos la respuesta individual al tratamiento fue muy heterogénea. Entre un 47 y un 100% de las pacientes tratadas mejoraron su talla proyectada/prevista al inicio del tratamiento.

La ganancia de talla (en cm) osciló entre -0,2 a 16,0 cm sobre la talla proyectada o prevista y la ganancia total de estatura expresada en PDE, entre 0,2 a 1,7 DE. Parte de las diferencias entre estas ganancias pueden ser explicadas por los diferentes métodos utilizados para calcular la talla proyectada²²⁻²⁴ o prevista^{20,25} y por el hecho de haberse utilizado diferentes patrones de comparación para el cálculo del PDE (valores de población normal o de niñas con síndrome de Turner).

Seis grupos compararon la talla final de las niñas tratadas con un grupo de control histórico, observando una ganancia de 6,2 cm con GH sola y de 7,9; 4,0; 6,3 y 9,3 cm con tratamiento combinado con GH más oxandrolona.^{6,11,12} Al comparar los resultados del tratamiento con un grupo de control contemporáneo de niñas con ST, Taback y col.⁸ pudieron demostrar una ganancia de 7,3 cm, Hochberg y col.¹⁸ de 4,4 cm y Dacou-Voutetakis y col.¹⁵ de 2,1 cm.

No hubo coincidencia entre los distintos autores con respecto a los factores predictivos de la mejor respuesta al tratamiento. De todos ellos, la talla parental fue el factor que, en la mayoría de los trabajos, mostró una correlación directa con la talla final.^{3,5,7,15,18} Según refieren algunos autores, la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento se correlacionó con la ganancia total de talla.^{17,20} Sas y col.¹⁹ encontraron que una mayor ganancia en PDE para la edad cronológica en el primer año de tratamiento predijo una mayor ganancia total al finalizar el mismo.

Con respecto a la edad cronológica^{3,4,10} y la edad ósea al inicio,^{15,19} la duración del tratamiento^{3,14,17} y la dosis total recibida, algunos autores encontraron correlación^{5,14,17} y otros no.^{15,18} Sin embargo los trabajos en donde las niñas iniciaron la terapéutica tempranamente son los que muestran mejores ganancias.^{12,16,20}

Rosenfeld y col.¹² y Nilsson y col.¹⁰ refirieron un efecto positivo del tratamiento combinado con oxandrolona sobre la talla final, Ranke y col.¹⁴ también, aunque no lo cuantificaron; Haeusler y col.¹¹ y Rochiccioli y col.³ no observaron diferencias y Chu y col.⁹ y Cacciari y col.²¹ no analizaron los datos por separado.

Existen controversias, pero la mayoría

de los autores afirma que existe una correlación negativa entre la edad al inicio del tratamiento con estrógenos y la talla final o la ganancia de estatura.¹⁰⁻¹² Por otra parte, Hochberg y col.¹⁸ no encontraron correlación entre estos parámetros cuando los estrógenos se añadieron en bajas dosis y en pacientes mayores de 12 años de edad cronológica. Sas y col.,²⁰ informaron acerca del inicio del tratamiento con bajas dosis de estrógenos a edades medias entre 12,7 y 13,3 años sin un perjuicio evidente en niñas que recibieron tratamiento con GH por un período previo prolongado, iniciado a edades tempranas.

Los efectos adversos del tratamiento con GH mencionados se refieren a aumento de la glucemia y de la insulinemia basal, no habiéndose observado intolerancia a la glucosa.

CONCLUSIONES

Del análisis efectuado se puede concluir:

- El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante es efectivo para aumentar la estatura final en la mayoría de las niñas con síndrome de Turner. Sin embargo, la respuesta individual de las pacientes es muy variable y en algunas, la ganancia de talla es escasa. Hasta ahora no pudo encontrarse un factor predictivo de la buena respuesta a largo plazo. Las pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento deberían ser detectadas tempranamente para optimizar la relación costo-beneficio.
- Los trabajos en los cuales las niñas inician la terapéutica a una edad más temprana muestran que éstas son las que alcanzan la mayor ganancia de talla.
- La edad ósea al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento no debería ser superior a los 11,5 años. Con una maduración esquelética más avanzada, la ganancia esperada es mucho menor.
- Dado que en los trabajos más recientes se han utilizado dosis más elevadas de GH con aparentes mejores resultados, la dosis a utilizar en el tratamiento de las pacientes con síndrome de Turner no debería ser inferior a 30 UI/m²/semana. El empleo de dosis más elevadas requiere una mayor experiencia para

demostrar un incremento en la efectividad con un mismo grado de seguridad.

- El agregado de oxandrolona al tratamiento con GH parece mejorar levemente los efectos sobre la estatura final, pero los efectos adversos de virilización, aunque muy moderados, son frecuentes.
- El beneficio del tratamiento con hormona de crecimiento es máximo en los dos primeros años de iniciada la terapéutica.
- No existe consenso acerca de la edad en que es aconsejable la terapia sustitutiva con estrógenos que requieren casi todas estas pacientes. La mayoría de los autores sugiere comenzar a una edad superior a los 14 años. Sin embargo, la corrección temprana del retardo de crecimiento podría permitir una inducción de los cambios puberales a una edad más cercana a la habitual en las niñas normales. Al decidir este tratamiento deberá tenerse en cuenta que debe buscarse un equilibrio entre la posible ganancia de estatura y los efectos deletéreos sobre la mineralización ósea y la integración psicosocial de las pacientes al diferir a edades avanzadas la terapia estrógena. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574.
2. García Rudaz C, Martínez A, Heinrich JJ, Keselman A, Lejarraga H, Laspiur M, Bergadá C. Growth in Argentinean girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol* 1995; 22:533-544.
3. Rochiccioli P, Battin J, Bertrand AM, Bost M, Cabrol S, Le Bouc Y et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1995; 44: 172-176.
4. Massa G, Otten BJ, de Muinck-Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-Van de Waal HA, Jansen M, Vulmsa T et al. Treatment with two growth hormone regimens in girls with Turner syndrome: final height results. *Horm Res* 1995; 43: 144-146.
5. Van Den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain JL, Price DA et al. Final height after long term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 729-735.
6. Takano K, Ogawa M, Tanaka T, Tachibana K, Fujita K, Hizuka N. Clinical trials of GH treatment in patients with Turner's syndrome in Japan - a consideration of final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 138-145.
7. Heinrichs C, De Schepper J, Thomas M, Massa G, Craen M, Malvaux P et al. Final height in 46 girls

- with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors. Turner syndrome in a life span perspective: Research and clinical aspects. 1995; 137-147. Albertsson-Wikland K & Ranke MB eds. Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokio.
8. Taback SP, Collu R, Deal CL, Guyda H, Salisbury S, Dean H, Van Vliet G. Does growth hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? *Lancet* 1996; 348: 25-27.
 9. Chu CE, Paterson WF, Kelmar CJ, Smail PJ, Greene SD, Donaldson MCD. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 160-164.
 10. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 635-640.
 11. Haeusler G, Schmitt K, Blümel P, Plöchl E, Waldhör T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1408-1414.
 12. Rosenfeld R, Attie KM, Frane J, Brasel J, Burstein S, Cara J, Chernausek S, Gotlin R, Kuntze J, Lippe B, Mahonay P, Moore W, Saenger P, Johanson A. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-324
 13. Plotnick L, Attie K, Bethlen S, Sy J. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: The National Co-operative Growth Study Experience. *Pediatrics* 1998; 102: 479-481.
 14. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price D on behalf of the KIGS International Board. Turner syndrome: Demography, auxology and results of one year of growth hormone treatment in KIGS. Growth hormone therapy in KIGS: 10 years experience. En: Ranke MB, Wilton P (eds). Heilderberg; Leipzig; Barth 1999; 245-258.
 15. Dacou-Voutetakis C, Karavanacki- Karanassious K, Petrov V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics* 1998; 101: 663-668.
 16. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1462-1466.
 17. Betts PR, Butler G, Donaldson MD, Dunger D, Johnston D, Kelnar C, Kirk J, Price D, Wilton P. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome in the UK. *Arch Dis Child* 1999; 80: 221-225.
 18. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 218-224.
 19. Sas TC, de Munick-Keizer-Schrama SMPF. Final height in girls with Turner's syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *Arch Dis Child* 1999; 80: 1 36-41.
 20. Sas TCJ, de Munick-Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten B, Hoorweg-Nijman J, Vulmsa T, Massa G, Roulve C, Reeser M, Gerver W, Gosen J, Westerlaken R, Drop S. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4607-4612.
 21. Cacciari E, Mazzanti L and the Italian Study group for Turner Syndrome. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): indications for GH alone at high doses and late estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4510-4515.
 22. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naeraa RW, Rongen-Westerlaken C, Wit JM. Reference values for spontaneous growth in Turner girls and its use in estimating treatment effects. En: Hibi I, Takano K (eds.). Basic and clinical approach to Turner Syndrome. Amsterdam: Elsevier, 1993: 83-92.
 23. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343:22-30
 24. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60:932-935.
 25. Bayley N, Pinneau SR. Table for predicting adult height from skeletal age: revised for the use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-441.