

# Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST)

José I. Labarta, Antonio de Arriba, Esteban Mayayo, Angel Ferrández-Longás  
*Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

El diagnóstico de ST requiere la combinación de unas características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X, bien como línea celular regular o como un mosaicismo. El cariotipo convencional en sangre periférica debe ser el primer paso en el diagnóstico de estas pacientes y se contará un número suficiente de células, hasta 100, para excluir un mosaicismo si bien nunca se puede estar completamente seguro. Cuando el diagnóstico de ST sea sospechado clínicamente pero el resultado en sangre periférica sea normal se debe realizar el estudio citogenético en un segundo tejido (pelo, piel o gónada) y descartar un mosaicismo. La expresión fenotípica del ST se puede explicar en base a los siguientes fenómenos: a) al estado de haploinsuficiencia de genes que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales, b) a la ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación de un cromosoma X, c) por fenómenos de *imprinting* que modifican la expresión de determinados genes en función de su procedencia, materna o paterna, y d) por la aneuploidía y las consecuencias derivadas del desbalance cromosómico. En el ST la detección de la existencia de material del cromosoma Y es muy importante por el riesgo de desarrollar un gonadoblastoma, que es un tumor *in situ* de las gónadas disgenéticas compuesto por células germinales y células del estroma; el riesgo se ha estimado en un 30%, aunque estudios más recientes hablan de un riesgo menor del 7-10%.

## 1. TRATAMIENTO DE LA TALLA BAJA

Existen numerosos estudios que demuestran que la GH es el tratamiento fundamental para mejorar la talla baja en el ST. En los últimos años se han llevado a cabo distintos estudios multicéntricos. No todos los estudios encuentran los mismos resultados y ello puede ser debido a múltiples factores

como son la diferente condición de las pacientes, regímenes terapéuticos distintos y a una manera de expresar los resultados obtenidos<sup>(1,2)</sup>. Una reciente revisión por Baxter *et al* en la base de datos Cochrane sugiere que todavía son necesarios más ensayos con casos control hasta talla adulta que permitan establecer una mejor decisión sobre si los beneficios del uso de la GH compensan la necesidad de un tratamiento prolongado a un coste considerable<sup>(3)</sup>. El único estudio aleatorizado y con casos control que se ha mantenido hasta talla adulta es el canadiense<sup>(4)</sup> y demuestra el beneficio del tratamiento con GH ya que la talla adulta mejoró aproximadamente unos 7 cms. Igualmente se observó una mayor ganancia de talla en las tratadas a los 7-8 años frente a las tratadas a los 12-13; la edad de inicio del tratamiento fue el factor que más influencia tuvo en la ganancia de talla. En el estudio multicéntrico norteamericano se analizaron dos modalidades terapéuticas: GH sola o asociada a oxandrolona<sup>(5)</sup>. Ambos grupos alcanzaron una talla significativamente mayor que el grupo de controles históricos, demuestra el beneficio de iniciar precozmente el tratamiento y de utilizar unas dosis adecuadas. La experiencia sueca es útil ya que compara diferentes regímenes terapéuticos en función de la asociación o no de oxandrolona y etinilestradiol, con resultados hasta talla final (TF). Los mejores resultados fueron para el grupo que comenzó desde el inicio con GH más oxandrolona, y se comprueba que el inicio precoz de etinilestradiol, a los 12 años, se relaciona con menor talla final y menor ganancia de talla por la aceleración de la edad ósea que produce<sup>(1)</sup>. El estudio belga en 186 pacientes tratadas a una dosis de 0,33 mg/kg/semana también encuentra una ganancia significativa de talla adulta<sup>(6)</sup>. El estudio con resultados más espectaculares en cuanto a talla final es el estudio holandés<sup>(7)</sup>. Compara tres grupos de tratamiento con diferentes dosis de GH a una edad media de inicio

de 6,6 años. Los resultados finales demuestran una ganancia muy importante de talla adulta mostrando un efecto dosis-respuesta. En esta línea de evidencia Reiter *et al*<sup>(8)</sup> encuentran que cuanto más largo sea el periodo de tratamiento con GH antes de la estrogenización mayor ganancia de talla adulta se observará; se deduce que si la GH se inicia pronto el impacto de la edad de estrogenización sobre la talla adulta será mínimo. El estudio multicéntrico francés ha conseguido reunir la talla adulta de 704 pacientes<sup>(9)</sup> y los factores que más influyen en la talla adulta fueron la edad de inicio del tratamiento y la duración del mismo. Existen pocos estudios que evalúen la respuesta en la primera infancia y permitan aclarar si el tratamiento con GH en edades tempranas previene el retraso de crecimiento<sup>(10,11)</sup>. Davenport *et al* en un estudio aleatorizado con casos control concluye que el inicio precoz del tratamiento normaliza la talla y evita el retraso de crecimiento.

### **Optimización del tratamiento con GH**

No todos los trabajos encuentran el mismo grado de beneficio sobre la talla final<sup>(12,13)</sup>. Existe pues una variabilidad individual. El porcentaje de pacientes tratadas que superan la talla inicialmente proyectada varía, en función de los estudios, desde un 100% a un 50%. En un intento de analizar los *factores predictivos* de buena respuesta al tratamiento con GH el estudio internacional KIGS evalúa la respuesta en 987 pacientes tratadas hasta casi talla adulta<sup>(14)</sup>. La talla adulta depende, por orden de importancia y de manera significativa, de los siguientes factores: talla al inicio del tratamiento (+), respuesta en el primer año (+), talla genética (+), edad al inicio del tratamiento (-) y dosis media semanal de GH (+). Otras variables que han mostrado un efecto sobre la talla adulta han sido frecuencia de inyecciones, duración del tratamiento, edad al finalizar el tratamiento y empleo de oxandrolona. La ganancia de talla en cms depende de: edad al inicio del tratamiento (-), respuesta en el primer año (+), edad al inicio de la pubertad (+), talla genética (+), talla al inicio del tratamiento (-), dosis media semanal de GH (+) y peso al nacimiento (+). La mayor ganancia de talla ocurre antes del inicio de la pubertad y posteriormente la ganancia es menor. El cariotipo no mostró ninguna influencia en los resultados finales. El conocimiento de estas variables modificadoras de la respuesta permiten individualizar el tratamiento y buscar en cada paciente la menor dosis eficaz, durante el menor tiempo posible, para obtener la mejor respuesta alcanzable<sup>(15)</sup>. La respuesta a corto y largo plazo se ha querido relacionar con un polimorfismo del gen del receptor de la GH (deleción en el exón 3)<sup>(16)</sup>. En la actualidad parece existir un *consenso* en relación a los siguientes puntos relativos al tratamiento con GH<sup>(9,2,12,13,17-21)</sup>:

a) es necesario un diagnóstico precoz en la primera infancia,

b) el tratamiento con GH debe ser iniciado cuando la talla se sitúe por debajo de  $-1,5$  SDS en relación a la población general o la velocidad de crecimiento se sitúe por debajo del percentil 25 o hacia los 6-7 años de edad y no antes de los 2 años de edad,

c) la dosis inicial recomendada es de 0,045 mg/kg/día que deberá ser ajustada según la respuesta hasta una dosis de 0,067 mg/kg/día; las razones para aumentar la dosis serían una baja talla importante al inicio, respuesta baja en el primer año de tratamiento y edad cronológica avanzada al comenzar el tratamiento,

d) se deben monitorizar los niveles de IGF-I y mantenerlos dentro de los rangos de normalidad ( $\pm 2$  SDS) (22),

e) la pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios de manera semejante al resto de la población, consensuando siempre los pros y contras con la niña y su familia y generalmente no antes de los 12 y no más tarde de los 15 años,

f) el inicio precoz del tratamiento con GH permitirá iniciar la estrogenoterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla,

g) la oxandrolona a una dosis de 0,05 mg/kg/día es una opción para las niñas diagnosticadas tarde y con retraso del crecimiento importante, siempre a una edad cronológica superior a 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización,

h) el tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cms/año.

### **Efectos secundarios observados**

La seguridad e inocuidad del tratamiento con GH en las pacientes con ST es en general buena, si bien hay que tener precaución en relación al riesgo de presentar hipertensión, diabetes tipo 2, intolerancia oral a los hidratos de carbono y epifisiolisis de la cabeza del fémur. Existen dos trabajos con casos aleatorizados que encuentran que las pacientes tratadas con GH presentan un mayor riesgo de otitis media frente a las no tratadas; ello debe ser previsto con objeto de asegurar una buena salud otológica, ya que la audición es un factor directamente relacionado con la calidad de vida adulta<sup>(9,23)</sup>. El estudio internacional de farmacovigilancia KIGS con un total de 56.123 pacientes tratados con GH de los cuáles 5.970 son pacientes afectas de ST encuentra un mayor frecuencia de edema, epifisiolisis femoral y cifoescoliosis que en el resto de condiciones patológicas estudiadas y cuatro casos de malignopatías<sup>(24,25)</sup>. El estudio norteamericano *National Cooperative Growth Study* analiza la inocuidad y seguridad del tratamiento con GH en 54.996 pacientes entre las que se incluyen 5.220 niñas con ST tratadas<sup>(26)</sup>.

## 2. TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO

No existe unanimidad en cuanto a la edad a la que se debe iniciar el tratamiento. La edad de estrogenización tienen un impacto en la talla adulta y mientras que estudios clásicos indican que el retraso de la estrogenización mejora la talla adulta trabajos recientes indican que cuando el tratamiento con GH se inicia pronto y de manera optimizada se puede contemplar una estrogenización a una edad más acorde con la normalidad<sup>(6,7,9)</sup>. La estrogenización a una edad acorde con la normalidad posibilita desarrollar un crecimiento uterino normal ya que se ha observado que hasta un 50% de las adultas y adolescentes tratadas a edades variables no presentan un tamaño uterino normal. Es necesario conocer con profundidad los efectos que el déficit de estrógenos tiene sobre la autoestima, el desarrollo neurocognitivo y psicosocial. La mayoría de los autores se inclina por introducir los estrógenos no antes de los 12-13 años. Existen diferentes pautas de estrogenización. El uso de dosis iniciales bajas, de 50 ng/kg/día o menos de etinilestradiol oral e ir aumentado en función de la respuesta clínica y la edad ósea. La administración de 17  $\beta$ -estradiol en parches percutáneos es más fisiológica que la del etinilestradiol oral, pero en nuestra experiencia, si bien provocan la aparición correcta de los caracteres sexuales, también aceleran rápidamente la maduración ósea. Además, no existen preparados que permitan inicialmente dosis mínimas diarias, por lo que recomendamos el tratamiento percutáneo con dosis de 12,5 mcg dos veces por semana cuando sólo quedan unos cm de crecimiento residual, en general a partir de los 16-18 años. Tras esta dosis inicial, se pasa a 25 mcg dos veces por semana y más adelante, a 50 mcg dos o tres veces por semana. La progesterona debe ser añadida con cualquier tipo de estrógenos, a lo largo del segundo año de iniciar la estrogenoterapia, a una dosis de 5-10 mgr/día de acetato de medroxiprogesterona. La ventaja básica del 17  $\beta$ -estradiol es que se trata del estrógeno fisiológico producido por el ovario y, como éste, pasa a la circulación general y a sus órganos diana sin tener que ser metabolizado y aromatizado en el hígado, como sucede con el preparado oral<sup>(1,27)</sup>.

## 3. PATOLOGÍA ASOCIADA

La prevalencia de *malformaciones cardíacas* se establece en función de las series entre un 22 y un 50% y son más frecuentes en pacientes 45,X. La anomalía más frecuente es la válvula aórtica bicúspide, que se detecta mediante examen ecocardiográfico en un 13-34% de las niñas con ST y la coartación de aorta en el 4-14%, sugiriendo la posibilidad de la existencia de un defecto intrínseco primario. Comparando con la población normal las pacientes Turner tienen una tensión arterial significativamente

más alta y hasta un 50% pueden presentar hipertensión clínica. La *hipertensión* se hace evidente en la adolescencia. En el ST está descrita la *dilatación de la raíz aórtica* asintomática hasta en el 42% de pacientes, y aunque no todas acaban en disección aórtica, la asociación con factores de riesgo como HTA, valvulopatía aórtica, malformaciones de las cavidades izquierdas y cariotipo 45,X incrementa el riesgo hasta un 60%. Aunque la prueba de elección para su diagnóstico es la ecocardiografía, en ocasiones, y debido a los posibles falsos negativos por la falta de patrones estándar en relación a la talla, se debe recurrir a la RM. Una complicación poco frecuente pero muy grave es la aparición de dilatación aneurismática, disección y rotura aórtica. Es especialmente importante descartar los factores de riesgo asociados antes de intentar un embarazo y aconsejar sobre las prácticas deportivas de riesgo cardiovascular. La morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular está aumentada en pacientes con ST. Todo ello indica que es necesario incluir en el seguimiento de estas pacientes la monitorización cardiovascular y realizar un seguimiento especializado cardiológico en pacientes de riesgo. Toda paciente con cardiopatía congénita debe llevar un seguimiento especializado. Anomalías estructurales renales son frecuentes en las niñas con ST con una prevalencia cercana al 30-40%. El 50-85% de las pacientes tienen *enfermedad del oído medio*, que habitualmente comienza en la infancia y es una causa de frecuente morbilidad. Los principales problemas incluyen otitis media supurativas recurrentes, otitis media serosa, otitis supurativa crónica con perforación, hipoacusia de transmisión y predisposición para la formación de colesteatomas. La frecuencia de otitis media decrece con la edad. Además de la hipoacusia de transmisión, que ha sido reportada hasta en un 44% de casos, es frecuente la hipoacusia neurosensorial, sobre todo en la edad adulta, aunque puede aparecer ya en la infancia. Todo ello hace necesario un seguimiento otorrinolaringológico especializado. A nivel *ocular* presentan mayor prevalencia de epicanthus, hipertelorismo, y ptosis. A nivel *craneofacial* presentan retromicrognatia, maxilar estrecho con paladar ojival, mala oclusión dentaria, mordida asimétrica y anomalías en la morfología y desarrollo dentario. En la *piel* con frecuencia presentan nevus melanocíticos pero no tienen un riesgo incrementado de desarrollar un melanoma, y con facilidad hacen cicatrices queloides. A nivel *ortopédico* presentan un mayor frecuencia de displasia congénita de cadera (5%), cifoescoliosis (10%), dislocación de la rótula y rodilla crónica dolorosa. El trastorno en el desarrollo *linfático* se manifiesta en las recién nacidas mediante linfedema periférico (dorso de manos y pies) y cuello alado. Habitualmente el linfedema se resuelve en los primeros años sin tratamiento alguno pero puede recaer en cualquier edad asociado al inicio del tratamiento con rhGH o estrógenos, por aumentos

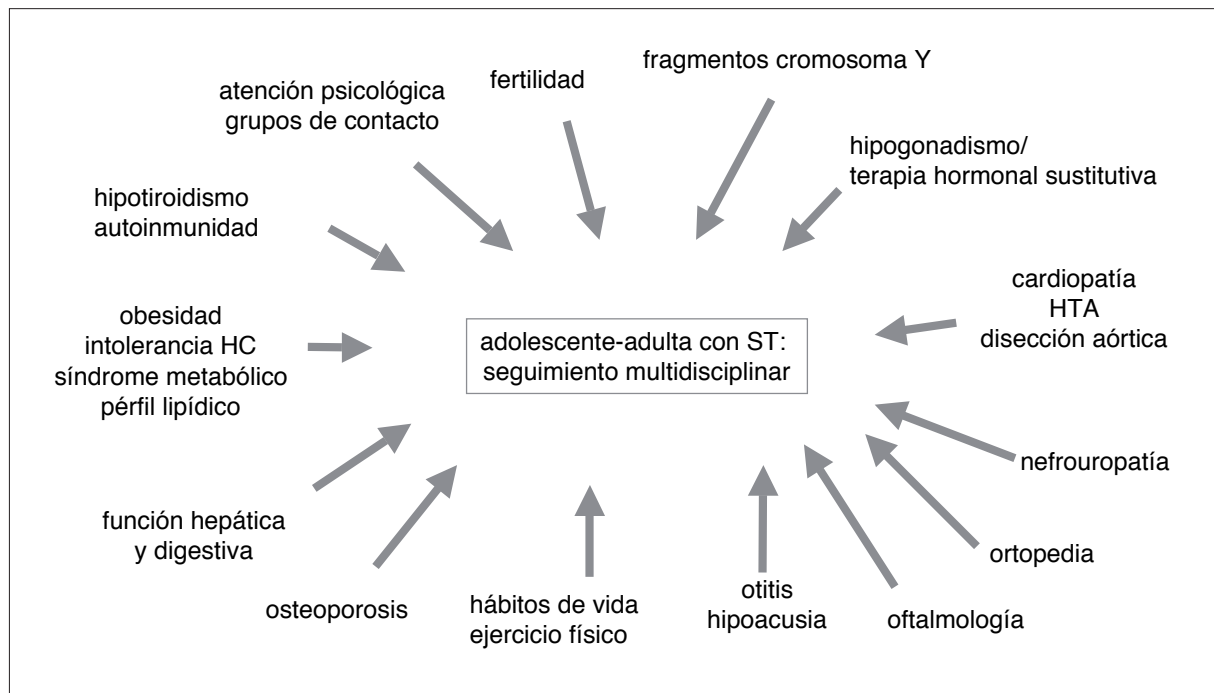


Figura 1. Seguimiento multidisciplinar en el síndrome de Turner.

de temperatura, calor o cambios de presión atmosférica; a veces no se demuestra ningún factor desencadenante. Se describe una mayor frecuencia en el síndrome de Turner de *hipertransaminasemia*. El ST se asocia con una mayor frecuencia de *enfermedad inflamatoria intestinal* tipo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que, a su vez, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de colon y de recto. Es más frecuente la hemorragia gastrointestinal por teleangiectasias intestinales<sup>(1)</sup>. Entre las endocrinopatías que pueden asociar la más frecuente es la tiroiditis autoinmune; también pueden presentar enfermedad de Graves Basedow, sobre todo si presentan isocromosoma X. Las pacientes con ST tienen más incidencia de problemas autoinmunes (vitíligo, alopecia, celiaquía, etc). Presentan mayor tendencia a la obesidad y una mayor prevalencia de intolerancia hidrocarbonado y de diabetes tipo 2 que aumenta con la edad. La alteración lipídica más frecuente es la hipertrigliceridemia que se relaciona con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha documentado un mayor riesgo coronario y cardiovascular en las pacientes adultas con ST<sup>(1)</sup>.

#### 4. TRANSICIÓN A EDAD ADULTA

El proceso de transición a la edad adulta es muy importante ya que la paciente pasa a ser la propia gestora de su salud y debe comenzar a tomar decisiones sobre sus hábitos de vida y su salud. Es un proceso que se debe iniciar a la vez que la terapia estrogénica<sup>(28,29)</sup>. Es necesario organizar y protocolizar el paso de las pacientes desde la consulta de endocrinología pediátrica a la consulta de endocrinología de adultos ya que existe el riesgo

de que muchas pacientes dejen de acudir a las visitas médicas y ello determina un aumento de la morbilidad y mortalidad y un detrimento de la calidad de vida de la mujer adulta<sup>(30)</sup>. La transición al médico de adultos debe realizarse cuando la niña haya alcanzado su talla adulta y completado su desarrollo puberal, lo que se estima aproximadamente hacia los 18 años de edad. Se recomienda que el proceso sea gradual programándose visitas conjuntas y seriadas a lo largo de 2-3 años que incluya la participación de al menos un ginecólogo y un endocrinólogo. El momento debe ser consensuado con la paciente y su familia, atendiendo las necesidades de manera individualizada. En ese momento se deben explicar los controles necesarios para garantizar una buena calidad de vida que deben incluir controles relativos a audición, función tiroidea, prevención de la osteoporosis y obesidad, ejercicio físico y hábitos de vida, posibilidades de fertilidad, terapia hormonal sustitutiva, salud cardiovascular, diabetes, dislipidemia y situación psicoemocional. Es importante garantizar a la paciente un cuidado multidisciplinar que incluya especialistas en endocrinología, cardiología, otorrinolaringología, ginecología, consejo genético, psiquiatría y apoyo psicológico y la participación voluntaria de grupos de contacto Turner<sup>(31-35)</sup>.

Las mujeres adultas con ST deberían tener como objetivo conseguir un IMC inferior o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>, una relación cintura/cadera inferior a 0,80 y una tensión arterial inferior a 140/80. Para evitar la osteoporosis se recomienda un aporte de calcio de 1.000–1.200 grs/día y controles seriados de densitometría ósea. La terapia hormonal sustitutiva en

Tabla 1. Guía de control cardiovascular en las pacientes afectas de síndrome deTurner.

<b>Al diagnóstico, todas las pacientes</b>
-valoración cardiológica por un especialista en cardiopatías congénitas -exámen físico completo que incluya tensión arterial en todas las extremidades -ECG completo imagen que incluya válvula aórtica, corazón, arco aórtico y venas pulmonares ecocardiografía para niñas y escolares RMN y ecocardiografía para adolescentes y adultas
<b>Seguimiento</b>
-Pacientes sin aparentes anomalías cardiovasculares y cifras normales de TA Reevaluación con imagen en los siguientes momentos Transición al endocrinólogo de adultos Antes de iniciar un embarazo En el momento en que se detecte HTA En cualquier caso, estudio de imagen cada 5-10 años (ecocardiografía y RMN) Control de la TA, perfil lipídico, obesidad, síndrome metabólico - Pacientes con anomalía cardiovascular detectada Profilaxis de la endocarditis bacteriana cuando sea necesario Seguimiento por un especialista Discutir con la paciente las indicaciones de la THS (beneficios / contras)

la vida adulta, además de mantener los caracteres sexuales secundarios y un adecuado tamaño uterino que permita una futura implantación de un embrión, es necesaria para garantizar una buena salud cardiovascular y masa ósea y tiene efectos beneficiosos sobre la sensibilidad insulínica, y posiblemente sobre la diabetes tipo 2, mejora aspectos cognitivos y puede actuar como preventivo del cáncer de colon. Se deben usar dosis individualizadas que eviten los síntomas y signos de una deficiencia de estrógenos. La *infertilidad* es uno de los principales problemas de acuerdo al sentir de las pacientes adultas. Una minoría de pacientes con función ovárica mantenida pueden tener descendencia espontáneamente; es necesario un asesoramiento genético ya que la incidencia de abortos, anomalías congénitas y cromosómicas es mayor. En la actualidad estas pacientes pueden presentar embarazos mediante técnicas de reproducción asistida como la donación de óvulos y transferencia de embriones con el mismo éxito que otras pacientes con fallo ovárico primario. Presentan un mayor índice de complicaciones maternas durante la gestación como diabetes, hipertensión y riesgo de dilatación y disección aórtica por lo que antes de iniciar un embarazo es necesario descartar estas situaciones y deben ser valoradas previamente por un cardiólogo. Un factor muy importante para el éxito de la implantación es la preparación uterina para adquirir un tamaño y grosor adecuado del endometrio; ello exige un tratamiento con estrógenos y gestágenos a dosis adecuadas y de manera mantenida. La criopreservación de tejido ovárico de la niña o de la adolescente antes de la regresión folicular, es una posibilidad que se está abriendo paso<sup>(17,30,36-39)</sup>. Existe un mayor riesgo de padecer aterosclero-

sis, enfermedad isquémica cardíaca y accidentes vasculares cerebrales<sup>(40)</sup>. Las complicaciones cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad precoz, pudiendo llegar a disminuir la esperanza de vida en más de 10 años. La complicación más temida es la disección aórtica que además se presenta en el 2% de los embarazos inducidos. La hipertensión arterial aparece en más del 50%, siendo un factor de riesgo tan importante que justifica un tratamiento precoz<sup>(41,42,43)</sup>. En general, se puede decir que el riesgo de padecer algún tipo de cáncer es semejante al de la población general<sup>(44,45)</sup>. Los estudios sobre *calidad de vida* en estas pacientes muestran unas puntuaciones bajas en el funcionamiento social y altas en los items que miden el estado de depresión. Un estudio reciente en adultas jóvenes tratadas con GH muestra que la calidad de vida no es diferente de la población control y no se relaciona con la talla y sí con otras condiciones, especialmente la afectación otológica, pero también la afectación cardíaca y la insuficiencia gonadal<sup>(46)</sup>. Las pacientes con ST tienen una *longevidad* menor, fundamentalmente como resultado de la patología cardiovascular y de la diabetes, con una mortalidad tres veces superior a la de la población normal<sup>(40,47)</sup>.

## Bibliografía

1. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M. Síndrome de Turner. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª edición. Pombo M, ed. McGraw Hill Interamericana de España, Madrid. 2002; 780-803.
2. Rosenfeld RG. Turner syndrome-growth hormone treatment. *In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds.*

- Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 326-331.
3. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD003887.
  4. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360-3366.
  5. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-324.
  6. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP. Late or delay induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4168-4174.
  7. Van Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama S, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M. 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: 1119-1125.
  8. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1936-1941.
  9. Soriano-Guillén L, Coste J, Ecosse E, Leger J. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5197-5204.
  10. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002 57; 157-164.
  11. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL. 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.
  12. Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3793-3794.
  13. Pasquino AM. Turner syndrome and GH treatment: the state of the art. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1072-1075.
  14. Ranke MB, Lindberg A. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1.146 patients grown to near adult height. *In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 332-339.*
  15. Ranke MB, Lindberg A, Ferrández-Longás A, Darendeliler F. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res* 2007; 61: 105-110.
  16. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 659-664.
  17. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
  18. Sanger P, Wikland KA, Conway GS. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.
  19. Riedl S. Management of Turner's syndrome. *J Ped Endocrinol Metab* 2004; 17: 257-261.
  20. Hjerrild B, Havmand K, Gravholt C. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 77-93.
  21. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24:CD003887.
  22. Park P, Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Horm Res* 2004; 62 (suppl 1): 59-65.
  23. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multicenter trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2033-2041.
  24. Wilton P. Adverse events reported in KIGS. *In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 432-441.*
  25. Wilton P. Adverse Events During GH Treatment: *In: Ranke MB, Wilton P, eds. Growth Hormone Therapy in KIGS. 10 Years' experience. Heidelberg-Leipzig Barth, 1999; 349-364.*
  26. Bolar KP, Hoffmann AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hor-

- mone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 344-351.
27. Kanaka-Gantenbein C. Hormone replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatr Endocr Rev* 2006; 3 (suppl 1): 214-218.
28. Loscalzo M. Turner Syndrome. *Pediatr. Rev.* 2008;29:219-27.
29. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract.* 2008 Sep;14(6):775-81.
30. Monereo S, Peñalver D. La mujer adulta con síndrome de Turner. *En: Síndrome de Turner. 9º Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.* JM Garagorri, ed. Ediciones Médicas SL, Barcelona. 2004; 147-165.
31. Congway GS. Considerations for transition from pediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (suppl A). 77-84.
32. Saenger P. Transition in Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (suppl A). 72-76.
33. Kirk J, Clayton P. Specialist services and transitional care in pediatric endocrinology in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 59-63.
34. Verlinde F, Massa G, Lagrou K. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 2004; 62: 161-167.
35. Hogler W, Briody J, Moore B. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 193-199.
36. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-10.
37. Ohl Oocyte donation in Turner syndrome. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 36 (2008) 886-90.
38. Fénichel P, Letur H. Procreation in Turner's syndrome: Which recommendations before, during and after pregnancy? *Gynecol Obst Fertil* 2008; 36: 891-7.
39. Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. Syndrome of Turner and procreation. *Gynecol Obst Fertil* 2008; 36: 1030-4.
40. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-158.
41. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: What prevention? *Arch Card Dis* 2008; 101: 85 - 490.
42. Bondy C. Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2008; 3: 2-15.
43. Bondy C. Turner Syndrome 2008. *Horm Res* 2009; 71(suppl 1): 52-6.
44. Böösze P, Toth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 2599-2600.
45. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 657-687.
46. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1992-1997.
47. Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-3902.