

Velocidad de crecimiento en pacientes con síndrome de Turner que recibieron hormona recombinante de crecimiento

Lozada Jonathan ¹, Nasre Raif ², Estévez Bernarda ³, Prócel Patricio ⁴

¹ Médico pediatra, Unidad Metropolitana de Salud Sur

² Médico cirujano, Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción

³ Médica internista, Fundación Síndrome de Turner

⁴ Endocrinólogo pediátrico, Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Turner;
Hormona de crecimiento recombinante (rh-GH);
Velocidad de crecimiento

RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) afecta a uno de cada 2000-2500 recién nacidos vivos y tiene una prevalencia de 50 por cada 100 000 mujeres. Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo del tipo de alteración cromosómica y de la edad de presentación. Una de las características más prevalentes y sobresalientes del síndrome es su estatura extremadamente baja. La hormona de crecimiento humana recombinante (rh-GH) se ha usado para aumentar el crecimiento y la estatura final en las niñas que tienen el síndrome de Turner. Para valorar los efectos de la hormona de crecimiento recombinante en las niñas y adolescentes con ST, hemos tomado en cuenta el efecto de la hGH, considerando la velocidad en la talla de crecimiento como un punto importante del estudio observacional retrospectivo.

Resultados principales: El uso de rh-GH tiene una relación estadísticamente significativa ($p=0.049 < 0.05$), que se asocia con un factor de influencia positiva en relación con la velocidad de crecimiento, como variable principal.

Al comparar a las pacientes que recibieron la hormona de crecimiento con las que no la recibieron, en las primeras existe la tendencia a acercarse a la curva del percentil 10 en comparación con la de aquellas que no recibieron la rh-GH, que estuvieron más lejos de la curva.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricioprocel@gmail.com (Patricio Prócel) / Teléfono: +593 02 255-7816 / +593 99 7685181
Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción

Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (1); 10 - 15

KEYWORDS

Turner syndrome,
Recombinant
human growth
hormone (rh-GH),
Growth Rate.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) affects about one in 1500 to 2500 live-born females. One of the most prevalent and salient features of the syndrome is extremely short stature. Recombinant human growth hormone (rh-GH) has been used to increase growth and final height in girls who have Turner syndrome.

To assess the effects of recombinant growth hormone in children and adolescents with TS we have evaluated the effect of HGH considering growth rate as an important point through a retrospective observational study.

Main results: The use of rh-GH has a statistically significant relationship ($p=0.049 < 0.05$) that is associated with an influencing factor in favor of the use of rh-GH in relation to the variable growth rate.

When comparing the patients who received growth hormone with those who did not receive, there is the tendency to arrive closer to the 10th percentile curve compared to the curve of the patients who did not receive rh-GH, which is further away.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST), también conocido como síndrome de Ullrich-Turner, fue descrito en la década de los años treinta como una tríada dada por la presencia de infantilismo sexual, cuello alado y cúbito valgo en las mujeres^{1,2}. Para finales de los años cincuenta se habían caracterizado otras manifestaciones clínicas, como talla baja, malformaciones digitales, problemas cognitivos, disgenesia gonadal, anomalías cardíacas y renales; igualmente, se reportó que un cariotipo 45,X0 era la causa de este síndrome³. Actualmente, el ST se conoce como una condición genética, producto de la ausencia parcial o total del segundo cromosoma X en individuos fenotípicamente femeninos⁴, con una incidencia de 1 por cada 2000 a 2500 recién nacidos vivos y una prevalencia de 50 por cada 100 000 mujeres^{5,6}. Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo del tipo de alteración cromosómica y de la edad de presentación, entre las que se incluyen: talla baja, cuello corto y alado, alteraciones de las extremidades, linfedema, insuficiencia ovárica y retraso puberal, problemas neurocognitivos, síndrome metabólico, alteraciones cardíacas, renales, tiroideas auditivas y oftalmológicas, entre otras^{4,7,8}. Prácticamente, el 100% de los individuos con ST presenta talla baja⁸, que se ha asociado a una haploinsuficiencia del gen SHOX (Short Stature Homeobox) contenido en el brazo corto del cromosoma X^{9,10}.

Desde la vida intrauterina se ha evidenciado un crecimiento lineal defectuoso en estas pacientes, observándose en las recién nacidas una talla de 2 o 3 cm por debajo de los valores de referencia^{8,11}. Así mismo, la velocidad de crecimiento en la vida extrauterina tiende a ser más lenta, con un pico de desaceleración entre los 5 y los 7 años de vida, lo cual se intensifica en la pubertad cuando no se presenta el estirón puberal, inclusive en aquellas pacientes con desarrollo puberal espontáneo^{11,12}. Alrededor de los 14 años de edad se manifiesta una

talla por debajo de 4 DE (desviaciones estándar) con respecto a lo normal; cuando las pacientes con ST alcanzan su talla final, esta se encuentra por debajo de 2,6 DE de lo normal, cerca de 20 cm por debajo de la talla promedio^{12,13}. Por otro lado, las implicaciones psicosociales de la talla baja en las pacientes con ST ha sido el catalizador de numerosas investigaciones sobre terapias para mejorar esta característica clínica; en este sentido, el tratamiento con la hormona de crecimiento recombinante (rh-GH) ha demostrado algunos beneficios en la talla final de las pacientes con ST^{14,15}.

A continuación, se presenta un estudio retrospectivo, realizado en Metrofraternidad y en el Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción de Quito, donde se analizó la velocidad de crecimiento de las pacientes con ST, tratadas con rh-GH en comparación con aquellas que no recibieron rh-GH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en donde se revisaron las historias clínicas de mujeres con el diagnóstico de ST que acudieron a la valoración endocrinológica en Metrofraternidad y en el Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción, durante el periodo comprendido entre enero del 2017 y enero del 2018.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado mediante estudio genético, haber realizado al menos cuatro visitas consecutivas con o sin administración de rh-GH, no haber recibido un diagnóstico de otra patología relacionada o que sea causa de talla baja patológica: desnutrición, anemia o afecciones intestinales que afectan a la absorción de nutrientes; no se discriminó a las pacientes por la etnia o condición socioeconómica. Como se trató de un estudio observacional no intervenido, no ameritó la participación del comité de ética u otros en relación con los aspectos bioéticos; por su parte, se contó con la aprobación de los representantes legales y/o pacientes para el

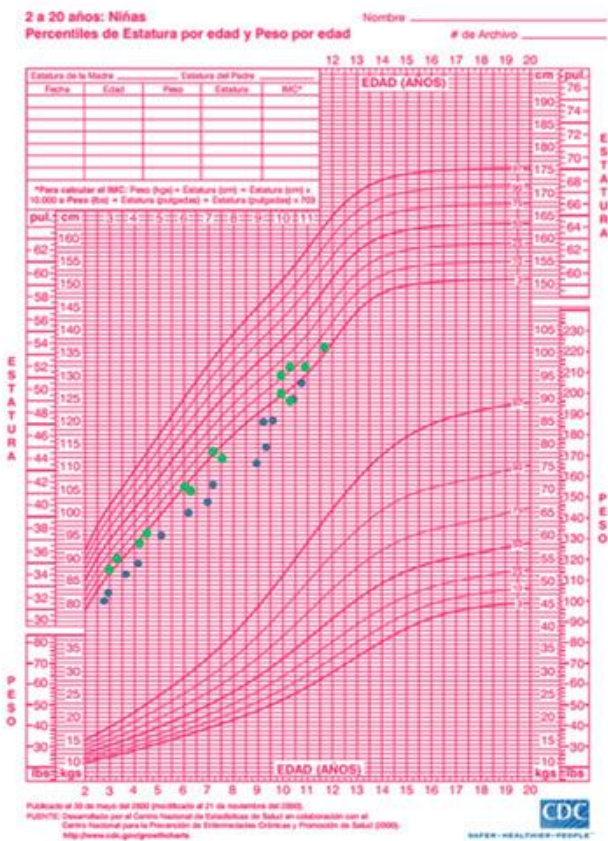


Gráfico 1: Resultados de los percentiles de la talla para la edad en las pacientes que recibieron rh-GH en un primer tiempo (color azul) y en un segundo tiempo (color verde)

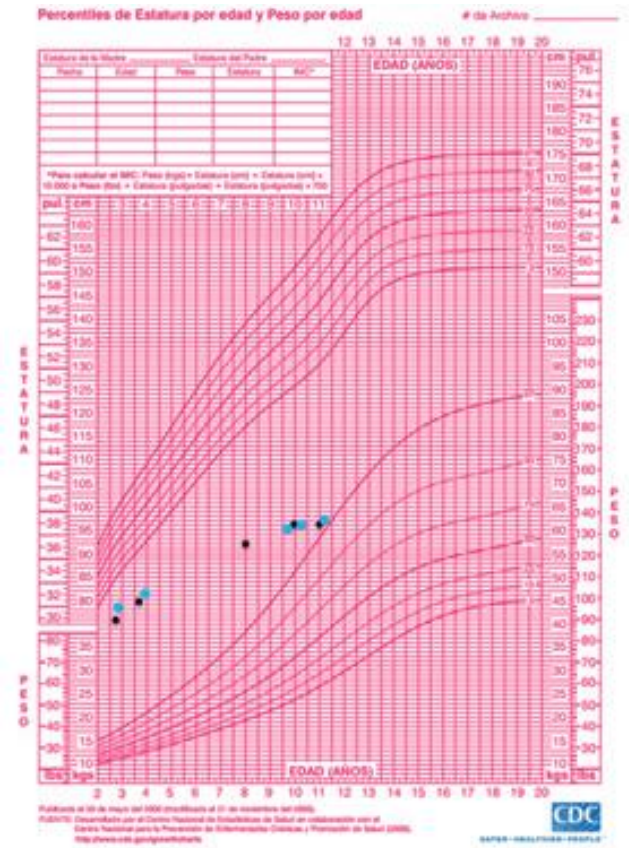


Gráfico 2: Resultados de los percentiles de la talla para la edad en las pacientes que no recibieron rh-GH en un primer tiempo (color negro) y en un segundo tiempo (color azul)

uso de datos recolectados de las historias clínicas, a fin de utilizar la información antropométrica manteniendo el anonimato.

Las variables analizadas fueron: cálculo de la edad decimal, talla, velocidad de crecimiento por año, punto medio de dos visitas por año y administración o no de rh-GH. Para el cálculo del valor numérico de la edad decimal, la velocidad de crecimiento y el punto medio de visita entre dos años se utilizó la hoja de cálculo Excel de Microsoft Office.

Los datos obtenidos fueron graficados y valorados en percentiles en dos tiempos, utilizando las curvas de la talla para la edad, diferenciando a las pacientes que recibieron rh-GH de aquellas que no recibieron la hormona.

Al graficar el peso y la talla para la edad, así como la velocidad de crecimiento, se utilizaron las curvas del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades CDC, según el criterio de los autores ¹⁶.

A fin de valorar si una paciente tuvo o no una respuesta a rh-GH, los autores tomaron como variable la respuesta en la velocidad del crecimiento, considerando que la segunda visita no debía ser

en menos de tres meses ni luego de 18 meses. Se consideró la velocidad de crecimiento normal cuando se encontraba entre los percentiles 10 y 90, según las tablas de referencia.

Para el cálculo matemático se utilizó la siguiente fórmula: $\text{talla en la visita actual} - \text{talla en la visita anterior} / \text{edad cronológica decimal de la visita actual} - \text{edad cronológica decimal de la visita anterior}$; el resultado se registró en centímetros por año. Adicionalmente, se determinó la velocidad de crecimiento por año, tomando la edad de la paciente y se comparó con el crecimiento esperado en los individuos sin ST. Se realizó un estudio descriptivo y analítico, mediante la versión 20 del programa SPSS, con tablas de 2x2, con valoración de P, con un IC del 95 % más el análisis de chi-cuadrado.

RESULTADOS

Se revisaron 21 registros de pacientes con el diagnóstico de ST y se excluyeron cuatro, por no cumplir con los criterios de inclusión. Todas las pacientes que ingresaron al estudio fueron de sexo genético femenino. De las 17 pacientes que se incluyeron en el estudio, 12 recibieron tratamiento

Niñas

Velocidad de estatura

Nacimiento - 19 años

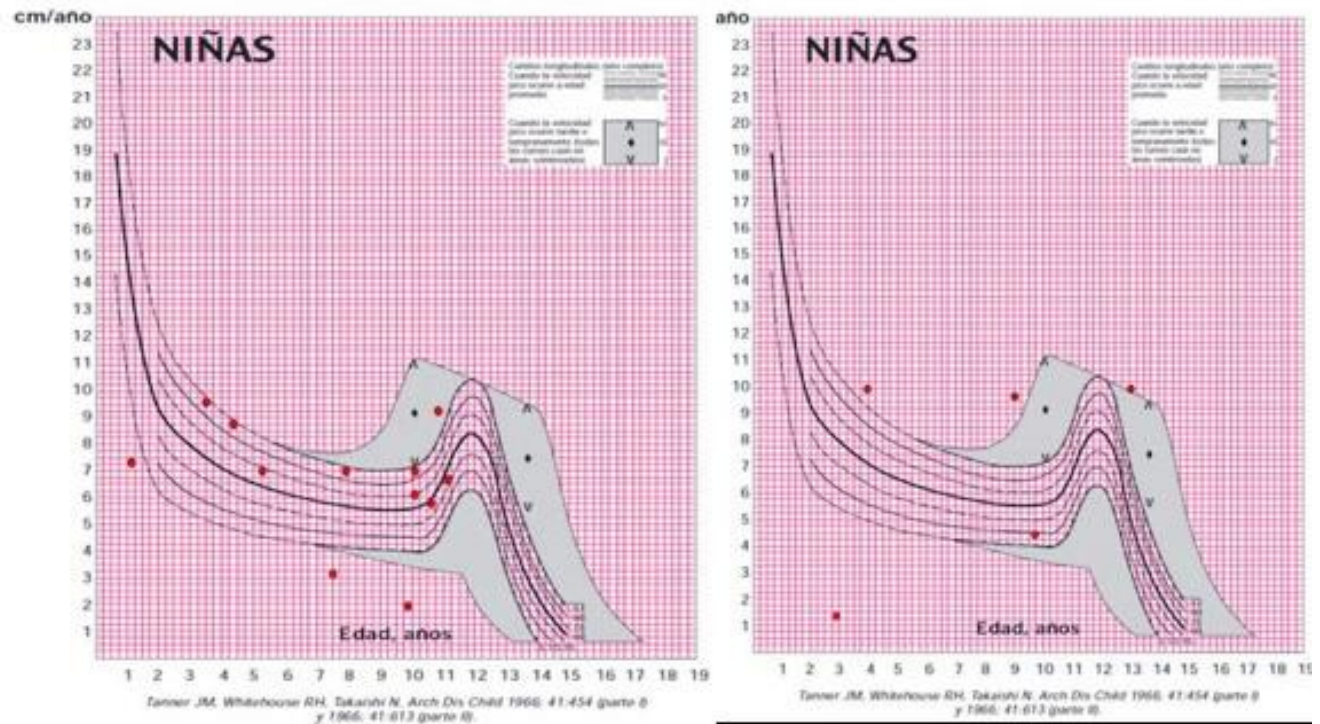


Grafico 3: Resultados de la velocidad de estatura de crecimiento en las pacientes que recibieron rh-GH en comparación con aquellas que no la recibieron.

Izquierda: CDC, velocidad de crecimiento para la edad de las pacientes con ST que recibieron rh-GH. Derecha: CDC, velocidad de crecimiento para la edad de las pacientes ST que no recibieron rh-GH.

Fuente: estudio

Tabla 1: Comparación de la velocidad de crecimiento esperada con respecto a la registrada con o sin tratamiento previo de rh-GH

Pacientes que recibieron rh-GH					
Edad (años)	Velocidad de crecimiento (cm/año)	Velocidad de crecimiento sin ST (cm/año)	Edad (años)	Velocidad de crecimiento (cm/año)	Velocidad de crecimiento sin ST (cm/año)
6	3,45	5 a 6	3	1,5	7 a 9
9	7,89	5 a 6	9	8	5 a 6
7	9,8	5 a 6	10	5	5 a 6
2	5,45	12 a 13	3	9	7 a 9
1	7,33	24 a 26	13	9	5 a 6
2	14,4	12 a 13			
9	7,27	5 a 6			
11	13,7	7 a 12			
4	5,29	5 a 6			
5	8,7	5 a 6			
10	6,6	5 a 6			
6	5	5 a 6			

*Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: autores.
* EG: edad gestacional.

con rh-GH y 5 no lo recibieron (Ver gráficos 1 y 2). Se realizó una comparación de la velocidad de crecimiento entre las pacientes que recibieron y las que no recibieron rh-G en relación con la velocidad de crecimiento (tabla 1).

Análisis estadístico

Los datos se sometieron al análisis para la relación de las variables en tablas de contingencia de 2x2 y los resultados estadísticos obtenidos fueron:

Tabla 2: Número de casos sometidos al análisis

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Tto con hGH	17	100,0	0	0,0	17	100,0
*Falla de crecimiento						

*Fuente: Base de datos del estudio.

Tabla 3: Análisis estadístico 2x2 en las pacientes con hGH y falla de crecimiento según la velocidad de crecimiento en la talla

Tabla de contingencia Tto con hGH ^ Falta de crecimiento					
			Falta de crecimiento		Total
			Si	No	
Tto con hGH	Si	Recuento % del total	3 17,6%	9 52,9%	12 70,6%
	No	Recuento % del total	1 5,9%	4 23,5%	5 29,4%
Total		Recuento % del total	4 23,5%	13 76,5%	17 100%

Fuente: datos del estudio.

Tabla 4: Prueba estadística con valores de chi cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,049 ^a	1	,825		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,050	1	,823		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,670
Asociación lineal por lineal	,046	1	,830		
N de casos válidos	17				

a. 3casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Fuente: estudio.

Análisis estadístico

La rh-GH ha sido utilizada de forma satisfactoria como parte del tratamiento de la talla baja en el ST, obteniendo resultados que oscilan entre 5 y 10 cm de ganancia en la talla final de las pacientes^{13, 15, 17, 18}; en este estudio no se tomó en cuenta la variable de la talla final.

Se han descrito otros beneficios adicionales al aumento de la talla: mejora de las proporciones corporales, excepto la longitud del pie¹⁹, menor resistencia a la insulina y a los cambios en los niveles de colesterol y lipoproteínas^{20, 21}, efecto favorable sobre la presión arterial, en particular, en la diastólica¹⁹ y menores problemas psicosociales¹²; estos podrían ser objetivos para evaluar en un futuro trabajo.

Al observar la curva de la talla para la edad (Gráficos 1 y 2) se muestra una tendencia más cercana a la talla promedio en quienes recibieron hr-GH en comparación con las que no la recibieron.

De las 12 pacientes con tratamiento previo con rh-GH, 9 se encontraban sobre el percentil 10 en la curva de la talla para la edad, mientras 3 estaban por debajo del percentil 10.

Por su parte, de las 5 pacientes sin tratamiento previo

con rh-GH, 4 se encontraban sobre el percentil 10 y una paciente se halló bajo el percentil 10 en la curva de velocidad de crecimiento.

Al analizar los datos con una tabla de contingencia de 2x2, a fin de asociar el uso de hGH a la relación con la velocidad de crecimiento positivo sobre las pacientes, se puede determinar que la rh-GH tiene una relación estadísticamente significativa ($p0.049 < 0.05$) que se relaciona con un factor influyente positivo en relación con la variable de la velocidad de crecimiento. Además, se puede inferir que, tomando como base las tablas de percentiles, al comparar a las pacientes que recibieron rh-GH con las que no la recibieron, en las primeras existe una tendencia más próxima a llegar a la curva del percentil 10 en comparación con las pacientes que no recibieron rh-GH, que se alejan más de la curva. En la tabla 1 se evidencia que 3 de las pacientes que recibieron rh-GH no lograron la velocidad de crecimiento esperada para la edad, mientras en el grupo de pacientes que no recibieron rh-GH, una paciente no alcanzó la velocidad de crecimiento esperada para la edad.

La velocidad de crecimiento promedio fue de 8cm/año al utilizar rh-GH; este valor se correlaciona con otro estudio de Sánchez et. al., referencia 22, aunque el valor puede modificarse con el tiempo, sobre todo luego del primer año de tratamiento.

CONCLUSIONES

El presente estudio observacional, sobre el efecto de la rh-GH en pacientes con ST más sexo genético X0 completo sobre la velocidad de crecimiento, demostró que el uso de esta terapia tiene efectos beneficiosos en el aumento de la talla, posicionando a la mayoría de las pacientes en la curva de talla para la edad por encima del percentil 10, lo cual fue estadísticamente significativo cuando se las comparó con las pacientes que no recibieron el tratamiento. Sin embargo, son necesarios más estudios locales para analizar este y otros beneficios de la terapia con rh-GH: dosis, edad de inicio del tratamiento y beneficios finales, como el impacto psicológico positivo en su uso.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

Propio de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ullrich O. "Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen". *Z Kinderheilkd* [Internet]. marzo de 1930 [citado el 20 de enero de 2018]; 49 (3): 271-6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF02248090>
2. Turner H. "A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus". *Endocrinology* [Internet]. 1938; 23 (5): 566-74. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/>

- article-lookup/doi/10.1210/endo-23-5-566
3. Ford CE. "Turner's Syndrome". *Lancet* [Internet]. 1959; 4 (1): 711-3. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0140673659918938/1-s2.0-S0140673659918938-main.pdf?_tid=db647330-c978-11e7-910e-00000aacb362&acdnat=1510690839_3337935f1b5e7cee8f289debd030da99
 4. Shankar RK, Backeljauw PF. "Current best practice in the management of Turner syndrome". *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2018; 9 (1): 33-40. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018817746291>
 5. Nielsen J, Wohlert M. "Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark". *Hum Genet* [Internet]. mayo de 1991 [citado el 20 de enero de 2018]; 87 (1): 81-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2037286>
 6. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. "Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome". *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (10): 3897-902.
 7. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, et al. "Phenotype in girls and women with turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations". *Eur J Med Genet* [Internet]. 2018. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176972121730530X>
 8. Barreda AC, González I, García R. "Síndrome de turner". *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2011; (1): 218-27. Disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_de_turner.pdf
 9. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. "Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome". *Nat Genet* [Internet]. 1 de mayo de 1997 [citado el 20 de enero de 2018]; 16 (1): 54-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9140395>
 10. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. "Genotypes and phenotypes in children with short stature: Clinical indicators of SHOX haploinsufficiency". *J Med Genet*. 2007; 44 (5): 306-13.
 11. Oliveira CS, Alves C. "The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome". *Endocrinol y Nutr*. 2011; 58 (8): 433-42.
 12. Spiliotis BE. "Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome". *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4 (6): 1177-83.
 13. Baxter L, Bryant J, Cave C, Milne R. "Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome". *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1 (1).
 14. Pinsker JE. Turner syndrome: "Updating the paradigm of clinical care". *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (6): 994-1003.
 15. Sánchez Marco SB, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, Garagorri Otero JM. "Hormona de crecimiento y síndrome de Turner". *An Pediatr*. 2017; 86 (2): 81-6.
 16. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Growth Charts [Internet]. 2010 [citado el 20 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/growthcharts/>
 17. Ross JL, Lee PA, Gut R GJ. "Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program". *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015; 2015 (1): 1.
 18. Ranke MB, Lindberg A. "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): 1229-37.
 19. Bannink EMN, Van der Palen RLF, Mulder PGH, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. "Long-Term Follow-Up of GH-Treated Girls with Turner Syndrome: BMI, Blood Pressure, Body Proportions". *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2009 [citado el 21 de enero de 2018]; 71 (6): 336-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506391>
 20. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. "Reduced Abdominal Adiposity and Improved Glucose Tolerance in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. junio de 2008 [citado el 21 de enero de 2018]; 93 (6): 2109-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349057>
 21. Bannink EMN, Van der Palen RLF, Mulder PGH, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. "Long-Term Follow-Up of GH-Treated Girls with Turner Syndrome: Metabolic Consequences". *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2009 [citado el 21 de enero de 2018]; 71 (6): 343-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506392>
 22. Sánchez Marco SB, et al. "Hormona de crecimiento y síndrome de Turner". *An Pediatr (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.009>