

Indicaciones de GH Síndrome de Turner

Juan Pedro López Sigüero
Hospital Materno-Infantil de Málaga

Crecimiento espontáneo en ST

- Talla adulta: 142,9 (5,8) cm.
- Patrón de crecimiento:
 - Disminución intrauterina (nacen con 2-3 cm menos)
 - Deceleración hasta los 3 años (suelen estar en p-3).
 - Deceleración mayor de 3 a 12 años.
 - No estirón puberal.
- Causa genética.
- No se conocen alteraciones hormonales

Causas de talla baja en Turner

- Deficiencia del gen SHOX (2/3)
- **Más intensa** en niñas con XrX, isoXq, y en menor frecuencia en 45,X que en pacientes con 45,X/46,XX o portadoras de un Cr Y (¿otro gen en brazo corto?).
- En general y a grandes rasgos el eje GH-IGF-I es normal en pacientes con Turner.

SINDROME DE TURNER

ALTERACION
CROMOSOMICA
45X0

TALLA BAJA
PERDIDA DE LOS
BRAZOS DEL
CROMOSOMA X

AUSENCIA DE
CRECIMIENTO RAPIDO
EN LA ADOLESCENCIA

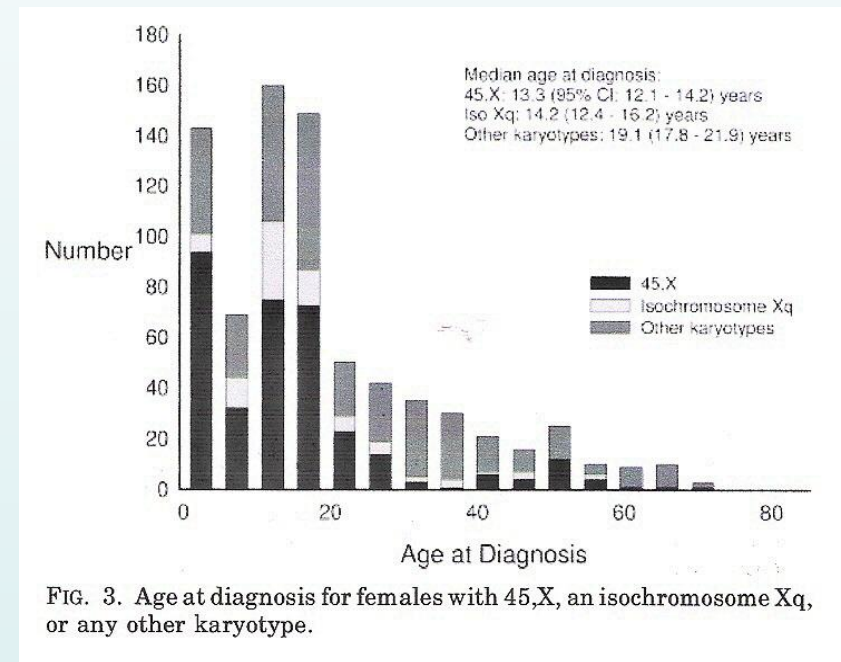
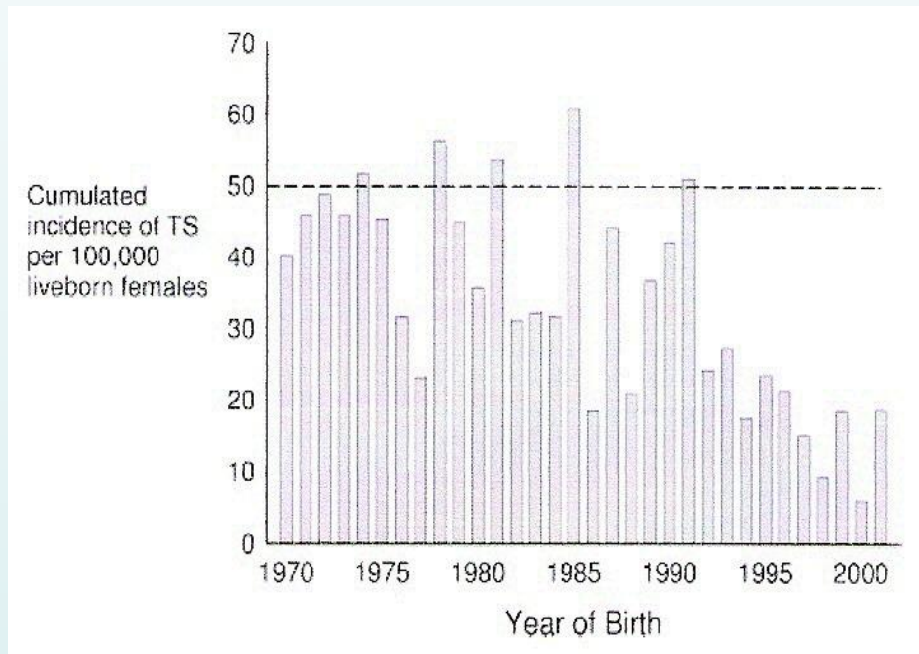
CRECIMIENTO REDUCIDO
DESVIACION GRADUAL
DE PERCENTIL 5

TALLA FINAL 142CM

BPEG



Incidencia y edad de diagnóstico en Turner



Stochholm et al. JCEM 2006;91:3897-3902

Tratamiento con GH en Turner

- Hace 18 años se publican los primeros estudios que muestran el efecto promotor del crecimiento de la GH en Turner y que lleva a la aprobación de la indicación.
- Desde entonces se han tratado más de 10.000 niñas con Turner.
- La magnitud y evidencia del efecto del tratamiento se ha mostrado incierto por la falta de estudios randomizados con grupos control.
- La estrategia de inducción puberal, cuando se precisa, es aún materia de discusión

¿De que depende el resultado?

Dosis de GH (+).

Altura al principio del tratamiento (+).

Edad de inicio de GH (-).

Velocidad de crecimiento en el primer año (+).

Talla de los padres (+).

Oxandrolona (+).

De qué no depende

Del cariotipo.

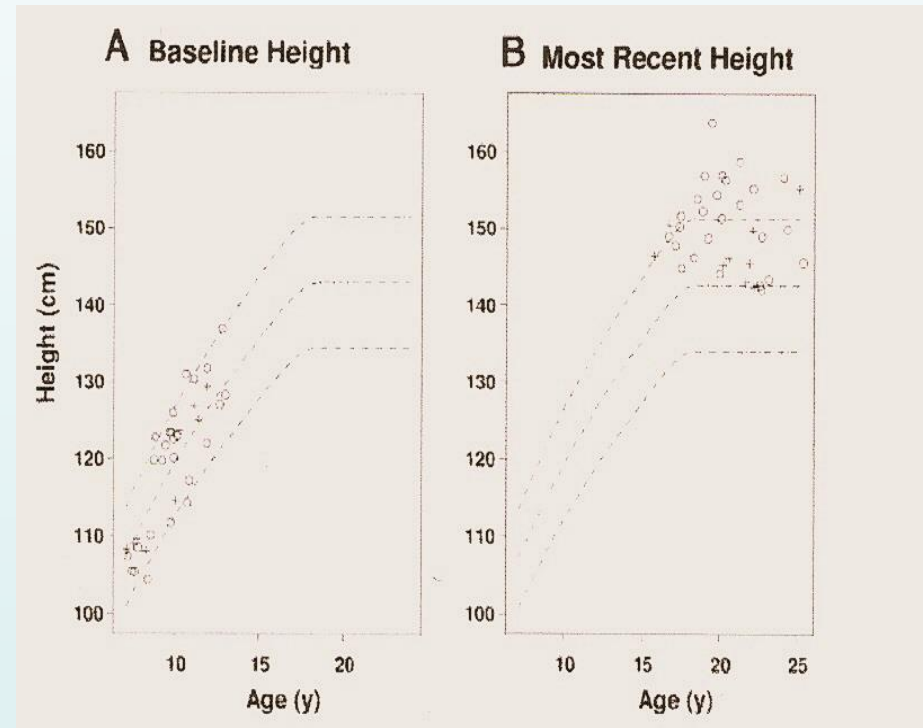
De la edad de inicio de los estrógenos,
con condiciones.

De las anomalías asociadas (si están
tratadas o corregidas).

Imprinting genómico en Turner

Respuesta a GH y riesgo de sordera

- Estudio de 35 pacientes para evaluar el origen parental del cromosoma X.
- Los sujetos con X^{materno} tienen mayor ganancia de talla tras GH que los X^{paterno} .
- El imprinting del cromosoma X explica el 36-53% de la respuesta a GH.
- Las pacientes con X^{materno} tienen menor prevalencia de sordera NS que las que retienen el X^{paterno} .



Cuestiones sin resolver

- Edad óptima de inicio de tratamiento.
- Dosis de GH a utilizar.
- Estrategia de tratamiento.
- Uso de oxandrolona.
- Edad de inicio de terapia estrogénica.

Edad de inicio de tratamiento

- Factor que más influye en la talla adulta.
- Tan pronto como la paciente descienda del percentil 5 de niñas no Turner.
- Puede ser iniciado a partir de los 2 años (poca experiencia).
- Inicialarlo en todo caso a partir de los 6 años.


Dosis de GH

- Dosis recomendada: 0,035 mcg/K/semana (0,05 mg/K/día).
- Hay un efecto dosis-respuesta hasta una dosis de 0,067 mg/K/día, que no mejora posteriormente.
- Siete inyecciones por semana (efecto 0,8 cm más).
- Esta relación no es lineal y tiende a no aumentar la VC a pesar de incrementar la dosis. Debe tenerse en cuenta por la relación coste-efectividad y efectos adversos.

Uso de Oxandrolona

- No hay datos que demuestren que su uso añada una mejoría en el crecimiento
- Evidencia que en terapia combinada después de los 9 años y con retraso en inducción puberal, aumenta 2-3 cm la talla adulta.
- Uso como terapia sustitutiva.
- Efectos secundarios:
 - Avance exagerado de la edad ósea.
 - Virilización.
 - Resistencia insulínica.

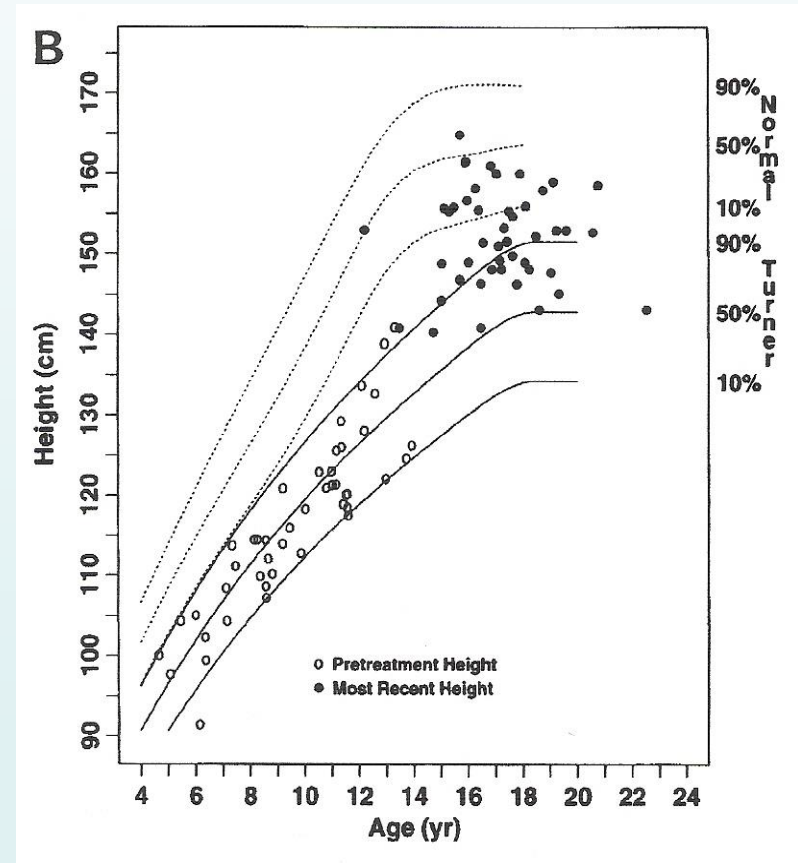
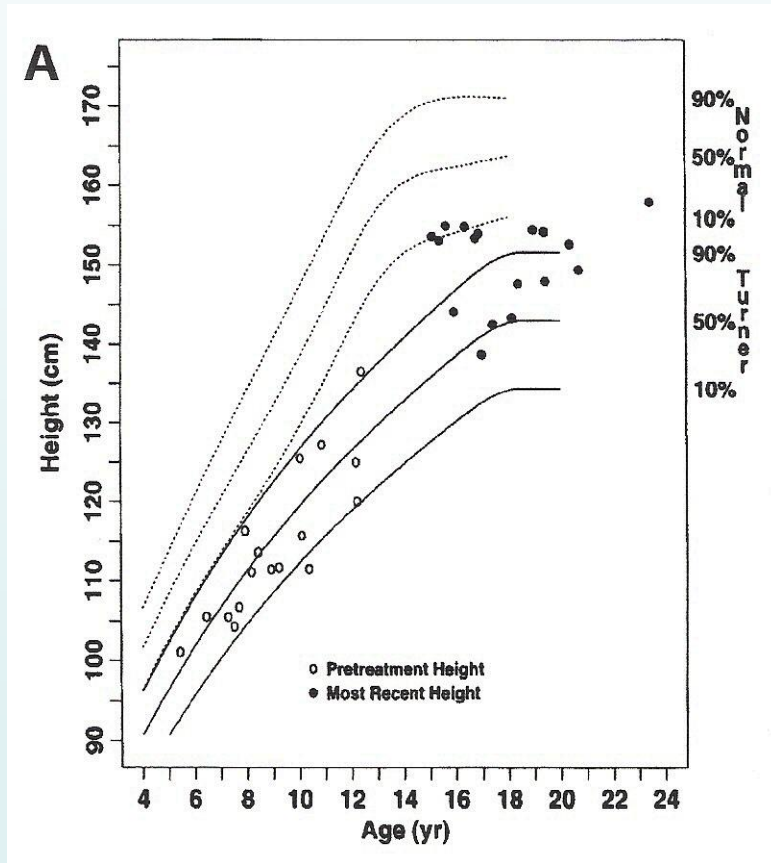
Inducción de la pubertad

- Crecimiento optimizado con GH.
- Edad psicológicamente apropiada (12-13 años de edad cronológica).
- Retrasar la pubertad no mejora la talla adulta 
- Usar estrógenos tróficos, vía transdérmica (efecto 2,1 cm más) a baja dosis.

Inducción de la pubertad

- Crecimiento optimizado con GH.
- Edad psicológicamente apropiada (12-13 años de edad cronológica).
- Retrasar la pubertad no mejora la talla adulta
- Usar estrógenos tróficos, vía transdérmica (efecto 2,1 cm más) a baja dosis.

Evolución de la talla en Turner estudio americano

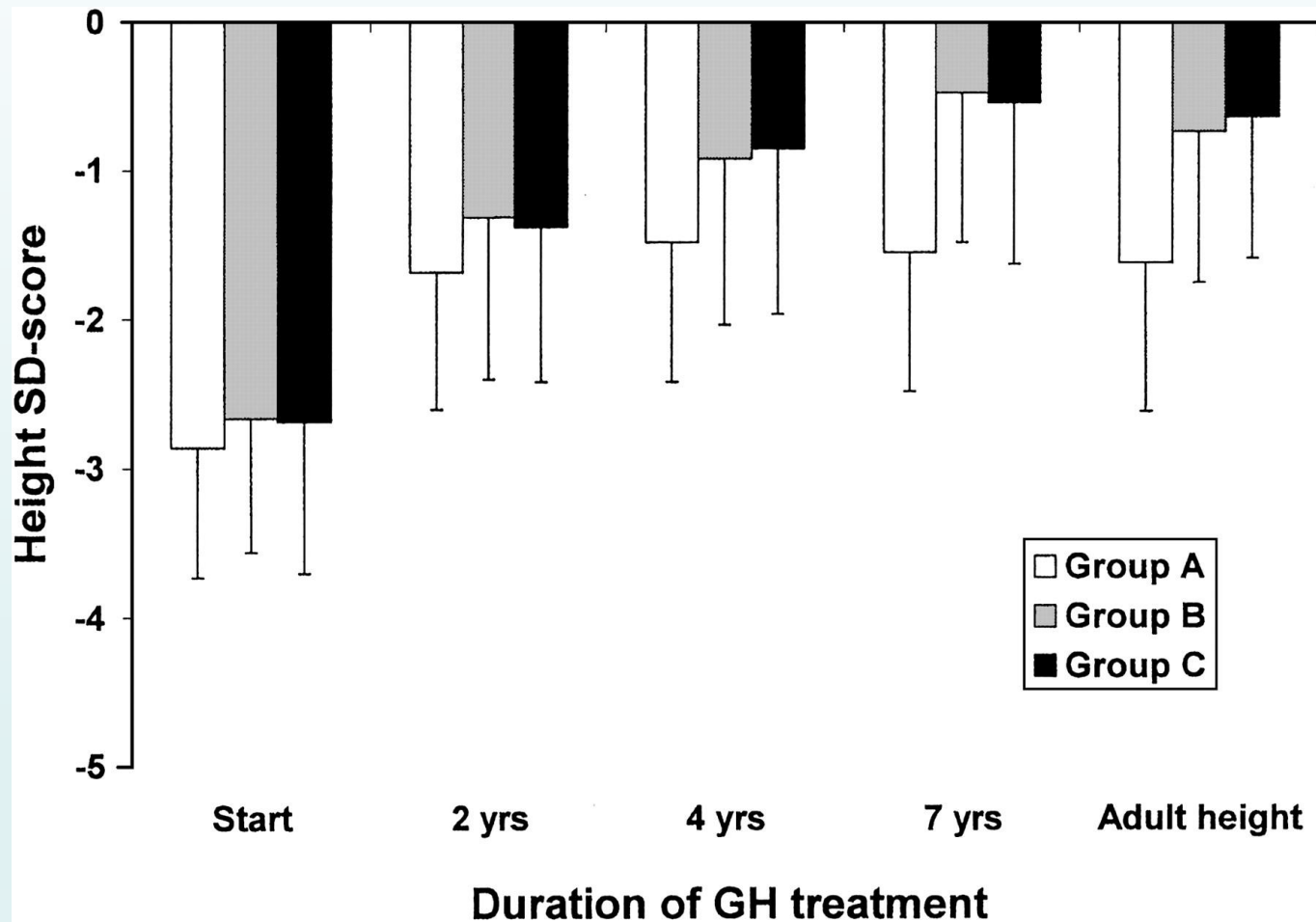


Evolución de la talla en Turner

Estudio holandés

- Estudio randomizado dosis-respuesta.
- Se presentan resultados de 60 niñas con Turner a talla adulta.
- GH en tres dosis:
 - Grupo A: 4 IU/m²/día (0,045 mg/k/día).
 - Grupo B: 4 IU/m²/día (primer año) y después 6 IU/m²/día.
 - Grupo C: igual que el B y a partir del tercer año 8 IU/m²/día.
- Inducción puberal a los 12,7 años de media.
- La dosis¿? óptima de GH depende de la talla y la edad al inicio del tratamiento y de la VC del primer año. ¿Te refieres al efecto óptimo de GH, no ?

Evolución de la talla en niñas con Turner Estudio holandés



Evolución de la talla en Turner

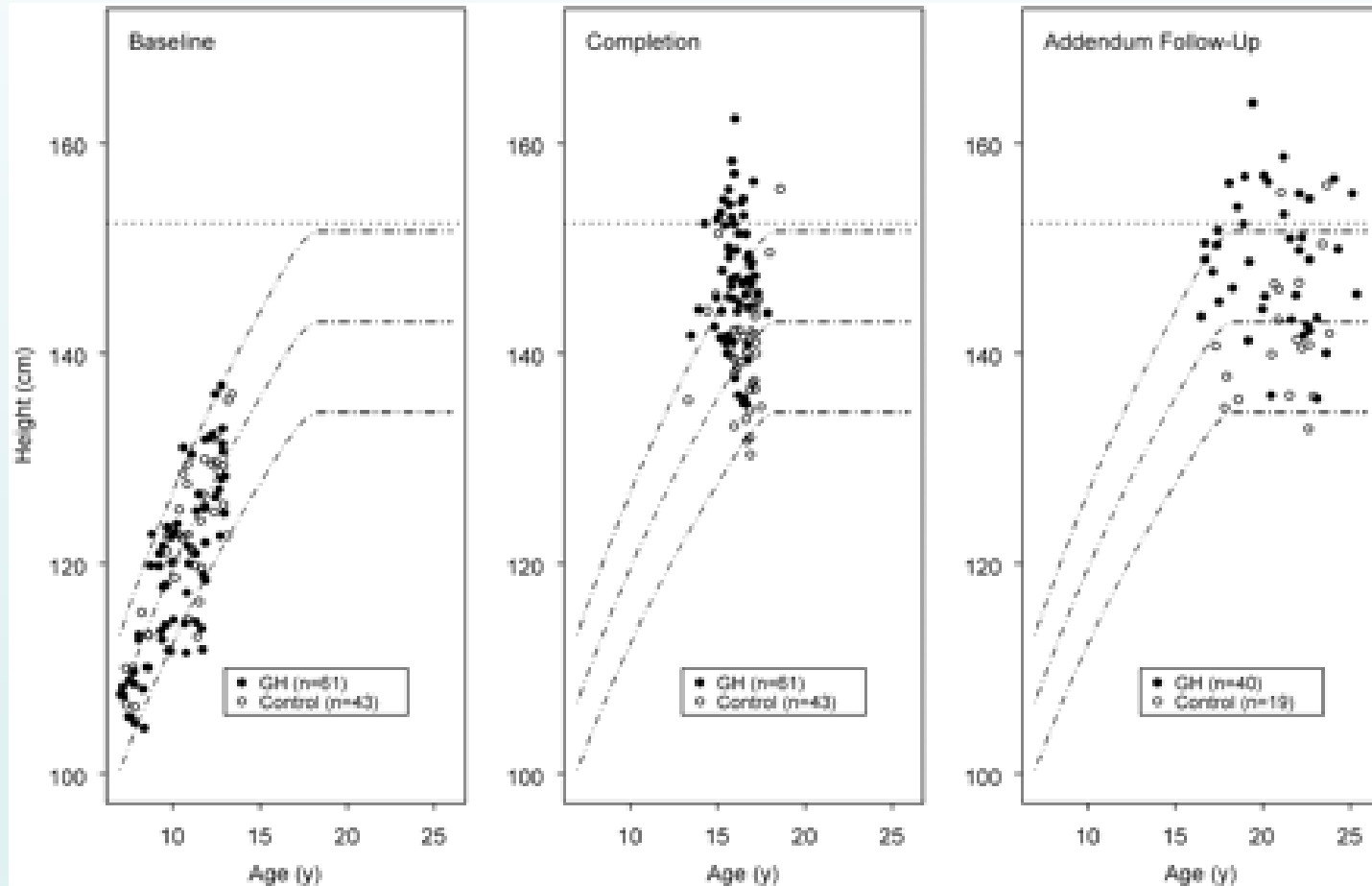
Estudio francés

- Estudio de cohorte basado en el registro francés de pacientes tratados entre 1986 y 1997.
- Se han seguido 704 de 891 (79%) posibles niñas con Turner .
- Dosis de GH: 0,037 mg./k/día.
- Inducción de la pubertad a los 15 años de media (no fue un predictor).
- Mayores predictores: edad de inicio y duración del tratamiento.
- El uso de estrógenos conjugados se asoció a mayor talla adulta (2,1 cm.).

Tratamiento con GH en niñas con Turner estudio canadiense

- Estudio randomizado con grupo control.
- Se incluyen 154 niñas, con datos de:
 - 61/76 pacientes tratadas.
 - 43/78 de controles.
- Dosis: 0,042 mg./k/día.
- Inducción puberal a los 13 años.
- Diferencia entre los grupos: 7,2 cm (6,0-8,4).
- La magnitud de la ganancia fue muy variable y el factor asociado más importante la edad de inicio del tratamiento (1,5 cm/año).
- La edad de inicio varió entre 7 y 13 años con ganancia de 11,7 a 2,7 cm. respectivamente.

Evolución de la talla en niñas con Turner Grupo canadiense



Stephure DK and Canadian group. *JCEM* 2005;90:3360-3365

Calidad de vida en mujeres con Turner

Estudio holandés

- Se incluyen 49 mujeres de 19 años de media, tratadas con GH (talla adulta media de 160,7 cm.) con inducción puberal media a los 12,9 años.
- Se comparan con población normal.
- Los resultados en las escalas muestran una calidad de vida normal, con influencia positiva de la talla alcanzada y el desarrollo mamario

Efectos secundarios

- Resistencia Insulínica
- Cardiovasculares.
- Rasgos Acromegaloides.
- Otológicos.
- Inducción de tumores.
- Otros.

Recomendaciones

- Diseñar estrategias para el diagnóstico precoz del Sd de Turner
- El tratamiento debe iniciarse cuando la talla sea inferior al p-5, la VC inferior al p-25 o, en todo caso la edad sea mayor de 6 años
- Dosis: 0,033 mg/k/día, aumentando a 0,050 si no hay buena respuesta (dosis alta si tiene mas de 10 años).
- Oxandrolona como opción en diagnóstico tardío y a dosis baja.
- Inducir pubertad a una edad cronológica de 12-13 años
- Todas las decisiones deben ser adecuadamente explicadas y consensuadas con padres y niñas.

Factores que determinan la decisión de iniciar el tratamiento con GH en Turner

- No todas las pacientes tiene indicación de ser tratadas con GH.
- El estudio canadiense (Horm Res 2008) muestra:
 - El tratamiento se propone al 82% de los pacientes y el 78% aceptan.
 - No se propone a pacientes con: diagnóstico tardío, crecimiento normal y pérdida de seguimiento.
 - Los padres rechazan el tratamiento por: miedo a otras consecuencias, retraso mental y rechazo de las inyecciones.
 - Ni la etnia ni el nivel de educación de los padres influyeron en la decisión.
 - Inician el tratamiento a los 10,1 años de edad media y la edad media de diagnóstico fue de 5,8 años.
- Coste del tratamiento: 22.000 euros por cm ganado.
- Decisión informada del paciente y los padres.
- ¿Cuándo empezar el tratamiento?