

PREDICCIÓN DE LA ESTATURA FINAL EN NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER TRATADAS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

ANALIA MORIN¹, LUIS GUIMAREY^{1,2}, ZULMA SANTUCCI¹, MARIA APEZTEGUIA^{1,2}

¹ Unidad de Endocrinología y Crecimiento, Hospital Sor S.M. Ludovica; ² Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, La Plata

Resumen El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niñas con síndrome de Turner (ST) mejoraría la velocidad de crecimiento (VC) y la predicción de estatura final (EF). Se estudiaron 21 niñas con ST tratadas con GH durante 1 (n = 21), 2 (n = 18) y 3 años (n = 10). La edad cronológica media de inicio del tratamiento fue 11.6 ± 2.6 años y la edad ósea media 9.7 ± 2.4 años. El promedio de SDS de talla fue: -0.04 ± 1.0 al inicio, 0.4 ± 1.0 al año, 0.9 ± 1.1 a los 2 años y 1.25 ± 0.56 a los 3 años de tratamiento ($p = 0.0001$, $p < 0.0001$ y $p < 0.05$ respectivamente). El promedio de SDS de VC fue 1.6 ± 1.8 al inicio, 2.5 ± 1.7 al año, 3.8 ± 2.9 a los 2 años y 2.2 ± 2.0 a los 3 años ($p = 0.01$, $p = 0.04$ y $p = 0.29$ respectivamente). La predicción de EF por el método de Bayley-Pinneau fue: $142.8 \text{ cm} \pm 5.2$ al inicio, 143.8 ± 6.0 al año, 146.0 ± 5.9 a los 2 años y 145.6 ± 6.4 a los 3 años de tratamiento ($p = 0.026$, $p = 0.05$ y $p = 0.87$ respectivamente). La estatura de alta promedio (EA) en 8 pacientes fue $145.1 \text{ cm} \pm 6.7$. Conclusiones: 1) Se observó un retraso sistemático de edad ósea al iniciar el tratamiento con GH. 2) Se evidenció incremento de la VC y mejoría en las estaturas relativas y en la predicción de EF. 3) La EA, próxima a la predicción efectuada a los tres años de tratamiento, fue 7.2 cm mayor que la EF promedio de las niñas argentinas con ST no tratadas con GH.

Abstract *Prediction of final height in girls with Turner syndrome treated with growth hormone.* Treatment with growth hormone (GH) in girls with Turner syndrome (TS) would improve growth velocity (GV) and final height (FH) prediction. A total of 21 girls with TS treated with GH for 1 (n = 21), 2 (n = 18) and 3 years (n = 10) were studied. At the onset of GH treatment, the mean chronological age was 11.6 ± 2.6 years and the mean bone age was 9.7 ± 2.4 years. The mean height SDS was: -0.04 ± 1.0 at the beginning, 0.4 ± 1.0 at 1st year, 0.9 ± 1.1 at 2nd year and 1.25 ± 0.56 at 3rd year of treatment ($p = 0.0001$, $p < 0.0001$ and $p < 0.05$ respectively). The mean GV SDS was 1.6 ± 1.8 at the beginning, 2.5 ± 1.7 at 1st year, 3.8 ± 2.9 at 2nd year and 2.2 ± 2.0 at 3rd year ($p = 0.01$, $p = 0.04$ and $p = 0.29$ respectively). The FH prediction by Bayley-Pinneau method was: 142.8 ± 5.2 cm at the beginning, 143.8 ± 6.0 at 1st year, 146.0 ± 5.9 at 2nd year and 145.6 ± 6.4 at 3rd year ($p = 0.026$, $p = 0.05$ and $p = 0.87$ respectively). The mean ending height treatment (EH), in 8 patients, was $145.1 \text{ cm} \pm 6.7$. In conclusion, 1) studied patients showed systematic bone age delay at the beginning of GH treatment; 2) during the treatment, GV increment and improvement in relative heights and in FH prediction were observed; 3) the EH, nearest to the FH prediction, previously made at 3rd year of treatment, was 7.2 cm higher than mean FH's for Argentinean girls with TS without GH treatment.

Key words: growth, growth hormone, Turner syndrome, final height

El Síndrome de Turner (ST) es una entidad clínica caracterizada por la ausencia o anomalía estructural de un cromosoma X. Se asocia a una variedad de características fenotípicas que incluyen retraso del crecimiento, disgenesia gonadal y una serie de rasgos dismórficos^{1,2}. La talla baja es el hallazgo clínico más frecuente, presente en el 100% de las pacientes con monosomía del

cromosoma X y en más del 90% de aquellas con mosaicismo o alteraciones estructurales³. El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) ha sido ampliamente utilizado en estas niñas, siendo la respuesta individual al mismo muy variable^{4,5}. Si bien el efecto beneficioso a corto plazo se halla bien establecido, existen controversias con respecto al impacto positivo sobre la talla final⁶. Diversos autores han demostrado incremento en la velocidad de crecimiento^{7,10} y en la predicción de estatura final^{5,11}.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la mejoría en la velocidad de crecimiento y en la predicción de estatura final por el método de Bayley-Pinneau¹² en un grupo de niñas con ST tratadas con GH.

Recibido: 29-XI-1999

Aceptado: 24-IV-2000

Dirección postal: Dra. Analía Morín, Unidad de Endocrinología y Crecimiento, HIEP SSM Ludovica, calle 14 N° 1631, 1900 La Plata, Argentina
Fax: (54-0221) 4572135 e-mail: lmuigua@museo.fcnyu.unlp.edu.ar

Material y métodos

Se estudiaron 21 niñas con ST tratadas con GH-1UI/kg/semana, en seis o siete inyecciones semanales durante 1 (n = 21), 2 (n = 18) y 3 años (n = 10).

Los criterios de inclusión fueron: cariotipo compatible con ST, tratamiento continuo al menos durante un año, ausencia de cardiopatía o nefropatía y función tiroidea normal.

Se determinaron al iniciar el tratamiento y en períodos de 12 ± 2 meses:

- edad cronológica (EC)
- edad ósea (EO) por el método de Greulich y Pyle¹³
- talla
- velocidad de crecimiento (VC)

Con estos datos, se efectuaron cálculos de score de desvío estándar (SDS) de talla y SDS de VC, de acuerdo a los estándares argentinos para ST¹⁴, y predicciones de estatura final por el método de Bayley-Pinneau¹². La mejoría en la predicción de estatura final se analizó separando a las pacientes según su cariotipo fuera 45,X o en mosaico. En 8 de las niñas estudiadas se registró la estatura en el momento del alta del tratamiento con GH, próxima a la estatura final.

El análisis estadístico se realizó mediante el test de Student para muestras apareadas. El análisis de la correlación entre la EC, la EO y la talla de inicio del tratamiento, y la mejoría en la predicción de estatura final, se efectuó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

De las pacientes estudiadas 8 (38.1%) presentaron cariotipo 45,X y 13 (61.9%), mosaicismos. La EC promedio al iniciar el tratamiento fue 11.6 ± 2.6 años y la EO promedio 9.7 ± 2.4 años ($p < 0.0001$). En la Figura 1 se presentan las estaturas al inicio y en el último control bajo tratamiento.

El promedio de SDS de talla fue: -0.04 ± 1.0 al inicio, 0.4 ± 1.0 al año, 0.9 ± 1.1 a los 2 años y 1.25 ± 0.56 a los 3 años de tratamiento ($p = 0.0001$ entre el inicio y el año, $p < 0.0001$ entre 1 y 2 años y $p < 0.05$ entre 2 y 3 años de tratamiento respectivamente). El promedio de SDS de VC fue 1.6 ± 1.8 al inicio, 2.5 ± 1.7 al año, 3.8 ± 2.9 a los 2 años y 2.2 ± 2.0 a los 3 años ($p = 0.01$, $p = 0.04$ y $p = 0.29$ respectivamente).

Las VC al iniciar el tratamiento y a los dos años se presentan en la Fig. 2. La predicción de estatura final por el método de Bayley-Pinneau fue: $142.8 \text{ cm} \pm 5.2$ al inicio, 143.8 ± 6.0 al año, 146.0 ± 5.9 a los 2 años y 145.6 ± 6.4 los 3 años de tratamiento ($p = 0.026$, $p = 0.05$ y $p = 0.87$ respectivamente). La estatura de alta promedio fue $145.1 \text{ cm} \pm 6.7$, muy próxima a la predicción de estatura final por el método de Bayley-Pinneau a los tres años de tratamiento (Fig. 3).

No se hallaron diferencias significativas en la predicción de estatura final a los tres años de tratamiento al dividir a las pacientes de acuerdo a si presentaban cariotipo 45,X o en mosaico.

La mejoría en la predicción de estatura final no se correlacionó significativamente con la EC ni con la EO ni con la talla de inicio de tratamiento.

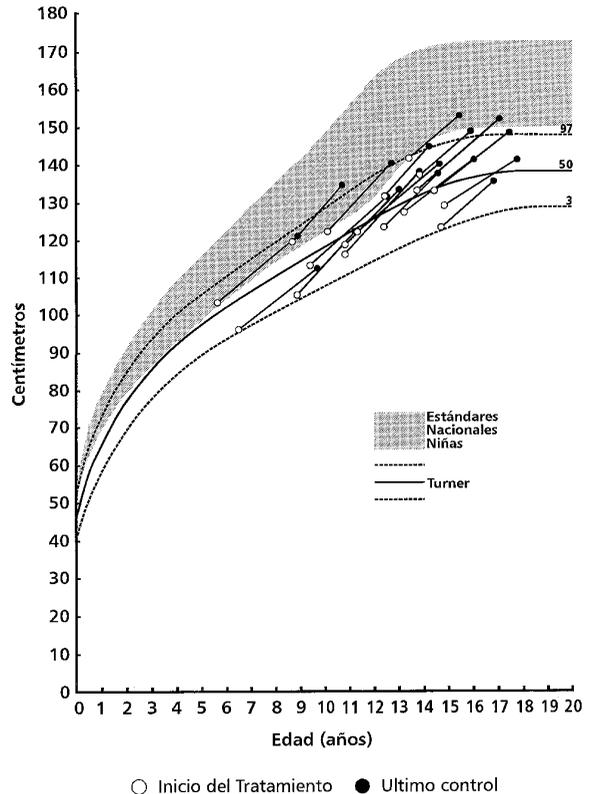


Fig. 1.- Mejoría de la estatura en pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento.

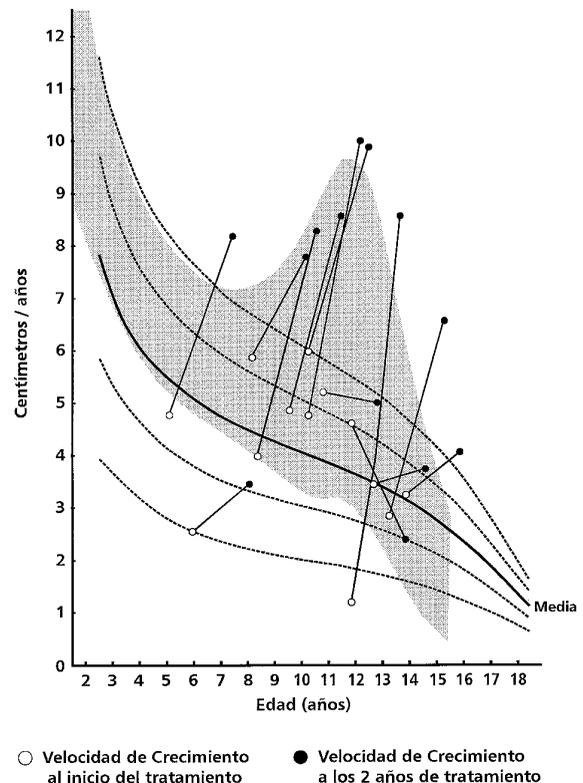


Fig. 2.- Mejoría de la velocidad de crecimiento en pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento.

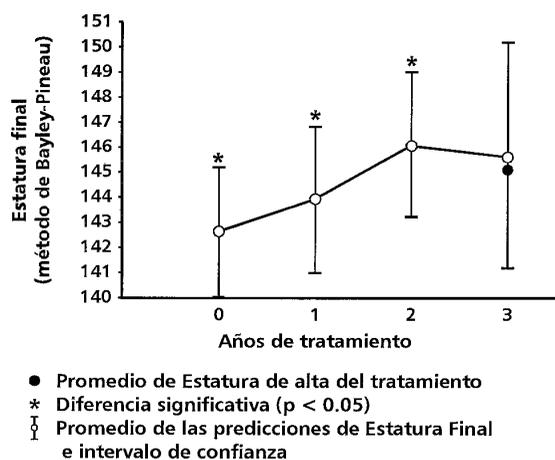


Fig. 3.— Predicción de estatura final por el método de Bayley-Pinneau en pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento

Discusión

La introducción de la técnica de ADN recombinante ha incrementado la disponibilidad de GH permitiendo su empleo en situaciones no convencionales: el ST, la insuficiencia renal crónica, la talla baja idiopática y el retraso de crecimiento intrauterino, entre otros.

Las niñas con ST presentan un crecimiento espontáneo caracterizado por retardo de crecimiento intrauterino, enlentecimiento progresivo de la VC durante la infancia y ausencia de empuje puberal^{14, 15}. La talla final reportada en diferentes poblaciones varía entre 137.5 y 146.8 cm, siendo de 137.9 cm en las niñas argentinas¹⁴. La talla baja afecta considerablemente la calidad de vida de estas pacientes y la GH, sola o en combinación con el esteroide anabólico oxandrolona o bajas dosis de estrógenos, ha sido utilizada con el propósito de mejorarla. Si bien se ha documentado el efecto beneficioso a corto plazo, los resultados en cuanto a la talla final son aún controvertidos. Diversos autores han reportado una diferencia positiva entre la talla final media alcanzada y la talla adulta proyectada al iniciar el tratamiento^{15, 21}. Sin embargo la mejoría es muy variable. La estatura final baja observada en muchas niñas tratadas pone en duda el uso de una terapéutica tan costosa y de resultados inciertos.

En nuestra revisión el tratamiento con GH estimula el crecimiento. En coincidencia con otros autores^{7, 10}, la velocidad de crecimiento se incrementa de manera más marcada durante el primer y segundo año, continuando el efecto durante el tercero, aunque con una leve declinación. Algunos estudios han demostrado que la velocidad de crecimiento se mantiene por encima de los valores esperados en niñas no tratadas inclusive luego de cinco años de terapéutica¹⁰.

El esquema de tratamiento de seis o siete inyecciones semanales, a dosis de 1 UI/kg de peso por semana, utilizado en nuestras pacientes, sería más efectivo en mejorar el crecimiento que los esquemas con menor frecuencia de administración^{22, 23}. Esto podría contribuir en parte al efecto positivo observado.

La predicción de estatura final por el método de Bayley-Pinneau se incrementa significativamente durante los dos primeros años del tratamiento. La utilidad de este modelo de predicción, basado en estándares de referencia normales, podría ser cuestionable en esta patología²⁴. En años más recientes se ha difundido el uso de otros métodos, como los propuestos por Lyon y col.²⁵ y Van Teunenbroek y col.^{26, 27}, construidos para niñas con ST. Sin embargo, la estatura media de alta del tratamiento de 145.1 ± 6.7 cm (próxima a la estatura final) calculada en 8 niñas, fue muy cercana a la predicción promedio efectuada por el método de Bayley-Pinneau a los tres años de tratamiento (145.6 ± 6.4 cm).

La estatura media de alta del tratamiento, 7.2 cm mayor que la talla final promedio de las niñas argentinas con ST no tratadas con GH, implicaría un efecto positivo de esta terapéutica. Sin embargo, se requiere un seguimiento más prolongado y de un número mayor de pacientes a fin de demostrar el real impacto sobre la talla final.

Agradecimiento: Los autores agradecen el apoyo financiero prestado por la Fundación de Endocrinología Nutrición Infantil y Crecimiento (FUNDENIC).

Bibliografía

- Mayayo E, Labarta JI, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismo. In: Pombo Aris M (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2da. ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997, pp 737-62.
- Labarta JI, Peña M, Mengual J, Mayayo E, Ferrández A. Síndrome de Turner. In: Gracia Bouthelie R (ed). Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Salamanca: Tesitex 1994, pp 153-67.
- Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-24.
- Chu CE, Paterson WF, Kelnarg CJH, Smail PJ, Greene SA, Donaldson MDC. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 160-4.
- Massa G, Van den Broeck J, Attanasio A, Wit JM. Final height results of the Lilly European Turner studies. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995; pp 155-9.
- Donaldson MDC. Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997; 48 (suppl 5): 35-44.
- Stahnke N, Attanasio A, Van den Broeck J, Partsch CJ, Zeisel HJ. GH treatment studies to final height in girls with Turner syndrome-the German experience. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). Turner Syndrome in a Life

- Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995; pp 95-103.
8. Takano K, Ogawa M, Okada Y, Tanaka T, Tachibana K, Hizuka N. Final height and long-term effects after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of 6-year multicentre study in Japan. *In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995, pp 113-21.*
 9. 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 Endocr* 1997; 137: 138-45.
 10. The Italian Study Group for Turner Syndrome. Spontaneous growth and results of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, editors. Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects. (Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome, Gothenburg, Sweden, 18-21 May 1995). Amsterdam: Elsevier; 1995. pp 129-36.*
 11. Knudtzon J, Aarskog D. Results of two years of growth hormone treatment followed by combined growth hormone and oestradiol in Turner syndrome. *Horm Res* 1993; 39 (suppl 2): 7-17.
 12. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.
 13. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press, 1959.
 14. Garcia-Rudaz C, Martinez AS, Heinrich JJ, et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol* 1995; 22: 533-44.
 15. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 635-40.
 16. Rochiccioli P, Chaussain JL. Final height in patients with Turner syndrome treated with growth hormone (n = 117). *In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995; pp 123-8.*
 17. Massa G, Optten BJ, De Muink Keizer-Schrama SMPF, et al. Treatment with two growth hormone regimes in girls with Turner syndrome: final height results. *Horm Res* 1995; 43: 144-6.
 18. Van de Broek J, Massa G, Attansio A, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 729-35.
 19. Takano K, Shizume K, Hibi J, et al. Long-term effects of growth hormone treatment on height in Turner syndrome: results of a 6-years multicentre study in Japan. *Horm Res* 1995; 43: 141-3.
 20. Heinrichs C, De Schepper J, Thomas M, et al. Final height in 46 girls with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors. *In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, (eds). Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995, pp 137-47.*
 21. Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, Plochl E, Waldhor 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: 1408-14.
 22. Rongen-Westerlaken C, Van Es A, Wit JM, et al. Growth hormone therapy in Turner's syndrome. Impact of injection frequency and initial bone age. *AJDC*. 1992; 146: 817-20.
 23. Tinklin TS, Betts PR, What is the current status of Gh therapy in children with Turner syndrome? *In: Monson JP (ed). Challenges in growth hormone therapy. Oxford: Blackwell Science 1999; pp 19-35.*
 24. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Natural growth and aspects of growth standards in Turner syndrome. *In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds). Turner Syndrome in a Life Span perspective: Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier 1995; pp 75-86.*
 25. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932-5.
 26. Van Teunenbroek A, Stijnen TH, Otten B, et al. A regression method including chronological and bone age for predicting final height in Turner syndrome, with a comparison of existing methods. *Acta Paediatr Scand* 1996; 85: 413-20.
 27. Van Teunenbroek A, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4013-21.

All women become like their mothers. That is their tragedy. No man does. That's his.

Todas las mujeres se van pareciendo a sus madres. Esto es su tragedia. A ningún hombre le ocurre. Esto es la suya.

Oscar Wilde (1854-1900)

The Importance of Being Earnest