



## Hormonalna terapia dziewcząt i kobiet z zespołem Turnera

Zespół Turnera (ZT) jest zaburzeniem rozwojowym spowodowanym całkowitą lub częściową monosomią chromosomu X. Pierwszy opis zespołu pochodzi z lat trzydziestych ubiegłego wieku. Najpierw niemiecki pediatra Ulrich, a potem amerykański internista Turner opublikowali doniesienia o pacjentkach charakteryzujących się niedoborem wzrostu i brakiem cech dojrzewania. W latach sześćdziesiątych postęp genetyki pozwolił na wykrycie u dziewcząt z tym zespołem kariotypu 45 X. Dzięki zastosowaniu techniki badań molekularnych wykazano w późniejszym okresie, że u dziewcząt z ZT istnieje często druga linia komórkowa zawierająca materiał genetyczny chromosomu X lub Y.

Fenotyp dziewcząt z zespołem Turnera cechuje duża różnorodność – od nasilonych cech dysmorficznych, do budowy ciała nie odbiegającej od szeroko pojętej normy. Zdarzają się pacjentki, które zgłaszają się do endokrynologa lub ginekologa dopiero w okresie okołopokwitaniowym, zaniepokojone brakiem cech dojrzewania. Większość z nich trafia jednak do endokrynologa dziecięcego z powodu istotnego niedoboru wzrostu spowodowanego zmniejszeniem tempa wzrastania po 3 roku życia. Do lat osiemdziesiątych rozpoznanie zespołu Turnera u dziewczynki nie wiązało się z włączeniem żadnej formy terapii, aż do wieku, w którym powinno się rozpocząć pokwitanie. Stwierdzono, że pacjentki z tym zaburzeniem chromosomalnym mają prawidłową somatotropinową funkcję przysadki i w związku z tym niski wzrost nie kwalifikuje ich do leczenia hormonem wzrostu. Z różnym skutkiem próbowano poprawiać ich wzrost ostateczny wieloletnim stosowaniem małych dawek hormonu anabolizującego (oxandrolonu), oraz przedłużać okres wzrastania poprzez późne rozpoczęcie terapii sterydami płciowymi. Leczeniem tym zajmowali się często ginekolodzy, włączając do terapii od początku preparaty estrogenowo-progestagenowe celem uzyskania rozwoju drugorzędowych cech płciowych oraz wywołania miesiączki. Późniejsze doświadczenia endokrynologów dziecięcych wykazały jednak, że zgodnie z fizjologią leczenie to należy rozpocząć wyłącznie od małych, stopniowo zwiększanych dawek estrogenów, a dopiero po uzyskaniu rozwoju piersi i odpowiedniego wzrostu macicy i grubości endometrium, dołączyć cykliczne podawanie progestagenu.

W latach osiemdziesiątych pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwości poprawy tempa wzrastania u dziewcząt z zespołem Turnera poprzez systematyczne leczenie dużymi dawkami hormonu wzrostu. Przez wiele lat koncepcja ta była przedmiotem dyskusji i miała równie wielu zwolenników co przeciwników. W 1992 roku Rosenfeld i wsp. [1] opublikowali wyniki randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych, które jednoznacznie wskazywały na korzystny efekt leczenia dużymi dawkami hormonu wzrostu, stosowanymi jako monoterapia lub łącznie z oxandrolonem. Publikacja z 1998 roku [2] potwierdziła, że leczone dziewczęta uzyskały istotnie wyższy od nie leczonych wzrost ostateczny. Pojawiły się jednak kontrowersje co do wieku w którym należy rozpocząć podawanie hormonu. Rozbieżności wynikały nie tylko z faktu nakładów finansowych wzrastających w miarę wydłużania czasu leczenia. Zauważono również, że rozpoczęcie terapii przed 4 rokiem życia, chociaż przyspieszało tempo wzrastania w pierwszym roku podawania hormonu, ostatecznie nie poprawiało ostatecznych efektów leczenia. Z obu tych powodów większość ośrodków rozpoczyna leczenie dopiero około 5-6 roku życia [3, 4]. Nie do końca wiadomo również, jak dalece zaawansowany wiek metrykalny lub kosztowny stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii, która nie będzie już skuteczna.

W obecnym numerze Endokrynologii Polskiej zamieszczono dwie prace dotyczące terapii pacjentek z zespołem Turnera. Jedna z nich pochodzi z ośrodka pediatrycznego [5], a druga została napisana przez zespół ginekologów i internistów [6]. Prace te więc, w pewnym stopniu, uzupełniają się nawzajem. Co ciekawe, w każdej z nich występuje grupa pacjentek nie leczonych hormonem wzrostu, która w pierwszej służy za grupę kontrolną, a w drugiej stanowi całość grupy badanej. Od czasu wprowadzenia w Polsce w 1999 roku całkowitej refundacji leczenia hormonem wzrostu pacjentek z ZT, terapią tą objęte są wszystkie zdiagnozowane pacjentki, toteż opisane grupy nie leczonych dziewcząt i kobiet są prawdopodobnie ostatnimi, u których można było zbadać pewne parametry auksologiczne, hormonalne i biochemiczne.

Praca Gawlik i wsp. [5] dotyczy nadal aktualnego zagadnienia optymalizacji leczenia

niedoboru wzrostu u dziewcząt z ZT. Materiał badawczy stanowiły 62 dziewczęta w wieku od 4 do 18 lat. Grupa ta jest jednak bardzo niejednorodna w odniesieniu do formy i czasu stosowanej terapii, a konieczność jej podziału doprowadza do wyodrębnienia podgrup o bardzo małej liczebności. Średni czas obserwacji pacjentek nie jest również zbyt długi (1,82 lat), chociaż pojedyncze pozostawały w obserwacji wieloletniej. Zaskakujący jest fakt szybszej progresji wieku kostnego u pacjentek leczonych wyłącznie hormonem wzrostu w porównaniu z pacjentkami leczonymi dodatkowo oxandrolonem lub estrogenami. Wynika to najpewniej z mniej zaawansowanego wieku kostnego przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie dziewcząt, może jednak stanowić przesłankę, że zbyt wczesne włączenie hormonu wzrostu wcale nie jest korzystne dla optymalizacji wzrostu ostatecznego. Oryginalnym stwierdzeniem jest również zależność wzrostu dziewczynki z zespołem Turnera wyłącznie od wzrostu ojca. Spostrzeżenie to wymaga jednak potwierdzenia na szerszym materiale.

Wnioski wynikające z pracy mają duże znaczenie nie tylko poznawcze ale i praktyczne, gdyż wskazują na pewną, aczkolwiek ograniczoną, możliwość poprawy wzrostu ostatecznego nawet u starszych dziewcząt z zespołem Turnera, które często nie zostają z racji wieku kwalifikowane do leczenia. Skłaniają również do krytycyzmu względem bardzo wczesnego rozpoczynania terapii hormonem wzrostu, co może istotnie wpłynąć na zmniejszenie kosztów leczenia. Równocześnie potwierdzają korzystny wpływ łączenia terapii hormonem wzrostu z jednoczesnym podawaniem oxandrolonu.

Przedmiotem dyskusji w kręgach endokrynologów dziecięcych i ginekologicznych są jednoznaczne kryteria rozpoczynania terapii estrogenowej u dziewcząt z ZT leczonych hormonem wzrostu. Wiadomo bowiem, że estrogeny przyspieszają dojrzewanie kośćca, prowadząc w efekcie do zarosnięcia chrząstki przynasadowej i do ostatecznego zakończenia procesu wzrostu na długość. Wydawało się, że terapię tą należy więc przesunąć na jak najpóźniejszy okres, aby maksymalnie wydłużyć czas wzrastania stymulowanego hormonem wzrostu [7]. Nie wszystkie pacjentki akceptowały jednak tak późne rozpoczęcie dojrzewania. Okazało się również, że estrogenizacja, występująca w okresie fizjologicznego dojrzewania ma istotne znaczenie w mineralizacji tkanki kostnej, a co za tym idzie – w osiągnięciu prawidłowej szczytowej masy kostnej [8]. Powstała więc obawa, czy zbyt późne włączenie substytucji estrogenowej i estrogenowo-proge-

stagenowej nie wpływa niekorzystnie na gęstość tkanki kostnej u młodych kobiet z ZT. Obecnie obowiązujące wytyczne zalecają rozpoczęcie estrogenizacji około 14 roku życia, choć u dziewcząt leczonych hormonem wzrostu można ją rozważyć dwa lata wcześniej [9, 10]. Po 6 do 12 miesiącach leczenia powinno się rozpocząć terapię sekwencyjną.

Gawlik i wsp. terapię preparatami estrogenowymi rozpoczynali nie wcześniej niż po osiągnięciu przez leczone hormonem wzrostu dziewczęta wieku kostnego 13 lat, nie obserwując niekorzystnego jej wpływu na stymulację wzrostu. Na podkreślenie zasługuje fakt stosowania przezskórnej terapii estrogenowo-progestagenowej. Ta droga podawania estrogenów jest obecnie uważana za najbardziej godną polecenia [11]. Dziewczęta i kobiety w pracy Sowińskiej-Przepiera i wsp. [6] nie były w ogóle leczone hormonem wzrostu, a celem pracy było zbadanie wpływu substytucji estrogenowej (a właściwie estrogenowo-progestagenowej, gdyż pacjentki od początku stosowały terapię sekwencyjną) na gęstość mineralną ich kośćca. Nie jest dla mnie zrozumiałe dlaczego rozpoczynano u nich leczenie preparatem trójfazowym, skoro autorzy w dyskusji przyznają, że – cytuję „...niższe dawki estradiolu być może skuteczniej mineralizują tkankę kostną niż wysokie...” oraz zalecają stosowanie na tyle małych dawek estradiolu – cytuję „...aby stężenie to było zbliżone do stężenia u dziewcząt we wczesnym okresie fizjologicznego pokwitania.”. Być może autorzy pracy nie mieli wpływu na rodzaj terapii rozpoczynanej w innym ośrodku.

Praca Sowińskiej-Przepiera i wsp. [6] obejmuje bardzo dużą grupę pacjentek, a długoletnia obserwacja dynamiki zmian gospodarki kostnej, oparta zarówno na badaniach densytometrycznych jak i biochemicznych, pozwala na wyciągnięcie bardzo ciekawych i oryginalnych wniosków. Interesujący jest fakt wpływu androgenów na mineralizację kośćca u pacjentek z ZT, u których stwierdzono niższe niż w grupie kontrolnej stężenia testosteronu. Autorzy podkreślają istotne znaczenie dla osiągnięcia szczytowej masy kostnej faktu rozpoczęcia terapii estrogenowo-progestagenowej przed 15 rokiem życia. Brak informacji na temat wieku kostnego ich pacjentek uniemożliwia jednak stwierdzenie czy, tak jak w grupie pacjentek pediatrycznych, ich wiek kostny przekroczył w chwili włączenia substytucji 13 lat. Gdyby informacja ta była dostępna, na podstawie obu cytowanych prac można by wysunąć wniosek, że optymalnym wiekiem rozpoczynania terapii

---

estrogenowej u dziewcząt z ZT jest osiągnięcie przez nie 13 lat wieku kostnego, a nie przekroczenie 15 roku życia kalendarzowego. Zapewniało by to zarówno osiągnięcie dobrego wzrostu wstecznego jak i prawidłowej szczytowej masy kostnej. Należy jednak podkreślić, że grupa pacjentek nie leczonych hormonem wzrostu a wyłącznie poddana terapii estrogenowo-progestagenowej jest w pewnym stopniu grupą „historyczną”. Obecnie wiadomo, że terapia hormonem wzrostu wpływa istotnie na przyrost gęstości mineralnej kośćca, niezależnie od późniejszego, stymulującego również ten proces, działania estrogenów [8].

Praca Sowińskiej-Przepiera i wsp. ma jednak inne ważne implikacje kliniczne. Wskazuje bowiem na istotny wpływ estrogenów na tkankę kostną przed 15 rokiem życia. Należy o tym pamiętać przy planowaniu terapii u dziewcząt z hypogonadyzmem o różnej patogenezie.

*Prof. Ewa Małeczka-Tendera*  
*Katedra i Klinika Pediatrii,*  
*Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej*  
*Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice*

#### **Piśmiennictwo:**

1. Rosenfeld RG and the Genentech National Cooperative Study Group.: Growth hormone therapy in Turner's syndrome: an update on final height. *Acta Paediatr suppl* 1992; 383: 3-6.
2. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel J et al. Growth hormone therapy in Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-24.
3. van Pareren YK, De Muinck Keiser-Schrama SM et al. Final height in girls with Turner Syndrome after long term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *JCEM* 2003; 88: 1119-25.
4. Gault EJ, Paterson WF, Young D, Donaldson MDC. Improved final height in Turner's syndrome following growth-promoting treatment at a single centre. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1033-38.
5. Gawlik A, Gawlik T, Koehler B, Małeczka-Tendera E, Augustyn M, Woska W. Influence of hormonal therapy on growth rate and bone age progression in patients with Turner syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 136-144.
6. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Friebe Z, Kauczuk K, Pilarska K. Wpływ pierwotnego niedoboru estrogenów na gęstość mineralną kości u pacjentek z zespołem Turnera w zależności od wieku zapoczątkowania leczenia estrogenami. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 145-153.
7. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement. *JCEM* 2000; 85: 2439-45.
8. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics* 1998; 102 (suppl 2) 481-5.
9. Frias JL, Davenport ML, the Committee on Genetics and the Section on Endocrinology. American Academy of Pediatrics – Clinical Report. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003; 111: 692-701.
10. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *Medical progress. NEJM* 2004; 351: 1227-38.
11. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Albertsson-Wickland K, Nojavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *JCEM* 2001; 86: 3039-44.