

# Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner

A. Ferrández Longás

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 68-71)

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la inducción puberal en el síndrome de Turner (ST) es provocar la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Entre éstos el más importante sería el desarrollo mamario como signo externo más visible de normalidad. Otros efectos buscados serían el brote puberal del crecimiento, la ganancia de la densidad mineral ósea propia de la pubertad, el desarrollo uterino y el efecto positivo sobre el metabolismo lipídico.

Está claro que el déficit hormonal ovárico debe ser sustituido. La controversia está en decidir cuál es el momento adecuado para cada caso particular, el tipo de hormona a sustituir, y el modo y dosificación a aplicar.

Existe suficiente evidencia obtenida en estudios bien planificados que indican que cuanto antes se inicia la estrogoterapia peor es la talla final alcanzada.

La experiencia obtenida con entrevistas personales en nuestros pacientes indica que no les acucia el desarrollo mamario y que si éste es a costa de medir unos centímetros menos, prefieren posponerlo.

Significa esto que el aspecto femenino externo les preocupa mucho menos que la talla final alcanzada.

El factor condicionante de más peso de la talla final en relación a la pubertad, es la talla alcanzada en el momento de iniciarla. En el caso de las niñas con ST la talla espontánea en el momento de iniciar la pubertad es de 122 cm<sup>1</sup>, cerca de 21 cm menos de lo que mide una niña española normal al inicio del estadio BII (142,9) (datos de nuestro estudio longitudinal del Centro Andrea Prader aún no publicados). Una niña normal crece 20-21 cm desde BII hasta la talla adulta de 162,3 ± 5,0 cm, lo que significaría de ganar esos cm, 143 cm en una niña con ST.

Esta es la talla espontánea de 58 casos controlados en un estudio multicéntrico español (142,9 ± 5,8 cm)<sup>2</sup>. Esta ganancia de talla de una niña con ST es debido a la prolongación del período puberal de crecimiento por la no progresión de la maduración ósea debido al hipoestrogenismo. Acortar este largo período de crecimiento con la introducción de estrógenos provocaría una pérdida de talla adulta, al no compensar el discreto brote puberal la reducción de los años de crecimiento.

De hecho hay trabajos que muestran que las niñas con ST y pubertad espontánea muestran un ligero y transitorio estirón puberal seguido por una detención temprana del crecimiento<sup>3,4</sup> siendo la ganancia en centímetros entre las tallas predichas y la talla "casi adulta" mayor en las niñas tratadas con estrógenos que aquéllas con pubertad espontánea<sup>5</sup>.

En nuestro estudio no pudimos observar diferencias en la talla final entre las niñas con ST y pubertad espontánea y las de pubertad inducida.

Sin embargo sí es cierto que cuanto más dura el período de crecimiento estimulado con GH antes de iniciar la sustitución con estrógenos, mejor es la talla final, al conseguirse una buena talla en el momento de inicio puberal.

La mayor duración del tratamiento con GH sin estrogoterapia es el cofactor más fuerte del resultado terapéutico representando el 23% de la mejoría de talla expresada en DE y el 58% de la ganancia en la talla "casi adulta" comparada con la talla inicial<sup>5</sup>.

Según el estudio observacional más amplio conocido que incluye datos de cerca de 3.000 pacientes con ST los tres factores interrelacionados más importantes para conseguir una buena talla final (979 casos) son: edad del inicio de tratamiento con GH lo que condiciona la dosis total de GH recibida, la dosis de ésta en torno a 0,33 mg/kg/semana y la duración del tratamiento<sup>6</sup>. La introducción precoz de estrógenos acorta la duración del tratamiento por lo que influye negativamente en uno de los factores determinantes de la talla final.

Attie et al<sup>7</sup>, Werther et al<sup>8</sup>, y especialmente Nilson et al<sup>9</sup> han demostrado claramente que las pacientes con ST que recibieron estrógenos a edades en torno a los 11-12 años alcanzan una talla adulta claramente inferior a las tratadas en edades posteriores.

Se acepta ya por todos hoy día que cuanto más tarde se inicia el tratamiento con estrógenos mejor talla adulta se alcanza. Probablemente la edad de inicio, distinta de caso a caso se sitúa hacia los 14 años<sup>10</sup>, si bien puede iniciarse antes si la talla alcanzada es satisfactoria. Es obvio por todo lo dicho y sabido que mientras existen posibilidades de crecimiento la administración de estrógenos debe ser simultánea a la de GH.

Aun sabiendo lo que queremos persisten otras controversias como la que se refiere a si la estrogenoterapia puede ser cardioprotectora y aún más si puede evitar las caídas en mujeres que ya han mostrado síntomas de cardiopatía isquémica<sup>11</sup>.

### ESTRÓGENOS Y MASA ÓSEA

Los estrógenos son las hormonas más activas y primeras responsables del incremento de la masa ósea que se observa especialmente en la pubertad. La osteopenia de la menopausia es el ejemplo más cotidiano del efecto negativo del hipoestrogenismo sobre la masa ósea.

El déficit de aromatasas, además de que posibilita la conversión de testosterona a estradiol, provoca una gran osteoporosis<sup>12,13</sup>, al tiempo que retrasa tanto la maduración esquelética que hace que los adultos que la presentan sean gigantes y tengan las epífisis abiertas. Por un lado, pues, los estrógenos calcifican el esqueleto y, por otro, aceleran el cierre epifisario. También un paciente con resistencia a los estrógenos seguía creciendo a los 28 años<sup>14</sup>.

Estas observaciones indican claramente que el crecimiento es posible sin estrógenos pero que estos son necesarios para el cierre epifisario y básicos para la mineralización ósea.

Diversos estudios han mostrado con técnicas de absorciometría fotónica una disminución del contenido mineral óseo en niñas con ST<sup>15-20</sup>, que sin embargo no es tan fuerte si se las compara con niñas de la misma edad o de la misma talla<sup>16,20</sup>.

Nuestro grupo, midiendo el espesor de la cortical y el diámetro de los metacarpianos 2.º, 3.º y 4.º por su lado más estrecho con una lupa graduada en décimas de mm hemos observado en niñas con ST una disminución del diámetro de  $-1,88 \pm 1,0$  DE y de la cortical de  $-0,68 \pm 1,44$  DE, que pasan a  $-1,37 \pm 1,03$  DE y  $+0,32 \pm 1,81$  DE tras 3 años de tratamiento con GH, bien sola o asociada a estrógenos u oxandrolona<sup>21-26</sup>.

La administración de GH provoca ya por sí sola un incremento de la masa ósea, como ya es conocido desde hace tiempo en el caso del déficit de GH. La GH sola, sin asociar ningún otro producto provocó en 14 pacientes nuestras con ST una clara ganancia de la masa ósea, pasando la cortical de  $-0,37$  a  $+0,38$  DE y el diámetro metacarpiano de  $-1,49$  a  $-0,92$  DE tras 4 años de tratamiento<sup>27</sup>.

Neely et al observaron una normalización de la masa ósea en niñas con ST si bien la adición de estrógenos aun la incrementó más<sup>28</sup>.

Sin embargo, la osteoporosis que se observa en niñas con ST hacia la época puberal no es muy acusada, y la GH provoca por sí misma una ganancia de la masa ósea. Parece que en relación a la osteoporosis en el ST se puede esperar una cierta prevención administrando GH sola y ese riesgo no debe ser un factor decisivo para iniciar la sustitución estrogénica.

Queda claro que hay que lograr la máxima talla posible con GH antes de introducir los estrógenos que inevitable-

mente provocarán el cierre epifisario, y que el riesgo de osteoporosis está aceptablemente cubierto con la GH.

### TIPO DE ESTRÓGENOS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

También en este aspecto persiste la controversia no existiendo unanimidad ni en relación al tipo de estrógeno, ni a la dosis, ni al modo de administración, ni a la adición de progesterona.

Partimos de varios conceptos básicos para la sustitución: 1) que tiene lugar a una edad de 14 años o más; 2) que la paciente recibe GH; 3) que existiendo un crecimiento residual, posiblemente éste es pequeño; 4) que la talla alcanzada en ese momento es buena; 5) que el estrógeno fisiológico es el 17-betaestradiol; 6) que el tratamiento debe tratar de imitar lo que sucede en una niña normal.

Los preparados de que disponemos en España son preparados de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg por comprimido) desconocidos para uso pediátrico; de estrógenos sintéticos: estradiol en parches percutáneos de acción prolongada, etinilestradiol en gotas de preparación en las farmacias a la concentración que se desee (de 1 gota = 100, 200 ng, etc.), o de preparados combinados de estrógenos (en general etinilestradiol o valerato de estradiol) y progesterona (en general noretisterona y levonorgestrol) para el régimen secuencial.

También existe alguna presentación en forma de gel que contiene 17-betaestradiol de aplicación diaria. Algunos preparados que contienen estradiol sólo tienen aplicación en afecciones del tracto genital femenino, y en los trastornos de la menopausia.

Los parches percutáneos suponen la imitación más próxima a lo que sucede en condiciones naturales: el estrógeno es el 17-betaestradiol idéntico al ovárico, la distribución es vía sistémica-capilar-venosa-ventrículo derecho-ventrículo izquierdo-arterial sin pasar por el círculo enterohepático, como sucede con los preparados orales, y permite una liberación lenta del compuesto activo. Es atractiva la idea de iniciar con dosis bajas de 17-betaestradiol tanto más cuanto que los preparados matrix permiten trocear un parche (la concentración mínima de los existentes es de 25, indicando que liberan al torrente circulatorio 25 µg por día) hasta en 8 fragmentos que permitirían liberar diariamente 3 µg, cambiándolo cada 3 días. Esta baja dosificación que habrá que incrementar progresivamente debería ser controlada a corto plazo con los niveles plasmáticos de estradiol tratando de que fueran similares a los de niñas de su misma edad ósea y de que los niveles de LH y FSH fueran suficientemente frenados con valores basales también propios de esa edad ósea. A medio plazo la dosis de estradiol debería provocar el desarrollo progresivo de las mamas y del útero, una aceleración aceptable de la maduración ósea y una ganancia objetiva de la masa ósea.

Al cabo de 1 o 2 años y tal como sucede en condiciones normales a los parches habría que añadir un progestágeno

durante 7 días al mes para provocar la menstruación por privación.

Esta combinación de estradiol percutáneo y progesterona es la más parecida a la que sucede en condiciones fisiológicas, pero no existe suficiente experiencia en el inicio de la pubertad de estas niñas, aunque sí hay mucha y positiva en edades posteriores. Ruth Illig et al trataron a 9 niñas (edad cronológica 13,1 años, edad ósea 11,0 años, talla  $132,2 \pm 5,7$  cm) con parches de 17-betaestradiol de este modo: 5  $\mu\text{g}/\text{día}$  durante 6-9 (12) meses, seguidos de 10  $\mu\text{g}/\text{día}$  6-9 (12) meses y luego 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  permanentemente. El progestágeno lo añadieron a los 18-24 meses de iniciar la estrogenoterapia, y concretamente noretisterona 0,35 mg/día durante 4-10 días<sup>29</sup>.

El estadio II mamario fue alcanzado a los 3 meses con la dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Tres de las cuatro niñas con sobrepeso requirieron 10  $\mu\text{g}/\text{día}$ . En la mayoría el estadio mamario pasó de II a III o IV con la dosis inicial de 5, o la de 10  $\mu\text{g}$ . En 3 niñas hubo que incrementar la dosis a 25  $\mu\text{g}/\text{día}$ . El útero se desarrolló normalmente con este tratamiento. Explícitamente los autores señalan que no hubo una inadecuada aceleración de la maduración ósea por la que el pronóstico de crecimiento no varió. Hay que recordar que estas pacientes no recibieron GH. La velocidad de crecimiento pasó de  $3,2 \pm 0,5$  antes del tratamiento a  $5,0 \pm 1,4$  (1.º año),  $4,0 \pm 0,7$  (2.º año), y  $2,5 \pm 0,7$  cm/año el tercer año.

Los resultados sobre el desarrollo mamario no se consiguen con etinilestradiol al menos a la dosis que nosotros usamos de 50 ng/kg/día.

Ross et al con una dosis de etinilestradiol de 100 ng/kg/día sólo consiguió la aparición del estadio II mamario en 6 de 16 niñas con ST<sup>30</sup>.

La tolerancia fue buena en todos los casos y la relación peso (en general excesivo)-talla no se modificó.

Los niveles plasmáticos de estradiol y estrona que se alcanzaron fueron similares a los de niñas normales de edades comparables, mientras que la LH y FSH inicialmente elevadas, bajaron transitoriamente los primeros meses pero no se normalizaron.

Parece pues razonable a la vista de lo anteriormente expuesto que tras los 14 años de edad ósea, se puede iniciar la sustitución con baja dosis de 17-betaestradiol en parche percutáneo empezando con 3 a 5  $\mu\text{g}/\text{día}$ , incrementando a los 6-9 meses a 10  $\mu\text{g}/\text{día}$ , y pasando a 25  $\mu\text{g}$  tras 18 meses o 2 años, al tiempo que se añade progesterona 10 mg/día 7 días al mes en este último período.

La monitorización bioquímica de este tratamiento se hace con los niveles plasmáticos de estradiol, estrona, LH y FSH, la auxológica con la comparación de talla-edad ósea y la clínica con la aparición y desarrollo de la telarquia y el incremento del volumen uterino.

En el caso de decidirse por etinilestradiol en gotas se recomienda no pasar de 50 ng/kg/día inicialmente para llegar a 100 ng/kg/día añadiendo progesterona 1,5-2 años

después. Los efectos sobre el desarrollo mamario son muy discretos, no comparables a los obtenidos con los parches, por lo que cabe preguntarse si tiene alguna utilidad.

Los preparados secuenciales que en general contienen etinilestradiol o valerato de estradiol y como gestágeno noretisterona o norgestrel son una buena alternativa unos 2 años después de iniciada la estrogenoterapia aunque menos fisiológica que la aplicación de parches y en nuestra experiencia menos efectivos en el desarrollo mamario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343 (Suppl): 22-30.
2. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E et al y Grupo Colaborativo Español. Talla Final en el Síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994; 41 (Supl 2): 26-30.
3. Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner syndrome. *Pediatr Res* 1983; 17: 1-7.
4. Massa G, Maes M, Heinrichs C et al. Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 253-260.
5. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Priu L. Early initiation of growth hormone treatment allows age appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1936-1941.
6. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Turner syndrome: demography, auxology and growth hormone therapy in KIGS. En: Ranke MB, Wilson P, eds. *Growth Hormone Therapy in KIGS. 10 year's experience*. Heidelberg-Leipzig Bart 1999: 245-258.
7. Attie KM, Chernausk S, Frane J et al. Growth hormone use in Turner syndrome: A preliminary report on the effect of early versus delayed estrogen. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 175-181.
8. Werther G, Dietsch S. Multicentre trial of synthetic growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: analysis of final height. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 105-112.
9. Nilson 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: 635-640.
10. Kirk Neely E. Estrogen for feminization: A review. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 219-226.
11. Burger HG. Physiological principles of endocrine replacement: Estrogen. *Horm Res* 2001; 56 (Suppl): 82-85.
12. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689-3698.
13. Carani C, Qin K, Simoni M et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91-95.

14. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056-1061.
15. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB et al. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 519-522.
16. Sagesse G, Giovanni F, Silvano B et al. Mineral metabolism in Turner's syndrome: Evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 998-1001.
17. Brown DM, Jowsey J, Phil D et al. Osteoporosis in ovarian dysgenesis. *J Pediatr* 1974; 84: 816-820.
18. Mazes RB, Cameron JR. Growth of bone in school children: Comparison of radiography morphometry and photon absorptiometry. *Growth* 1972; 36: 77-92.
19. Kirkland RT, Lin TH, Leblanc D. Effects of hormonal therapy on bone mineral density in Turner's syndrome. En: Rosenfeld R, Grumbach M, eds. *Turner syndrome*. Nueva York: Marcel Dekker, 1990; 319-325.
20. Rubin KR. Osteoporosis in Turner syndrome. En: Rosenfeld R, Grumbach M, eds. *Turner syndrome*. Nueva York: Marcel Dekker, 1990; 301-307.
21. Ruiz Echarri M, Ferrández A, Mayayo E et al. Evaluation of bone mass on x-rays of the left hand and wrist with magnifying glass. En: Schönau E, ed. *Paediatric Osteology, New Developments in Diagnostics and Therapy*. Amsterdam: Elsevier Science, 1996; 181-190.
22. Mayayo E, Ferrández A, Arnal JM et al. and the Spanish Collaborative Group. Effects of rhGH (genotropin) in the Turner syndrome. *Horm Res* 1989; 31 (51) 89: 42.
23. Ferrández A, Mayayo E, Arnal JM et al and the Spanish Collaborative Group. Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in girls with Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989; 356: 87-91.
24. Ferrández A, Mayayo E, Puig C, Arnal JM y Grupo Colaborativo Español. Efectos clínicos y óseos en el síndrome de Turner tras un año de tratamiento con hGH. *Endocrinología* 1991; 38: 17-21.
25. Ferrández A, Mayayo E, Castillo JA et al. Bone effects of rhGH in Turner syndrome. En: Ranke MB, Rosenfeld R, eds. *Turner syndrome: Growth promoting therapies*. Excerpta Medica (Amst) 1991 b; *Int Cong Series* 294: 119-123.
26. Ruiz Echarri M, Ferrández A, Mayayo E et al. Bone mass study. En: Ferrández A, Basterra C, eds. *Proc 2nd. Int. Turner Contact Group Meeting*. Zaragoza: Tesitex, S. 589. 1992; 63-67.
27. Cáncer E. Estudio de la masa ósea en distintas situaciones de hipocrecimiento infantil: déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner e hipotiroidismo congénito [tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza, 1998; 121-122.
28. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld R et al. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 75: 861-866.
29. Illig R, Torresani T, Sohenkel L, Wereder EA, De Campo C, Lagn-Muritano MR, Prader A. Transdermic 17 beta Estradiol for the induction of Puberty. En: Ferrández Longás A, Basterra C, eds. *Proc 2<sup>nd</sup> Int. Turner Contact Group Meeting*. Zaragoza 1991: 125-131.
30. Roos JL, Long LM, Skerda M, Cassorla FG et al. Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 950-953.