

9

Tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en el síndrome de Turner (ST): aplicación del modelo de crecimiento infantojuvenil

J. POZO, L. SORIANO, J. ARGENTE

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es el resultado de la ausencia total o parcial de uno de los dos cromosomas X en alguna o en todas las células del organismo. Afecta, aproximadamente, a un 3 % de las concepciones de sexo femenino, pero debido a la alta incidencia de abortos, en la actualidad presenta una incidencia de 1:1.500-2.500 niñas nacidas vivas. La monosomía 45,X representa en torno al 50-60 % de los casos y el resto lo conforman anomalías estructurales del cromosoma X (deleciones, cromosomas en anillo, isocromosomas o mosaicismos)¹⁻³. El ST es la anomalía gonosómica más frecuente en el sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas del ST son el resultado de la ausencia de un segundo cromosoma X funcional^{4,5}. Las pacientes con ST presentan diferentes anomalías físicas (talla baja, disgenesia gonadal y anomalías esqueléticas), y algunas dificultades cognitivas, si bien la inteligencia media es normal. La talla baja y la insuficiencia ovárica están presentes en el 95 % de las pacientes⁶.

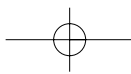
PATRÓN DE CRECIMIENTO EN EL ST

La talla baja fue reconocida desde las primeras descripciones del síndrome, en la década de los 30^{7,8}, pero no fue sino hasta 1983 cuando Ranke

y cols.⁹, a partir del seguimiento de 150 pacientes, que no habían recibido tratamiento hormonal, describieron las características típicas de su patrón de crecimiento. Estudios posteriores analizaron el crecimiento de estas niñas aplicando el llamado modelo de tres componentes de Karlberg (*infancy-childhood-puberty*; infancia-niñez-pubertad), donde el primer componente es dependiente de la nutrición, el segundo de la secreción-acción de la GH y, el tercero, de la interacción entre GH y esteroides sexuales^{10,11}. Estos trabajos han permitido demostrar que en las niñas con ST, la afectación de la talla es más precoz de lo que se pensaba inicialmente^{12,13}. En efecto, el alejamiento progresivo de los percentiles normales de talla se inicia en el período intrauterino y prosigue a lo largo de la infancia y niñez tempranas, con una pérdida media de talla a los 3 años de 3 DE¹³. El patrón de crecimiento característico de las pacientes con ST resultaría de la afectación de estos tres componentes: *a*) moderado retraso en el crecimiento intrauterino y crecimiento lento durante la infancia; *b*) retraso en el inicio del componente de la niñez y persistencia del crecimiento lento, y *c*) fracaso en el estirón puberal, resultado de la insuficiencia ovárica, con alargamiento del período de crecimiento hasta finales de la segunda década de la vida¹⁴.

El resultado final es una talla, relativamente independiente del cariotipo, que se correlaciona con la de los progenitores y que se sitúa unos 20-21 cm por debajo de la talla media para las mujeres de su mismo componente étnico (entre 136,7 cm –Japón– y 146,9 cm –Alemania–)^{15,16}. En el estudio multicéntrico español, realizado a principios de los años noventa, la talla final media a los 21 años fue de $142,9 \pm 5,8$ cm ($-3,6$ DE, 20-22 cm por debajo de la media para la población normal)¹⁷. Aunque la talla final media de las niñas con ST se distribuye, habitualmente, en un estrecho rango, existe una gran variabilidad entre las pacientes.

A partir de los datos de Ranke y de otros tres centros europeos, Lyon y cols.¹⁸ construyeron unas gráficas de crecimiento específicas para pacientes con ST, expresadas en forma de media y DE para cada edad. Estos autores observaron un fuerte correlación ($r = 0,95$) entre la talla inicial en DE en el momento del diagnóstico y la talla adulta alcanzada, independientemente de si la paciente había recibido de forma tardía terapia de reemplazamiento estrogénico y de la edad ósea en el momento de la primera medición. Por consiguiente, permitían predecir con fiabilidad la talla adulta de una niña con ST a partir de su talla a una edad temprana (DE en la edad adulta = DE durante la niñez). Estos resultados, que han sido posteriormente corroborados por otros autores¹⁹, han sido

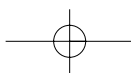
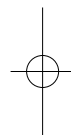
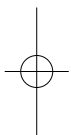


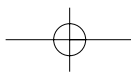
de gran importancia, al haber permitido la evaluación de los efectos sobre la talla final de diferentes terapias. En la actualidad se dispone de una serie de curvas de crecimiento específicas para ST adaptadas a diferentes etnias y nacionalidades con las que comparar el crecimiento de estas pacientes¹⁸⁻²³.

ETIOPATOGENIA DEL HIPOCRECIMIENTO EN EL ST

Los mecanismos etiopatogénicos que median el hipocrecimiento en el ST no están plenamente establecidos. Uno de los mecanismos implicados es la haploinsuficiencia del gen SHOX (*short stature homeobox gen*)²⁴. Este gen, localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (Xp22.33) e Y (Ypter-p11.2), escapa a la inactivación del X y parece desempeñar un papel importante en el desarrollo esquelético, ya que su alteración ha sido implicada en algunas formas de osteocondrodisplasia con talla baja mesomérica (discondrosteosis de Leri-Weill y osteocondrodisplasia mesomérica tipo Langer)²⁵, así como en un pequeño porcentaje de casos de talla baja idiopática con o sin mesomelia²⁶⁻²⁸. La haploinsuficiencia del gen SHOX podría estar implicada no sólo en el hipocrecimiento del ST, sino también en la mayor afectación del segmento inferior del cuerpo, observada por algunos autores²⁹, y en algunas de las manifestaciones sindrómicas que lo acompañan (paladar arqueado, desarrollo anormal de las orejas, *cubitus valgus*, *genu valgus* y acortamiento de metacarpianos). Ya que este gen, durante el desarrollo embriológico humano, se expresa predominantemente en los miembros y en el primer y segundo arcos faríngeos³⁰, se ha sugerido una segunda región crítica para talla baja en el cromosoma X (Xp11.2-p22.1)⁵. El gen candidato para este segundo locus en el Xp es el gen ZFX (*zinc finger linked to X*), que codifica una proteína de función aún desconocida.

Las pacientes con ST no muestran deficiencia de GH; sin embargo, el análisis de los distintos componentes del eje de GH ha mostrado resultados contradictorios. Así, la respuesta a secretagogos se ha descrito normal³¹ o disminuida^{32, 33}. La secreción espontánea de GH se ha descrito normal³⁴ o disminuida³⁵⁻³⁷. En algunos estudios, la secreción de GH sólo se ha encontrado disminuida, respecto a niñas de similar edad, a partir de los aproximadamente 9 años^{32, 38}, lo que se ha atribuido a la ausencia de elevación de estrógenos en las niñas con ST; no obstante, otros autores no encuentran esta diferencia en la pubertad³⁹ o no observan diferencias entre niñas con

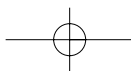




ST con y sin desarrollo puberal espontáneo o con o sin tratamiento estrogénico^{34,40}. Es probable que estas diferencias obedezcan, además de a diferencias metodológicas entre los distintos estudios, a la variabilidad normal en la secreción espontánea de GH y a la influencia de variables biológicas, que, como la diferencia de peso entre las niñas con ST y los controles³⁸ o la ausencia/disminución de esteroides sexuales, determinan modificaciones en la secreción de GH. Los niveles séricos de GHBP son normales⁴¹, así como los de IGF-I, si bien éstos no parecen experimentar el incremento normal que acompaña la pubertad^{31,42}. Por último, otros aspectos del eje de la GH que se han implicado en el hipocrecimiento de las pacientes con ST son: la posible existencia de mecanismos de resistencia a la acción de la GH en los tejidos periféricos^{43,44} o el incremento en la proporción de variantes moleculares circulantes de GH de peso molecular diferente a 22 kDa⁴⁵. Estas isoformas de GH podrían actuar como agonistas débiles o, incluso, como antagonistas en el receptor de GH propiciando el fallo de crecimiento. En cualquier caso, y pese a todo lo comentado, el consenso internacional es que estas pacientes, como grupo, no presentan una deficiencia de GH, por lo que no estaría indicada la realización de estudios de secreción de GH, a menos que la velocidad de crecimiento que muestren sea inadecuada para las gráficas de crecimiento específicas para el ST⁶.

TRATAMIENTO CON GH EN EL SINDROME DE TURNER

Hasta la década de los ochenta, el tratamiento del ST, en lo que se refiere al crecimiento, se limitaba, prácticamente, a la administración, durante la infancia y adolescencia, de esteroides anabolizantes (estrógenos o andrógenos) y a la terapia de reemplazamiento con estrógenos y progestágenos para la insuficiencia ovárica durante la pubertad. El uso de esteroides anabolizantes (principalmente oxandrolona, Ox) en el ST se remonta a la década de los sesenta⁴⁶ y, aunque está claro que son capaces de acelerar inicialmente el ritmo de crecimiento, su capacidad para incrementar la talla adulta es controvertida, lo que unido a sus potenciales efectos secundarios (especialmente clitoromegalia, virilización e intolerancia a la glucosa), cuestionan su utilización en estas pacientes. Los estrógenos inducen el desarrollo puberal, pero no existe ninguna evidencia que demuestre su capacidad para mejorar la talla definitiva^{47,48}; por el contrario, su papel, recientemente demostrado, en el cierre de las epífisis⁴⁹ y los estudios que demuestran una reducción de la talla final en las pacientes con ST tratadas precozmente o a



dosis altas⁵⁰ contraindican su utilización como estimulantes aislados del crecimiento.

En los años ochenta la disponibilidad de GH a partir de fuentes biosintéticas hizo posible su utilización en un gran número de pacientes y el inicio de estudios estandarizados sobre sus efectos sobre el crecimiento en el ST. El primero de ellos y que marcó el camino a seguir fue el estudio de Rosenfeld⁵¹, que fue el primero en demostrar la capacidad de la GH para estimular el crecimiento en el ST. En estos últimos 18 años^{48, 52-79}, muchos de estos trabajos han confirmado la capacidad de la GH, sola o asociada a esteroides anabolizantes, para acelerar el crecimiento de las pacientes con ST (tablas 1 y 2), lo que ha determinado su aprobación para esta indicación en múltiples países. No obstante, su capacidad para mejorar sustancialmente la talla final ha sido muy cuestionada⁷⁹, y sólo los estudios más recientes sugieren que, efectivamente, el tratamiento con GH, sobre todo si se inicia precozmente, sería capaz de mejorar la talla final e incluso de normalizarla en algunos casos^{65, 71-73}.

Resultados del tratamiento con GH sobre la talla final

La mejor manera de valorar el efecto de la GH en el ST radica en el análisis de la talla final de las pacientes y, de forma ideal, comparándola con un grupo randomizado sin tratamiento o con placebo (estudio randomizado y controlado, RCT)⁸⁰. Otras formas de valorar los efectos de la GH sobre el crecimiento adolecen en mayor o menor medida de la fiabilidad necesaria, incluyendo la comparación con grupos históricos o no randomizados o con las predicciones de talla obtenidas en el momento del inicio de la terapia (talla diana, predicciones a partir de la edad ósea, o incluso métodos específicos como es el caso, en estas pacientes, de la talla proyectada a partir de gráficas específicas de crecimiento).

Los estudios sobre el efecto del tratamiento con GH en la talla final del ST que aportan el mayor nivel de evidencia (RCT) son escasos (tabla 2). De los tres RCT puestos en marcha, sólo el del grupo canadiense ha publicado, y en forma de comunicación breve⁷⁴, los resultados de talla final (grupo control: $141,4 \pm 4,7$ cm; grupo con GH: $146,2 \pm 6,5$ cm). Estos valores indican que las niñas con ST tratadas con GH fueron aproximadamente 5 cm más altas que las no tratadas. El estudio randomizado controlado, doble ciego y con placebo de Ross y cols., sólo ha publicado resultados sobre los efectos de la GH sobre la función cognitiva en un subgrupo de pacientes

TABLA 1. – Estudios sin grupo control con resultados de talla final en el síndrome de Turner

Autor (país)	Año	n	Dosis GH UI/kg/sem.	Edad inicio de GH	TF	Δ talla en cm (TF-TP)
Rocchiccioli (Francia) ⁵²	1995	117	0,9	12,9	147,7	3,6
Massa (Holanda) ⁵³	1995	45	0,8-1,2		152,3	2,6
Van den Broeck (5 países) ⁵⁴	1995	56	0,5-1	12,9	150,7	2,9
Takano (Japón) ⁵⁵	1995	12	0,5	10,3	145,1	8,1
		16	1	9,6	144	7
Heinrich (Bélgica) ⁵⁶	1995	31	0,9	12,2	151,3	8,4
		15	0,8	14,9	153,8	6,8
Nilsson (Suecia) ⁵⁷	1996	17	0,7 ^a	12,2	154,2	8,5
		15	0,7 ^b	12,2	151,1	3
Haeusler (Austria) ⁵⁸	1996	20	0,4-0,6 ^c	11,8	152,9	9,3
Chu (Escocia) ⁵⁹	1997	26	0,5-0,1	12,5	142,6	0,6
Takano (Japón) ⁶⁰	1997	15	0,5 ^d	10,3	142,2	4,2
		15	1 ^d	9,6	144,3	6,3
Rosenfeld (EE.UU) ⁶¹	1998	17 ^e	1,1	9,9	150,4	8,4
		43 ^f	1,1	9,9	152,1	10,3
Plotnick (EE.UU) ⁶²	1998	622	1	12,9	148,3	6,4
Carel (Francia) ⁶³	1998	17	0,9	10,2	148,3	5,2
		12	0,7-2,1 ^g	11	155,3	10,6
Betts (Reino Unido) ⁶⁴	1999	52	0,8	10,7	150,8	4,1
Sas (Holanda) ⁶⁵	1999	10	0,9	7,9	158,8	12,5
		10	1,4	8,6	161	14,5
		12	1,9	8,1	162,3	16
Ranke (43 países- KIGS-) ⁶⁶	1999	979	0,8	13,1	148	6,7
Van den Broeck (Estudio Europeo) ⁶⁷	1999	136	0,8	12,9	150,6	4,7

Cacciari (Italia)⁶⁸	1999	74 ^h	1	11,7	147,5	4,6
		51 ⁱ	0,5-1	12,4	145,6	1,4
		10 ^j	1	10,8	143	1,4
Chernausk (EE.UU)⁶⁹	2000	26 ^k	1,1	9,6	147	5,1
		29 ^l	1,1	9,4	150,4	8,4
Reiter (EE.UU)⁷⁰	2001	344 ^m	1	11,7	149,9	6,3
		127 ⁿ	1	11	148,9	4,6
Ranke (Alemania)⁷¹	2002	188	0,9	11,7	152,2	6
Quigley (EE.UU)⁴⁸	2002	39	0,8	10,5	145,1	
		60	1,1	11,1	149,9	
Stahnke (Alemania y Suiza)⁷²	2002	7 ^o	0,6-0,9	11,5	151,7	3,6
		15 ^p	0,6-0,9	11,8	155,1	7,9
		25 ^q	0,6-0,9	11,7	152,8	6,4
Van Pareren (Holanda)⁷³	2003	19	1	6,5	157,6	11,9
		20	1-1,4	6,9	162,9	15,7
		21	1-1,4-1,9	6,5	163,6	16,9

TF: talla final; **TP:** talla proyectada en el momento de inicio del tratamiento con GH

^aTto: GH + oxandrolona (0,05 mg/kg/día)

^bTto: GH + oxandrolona (0,05 mg/kg/día)+etnil-estradiol (100 ng/kg/día)

^cTto: GH + oxandrolona (0,0625 mg/kg/día) o testosterona 5 mg c/2 semanas)+ etnil-estradiol (50 ng/kg/día) a 12,5 a. de EO

^dTto: GH más de 6 años

^eTto: GH sola e introducción tardía de estrógenos

^fTto: GH + oxandrolona (0,0625 mg/kg/día) e introducción tardía de estrógenos

^gTto: dosis de GH adaptada a la velocidad de crecimiento c/6 meses e introducción tardía de estrógenos (> 4 años de GH)

^hTto: GH a 1 UI/kg/sem al menos 2 años (en algunos etnil-estradiol u oxandrolona)

ⁱTto: GH a 0,5 UI/kg/sem y posteriormente 1 UI/kg/sem menos de 2 años

^jTto: GH a 1 UI/kg/sem y pubertad espontánea

^kTto: GH + inducción de la pubertad con estrógenos conjugados a los 12 años de edad

^lTto: GH + inducción de la pubertad con estrógenos conjugados a los 15 años de edad

^mTto: GH + inducción de la pubertad

ⁿTto: GH sola

^oTto: GH + oxandrolona (0,1 mg/kg/día el primer año y posteriormente 0,05 mg/kg/día)

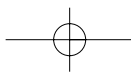
^pTto: GH + oxandrolona transitoriamente

^qTto: GH + oxandrolona transitoriamente

TABLA 2. – Estudios con grupo control con resultados de talla final en el síndrome de Turner

Referencia	Grupo control Dosis	Intervención	Participantes EC media inicio (rango)	Talla final (TF)
RCT	Randomizado			
CGHAC, 1998⁷⁴ Canadá	GC randomizado	GH vs no tratamiento GH: 0,3 mg/kg/sem (6 dosis). Ethinil-estradiol: 2,5 µg/día (inicio: 13 años)	GH: 40; no tratamiento: 29 (7-13 años)	GH: 146,2 ± 6,5 cm No tratamiento: 141,4 ± 4,7 cm
Rosenfeld, 1990⁷⁵ EE.UU.	GC randomizado	GH vs no tratamiento vs Ox vs GH+Ox Met-GH: 0,125 mg/kg/sem (3 dosis), i.m. Ox: 0,125 mg/kg/día GH + Ox: dosis iguales	GH: 17; Ox: 19; GH + Ox: 17 No tratamiento: 18 9,3 años (4,7-12,4 años)	Sólo VC (12-20 m.): GH: 6,6 ± 1,2 cm/años Ox: 7,6 ± 1,5 cm/años GH+Ox: 9,8 ± 1,4 cm/año No tratamiento: 3,8 ± 1,1 cm/años En proceso
Ross, 1997⁸¹ EE.UU.	GC randomizado	GH vs placebo GH: 0,3 mg/kg/sem (3 dosis), s.c.	GH: 20; placebo: 20 9,9 años GH y 9,3 años GC (5-11,9 años)	
No RCT	No randomizado			
Dacou-Voutetakis, 1998⁷⁶ Grecia	Rechazo de tratamiento o falta de GH	GH vs no tratamiento GH: 0,23 mg/kg/sem (5-7 dosis), s.c.	GH: 35; No tratamiento: 27 GH: 12 ± 1,8 años	GH: 146,1 ± 6,6 cm No tratamiento: 144 ± 6,1 cm

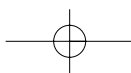
<p>Hochberg & Zadik 1999⁷⁷ Israel</p>	<p>Rechazo de tratamiento</p>	<p>Edad de administración. E: $15,6 \pm 1,3$ años (GH) y $14,2 \pm 1,8$ años (no tratamiento)</p> <p>GH vs no tratamiento GH: $8,2 \text{ mg/m}^2/\text{sem.}$ (7 dosis), s.c. Edad admón. E (etinil-estradiol): ≥ 2 años después de iniciada GH (EC ≥ 12 años); $13,4 \pm 0,8$ años (GH) y $13,2 \pm 1$ años (no tratamiento)</p>	<p>No tratamiento: $12,4 \pm 3,3$ años</p> <p>GH: 35; no tratamiento: 27 GH: $10,7 \pm 1,4$ años No tto: $10,7 \pm 1,4$ años</p>	<p>GH: $147,3 \pm 4,9$ cm No tratamiento: $142,9 \pm 5,1$ cm</p>
<p>Pasquino, 1996⁷⁸ Italia</p>	<p>Retrospectivamente clasificado por EC, EO y cariotipo</p>	<p>GH vs no tratamiento GH: $0,17 \text{ mg/kg/sem un año}$ y $0,33 \text{ mg/kg/sem.}$ posteriormente (6 dosis)</p>	<p>GH: 18; no tratamiento: 18 GH: 13 ± 2 años No tratamiento: $12,8 \pm 1,6$ años</p>	<p>GH: $147,6 \pm 7,3$ cm No tratamiento: $142,2 \pm 4,9$ cm</p>
<p>Taback, 1996⁷⁹ Canada</p>	<p>Rechazo de tratamiento</p>	<p>GH vs no tratamiento GH: $0,35 \text{ mg/kg/sem}$ (6 dosis), s.c. Edad de administración. E: decidido caso por caso</p>	<p>GH: 17; no tratamiento: 14 GH: $10,2$ años ($4,2-11,8$ años) No tratamiento: $10,3$ años ($3,3-11,8$ años)</p>	<p>GH: 148 cm No tratamiento: $140,7$ cm</p>
<p>RCT: Estudio randomizado y controlado; GC: grupo control; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; VC: velocidad de crecimiento; E: estrógenos.</p>				

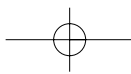


con ST⁸¹, sin resultados hasta ahora, ni siquiera preliminares, de los efectos sobre la talla final. El estudio pionero de Rosenfeld, iniciado en 1983, diferenciaba, además del grupo control, 3 grupos de tratamiento⁷⁵, según recibieran sólo Ox (0,125 mg/kg/día), sólo GH (0,125 mg/kg/3 veces a la semana) u Ox + GH, pero sólo mantuvo las características de RCT durante los primeros 12-24 meses, por lo que sus resultados no aportan talla final, sino únicamente velocidad de crecimiento (grupo control $-0,1 \pm 1$; grupo con GH $+ 3,1 \pm 1,2$; grupo Ox $+ 4,4 \pm 1,8$; grupo GH + Ox $+ 6,6 \pm 1,2$). En la segunda fase del estudio el grupo con GH continuó con ella (0,375 mg/kg/semana en 7 dosis) y el resto, incluido el grupo control, recibieron GH+Ox (0,375 mg/kg/semana y 0,0625 mg/día, respectivamente). La inducción de la pubertad con estrógenos conjugados (0,3 mg/día) se inició a una edad mínima de 14 años y tras al menos 3 años de permanencia en el estudio. En 1998⁶¹, los resultados de talla final fueron publicados, demostrando que el 94 % de las pacientes superaron su talla adulta proyectada; la talla media adulta del grupo tratado sólo con GH fue de $150,4 \pm 5,5$ cm y la del grupo tratado con GH + Ox de $152,1 \pm 5,9$ cm.

Otros cuatro estudios publicados⁷⁶⁻⁷⁹, que incluyen grupo control de pacientes sin tratamiento, aportan evidencia adicional de los efectos de la GH sobre la talla final en el ST (tabla 2). En estos estudios, la talla final de las niñas tratadas con GH fue aproximadamente 4-5 cm mayor que la de las niñas no tratadas, aunque con considerables variaciones individuales. En el estudio de Dacou-Voutetakis y cols.⁷⁶, la diferencia entre ambos grupos fue sólo de 2,1 cm, no alcanzando significación estadística, mientras que en el de Taback y cols.⁷⁹ la ganancia final de talla fue mucho mayor, de aproximadamente 7 cm. Es posible que estos resultados subestimen los efectos de la GH sobre la talla final, ya que, en todos ellos, la edad a la que se inició el tratamiento con GH fue muy tardía (10-13 años). De hecho, varios estudios recientes sugieren que el objetivo de una talla igual o superior a 150 cm es alcanzable para muchas de las pacientes y que los factores críticos para ello serían, además de factores individuales de respuesta al tratamiento, la dosis de GH^{63, 65, 73} y el número de años de tratamiento previos a la estrogenización^{63, 69, 70}. En este sentido, Chernausek y cols. (69) han descrito una simple ecuación, según la cual «la ganancia de talla (cm) = $2,1 \times n.^{\circ}$ de años en tratamiento con GH previos a la estrogenización».

Otros estudios han analizado la talla final alcanzada por estas pacientes tras tratamiento con GH (tabla 1); sin embargo, la ausencia de un adecuado grupo control reduce su poder de evidencia, y la variabilidad en las caracte-



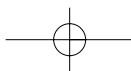


terísticas de las pacientes incluidas en ellos (número, edad y talla al inicio del tratamiento con GH, pubertad espontánea o inducida, etc.) y la variabilidad en la metodología empleada (tipo de estudio, comparación y análisis de resultados, dosis de GH, edad y pauta de inducción de la pubertad, empleo o no de oxandrolona, entre otros) dificulta sobremanera la comparación y evaluación de sus resultados. Por ello, en la actualidad se está llevando a cabo un metaanálisis que, probablemente, permita clarificar algunos de los puntos oscuros respecto a las pautas más adecuadas de utilización de la GH en estas pacientes⁸².

Pautas recomendadas para el tratamiento con GH en el ST

Hasta que los resultados de los estudios comentados estén disponibles, parece adecuado seguir las recomendaciones recientemente publicadas por un comité de expertos reunidos en Nápoles durante el V Simposio Internacional sobre el Síndrome de Turner en marzo de 2000⁶, que actualizaron las ya publicadas en 1994⁸³, como consecuencia de los nuevos conocimientos adquiridos. Tales recomendaciones, pueden resumirse como sigue:

1. *Inicio del tratamiento con GH.* Debe considerarse tan pronto como la talla de la paciente caiga por debajo del 5.º percentil para las gráficas de crecimiento de niñas normales, preferentemente de su misma etnia. El seguimiento se realizará con curvas de crecimiento específicas para el ST y, cuando sea posible, también específicas para su grupo étnico o nacionalidad¹⁸⁻²³. El tratamiento puede iniciarse en torno a los dos años de edad, si bien la experiencia terapéutica a estas edades es escasa, debiendo ser controlada por un pediatra endocrinólogo.
2. *Dosis.* Se recomienda una dosis inicial de 0,05 mg/kg/día (0,15 UI/kg/día; 1 UI/kg/semana); no obstante, debería individualizarse en función de la edad del paciente, grado de afectación de la talla y respuesta clínica (velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento)^{63, 71, 73, 84}. En este sentido, el desarrollo de modelos de predicción de la respuesta a la GH podría ser de ayuda en la elección de la dosis individual⁸⁵. Algunos estudios sugieren que dosis superiores a la recomendada podrían mejorar los resultados de talla final sin un aparente incremento de los efectos secundarios^{63, 65, 73}; no obstante, debe tenerse en consideración que las consecuencias a largo plazo de concentraciones séricas su-



prafisiológicas de IGF-I, frecuentemente observadas en estas pacientes, son desconocidas⁸⁶⁻⁸⁸.

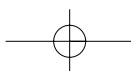
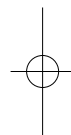
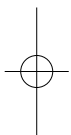
3. Empleo de cotratamientos

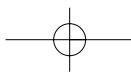
Oxandrolona. En niñas con una edad inferior a 9-12 años, el tratamiento debería iniciarse sólo con GH, monitorizando la respuesta en intervalos de 3-6 meses y valorando el incremento de la dosis de GH si la respuesta terapéutica no es adecuada. En niñas mayores de 9-12 años, o por encima de 8 años en las que la terapia se inicie cuando su talla se encuentra lejos del 5.º percentil de las curvas normales de crecimiento, se debe considerar la posibilidad de asociar a la GH un esteroide no aromatizable a estrógenos, como la oxandrolona, a dosis no superiores a 0,05 mg/kg/día^{57, 61, 72}. El empleo de oxandrolona siempre se hará asociado a la GH y exige vigilar cuidadosamente la posibilidad de una rápida aceleración de la maduración ósea y la aparición de efectos secundarios, especialmente aumento del tamaño del clítoris, virilización e intolerancia a la glucosa⁴⁶. Los datos disponibles no apoyan el uso de estrógenos como cotratamiento estimulante del crecimiento, ya que los estrógenos empleados para la inducción de la pubertad inducen también el cierre de las epífisis y son el factor limitante del crecimiento óseo longitudinal⁴⁷⁻⁴⁹.

Estrógenos. Por lo expresado anteriormente, los estrógenos no deben emplearse como cotratamiento para estimular el crecimiento. Por ello, el momento de inducir el desarrollo puberal debe ser valorado al objeto de minimizar cualquier efecto negativo sobre la talla final⁵⁰.

4. *Duración del tratamiento con GH.* Se mantendrá hasta que se alcance una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea mayor de 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año inferior a 2 cm⁶.
5. *Inducción de la pubertad.* Alrededor del 30 % de las pacientes con ST inician espontáneamente el desarrollo puberal y un 2-5 % alcanzan reglas regulares^{1, 89}; sin embargo, en la mayoría de los casos el desarrollo puberal es tardío y es seguido de insuficiencia ovárica progresiva y precoz. Las niñas con ST y ovarios funcionantes deberían recibir terapia contraceptiva y consejo genético⁹⁰. En cualquier caso, debe vigilarse la función ovulatoria (mediciones de LH y FSH), ya que un patrón perimenopáusico puede determinar hiperplasia endometrial⁹¹.

Cuando la terapia estrogénica es necesaria para inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, es preferible el empleo de estrógenos naturales, inicialmente a dosis bajas (1/4-1/6 de la dosis de sustitución del adulto), que se incrementarán gradualmente (en intervalos de





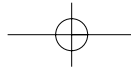
3-6 meses), al objeto de imitar en lo posible el ritmo normal de desarrollo puberal y alcanzar un desarrollo puberal completo en un período de 2-3 años^{1, 6}. La dosis se debe ajustar en función de la respuesta (estadio de Tanner, edad ósea y volumen uterino). Un progestágeno debería ser añadido si se produce sangrado vaginal o tras 12-24 meses de terapia estrogénica para proteger el útero de la hiperplasia endometrial e inducir ciclos mensuales.

El momento de inducir la pubertad debe ser valorado individualmente en función de talla alcanzada, expectativas de talla, historia familiar de desarrollo puberal y deseos de la paciente⁵⁰. Antes de iniciar la terapia estrogénica debe excluirse la posibilidad de un retraso espontáneo en el desarrollo puberal (niveles séricos de gonadotropinas)⁶. En general, desde un punto de vista psicológico, sería deseable inducir el desarrollo puberal a una edad normal⁹². Es posible que el inicio del tratamiento con GH a edades más precoces permita normalizar la talla antes e inducir la pubertad a una edad normal^{65, 70, 77}, pero, habitualmente, la expectativa de talla final está comprometida y la terapia estrogénica debe ser retrasada por encima de los 12 años de edad (preferiblemente alrededor de los 15 años) para mejorar la talla final^{63, 69, 70}.

Posibles efectos secundarios del tratamiento con GH en el ST

El tratamiento con GH en el ST se ha demostrado seguro y eficaz hasta la fecha^{93, 94}; no obstante, una serie de efectos secundarios han sido comunicados en pacientes con ST, incluyendo edema y linfedema⁹⁵, hipertensión intracraneal idiopática o seudotumor cerebri⁹⁶, empeoramiento de escoliosis previa⁹⁵, hipertransaminasemias transitorias⁹⁷, crecimiento de nevos melanocíticos⁹⁸, epifisiólisis de la cabeza femoral⁹⁹, elevación de la insulínemia pre y posprandial (se normaliza tras la finalización del tratamiento con GH)¹⁰⁰ y modificaciones de las proporciones corporales (aumento del tamaño de los pies)¹⁰¹. Un motivo de preocupación son las posibles repercusiones, especialmente el desarrollo de tumores, de la presencia de niveles suprafisiológicos de IGF-I en plasma, derivados de la utilización de dosis farmacológicas de GH⁸⁶⁻⁸⁸.

La asociación de cáncer y síndrome de Turner es menos evidente que en otras anomalías congénitas (anemia de Fanconi, enfermedad de Hodgkin, síndrome de Bloom, síndrome de Down, entre otras); sin embargo, Hasle y cols.¹⁰² demostraron la existencia de cinco casos de cáncer de colon entre



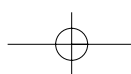
597 pacientes con ST, aunque se requieren más series que puedan corroborar este hecho. Un estudio reciente de Swerdlow y cols.¹⁰³ no encuentra un incremento en la incidencia de cáncer en estas pacientes. Blatt y cols.¹⁰⁴, en un estudio efectuado en 394 pacientes con ST, concluyeron afirmando que estas pacientes tienen predisposición al desarrollo de neuroblastomas y tumores relacionados. Además, aquellas en las que existe la presencia de cromosoma Y en su genoma presentan un factor de riesgo para el desarrollo de gonadoblastomas¹⁰⁵.

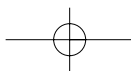
Aunque son muchas las pacientes con ST tratadas internacionalmente con GH, el riesgo adicional de padecer tumores no está determinado. No obstante, es preciso efectuar un seguimiento estrecho de estas pacientes. Recientemente, Swerdlow y cols.¹⁰⁶ han presentado datos sobre el riesgo de padecer cáncer en pacientes que fueron tratados con hormona de crecimiento en una cohorte británica entre 1959 y 1985, apreciando un incremento significativo de cáncer de colon, si bien no se dispone de datos rigurosos para poder efectuar una afirmación entre una eventual asociación de cáncer de colon y pacientes tratados con GH, incluyendo las pacientes con síndrome de Turner¹⁰⁷, aunque el incremento en los niveles de IGF-I podría, con el tiempo, incrementar el riesgo de cáncer de colon⁸⁸. La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) ha iniciado ya un estudio internacional destinado a analizar si existe un incremento en el riesgo de padecer cáncer de colon en las pacientes con ST que reciben o recibieron tratamiento con hormona de crecimiento biosintética.

CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome de Turner es la anomalía gonosómica más frecuente en el sexo femenino. El hipocrecimiento, la insuficiencia gonadal y el componente de displasia esquelética son sus rasgos clínicos más comunes. Su talla baja se explica por la existencia de un retraso del crecimiento intrauterino moderado, un enlentecimiento del crecimiento en la infancia y un fracaso en el estirón puberal debido a su disgenesia gonadal. No obstante, los mecanismos etiopatogénicos responsables aún permanecen sin aclarar, si bien la haploinsuficiencia del gen SHOX y otros hipotéticos genes en el brazo corto del X podrían explicarlos, al menos en parte.

Pese a que, en esencia, son pacientes sin deficiencia en la secreción de GH, el tratamiento con esta hormona aplicado desde la década de los ochenta nos ha hecho aprender que pueden mejorar su talla final, en parti-



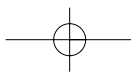


cular si se inicia precozmente y a la dosis de 0,05 mg/kg/día. Los estrógenos no deben ser nunca un elemento terapéutico promotor del crecimiento físico, sino terapia para la inducción de la pubertad y tratamiento del hipogonadismo, asociados a progestágenos. Aún es un tema de discusión el empleo de esteroides no aromatizables como la oxandrolona (0,05 mg/kg/día) asociados al tratamiento con GH.

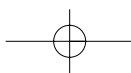
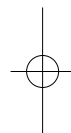
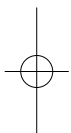
Aún se ignora si el empleo de GH en pacientes con ST podría incrementar el riesgo de padecer procesos neoplásicos, en particular cáncer de colon. No obstante, la presencia de niveles plasmáticos muy elevados de IGF-I cuando estas pacientes se encuentran en tratamiento con GH, requiere efectuar una vigilancia muy estrecha en su presente y en su futuro.

BIBLIOGRAFÍA

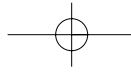
1. Lippe BM, Saenger PH. Turner syndrome. En: Sperling MA (ed.). *Pediatric Endocrinology*, 2.^a ed. Philadelphia: Saunders 2002, pp. 519-564.
2. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358:309-314.
3. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16 (3):465-482.
4. Ogata T, Muroya K, Matsuo N. Structure function relation on the X chromosome in Turner syndrome. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 9-18.
5. Zinn AR, Ross JL. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). *Semin Reprod Med* 2001; 19:141-146.
6. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
7. Turner HH. Syndrome de infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938; 23:566-574.
8. Ullrich O. Uber typische Kombinationsbilder multipeler Abartung. *Z Kinderheilk* 1930; 49:271-276.
9. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-88.
10. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand* 1989; 350 (supl): 70-94.
11. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Nilsson KO, Ritzen EM, Westphal O. Growth in infancy and childhood in girls with Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1158-1165.
12. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88 (supl 433):118-121.



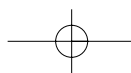
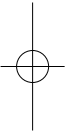
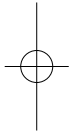
13. Even L, Cohen A, Marbach N, Brand M, Kauli R, Sippell W, Hochberg Z. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr* 2000;137:460-464.
14. Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, Massa G, Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naeraa RW, Wit JM. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr* 1997;86:937-942.
15. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results a multinational survey 1993. *Horm Res* 1994; 42:90-94.
16. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, Mariani R, Sultan C, Nivelon JL, Simonin G, y cols. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994; 83:305-308.
17. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E, Sanjuán P, Cáncer E y Grupo Colaborativo Español. Talla final en el síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994; 41 (supl. 2): 26-30.
18. Lyon AL, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60:932-935.
19. Lippe B, Plotnick L, Attie K, y cols. Growth in Turner syndrome: Updating the United States experience. En: Hibi I, Takano K (eds.). *Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome: Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome (Chiba, Japón)*. Amsterdam: Elsevier Science 1993, pp. 77-82.
20. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343 (supl): 22-30.
21. Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, Massa G, Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naeraa RW, Wit JM. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr* 1997; 86:937-942.
22. Suwa S. Standards for growth and growth velocity in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34:206-221.
23. Bernasconi S, Larizza D, Benso L, Volta C, Vannelli S, Milani S, y cols. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr* 1994; 83:292-298.
24. Rappold GA, Blaschke RJ, Rao E, Schiller S, Clement-Jones M, Strachan T, Lindsay S. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 3-8.
25. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, y cols. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet* 1998; 19:67-69.
26. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, y cols. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16:54-63.
27. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:245-249.
28. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, y cols. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1402-1406.

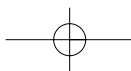


29. Neufeld ND, Lippe BM, Kaplan SA. Disproportionate growth of the lower extremities. A major determinant of short stature in Turner's syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132:296-298.
30. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, y cols. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9:695-702.
31. Ranke MB, Blum WF, Haug F, Rosendahl W, Attanasio A, Enders H, Gupta D, Bierich JR. Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116:305-313.
32. Ross JL, Long LM, Loriaux DL, Cutler GB. Growth hormone secretory dynamics in Turner's syndrome. *J Pediatr* 1985; 106:202-206.
33. Cappa M, Loche S, Borrelli P, y cols. Growth hormone response to growth hormone releasing hormone 1-40 in Turner's syndrome. *Horm Res* 1987; 27:1-6.
34. Wit JM, Massarano AA, Kamp GA, Hindmarsh PC, van Es A, Brook CG, Preece MA, Matthews DR. Growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome as determined by time series analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:7-12.
35. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Pattern of spontaneous growth hormone secretion in Turner syndrome. En Ranke M, Rosenfeld R (eds.). *Turner syndrome: Growth Promoting Therapies*. Amsterdam: Elsevier 1991, pp. 23-28.
36. Pirazzoli P, Mazzanti L, Bergamaschi R, Perri A, Scarano E, Nanni S, y cols. Reduced spontaneous growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1999; 88:610-613.
37. Zadik Z, Landau H, Chen M, Altman Y, Lieberman E. Assessment of growth hormone axis in Turner's syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:412-416.
38. Lu PW, Cowell CT, Jiménez M, y cols. Effects of obesity on endogenous growth hormone secretion in Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66:1184-1190.
39. Lanes R, Brito S, Suniaga M, Moncada G, Borges M. Growth hormone secretion in pubertal age patients with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:770-772.
40. Cavallo L, Gurrado R. Endogenous growth hormone secretion does not correlate with growth in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:623-627.
41. Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone (GH)-binding protein and insulin-like growth factor-I levels in Turner's syndrome before and during treatment with recombinant human GH and ethinyl estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1298-1302.
42. Cuttler L, van Vliet G, Conte FA, y cols. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:1087-1092.
43. Barreca A, Larizza D, Damonte G, Arvigo M, Ponzani P, Cesarone A, y cols. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding protein-3 production by fibroblasts of patients with Turner's syndrome in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1041-1046.
44. Lebl J, Pruhova S, Zapletalova J, Pechova M. IGF-I resistance and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:37-41.
45. Boguszewski CL, Jansson C, Boguszewski MC, Rosberg S, Carlsson B, Albertsson-Wikland K, Carlsson LM. Increased proportion of circulating non-22-kilodalton growth hormone

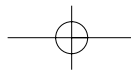


- isoforms in short children: a possible mechanism for growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2944-2949.
46. Blizzard RM, Hindmarsh PC, Stanhope R. Oxandrolone therapy: 25 years experience. *Growth Genetics & Hormones* 1991; 7 (1): 1-6.
 47. Johnston DI, Betts P, Dunger D, Barnes N, Swift PGF, Buckler JMH, Butler GE. A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Arch Dis Child* 2001; 84:76-81.
 48. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2033-2041.
 49. MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach M, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998; 49 (supl 1): 2-8.
 50. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagens L, y cols.. Timing of oestrogen therapy in girls with Turner syndrome: the Swedish experiences and a review. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 185-197.
 51. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Brasel JA, Burstein S, Chernausek SD, y cols.. Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial. *J Pediatr* 1986; 109:936-943.
 52. Rochiccioli P, Chaussain JL. Final height in patients with Turner syndrome treated with growth hormone (n = 117). En Albertsson-Wikland K, Ranke M (eds.). *Turner syndrome in a life-span perspective*. Amsterdam: Elsevier 1995, pp. 123-128.
 53. Massa G, Optten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, y cols. Treatment with two growth hormone regimens in girls with Turner syndrome: final height results. *Horm Res* 1995; 43:144-146.
 54. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, y cols. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127:729-735.
 55. Takano K, Shizume K, Hibi I, y cols. Long term effects of growth hormone treatment on height in Turner syndrome: results of a 6-year multicentre study in Japan. *Horm Res* 1995; 43:141-143.
 56. Heinrichs C, De Schepper J, Thomas M, y cols. Final height in 46 girls with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors. En Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds.). *Turner syndrome in a life-span perspective*. Amsterdam: Elsevier 1995, pp. 137-147.
 57. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, y cols. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:635-640.
 58. Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, Plochl E, Waldhor TH, 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.
 59. Chu CE, Paterson WF, Kelnar CJ, Smail PJ, Greene SA, Donaldson MD. Variable effect of growth hormone and final height in Scottish patients with Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86:160-164.
 60. Takano K, Ogawa M, Tanaka T, Tachibana K, Fujita K, Hizuca N and the members of the Committee for the Treatment of Turner Syndrome. Clinical trials of GH treatment in patients

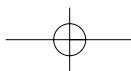




- with Turner syndrome in Japan a consideration of final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:138-145.
61. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, y cols. Growth hormone therapy in Turner syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132:319-313.
 62. Plotnick L, Attie KM, Blethen S. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the national cooperative growth study experience. *Pediatrics* 1998; 102:479-481.
 63. 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.
 64. Betts PR, Butler GE, Donaldson MDC, y cols. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. *Arch Dis Child* 1999; 80:221-225.
 65. Sas TCJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, y cols. 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.
 66. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, y cols. Turner syndrome: demography, auxology, and growth during growth hormone therapy in KIGS. En Ranke MB, Wilton P (eds.). *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience*. Heidelberg, Leippzig: Barth 1999, pp. 246-258.
 67. Van den Broeck J, Van Teunenbroek A, Hokken-Koelega A, Wit JM. Efficacy of long-term growth hormone treatment in Turner's syndrome. European Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:673-676.
 68. 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 therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4510-4515.
 69. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J and the Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2439-2445.
 70. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1936-1941.
 71. Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, y cols. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:625-633.
 72. Stahnke N, Keller E, Landy H and the Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:129-138.
 73. Van Panderen YK, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas T, Jansen M, Otten BJ, y cols. Final height in girls with Turner syndrome in three dosages and low estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:119-125.
 74. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. GH treatment to final height in Turner syndrome: a randomized controlled trial [Abstract]. *Horm Res* 1998; 50 (supl 3): 25.
 75. Rosenfeld RG. Non-conventional growth hormone therapy in Turner syndrome: the United States experience. *Horm Res* 1990; 33:137-140.
 76. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi M, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syn-



- drome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics* 1998; 101:663-668.
77. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:218-224.
 78. Pasquino AM, Passeri F, Municchi G, Segni M, Pucarelli I, Larizza D, y cols. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1996; 46:269-272.
 79. Taback SP, Collu R, Deal CL, Guyda HJ, Salisbury S, Dean HJ, Van Vliet G. Does growth-hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? *Lancet* 1996; 348:25-27.
 80. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, y cols. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6 (18).
 81. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, Roeltgen D, Cutler GB Jr. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1814-1817.
 82. Taback SP, on behalf of the IMAGINE-TS study group. Meta-analysis of growth hormone treatment in Turner syndrome. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 169-174.
 83. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rodríguez-Rigau LJ, y cols. Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinologist* 1994; 4:351-358.
 84. Tauber M. Optimizing growth in Turner syndrome: rationale to use dose escalation studies in GH treatment. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 177-184.
 85. Ranke MB, Lindberg A. Treatment with growth hormone in Turner syndrome with the aid of prediction models. En: Saenger P, Pasquino AM (eds). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century (Proceedings of the 5th International Turner Symposium)*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 163-168.
 86. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:620-625.
 87. Hankinson SE, Willet WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, y cols. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-1396.
 88. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:972-980.
 89. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1810-1813.
 90. Kaneko S, Kawagoe S, Hiroi M. Turner syndrome-review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29:81-87.
 91. Boechat MI, Westra SJ, Lippe B. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45,X karyotype. *Pediatr Radiol* 1996;26:37-39.



92. Ross JL, McCauley E, Roeltgen D, Long L, Kushner H, Feuillan P, Cutler Jr GB. Self-concept and behavior in adolescent girls with Turner syndrome: potencial estrogen effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:926-931.
93. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1704-1710.
94. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. En Ranke MB, Wilton P (eds.). *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience*. Heidelberg, Leippzig: Barth 1999, pp. 349-364.
95. Price D, Clayton P, Crowne E, y cols. Safety and efficacy of human growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 1993; 39 (supl): 44-48.
96. Rogers A, Rogers G, Bremer D, y cols. Pseudotumor cerebri in children receiving recombinant human growth hormone. *Ophthalmology* 1999; 106:1186-1190.
97. Salerno M, Di Maio S, Ferri, y cols. Liver abnormalities during growth hormone treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:149-151.
98. Wyatt D. Melanocytic naevi in children treated with growth hormone. *Pediatrics* 1999; 104:1045-1050.
99. Blethen SL, MacGillivray MH. A risk-benefit assessment of growth hormone use in children. *Drug Saf* 1997; 17: 303-316.
100. Van Panderen YK, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas T, Drop SLS and the Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5442-5448.
101. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, Stijnen T, De Muinck Keizer-Schrama SM, Cole TJ, van Teunenbroek A, Drop SL. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4622-4628.
102. 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.
103. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65:177-188.
104. Blatt J, Olshan AF, Lee PA, Ross JL. Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome. *J Pediatr* 1997; 131:666-670.
105. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3199-3202.
106. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-1985: a cohort study. *Lancet* 2002; 360:273-277.
107. Kalra PR, Genth-Zotz S, Coats AJ, Anker SD. Human pituitary growth hormone and cancer risk. *Lancet* 2002; 360:1791-1792.

