

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTROGENOS SOBRE EL CRECIMIENTO EN NIÑAS CON SINDROME DE TURNER TRATADAS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

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

¹Sala de Endocrinología y Crecimiento, Hospital SSM Ludovica; ²Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, La Plata.

Resumen Para analizar el efecto de los estrógenos sobre el crecimiento en niñas con ST tratadas con GH, se estudiaron veinticuatro pacientes divididas en dos grupos: Grupo 1 (G1): 14 pacientes tratadas con GH que iniciaron estrógenos (IE) (Premarín®) a los 15.3±0.9 años. Grupo 2 (G2): 10 niñas no tratadas con GH que iniciaron Premarín® a los 14.3±2.3 años. Se comparó la mejoría en el SDS de talla en períodos de tiempo comparables de tratamiento con GH y con GH más estrógenos en el G1, y durante el tratamiento con estrógenos entre ambos grupos. Se calculó la ganancia de talla durante el tratamiento con estrógenos (talla final – talla proyectada al IE). En el G1 se efectuó regresión múltiple entre la ganancia de talla durante el tratamiento con GH (talla final-talla proyectada al inicio de la GH) y la edad ósea de IE, la edad cronológica de IE, y el tiempo de tratamiento con GH previo al IE. En el G1 la mejoría en el SDS de talla fue 0.43±0.11 cm durante la GH y 0.59±0.18 cm durante la GH más estrógenos (p=0.064). La mejoría en el SDS de talla durante el tratamiento con estrógenos en el G2 fue 0.14±0.19 cm, menor que en el G1 (p<0.001). La ganancia de talla durante el tratamiento con estrógenos fue 5.3±1.8 cm en el G1 y -0.6±4.2 cm en el G2 (p=0.001). En el G1 el mayor factor predictor de la ganancia de talla durante el tratamiento con GH fue el tiempo de tratamiento previo al IE (r=0.89).

Palabras clave: síndrome de Turner, estrógenos, crecimiento, hormona de crecimiento, hipogonadismo

Abstract *Effect of estrogen therapy on the growth of Turner Syndrome girls treated with growth hormone.*

Two groups of patients with Turner Syndrome (TS) were studied to analyse the effect of estrogens on their growth. Group 1 (G1): 14 patients treated with growth hormone (GH) who started estrogens (SO) (Premarín®) at 15.3±0.9 years old. Group 2 (G2): 10 girls not treated with GH who started Premarín® at 14.3±2.3 years old. Height SDS improvement in periods of time of GH and GH plus estrogen treatment was evaluated and compared between both groups. The gain in stature during estrogen therapy (final height-projected height at SO) was calculated. In G1 multiple regression was used to examine factors influencing the gain in stature during GH treatment (final height-projected height at the start of GH): bone age at the SO, chronological age at the SO and the time of GH treatment prior to SO. In G1 the height SDS improvement was 0.43±0.11 cm during GH treatment and 0.59±0.18 cm during GH plus oestrogens (p=0.064). The height SDS improvement during estrogen therapy in G2 was 0.14±0.19 cm, smaller than in G1 (p<0.001). Gain in stature during estrogen therapy was 5.3±1.8 cm in G1 and -0.6±4.2 cm in G2 (p=0.001). In G1 the time of GH treatment prior to SO was the strongest predictor of the gain in stature during GH treatment (r=0.89).

Key words: Turner Syndrome, estrogen, growth, growth hormone, hypogonadism

La talla baja adulta constituye una de las manifestaciones clínicas más constantes del Síndrome de Turner (ST)¹⁻³. Diversas estrategias terapéuticas han sido utilizadas con el propósito de promover el crecimiento en estas pacientes. Existe consenso acerca de la utilidad de la hormona de crecimiento (GH) para mejorar la estatura final (EF)⁴⁻¹¹. Los estrógenos adicionados a causa

del hipogonadismo primario podrían influenciar tanto el crecimiento como la maduración ósea, modificando el impacto de dicha terapéutica¹².

Los estrógenos acelerarían el crecimiento por efecto directo sobre el cartílago de crecimiento, induciendo la síntesis local de factores de crecimiento, y de manera indirecta estimulando la secreción hipofisaria de GH. Sin embargo, su rol preponderante estaría dado por la promoción de la maduración esquelética y la fusión epifisaria¹². Estos efectos son dependientes de la dosis. Dado que pequeñas cantidades de estrógenos estimularían el crecimiento¹³, se ha sugerido que este tratamiento en el ST podría favorecer el efecto de la GH¹⁴. Sin embargo, algunos estudios han reportado escasa

Recibido: 21-XI-2000

Aceptado: 14-IV-2001

Dirección postal: Dra. Analía Morín, Sala de Endocrinología y Crecimiento, H.I.E.P. SSM Ludovica, Calle 14 N 1631, 1900 La Plata, Argentina
Fax (54-221) 4572135

e-mail: analiamorin@elsitio.net

mejoría en la respuesta a dicha hormona con la adición de estrógenos¹⁵⁻¹⁷.

El objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto del tratamiento con estrógenos sobre el crecimiento en niñas con ST tratadas con GH.

Material y métodos

Se estudiaron veinticuatro niñas con diagnóstico de ST. Los criterios de inclusión de las pacientes fueron:

- cariotipo compatible con ST.
- ausencia de cardiopatía y nefropatía.
- función tiroidea normal.

Las pacientes fueron divididas en dos grupos:

Grupo 1(G1)-casos-: comprendió 14 pacientes tratadas con GH – a dosis de 1UI/kg/semana, dividida en 6 ó 7 aplicaciones por semana- que iniciaron reemplazo con estrógenos conjugados (Premarin®) a los 15.3±0.9 años. La duración media del tratamiento fue: 2.8±1.9 años con GH y 1.9±0.7 años con GH más estrógenos

Grupo2 (G2)-controles-: incluyó 10 niñas no tratadas con GH que iniciaron reemplazo con estrógenos conjugados (Premarin®) a los 14.3±2.3 años. La duración media del tratamiento sólo con estrógenos, previo a la introducción de progestágenos en este grupo fue: 2.1±0.5 años.

Se calcularon la edad cronológica (EC), la edad ósea (EO) por el método de Greulich y Pyle¹⁸, el score de desvío estándar (SDS) de talla y la talla proyectada (TP): al inicio del tratamiento con GH (IGH), al inicio del tratamiento con estrógenos (IE), y al alcanzar la talla final (TF). Para los cálculos de SDS de talla se utilizó el estándar argentino para ST¹⁹.

En el grupo 1 se evaluó la mejoría en el SDS de talla durante el tratamiento con GH sola mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta 1 = \frac{(\text{SDS al IE} - \text{SDS al IGH})}{(\text{EC al IE} - \text{EC al IGH})}$$

En ambos grupos se calculó la mejoría en el SDS de talla durante el tratamiento con estrógenos mediante la fórmula:

$$\Delta 2 = \frac{\text{SDS al alcanzar la TF} - \text{SDS al IE}}{(\text{EC al alcanzar la TF} - \text{EC al IE})}$$

Se compararon el $\Delta 1$ y el $\Delta 2$ en el G1 y el $\Delta 2$ entre ambos grupos.

Se calculó la ganancia de talla durante el tratamiento con estrógenos (TF – TP al IE) en ambos grupos.

Análisis estadístico:

Para las comparaciones dentro del G1 se utilizó test de Student para muestras apareadas, y para las comparaciones entre los grupos, test de Student para muestras independientes.

En el G1 se efectuó una regresión múltiple a fin de determinar cuáles de los siguientes factores influyen la ganancia en talla durante el tratamiento con GH (TF - TP al IGH): *edad ósea de IE, *EC de IE y * tiempo de tratamiento con GH previo al IE.

Resultados

La EC, la EO y el SDS de talla al IGH en el G1 y al IE y al alcanzar la TF en ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

En el G1 el $\Delta 1$ fue 0,43±0,11 cm y el $\Delta 2$ 0,59±0,18 cm ($p=0,064$). El $\Delta 2$ en el G2 fue 0,14±0,19 cm, menor que en el G1 ($p<0,001$).

Tabla 1.– Edad cronológica, edad ósea y score de desvío estándar de talla en niñas con Síndrome de Turner; al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento, al inicio del tratamiento con estrógenos y al alcanzar la talla final

	EC	Inicio GH EO	SDS talla	EC	Inicio E EO	SDS talla	EC	Talla final EO	SDS talla
Grupo 1	12.5±2.4	10.2±1.8	-0.1±1.0	15.3±0.9	12.3±1.0	0.9±1.1	17.3±0.7	14.6±1.0	2.0±1.2
Grupo 2	-	-	-	14.3±2.3	12.0±1.4	0.1±1.4	16.4±2.4	14.5±1.3	0.4±1.4

EC: edad cronológica; EO: edad ósea; SDS: score de desvío estándar; GH: hormona de crecimiento; E: estrógenos

Tabla 2.– Talla proyectada al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento y al inicio del tratamiento con estrógenos y talla final en niñas con ST

	TP al Inicio de la GH	TP al inicio del E	Talla final
Grupo1	137.2±5.2cm	142,6±5,6cm	148.1±6.3cm
Grupo2	-	138.5±7.2cm	137.9±8.5cm

TP: talla proyectada; GH hormona de crecimiento; E: estrógenos

Los datos de TP y TF de ambos grupos se presentan en la Tabla 2.

La ganancia de talla durante el tratamiento con estrógenos (TF-TP al IE) fue 5.3 ± 1.8 cm en el G1 y -0.6 ± 4.2 cm en el G2 ($p=0.001$).

En el G1 la ganancia de talla durante el tratamiento con GH (TF- TP al IGH) mostró correlación positiva con el tiempo de tratamiento con dicha hormona previo a la introducción de los estrógenos ($r=0.89$) ($p=0.0005$), pero no con las edades cronológica y ósea de inicio del reemplazo estrogénico.

Discusión

La terapéutica con GH mejoraría la estatura final en el ST^{4,11}. En nuestro estudio las pacientes tratadas con GH alcanzaron una estatura final promedio 10,2 cm mayor que la del grupo control no tratado. Esta última coincide con la reportada en niñas argentinas con ST no tratadas con GH¹⁹.

En términos generales se acepta que en las niñas con ST tratadas con GH el mayor efecto -aceleración de la velocidad de crecimiento- se observa regularmente en los dos primeros años, decayendo luego. En el presente trabajo en el G1, durante el periodo de tratamiento con GH sola (2.8 ± 1.9 años) la ganancia de SDS de talla fue 0.43 SDS/año. Durante el periodo de tratamiento con GH y estrógenos (1.9 ± 0.7 años) esta ganancia se mantuvo y aún se incrementó levemente (0.59 SDS/año). Este hallazgo sugiere que la adición de estrógenos en niñas con ST después de un periodo inicial de tratamiento con GH mantendría el efecto beneficioso de la misma, probablemente por un efecto sinérgico entre ambas hormonas.

La ganancia de talla durante el tratamiento con estrógenos (talla final menos talla proyectada al inicio del reemplazo estrogénico) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibieron GH (5.3 ± 1.8 cm) que en las niñas no tratadas con hormona de crecimiento (-0.6 ± 4.2 cm). Este resultado avala el efecto positivo del tratamiento con GH sobre el crecimiento en el Síndrome de Turner.

Se ha reportado que la introducción temprana de estrógenos en niñas con ST tendría un impacto negativo sobre la talla adulta^{12,20}. Si bien en nuestro trabajo no hallamos una correlación positiva entre la ganancia de talla durante el tratamiento con GH y la edad cronológica u ósea de inicio del estrógeno, es evidente que la edad tardía en que se inició el tratamiento con estrógeno en este grupo de pacientes no permite sacar conclusiones al respecto.

En acuerdo a lo comunicado por otros autores^{12, 20} en este estudio, el tiempo de tratamiento con GH previo al reemplazo estrogénico fue el mayor factor predictor de la

respuesta a dicha hormona. Por lo tanto, podría especularse que el inicio de la terapéutica con GH a una edad cronológica temprana sería la conducta que permitiría obtener una mejor respuesta en el crecimiento e inducir la pubertad a edades cronológicas más aproximadas a las normales. Esto último con el consecuente impacto positivo tanto sobre la densidad mineral ósea como sobre los aspectos emocionales de estas niñas^{21, 22}.

Bibliografía

1. Mayayo E, Labarta JI, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismo. In: Pombo Arias M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2da. ed. Madrid: Díaz de Santos, S.A.; 1997. p 737-62.
2. Labarta JI, Peña M, Mengual J, Mayayo E, Ferrández A. Síndrome de Turner. In: Gracia Bouthelier R, editor. Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Salamanca: Tesitex S.L.; 1994. p 153-67.
3. 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.
4. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, 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.
5. Rochiccioli P, Chaussain JL. Final height in patients with Turner syndrome treated with growth hormone (n=117). 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. p 123-28.
6. Massa G, Optten BJ, De Muink Keizer-Schrama SMPF. Treatment with two growth hormone regimes in girls with Turner syndrome: final height results. *Horm Res* 1995; 43: 144-46.
7. 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.
8. 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: 141-43.
9. 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, 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. p 137-47.
10. 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.
11. Donaldson MDC. Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997; 48 (suppl 5): 35-44.
12. Chernašek SD, Attie KM. Role of oestrogen therapy in the management of short Stature in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 433: 130-2.
13. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL,

- Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1104-6.
14. Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, et al. Optimizing estrogen replacement in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: 486-8.
 15. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 122-6.
 16. Job JC. How sex steroids can modify the effect of growth hormone on growth in Turner syndrome. In: Hibi I, Takano K, (eds). Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 279-85.
 17. Cacciari E, Mazzanti L and The Italian Study Group for Turner Syndrome. Final Height of patients with Turner syndrome treated with growth hormone (GH): indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 4510-15.
 18. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press, 1959.
 19. Garcia-Rudaz C, Martinez AS, Heinrich JJ, et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol* 1995; 22: 533-44.
 20. Saenger P. Growth-Promoting Strategies in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4345-8.
 21. Avies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 741-46.
 22. Sylven L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 47-52.