

Seguimiento de mujeres con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento en la infancia y que han alcanzado la talla final

R. Gastón Téllez, M.C. de Mingo Alemany, F. Moreno Macián, M.E. Álvaro Toquero, S. León Cariñena
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Resumen

Introducción: El síndrome de Turner es un trastorno genético que se caracteriza por la monosomía total o parcial del cromosoma X. La talla baja puede ser la única manifestación de este síndrome, siendo actualmente una de las indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento. El objetivo de este trabajo ha sido realizar un estudio retrospectivo de pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento, con la finalidad de determinar qué variables se relacionan con una buena respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyen 48 pacientes afectas de síndrome de Turner que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento en la infancia y que han alcanzado talla final. Se realizó una regresión lineal múltiple para correlacionar qué variables independientes se correlacionan con la variable de resultado principal.

Resultados: Se observó una ganancia de talla de $0,56 \pm 0,86$ DS, siendo la talla final alcanzada de $149,2 \pm 6,47$ cm ($-2,43 \pm 1,14$ DE). La mayor ganancia de talla se produjo durante el primer año de tratamiento. Los factores asociados, de manera estadísticamente significativa, con una mejor respuesta al tratamiento fueron la edad al inicio del mismo y la edad ósea al inicio del tratamiento estrogénico.

Conclusiones: Nuestro trabajo refleja una ganancia media de talla de 0,5 DE en mujeres con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento. Los factores implicados en una mayor ganancia de talla en nuestra serie son la edad de inicio del tratamiento con rhGH y la edad ósea al inicio del tratamiento con estrógenos.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Síndrome de Turner, talla baja, hormona de crecimiento.

Abstract

Title: Follow-up of women with Turner syndrome treated with growth hormone in childhood and who have reached final height

Introduction: Turner syndrome is a genetic disorder characterized by the total or partial monosomy of the X chromosome. Short stature may be the only manifestation of this syndrome, being currently one of the indications of growth hormone treatment. The objective of this work has been carried out in a retrospective study of patients with Turner syndrome treated with growth hormone, with the determination to determine which variables are related to a good response to treatment.

Material and methods: Retrospective cohort study. It includes 48 patients affected by Turner syndrome who received treatment with childhood growth hormone and who have obtained final size. A multiple linear regression was performed to correlate which independent variables correlate with the main outcome variable.

Results: A size gain of 0.56 ± 0.86 SD was obtained, the final size being reached of 149.2 ± 6.47 cm (-2.43 ± 1.14 DS). The greatest height gain occurred during the first year of treatment. The associated factors, in a statistically significant way, with a better response to the treatment were the age at the beginning of the treatment and the bone age at the beginning of the estrogenic treatment.

Conclusions: Our work reflects an average height gain of 0.5 SD in women with Turner syndrome treated with growth hormone. The factors involved in a greater height gain in our series are the age of onset of rhGH treatment and the age at the beginning of estrogen treatment

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Turner syndrome, short stature, growth hormone.

Introducción

El síndrome de Turner es un trastorno genético que se caracteriza por la monosomía total o parcial del cromosoma X¹. La incidencia es de 1:2.500-3.000 nacidas vivas², aunque se sabe que constituye una causa frecuente de abortos espontáneos. Algunas de las manifestaciones fenotípicas más características son *pterygium colli*, *cubitus valgus*, edema en dorso de manos y pies, tórax en escudo, y aumento de la distancia intermamilar. Además presentan frecuentemente otras patologías como fallo gonadal, enfermedades renales, tiroideas o cardiovascular, siendo estas últimas la principal causa de su mayor morbimortalidad³. Sin embargo, la talla baja puede ser la única manifestación clínica en estas pacientes.

Actualmente el síndrome de Turner constituye una indicación de tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH). Diferentes estudios han demostrado un aumento de la talla final de entre 3 y 10 cm en las pacientes tratadas con hormona del crecimiento⁴⁻⁶.

El objetivo de este trabajo ha sido realizar un estudio retrospectivo de pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento, con la finalidad de determinar qué variables se relacionan con una buena respuesta al tratamiento.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyen pacientes afectas de síndrome de Turner que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento en la infancia y que han alcanzado la talla final. Las pacientes fueron tratadas en un hospital del tercer nivel. Se revisaron las historias clínicas de estas pacientes para recuperar datos auxológicos y analíticos.

Las variables independientes analizadas han sido: cariotipo, patologías asociadas, talla al inicio del tratamiento, talla diana, duración total del tratamiento, edad ósea al inicio del tratamiento con estrógenos, aumento de la velocidad de crecimiento (VC) en el primer año de tratamiento.

La talla se describe tanto en centímetros como en desviaciones estándar (DE) referentes a las tablas de estudio longitudinal de crecimiento español⁷.

El aumento de la velocidad de crecimiento (VC) en el primer año de tratamiento lo definimos como la diferencia entre la VC tras un año de tratamiento con rhGH y la VC previa al inicio del tratamiento.

La variable dependiente analizada ha sido la ganancia de talla en DE. Entendemos por tal la diferencia entre la talla al final del tratamiento con rhGH en DE y la talla al inicio del tratamiento en DE.

Inicialmente se realiza un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se describen con porcentaje sobre cien, las continuas normales con media y DE. Posteriormente se reali-

za un análisis de estadística inferencial. Practicamos una regresión lineal múltiple para correlacionar qué variables independientes se correlacionan con la variable del resultado principal.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 23.0 para Windows. Se consideró significación estadística cuando se obtuvo un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Muestra de 48 pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento entre los años 1977 y 2017 y que alcanzaron talla final.

El cariotipo más frecuente fue 45X0 (47,9%). Otras fórmulas cromosómicas representadas en la muestra son las siguientes: 45X0/46XX (10,4%), 46 Xi (Xq) (8,3%) y 45X0/46 Xi (Xq) (6,2%).

En cuanto a la comorbilidad asociada destaca la cardiopatía (16 pacientes; 33%), siendo la más frecuente la coartación de aorta (56%), así como la patología tiroidea (11 pacientes; 23%) y la patología nefrourológica, presente en 9 pacientes (19%).

La talla media al inicio del tratamiento fue de 118,03 ± 11,03 cm, lo que supone en DE - 3,08 ± 1,04. La talla diana era de 0,7 ± 1,1 DE (167,3 ± 7,5 cm).

La velocidad de crecimiento en el año previo al inicio de tratamiento fue de 4,07 ± 1,39 cm/año.

La edad media al inicio del tratamiento con rhGH fue de 9,42 ± 2,15 años, con una edad ósea de 8,33 ± 2,35.

La dosis de rhGH de inicio fue de 0,036 ± 0,06 mg/kg/día, ajustándose la misma según los niveles de IGF-1 durante el tratamiento (0,035-0,045 mg/kg/día). El valor medio de IGF1 (ng/mL) previo al inicio de tratamiento con rhGH fue de 177,3 ± 100,6, siendo en el último control analítico previo a la suspensión del mismo de 604,9 ± 226,9.

Al año de iniciar el tratamiento la VC fue de 7,57 ± 1,85 cm/año, lo que supone un aumento en la VC de 3,5 ± 2,16 cm/año respecto a la VC previa al inicio del tratamiento.

Únicamente en 6 pacientes (12,5%) se produjo una pubertad espontánea (ninguna de ellas con cariotipo 45X0). El 79,2% de las pacientes precisó tratamiento sustitutivo con estroprogestágenos por ausencia de pubertad espontánea. Cuatro pacientes (8,3%) iniciaron la pubertad de forma espontánea pero la pubertad no evolucionó de manera adecuada y finalmente recibieron tratamiento hormonal sustitutivo. La edad de inicio del tratamiento con estrógenos fue de 13,63 ± 1,4 años, con una edad ósea de 12,11 ± 1,16 años. La talla al inicio del tratamiento con estrógenos se situó en 141,2 ± 7,78 cm (- 2,57 ± 1,03 DE). La fase de inducción con estrógenos (etinilestradiol) se realizó por vía oral en la mayoría los casos, siendo la dosis inicial más empleada la de 2 µg/día con ascensos progresivos. El tratamiento oral con estroprogestágenos se inició en torno a los 2 años del inicio del tratamiento estrogénico.

TABLA 1

Regresión lineal múltiple. Variable dependiente: ganancia de talla en DS

	Coefficiente β	t	Significación p
Talla inicial (DE)	0,071	0,379	0,708
Talla diana (DE)	-0,077	-0,369	0,715
Aumento VC (cm/a)	0,373	1,978	0,06
Tiempo tratamiento (años)	0,381	2,232	0,035
Edad ósea inicio estróg. (años)	0,365	2,130	0,044

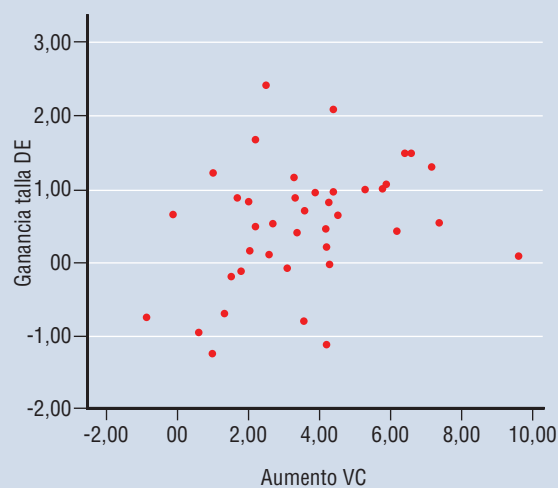
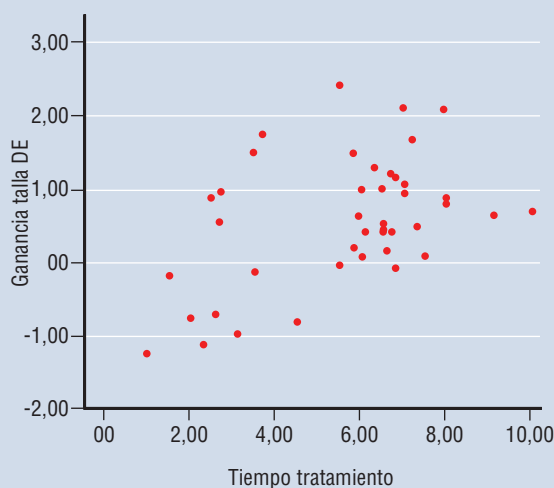


Figura 1. Diagrama de dispersión. Eje Y: ganancia de talla en DS. Eje X: tiempo de tratamiento (en años) y aumento de velocidad de crecimiento (en cm/año), respectivamente

El tiempo total de tratamiento fue de $5,57 \pm 2,21$ años, y la talla final $149,2 \pm 6,47$ cm ($-2,43 \pm 1,14$ DE), lo que supone una ganancia de talla en DE de $0,56 \pm 0,86$. La talla final en las pacientes con cariotipo 45X0 fue de $148,7 \pm 6,4$ cm y en el resto de fórmulas cromosómicas de $149,6 \pm 6,3$ cm.

Se identifica tanto al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento como al inicio del tratamiento hormonal sustitutivo un retraso de la edad ósea respecto a la cronológica (de 1,09 y 1,52 años de media respectivamente). Se suspende el tratamiento con hormona de crecimiento cuando las pacientes alcanzan una edad ósea de 14-15 años.

Finalmente realizamos una regresión lineal múltiple, empleando como variable dependiente la ganancia de talla en DE y como variables independientes: talla al inicio de tratamiento, talla diana, aumento de velocidad de crecimiento en primer año, tiempo de tratamiento y edad ósea al inicio de tratamiento con estrógenos (tabla 1). Se observa una correlación positiva estadísticamente significativa con el tiempo de tratamiento en años ($p=0,035$) y con la edad ósea al inicio de terapia hormonal sustitutiva ($p=0,044$) (figura 1).

Discusión

La talla baja constituye la manifestación clínica más frecuente del síndrome de Turner. La mayoría de los pacientes con síndrome de Turner deben ser tratados con hormona de crecimiento para mejorar la talla final y la composición corporal. Los factores que se han relacionado en la literatura con una mayor ganancia de talla en estas pacientes son: edad al inicio de tratamiento con hormona de crecimiento, dosis de rhGH y edad al inicio de tratamiento estrogénico.

Nuestro trabajo demuestra que la ganancia de talla en las pacientes afectas de síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento se relaciona con el tiempo de tratamiento y con la edad ósea al inicio del tratamiento con estrógenos. Es decir que es mayor la ganancia de talla cuanto antes se inicia la terapia y mayor es la edad ósea al inicio del tratamiento con estrógenos.

En cuanto a la edad de inicio de la terapia con hormona de crecimiento muchos autores señalan que el tratamiento debe iniciarse tan pronto como la talla de una niña con síndrome de

Turner caiga por debajo del percentil 5, que generalmente ocurre entre los dos y cinco años. Los pacientes con una velocidad de crecimiento particularmente lenta pueden beneficiarse de iniciar el tratamiento incluso antes. El inicio de la terapia con hormona de crecimiento humana recombinante a una edad temprana (cuatro a seis años) a menudo permite alcanzar una talla adulta normal⁸⁻¹⁰. La ganancia de talla en las pacientes de nuestra serie es similar a la descrita en otras series⁴⁻⁶, pero podemos pensar que la ganancia de talla habría sido superior en caso de un inicio más temprano de la terapia.

Los efectos del inicio muy temprano de la hormona del crecimiento se evaluaron en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto en 88 niñas con síndrome de Turner con edades comprendidas entre los nueve meses y los cuatro años de edad¹⁰. Los sujetos fueron tratados con hormona del crecimiento ($n = 45$) versus ningún tratamiento ($n = 43$) durante dos años, con una diferencia de talla al finalizar el periodo de $1,6 \pm 0,6$ DE entre ambos grupos, lo que demuestra la importancia de un inicio precoz del tratamiento. Sin embargo los efectos sobre la talla adulta de estas pacientes no han sido publicados.

En nuestro trabajo se demuestra el mayor aumento de la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento, algo ya reportado en otros trabajos similares^{5,11,12}.

En cuanto al tratamiento sustitutivo con estrógenos cabe señalar que la mayoría de niñas con síndrome de Turner necesitan estrógenos exógenos. Esto incluye el 15 a 20% de las niñas con síndrome de Turner que experimentan pubertad espontánea, que puede persistir durante un tiempo, pero que generalmente es seguida por insuficiencia ovárica primaria (insuficiencia ovárica prematura)¹³. El objetivo de esta terapia de reemplazo hormonal es imitar la progresión normal de la pubertad mientras se maximiza el potencial de crecimiento y se minimizan los riesgos. Más tarde, se agregan progestágenos al régimen para inducir sangrado uterino cíclico y prevenir la hiperplasia endometrial. La terapia con estrógenos induce y mantiene efectivamente el desarrollo sexual y mejora la longitud y el volumen uterinos. Además, la terapia con estrógenos contribuye al crecimiento y la altura, cuando se combina con la terapia con hormona de crecimiento^{14,15} y mejora la mineralización ósea y el pico de masa ósea^{16,17}.

Las recomendaciones actuales son iniciar la terapia con estradiol entre los 11 y los 12 años si las gonadotropinas están elevadas o si la AMH es baja. El tratamiento inicial con estradiol a dosis bajas alrededor de los 11 a 12 años de edad permite un ritmo de pubertad normal sin comprometer la talla adulta⁹. En nuestra serie el tratamiento estrogénico se inició siguiendo estas recomendaciones, con una edad ósea media de $12,11$ años $\pm 1,16$.

No obstante algunos investigadores proponen utilizar estradiol a una edad más temprana, a una dosis muy baja^{14,18}. El uso de dosis bajas de estrógenos antes de los 11 años de edad se evaluó en un ensayo controlado con placebo, aleatorizando a

las pacientes en cuatro grupos (hormona de crecimiento y estrógenos, hormona de crecimiento y placebo, estrógenos y placebo y doble placebo)¹⁴. El grupo tratado sólo con hormona de crecimiento logró una talla media 0,78 DE mayor que los tratados con doble placebo. El grupo tratado con etinilestradiol y con hormona de crecimiento creció 2,1 cm adicionales. En este estudio, el incremento de talla atribuible a la terapia con hormona de crecimiento fue menor que en algunos otros estudios^{19,20}, tal vez porque el tratamiento se inició a una edad posterior, y la dosis de hormona de crecimiento fue menor que la utilizada habitualmente. Este trabajo demuestra un beneficio modesto en la talla (2,1 cm adicionales), esto puede ser insuficiente para justificar el uso de la terapia con estrógenos antes de los 11 años de edad. Tal vez estos resultados requieran más investigación.

Nuestro trabajo refleja una ganancia de talla de 0,5 DE en mujeres con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento, similar a la descrita en otros trabajos⁴⁻⁶. Los factores que parecen implicados en una mayor ganancia de talla en nuestra serie son la edad de inicio del tratamiento con rhGH y la edad ósea al inicio de tratamiento con estrógenos. ■

Bibliografía

1. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Hwang JS. Response to three years of growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metabol.* 2013;18(1): 13-18.
2. Sánchez Marco SB, Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86(2): 81-86.
3. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martínez-Indart L, Grau Bolado G, Rodríguez Estevez A, Rica Echevarría I. Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(10):499-506.
4. Shin JH, Kho CW, Kim DH, Kim JD, Kim HS. Growth hormone therapy in girls with Turner syndrome; results of the Korean Turner Study Group. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 1998;3:151-6.
5. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19:1-7.
6. Chu CE, Paterson WF, Kelnar CJH, Smail PJ, Greene SA and 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.
7. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Fernández A, Lopez D, López Sigüero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D y Grupo Colaborador Español. Estudio Transversal Español de Crecimiento. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 552-69.
8. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10.
9. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177:G1.

10. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Ruben K, Ross JL, Fechner PY. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-3416.
11. Rankem MB, Lindberg A, on behalf of the KIGS International Board. Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3):1229-1237.
12. Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J.*, 60 (2013), pp. 57-64.
13. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1810.
14. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1230.
15. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1119.
16. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:861.
17. Conway GS, et al. Adult Turner follow-up: The middlesex experience. In: *Optimizing health care for Turner patients in the 21st century*, Saenger P, Parquino AM (Eds), Elsevier, Amsterdam 2000. p.295.
18. Quigley CA, Wan X, Garg S, et al. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1754.
19. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. 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.
20. 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.