

.....

Η χρήση αυξητικής ορμόνης στο σύνδρομο Turner Σύγχρονες απόψεις και προβληματισμοί

Λέξεις ευρετηρίου

Αυξητική ορμόνη
Σύνδρομο Turner
Τελικό ανάστημα

Το σύνδρομο Turner (45, XO), που πρωτοπεριγράφηκε το 1938, είναι η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία στα κορίτσια και η συχνότητά του εκτιμάται περίπου σε ποσοστό 3% των συλλαμβανομένων θηλέων εμβρύων. Η μετά τη γέννηση συχνότητά του είναι 1:2000. Θεωρείται ότι μόνο 1 στα 100 έμβρυα με καρύτυπο 45, XO φθάνουν σε τελειόμνη κύηση και το σύνδρομο ενοχοποιείται για μεγάλο ποσοστό αυτόματων αποβολών. Η υποκείμενη χρωμοσωμική ανωμαλία είναι απουσία του ενός χρωμοσώματος X, δηλαδή καρύτυπος 45, XO (55–60% των περιπτώσεων), ισοχρωμόσωμα X (8,5%), μωσαϊκισμός 45, XO/46, XX (6,5%), δακτυλιοειδές χρωμόσωμα X (3,5%), ενώ άλλες δομικές ανωμαλίες ανευρίσκονται σε μικρότερα ποσοστά.^{1,2}

Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας του συνδρόμου, ορισμένες από τις ασθενείς παρουσιάζουν ελάχιστα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, με σχετικά ήπια κλινικά προβλήματα, ενώ άλλες είναι πολύ περισσότερο επιβαρυνμένες, με πολλά από τα κλασικά «στίγματα» του συνδρόμου. Από ενδοκρινολογικής πλευράς, σταθερά ευρήματα αποτελούν το βραχύ ανάστημα και η ωοθηκική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο Turner έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας διαφόρων ιατρικών ομάδων (παιδιάτρων, ενδοκρινολόγων, παθολόγων, ψυχιάτρων, μαιευτήρων), με αποτέλεσμα την τελευταία δεκαετία να έχουν σημειωθεί τεράστιες πρόοδοι στην

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2000, 17(4):366–370
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2000, 17(4):366–370

.....

Μ.Α. Μαγιάκου,¹
Γ.Π. Χρούσος²

.....

¹Β' Παιδιατρική Κλινική
²Α' Παιδιατρική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Growth hormone therapy
in patients with Turner syndrome.
Current considerations
and uncertainties

Abstract at the end of the article

Υποβλήθηκε 2.6.2000
Εγκρίθηκε 5.6.2000

κατανόηση και αντιμετώπισή του. Σήμερα, ασθενείς με το σύνδρομο αυτό μπορούν να είναι υγιή, ευτυχή και παραγωγικά μέλη της κοινωνίας. Τα τελευταία χρόνια, διάφορα κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης αναφέρουν επιτυχείς κηύσεις, μετά από εμφύτευση ωαρίων από δότες, σε ποσοστό 50–60% σε γυναίκες με σύνδρομο Turner.²

Βραχύ ανάστημα εμφανίζεται στο 95–100% των ασθενών με το σύνδρομο. Σε μεγάλες αναδρομικές μελέτες αναφέρεται ότι το μέσο τελικό ανάστημα ασθενών με σύνδρομο Turner, που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία, είναι 143 cm, δηλαδή 3,1 σταθερές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο φυσιολογικών ενηλίκων.^{3–6} Λόγω μικρής ενδομήτριας καθυστέρησης αύξησης, τα παιδιά με σύνδρομο Turner γεννιούνται με μήκος μειωμένο κατά 0,6 σταθερές αποκλίσεις. Περίπου 1,4 σταθερές αποκλίσεις χάνονται μέχρι την ηλικία των 18 μηνών, ενώ ο μειωμένος επίσης ρυθμός αύξησης μετά από αυτή την ηλικία και η έλλειψη του “growth spurt” κατά την εφηβεία οδηγούν στην περαιτέρω μείωση του ύψους.

Στο σύνδρομο Turner δεν παρατηρείται ανεπάρκεια της GH με την «κλασική» έννοια του όρου. Η απία του βραχέος αναστήματος είναι πιθανόν πολυπαραγοντική και δεν αποδίδεται σε διαταραχή του άξονα αυξητικής-σωματομεδίνης ή σε γενικευμένη σκελετική δυσπλασία. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί, όπως η σχε-

τική αντίσταση των αναπτυσσομένων ιστών στη δράση της GH, η μονοσωμία του X-χρωμοσώματος (απουσία του γονιδίου *SHOX*, που καθορίζει το ανάστημα και βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X) και η πλήρης ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.^{7,8}

Το ύψος των ασθενών με σύνδρομο Turner πρέπει να προβάλλεται στα ειδικά διαγράμματα αύξησης για το εν λόγω σύνδρομο.⁹ Επειδή δεν υπάρχει ανεπάρκεια GH, δεν χρειάζεται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε δοκιμασίες διέγερσης, παρά μόνο αν ο ετήσιος ρυθμός αύξησης είναι ελαττωμένος σε σχέση με τον αναμενόμενο για την ηλικία και για το σύνδρομο.

Η έγκαιρη και σωστή αντιμετώπιση του βραχέος αναστήματος, εφόσον είναι δυνατή, είναι επιβεβλημένη στο πλαίσιο της προσπάθειας της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η προσπάθεια αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή υποστηρικτική επαφή των θεραπόντων παιδιάτρων-ενδοκρινολόγων με τους γονείς και τις ασθενείς από την παιδική ηλικία μέχρι την ενήλικη ζωή, σωστή πληροφόρηση και εκπαίδευση αμφοτέρων, διακριτικό χειρισμό των προβλημάτων της εφηβικής ηλικίας και βαθμιαία καθοδήγηση και διασύνδεση των ασθενών με ομάδα ιατρών ενηλίκων.

Η GH αποτελεί τη μόνη προς το παρόν θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του βραχέος αναστήματος στο σύνδρομο Turner. Αναβολικά στεροειδή, όπως η οξανδρολόνη, δεν έχουν αποδεδειγμένη θεραπευτική αξία και τα οιστρογόνα, που αναγκαστικά θα χορηγηθούν στην κατάλληλη ηλικία (>13 ετών) για υποκατάσταση της ωθητικής ανεπάρκειας, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως παράγοντες που διεγείρουν την κατά μήκος αύξηση σε μικρότερη ηλικία, γιατί θα προκαλέσουν, έστω και σε μικρές δόσεις, επιτάχυνση της οστικής ηλικίας.¹⁰ Ασθενείς με «ικανοποιητικό» ανάστημα δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε θεραπεία με GH.

Η ανασυνδυασμένη GH άρχισε να χρησιμοποιείται σε παιδιά με σύνδρομο Turner από το 1985. Τα πρώτα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν ελπιδοφόρα. Εντούτοις, με την πάροδο του χρόνου, αρκετά κέντρα ανέφεραν μη θεαματική βελτίωση του τελικού αναστήματος και έτσι άρχισαν να εγείρονται ερωτηματικά αναφορικά με τη σχέση κόστους-οφέλους της εν λόγω θεραπείας, δεδομένης της μακροχρονιότητας και του υψηλότερου κόστους της. Σήμερα, 15 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ανασυνδυασμένη GH στο σύνδρομο Turner και ύστερα από πολλές σχετικές μελέτες, δεν υπάρχουν ακόμη σαφείς απαντήσεις στα κάτωθι ερωτήματα:

α. Η GH οδηγεί σε σημαντική βελτίωση του τελικού αναστήματος; Είναι αποδεδειγμένο ότι η χρήση GH

βελτιώνει σημαντικά τον ετήσιο ρυθμό αύξησης ασθενών με σύνδρομο Turner κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας.¹¹ Η βελτίωση όμως αυτή φαίνεται να μειώνεται κατά τα επόμενα χρόνια και διάφορες στρατηγικές έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του ανωτέρω προβλήματος, όπως αύξηση της δόσης της GH ή διαλείπουσα θεραπεία.^{12,13}

Οι μελέτες που αναφέρονται στο τελικό ανάστημα ασθενών με σύνδρομο Turner μετά από θεραπεία με GH, στηρίζουν τα αποτελέσματά τους είτε σε σύγκριση του τελικού αναστήματος με το ανάστημα ιστορικών μαρτύρων (historical control data), είτε –οι περισσότερες– στο λόγο ή τη διαφορά μεταξύ τελικού αναστήματος και «προβαλλόμενου τελικού αναστήματος» (projected adult height, PAH), όρου που υπολογίζεται με βάση την υπόθεση ότι οι ασθενείς θα ακολουθήσουν την ίδια εκατοστιαία θέση αύξησης κατά την παιδική ηλικία και μέχρι την ενήλικη ζωή. Ιδανικά, η έκβαση του τελικού αναστήματος με τη χορήγηση GH θα έπρεπε να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας μεγάλους αριθμούς ασθενών που έλαβαν θεραπεία, είτε σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς θεραπεία (μάρτυρες), είτε σε σύγκριση με αντίστοιχους ιστορικούς μάρτυρες της χώρας καταγωγής, με βάση το PAH και το μέσο γονεϊκό ύψος (mid-parental height).

Από το 1995 έχουν δημοσιευθεί 30 σχετικές μελέτες (άλλες ολοκληρωμένες και άλλες υπό μορφή ανακοίνωσης), που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον τρόπο υπολογισμού και παρουσίασης των αποτελεσμάτων τους. Άλλες αναφέρουν ανύπαρκτα αποτελέσματα στη βελτίωση του τελικού αναστήματος (0 cm), άλλες οριακά αποτελέσματα (3 cm) και άλλες σημαντική βελτίωση (9–10 cm). Οι μελέτες αυτές είναι, στην πλειονότητά τους, αναδρομικές χωρίς συγκρίσιμες ομάδες ελέγχου και, επιπλέον, διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη χρονολογική και οστική ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας (εύρος 7–16 έτη), τη δόση της GH (14–36 IU/m²/εβδομάδα), τη συχνότητα και τη διάρκεια θεραπείας, τη χρήση ή μη συνδυασμένης θεραπείας με ανδρογόνα ή οιστρογόνα και το χρόνο έναρξης της οιστρογονικής υποκατάστασης. Συμπερασματικά, παραμένει ακόμη αμφίβολο αν η θεραπεία με GH βελτιώνει σημαντικά το τελικό ανάστημα, ενώ αδιευκρίνιστοι είναι και οι παράγοντες που πιθανόν καθορίζουν την καλή ή πλημμελή ανταπόκριση της κάθε ασθενούς στη χορήγηση της ορμόνης.^{8,14–25}

β. Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας; Ερευνώνται όλοι οι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας με GH, όπως π.χ. (α) αν ωφελούνται από τη θεραπεία περισσότερο οι κοντότερες ή οι υψηλότερες ασθε-

νείς,^{24,26} (β) ο ρόλος της αυτόματης έναρξης εφηβείας,²⁷ (γ) ο βαθμός καθυστέρησης της οστικής ηλικίας,²⁴ (δ) ο ρόλος του γονεϊκού ύψους,^{6,21,26-28} (ε) η μορφή του καρυότυπου,^{29,30} (στ) ο ρόλος των επιπέδων της ενδογενούς αυξητικής ορμόνης,^{21,24,30} (ζ) η ενδεδειγμένη δόση και η διάρκεια της θεραπείας, (η) ο συνδυασμός με άλλα φάρμακα ή ορμόνες κ.λπ., χωρίς όμως ακόμη να υπάρχουν σαφείς απαντήσεις.

γ. Ποια ηλικία είναι η ενδεδειγμένη για την έναρξη της θεραπείας και πότε η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται; Ενώ οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η πρώτη έναρξη της θεραπείας έχει ευνοϊκότερα αποτελέσματα,²⁴⁻²⁶ τελευταία αναφέρθηκε ότι η θεραπεία με GH προάγει δυσανάλογα την οστική ηλικία των ασθενών με σύνδρομο Turner, ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες.^{8,14,31} Πιστεύουμε ότι είναι σωστή προσέγγιση η έναρξη θεραπείας όταν το ύψος του παιδιού υποχωρήσει κάτω από την 3η εκατοστιαία θέση του φυσιολογικού διαγράμματος αύξησης και όχι πριν από την ηλικία των 6 ετών. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου η οστική ηλικία υπερβεί τα 15 έτη και ο ρυθμός αύξησης γίνει μικρότερος από 2 cm/έτος.²

δ. Ποια δόση και πόσες ενέσεις/εβδομάδα οδηγούν στα καλύτερα αποτελέσματα; Δεν έχει ακόμη βρεθεί η «άριστη» δόση GH για τα καλύτερα αποτελέσματα. Με δεδομένα (α) ότι οι περισσότερες ασθενείς έχουν φυσιολογικές τιμές GH στις δοκιμασίες διέγερσης και (β) τη σχετική αντίσταση των ιστών στην GH, θεωρείται ότι η δόση της GH στο σύνδρομο Turner θα πρέπει να υπερβαίνει τουλάχιστον κατά 25% τη δόση υποκατάστασης που χρησιμοποιείται στην υποφυσιακή ανεπάρκεια, ενώ ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν μέχρι και διπλάσιες δόσεις ή και πολύ μεγαλύτερες (μέχρι και 2,1 IU/kg/εβδομάδα), όταν ο ρυθμός ανάπτυξης επιβραδύνεται.^{26,32} Η προτεινόμενη ως σωστότερη και ασφαλέστερη δόση είναι 0,7–0,9 IU/kg/εβδομάδα (20–30 IU/m²/εβδομάδα) σε υποδόρια χορήγηση επί 6 ημέρες/εβδομάδα.²⁴ Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αυτών των υπερφυσιολογικών δόσεων παραμένουν υπό έρευνα.

ε. Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της GH και ποια τα οφέλη της θεραπείας, πλην της βελτίωσης του αναστήματος; Η GH είναι συνήθως πολύ καλά ανεκτή, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αναστρέψιμες επιπλοκές αποτελούν η καλοήγησ ενδοκράνια υπέρταση, που γενικά είναι σπάνια και εμφανίζεται συνήθως μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, και η δυσανεξία υδατανθράκων σε συνδυασμό με ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη. Η GH αλλάζει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της λιπο-

πρωτεΐνης α (Lpa) του πλάσματος, ερευνάται δε αν με τη χρήση της αυξάνονται οι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία αθηροσκλήρωσης, καθώς επίσης και η επίδρασή της στην οστική ηλικία. Δόσεις της τάξης των 0,7–0,9 IU/kg/εβδομάδα (20–30 IU/m²/εβδομάδα) είναι γενικώς αποδεκτές και ασφαλείς.²³⁻²⁵ Ουσιαστικό όφελος της θεραπείας με GH είναι η σημαντική βελτίωση της οστικής πυκνότητας.³³⁻³⁵

στ. Ο συνδυασμός GH με αναβολικά στεροειδή έχει καλύτερα αποτελέσματα στο τελικό ανάστημα; Δεν έχει μέχρι σήμερα αποδειχθεί βελτίωση του τελικού αναστήματος με τη χρήση αναβολικών στεροειδών, παρότι υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνδυασμένη θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα.^{8,23,25,26,31,33-35} Πάντως, η θεραπεία με οξανδρολόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται πριν από την ηλικία των 9 ετών και η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 0,0625 mg/kg/ημέρα. Μεγαλύτερες δόσεις πρέπει σίγουρα να αποφεύγονται, γιατί προκαλούν αρρενοποίηση και επιταχύνουν τη σκελετική ωρίμανση.

ζ. Σε ποια ηλικία θα πρέπει να προκαλέσουμε έναρξη της εφηβείας με οιστρογόνα, ώστε τα αποτελέσματα στο τελικό ανάστημα να είναι πιο ευνοϊκά; Η προτεινόμενη από τους περισσότερους ερευνητές ως ενδεδειγμένη ηλικία έναρξης της οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης είναι τα 13 έτη και ασφαλής δόση έναρξης θεωρούνται τα 50 ng/kg/ημέρα αιθινυλοιστραδιόλης. Η πρωιμότερη έναρξη έχει επιβαρυντικά αποτελέσματα στο προσδόκιμο του τελικού ύψους, ενώ η καθυστερημένη έναρξη φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης.^{23,32,36,37}

Συμπερασματικά:

1. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων συμπεριλαμβάνει το σύνδρομο Turner στις τελευταίες επίσημες οδηγίες της ως προς τις ενδείξεις χορήγησης GH.³⁸

2. Οι επιστήμονες που ασχολούνται με το θέμα διαχωρίζονται σήμερα στους ενθουσιώδεις υποστηρικτές της θεραπείας με GH και στους σκεπτικιστές και το χάσμα μεταξύ τους φαίνεται συνεχώς να μεγαλώνει. Οι μεν πρώτοι υποστηρίζουν ότι δεν θα πρέπει να στερηθούν οι ασθενείς μια θεραπεία με πολλά οφέλη και ελάχιστους κινδύνους, οι δε δεύτεροι ότι σοβαρό όφελος (ως προς τη βελτίωση του τελικού αναστήματος) δεν έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί.

3. Η άποψή μας είναι ότι η χρήση της GH στο σύνδρομο Turner θα πρέπει να συζητείται διεξοδικά ως θεραπευτική επιλογή με τους γονείς και τις ασθενείς, η δε απόφαση για έναρξη της θεραπείας δεν θα πρέπει να λαμβάνεται εσπευσμένα και υπό συνθήκες «άγχους» από την πλευρά των γονέων, εφόσον είναι γνωστό ότι καθυ-

στέρση έναρξης της θεραπείας για μερικούς μήνες δεν αλλάζει τα αποτελέσματα. Οι περισσότεροι γονείς αποφασίζουν, μετά από σωστή ενημέρωση, να υποβάλουν τα παιδιά τους στη θεραπεία με το σκεπτικό ότι «με αυτόν τον τρόπο κάνουν ό,τι γίνεται καλύτερο για το παιδί τους». Θεωρούμε ότι ασθενείς με ικανοποιητικό ανάστημα δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε θεραπεία με GH.

4. Η θεραπεία με GH δεν πρέπει να αρχίζει πριν από την ηλικία των 6 ετών, η ενδεδειγμένη δόση είναι 0,7–

0,9 IU/kg/εβδομάδα (20–30 IU/m²/εβδομάδα) επί 6 ημέρες/εβδομάδα και η σωστότερη ηλικία οιστρογονικής υποκατάστασης είναι τα 13 έτη.

5. Όλα τα ερωτήματα που διεξοδικά αναφέρθηκαν παραπάνω τελούν «υπό έρευνα» σε παγκόσμιο επίπεδο. Ελπίζουμε ότι σύντομα θα υπάρξουν τελικά συμπεράσματα για την «άριστη» επίλυση του προβλήματος του βραχέος αναστήματος στις ασθενείς με σύνδρομο Turner.

ABSTRACT

Growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. Current considerations and uncertainties

M.A. MAGIAKOU,¹ G.P. CHROUSOS²

¹1st Department of Pediatrics, ²2nd Department of Pediatrics, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):366–370

Girls with Turner syndrome are short and the great majority of them achieve a suboptimal final height. Although these patients do not have growth hormone (GH) deficiency, those with the worst prognosis for final height may benefit from treatment with GH. The gain in final height varies from 0 to 10 cm with a modest average gain of between 4 and 7 cm. Since GH treatment is parenteral, of long duration, and expensive, considerable thought and commitment from the physician, the patient and her parents are required.

Key words: Final height, GH treatment, Turner syndrome

Βιβλιογραφία

- TURNER HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938, 28:566–574
- SAENGER P. Turner's syndrome Current concepts. *N Engl J Med* 1996, 335:1749–1754
- RANKE MB, PFLUGER H, ROSENDAHL W, STUBBE P, ENDERS H, BIERICH JR ET AL. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983, 141:81–88
- BROOK CGD, MURSET G, ZACHMANN M, PRADER A. Growth in children with 45, XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1974, 49:789–795
- RANKE MB, GRAUER ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey. *Horm Res* 1994, 42:90–94
- KARLBERG J, ALBERTSSON-WIKLAND K. Natural growth and aspects of growth standards in Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds) *Turner Syndrome in a life span perspective: Research and Clinical Aspects*. Elsevier Science BV, 1995:75–86
- 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* 1997, 16:54–63
- HAEUSLER G. Growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *Horm Res* 1998, 49(Suppl 2):62–66
- LYON AJ, PREECE MA, GRANT DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985, 60:932–935
- BAREILLE P, MASSARANO AA, STANHOPE R. Final height outcome in girls with Turner syndrome treated with a combination of low dose estrogen and oxandrolone. *Eur J Pediatr* 1997, 156:358–362
- ROSENFELD RG, FRANE J, ATTIE KM, BRASEL JA, BURSTEIN S, CARA JF ET AL. Six year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992, 121:49–55
- VAN TEUNEBROEK A, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, STIJNEN T, JANSEN M. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:4013–4021
- BERTRAND AM, CHAUSSAIN JL, JOB B, MARIANI R, PONTE C, RAPPAPORT R ET AL. Three years of GH treatment in Turner's syndrome: Complex effect of GH dosage on growth parameters. *Clin Endocrinol* 1996, 44:665–671

14. ROSS JL, FEUILLAN P, KUSHNER H, ROELTGEN D, CUTLER GB Jr. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:1814–1817
15. HAEUSLER G, SCHMITT K, BLÜMEL P, PLÖCHL E, WALDHÖR T, FRISCH H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome. Effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr* 1996, 85:1408–1414
16. TABACK SP, COLLU R, DEAL C, GUYDA H, SALISBURY S, DEAN HJ ET AL. Does growth hormone supplementation affect adults height in Turner's syndrome? *Lancet* 1996, 348:25–27
17. ROCHICCIOLI P, BATTIN J, BERTRAND AM, BOST M, CABROL S, LE BOUC Y ET AL. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1995, 44:172–176
18. VAN DEN BROECK J, MASSA GG, ATTANASIO A, MATRANGA A, CHAUS-SAIN JL, PRICE DA ET AL. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995, 127:729–735
19. PASQUINO AM, PASSERI F, MUNICCHI G, SEGNI M, PUCARELLI I, LARIZZA D ET AL. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1996, 46:269–272
20. TAKANO K, OGAWA M, TANAKA T, TACHIBANA K, FUJITA K, HIZUKA N AND THE MEMBERS OF THE COMMITTEE FOR THE TREATMENT OF TURNER SYNDROME. Clinical trials of GH treatment in patients with Turner's syndrome in Japan. A consideration of final height. *Eur J Endocrinol* 1997, 137:138–145
21. CHU CE, PATERSON WF, KELNAR CJH, SMAIL PJ, GREENE SA, DONALDSON MDC. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1997, 86:160–164
22. DACOU-VOUTETAKIS C, KARAVANAKI-KARANASSIOU K, PETROU V, GEORGOPOULOS N, MANIATI-CHRISTIDI M, MAVROU A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without growth hormone treatment. *Pediatrics* 1998, 101:663–668
23. DONALDSON MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome: current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997, 48(Suppl 5):35–44
24. PLOTNICK L, ATTIE KM, BLETHEN SL, SYJP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998, 102(2Pt3):479–481
25. ROSENFELD RG, ATTIE KM, FRANE J, BRASEL JA, BURSTEIN S, CARA JF ET AL. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998, 132:319–324
26. RANKE MB, PRICE DA, MAES M, ALBERTSSON-WIKLAND K, LINDBERG A. Factors influencing final height in Turner syndrome following GH treatment: results of the Kabi International Growth Study (KIGS). In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds) *Turner Syndrome in a life span perspective: Research and Clinical Aspects*. Elsevier Science BV, 1995:161–165
27. MASSA G, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M, MALVAUX M. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990, 149:246–250
28. ROCHICCIOLI P, DAVID M, MALPEUCH G, COLLE M, LIMAL JM, BARRIN J ET AL. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994, 83:305–308
29. LOW LC, SHAM C, KWAN E, KARLBERG J, TANG G, CHEUNG PT T AL. Spontaneous growth in chinese patients with Turner's syndrome and influence of karyotype. *Acta Paediatr* 1997, 86:18–21
30. SCHMITT K, HAEUSLER G, BLÜMEL P, PLÖCHL EL, FRISCH H. Short and long-term (final height) growth responses to GH therapy in patients with Turner syndrome: Correlation of growth response to stimulated GH levels, spontaneous GH secretion and karyotype. *Horm Res* 1997, 47:67–72
31. JOSS EE, MULLIS PE, WERDER EA, PARTSCH CJ, SIPPELL WG. Growth promotion and Turner-specific bone age after therapy with growth hormone and in combination with oxandrolone: When should therapy be started in Turner syndrome? *Horm Res* 1997, 47:102–109
32. CAREL JC, MATHIVON L, GENDREL C, DUCRET JP, CHAUS-SAIN JL. Near normalization of final height with adapted doses of GH in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1462–1466
33. RUBIN K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics* 1998, 102(2Pt3):481–485
34. BACHRACH LK. Osteopenia in Turner girls. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds) *Turner Syndrome in a life span perspective: Research and Clinical Aspects*. Elsevier Science BV, 1995:233–239
35. SYLVEN L, HAGENFELDT K, RINGERTZ H. Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds) *Turner syndrome in a life span perspective: Research and Clinical Aspects*. Elsevier Science BV, 1995:241–248
36. HOCHBERG Z, ZADIK Z. Final height in Turner syndrome on growth hormone therapy: a controlled study. *Horm Res* 1998, 50(Suppl 3):28 (P18)
37. ROSS JL, McCAULEY E, ROELTGEN D, LONG L, KUSHNER H, FEUILLAN P ET AL. Self-concept and behavior in adolescent girls with Turner syndrome: potential estrogen effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:926–931
38. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Bioethics and Committee on Drugs: Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997, 99:122–129

Corresponding author:

M.A. Magiakou, 2nd Department of Pediatrics, "P. and A. Kyriakou" Children's Hospital, GR-115 27 Athens, Greece