

М.С. Панкратова, В.А. Петеркова

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО – ТЕРНЕРА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Институт детской эндокринологии (директор — проф. В.А. Петеркова)
ФГУ Эндокринологического научного центра (директор — акад. И.И. Дедов), Москва

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) является генетически детерминированным заболевани-

ем и встречается с частотой 1 случай на 2000–2500 девочек, рожденных живыми [1, 2]. Для данной

патологии характерна триада признаков: низкий рост, дисгенезия гонад и врожденные аномалии различных органов [3]. СШТ является наиболее распространенной хромосомной аномалией, приводящей к низкоростости (НР) у девочек.

В 1925 г. русский врач Н.А. Шерешевский описал 25-летнюю женщину, у которой был рост 132 см и имели место короткая шея с крыловидными складками, низкий рост волос, микрогнатия, высокое небо, широко расставленные соски, отсутствие вторичных половых признаков. Этот случай был первым описанием СШТ. В 1930 г. сходные клинические симптомы у 8-летней девочки были описаны немецким врачом Ульрихом. В 1938 г. американский эндокринолог Генри Тернер описал 7 женщин, обладающих характерными фенотипическими признаками: низкий рост, выраженные крыловидные складки шеи («шея сфинкса»), вальгусная деформация локтевых суставов, дисгенезия гонад. Он же первым предложил применение эстрогензаместительной терапии. Таким образом, в отечественной литературе этот синдром часто встречается под именем Шерешевского–Тернера, в англоязычной — под именем Тернера, а в немецкой — Ульриха–Тернера [4].

В 1959 г. Фордом была установлена связь заболевания с нарушением одной X-хромосомы. Хромосомные аномалии при данном синдроме проявляются в виде отсутствия одной из двух хромосом X: делеции части одной хромосомы X или транслокации в пределах одной хромосомы X, также возможны различные мозаичные варианты, когда хромосомный набор частично сохранен. Только 1% эмбрионов с кариотипом 45XO достигают стадии плода, остальные не достигают 28 недель гестации, а около 10% спонтанных абортс связано с моносомией X [1]. У некоторых пациентов возможно присутствие хромосомы Y (полное или частичное) в ряде клеток (вариант 45X/46XY клинически проявляется вирилизацией, отмечается смешанная дисгенезия гонад, что является фактором риска в развитии гонадобластомы) [5]. Обычно с целью диагностики СШТ проводится исследование периферических лимфоцитов, однако оно неспособно определить делеции и транслокации хромосом. Использование хромосомного зондирования выявляет минимальные изменения кариотипа, такие как делеция или наличие изохромосомы, и в случае СШТ показывает, что полная моносомия 45X встречается только у 50–60% больных [4, 6]. На сегодняшний день установлено, что не существует четкой корреляции между генотипом и фенотипом при СШТ [6].

К основным клиническим характеристикам СШТ относятся низкие темпы роста и низкий конечный рост (средний конечный рост — 142–147 см, что ниже 5-го перцентиля роста здоровой популяции девочек), дисгенезия гонад, а также целый ряд врожденных аномалий [3, 4].

Нарушение роста наблюдается в 100% случаев у пациентов с 45XO моносомией и в 98% — при других вариантах кариотипа у пациентов с СШТ. Отставание в росте проявляется внутриутробной задержкой роста в пределах 1–1,5 SD по отношению к здоровой популяции, низкой скоростью роста (ниже –2 SD), начиная с 3 лет, отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Все это приводит к низкому конечному росту, который в среднем на 20 см ниже общепопуляционного роста девочек [7]. При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы, разработанные для этой патологии [8].

При СШТ в течение первых 3 лет жизни отмечается отставание костного возраста от хронологического. Затем примерно до 10 лет костный возраст увеличивается соответственно хронологическому. Однако после 10–12 лет снова отмечается задержка созревания скелета, что обусловлено отсутствием полового развития, то есть дефицитом эстрогенов, которые являются необходимым фактором закрытия эпифизарных зон роста [3, 6].

Недостаточность роста при СШТ обусловлена сочетанием скелетной дисплазии, хромосомных нарушений и внутриутробной задержки роста. Поиск гена или генов, ответственных за развитие НР у девочек с СШТ, был сосредоточен на дистальном конце короткого плеча хромосомы X, называемой псевдоаутосомальной областью (Xp 22.3). В результате обнаружен ген НР SHOX (Short stature homeobox-containing gene — ген НР, содержащий гомеобокс), патология которого может приводить к НР при СШТ, а также быть ассоциирована с деформациями скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, высокое небо и укорочение конечностей и пястных костей) [5].

По многочисленным данным, дефицит гормонов роста (ГР) не играет существенной роли в задержке роста при СШТ [2, 3, 7]. Спонтанная и стимулированная секреция ГР у пациенток с СШТ находится в нормальном (или субнормальном) уровне до пубертата. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата, обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется на фоне заместительной терапии низкими дозами эстрогенов [7].

Нарушения репродуктивной системы. Отсутствие собственного пубертатного развития характерно для пациенток с СШТ, хотя у 30% девочек, преимущественно с мозаичным вариантом кариотипа, может отмечаться частичный собственный пубертат, и у единичных пациенток возможна самостоятельная беременность [1, 3]. На локусах p11.1-11.3 и q1.2-2.1, расположенных на хромосоме X, находится большинство генов, обеспечивающих дифференцировку и развитие яичников. Структурные аномалии, повреждающие эти области, по всей видимости, приводят к инволю-

ции яичников до формирования так называемых «streak»-гонад, что приводит к развитию гипогонадизма [5].

Гипогонадизм при СШТ обусловлен первичной яичниковой недостаточностью, что влечет за собой нарушения гормональной регуляции в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси по типу отрицательной обратной связи и закономерное повышение уровня гонадотропных гормонов в пубертатном возрасте. Ввиду отсутствия выработки эстрогенов дисгенетичными яичниками происходит нарушение формирования нормального пубертата, что проявляется отсутствием роста молочных желез, а также отсутствием увеличения размеров матки и нормального развития влагалища. Вторичное оволосение развивается спонтанно у всех девочек с СШТ к 12–13 годам под влиянием надпочечниковых андрогенов [4, 5].

Костная система. В 40% случаев отмечаются костная дисплазия, проявляющаяся укорочением четырех метакарпальных и метатарзальных костей, гипоплазия шейных позвонков, приводящая к формированию сколиоза и кифоза; деформация головки локтевой и большеберцовой кости, способствующая формированию вальгусных искривлений локтевых и коленных суставов; деформация Маделунга, неровности и уплощение костной ткани в области эпифизов. Для 80% пациентов характерны микрогнатия, высокое «готическое» нёбо, нарушение прикуса. «Готическое» нёбо может обуславливать носовой оттенок голоса у пациентов и увеличивать риск возникновения средних отитов ввиду нарушения вентиляции слуховой трубы. Нарушение прикуса и возможные аномалии роста зубов требуют коррекции у ортодонта.

Сердечно-сосудистая система. В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно левого отдела. Развитие ВПС связывают с нарушением формирования лимфатической системы. Чаще всего встречаются коарктация аорты (30%) и бicuspidальный аортальный клапан (30–50%), менее чем в 5% встречается дилатация корня аорты. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция ВПС и аорты предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациенток [3]. У всех девочек с диагностированным СШТ необходимо измерение АД на руках и ногах для исключения коарктации аорты (в норме давление на ногах выше в среднем на 20 мм рт. ст.). Также необходимым этапом диагностики у первичных пациенток является эхокардиография.

Артериальная гипертензия (АГ) часто сопутствует СШТ даже в отсутствии пороков сердечно-сосудистой системы или патологии почек. Это является фактором риска высокой заболеваемости и смертности от разрыва аорты или ишемии миокарда в раннем возрасте. Причинами АГ при СШТ могут быть развитие ожирения, инсулиннезависи-

мого сахарного диабета, лимфедема, повышение активности ренина плазмы. Это обуславливает необходимость систематического контроля АД у таких пациентов [2, 3]. При СШТ повышен риск ожирения и нарушения толерантности к глюкозе, это может отягощать течение сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Почки и мочевыводящие пути. В 30% случаев наблюдаются пороки развития почек и мочеточников. Наиболее часто встречаются удвоение чашечно-лоханочной системы и ротация почек. Характерной мальформацией является так называемая подковообразная почка, когда чаще нижние полюса двух почек соединены между собой и расположены впереди от позвоночного столба. Могут иметь место пороки развития сосудов почек (аномалии хода сосудов, избыточное количество сосудов и др.). Хотя чаще всего мальформации почек не приводят к нарушениям функции, иногда они могут обуславливать возникновение АГ, повышенный риск возникновения инфекции мочевыводящих путей или гидронефроза [2, 3].

Кожа, дериваты. Лимфатический отек кистей и стоп встречается у 80% пациенток, особенно бывает выражен у новорожденных с СШТ и является показанием для кариотипирования. В основе развития лимфатических отеков, вероятно, лежит аномалия развития лимфатической системы, дефекты соединения между верхней полой веной и грудным протоком. С возрастом обычно лимфатические отеки исчезают. Множественные доброкачественные невусы часто наблюдаются при СШТ и имеют тенденцию к росту в период пубертата. Их удаление имеет обычно только косметическое значение, при этом необходимо учитывать повышенный риск развития келоидных рубцов и сопоставлять это с необходимостью косметической коррекции. Иногда отмечается гипертрихоз, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Возможно появление алопеции на поверхности головы. Особенностью строения ногтей является их плоская или вогнутая форма, более выраженная на пальцах ног [3, 4].

Шея. Короткая и широкая форма шеи также встречается у 80% пациентов с СШТ. Часто имеются в наличии характерные крыловидные кожные складки от боковых поверхностей шеи к плечам (так называемая «шея сфинкса»). Характерен низкий рост волос на задней поверхности шеи.

Грудная клетка. Характерна широкая грудная клетка с хорошо развитой мускулатурой. Соски втянуты, отмечается их гипертелоризм (широко посаженные соски, расположены ближе к боковой поверхности), возможно формирование воронкообразной (втянутой) грудной клетки.

Орган слуха. Среди популяции девочек с СШТ с высокой частотой по сравнению с популяцией здоровых детей (до 40%) встречаются средние отиты, манифестация которых приходится на возраст

от 1 до 6 лет (пик — в 3 года). Часто развиваются осложнения в виде мастоидита и холестеатомы, что необходимо учитывать при лечении отитов. Возможно нарушение слуха в виде нейросенсорной или кондуктивной тугоухости. Чаще снижение слуха наблюдается у взрослых с СШТ (в 60% случаев). Эта особенность требует особого постоянного наблюдения отоларинголога. Нередко встречаются аномалии строения ушных раковин [3, 4].

Орган зрения. Аномалии глаза встречаются в 20% случаев СШТ и, как правило, не несут характера выраженных функциональных нарушений. Особенности строения век включают в себя наличие эпиканта (кожной складки по внутреннему углу глаза), а также птоза (частичное опущение века). Возможно наличие косоглазия, нистагма. Часто встречается миопия, требующая коррекции с помощью очков или контактных линз [2, 3].

Аутоиммунные заболевания. 10–30% пациенток с СШТ страдают хроническим аутоиммунным тиреоидитом, который приводит к гипотиреозу, что требует тщательного наблюдения, а также ультразвукового и гормонального контроля при плановых обследованиях у всех пациенток [3]. У 3–5% пациенток в подростковом возрасте манифестируют неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, причем тяжелого течения, с частыми обильными кишечными кровотечениями, в 40% случаев требующими колонэктомии. В целом у женщин с СШТ в 2 раза чаще отмечается выявление данных заболеваний, чем в общей популяции женщин, причины данного явления пока неизвестны [2, 3].

Умственное развитие у пациенток с СШТ не отличается от девочек в основной популяции. В редких случаях может иметь место умственная отсталость, преимущественно у пациенток с кольцевой хромосомой. В процессе обучения девочек с СШТ отмечаются сниженные способности к абстрактному мышлению, проблемы с концентрацией внимания [3]. У данных больных отмечаются инфантилизм, склонность к педантичности (расчетливость, бережливость), характерен эйфорический фон настроения. Часто отмечается изоляция пациенток от сверстников, сниженная сексуальная активность в дальнейшем, что характерно для пациентов с НР и связано с психологическим восприятием особенностей их внешнего вида [3, 5].

Диагностика

Диагноз СШТ устанавливается только на основании исследования кариотипа. Все девочки, обладающие признаками, характерными для СШТ, описанными выше, и ростом ниже 5-го перцентиля для здоровых девочек данной популяции, должны подвергаться кариотипированию [3, 4]. При отсутствии выраженных стигм дизэмбриогенеза, но выраженном отставании в росте (SDS менее –2,5), кариотипирование также является необходимым

этапом диагностики. В случае отсутствия хромосомной патологии при исследовании периферических лимфоцитов, но наличии выраженных клинических признаков СШТ, необходимо провести исследование кариотипа в клетках других тканей.

Пренатальная диагностика. Большинство случаев выявления СШТ во внутриутробном периоде является случайной находкой, когда исследование кариотипа плода проводится по несвязанным с СШТ причинам (предшествующие хромосомные аномалии, возраст матери, нарушения гормонального статуса матери при скрининговом исследовании). Известно, что снижение уровня α -фетопротеина, ингибина А, эстриола, повышение хорионического гонадотропина человека характерно для многих хромосомных аномалий плода, например, для синдрома Дауна, но могут наблюдаться и при СШТ. Поводом для изучения кариотипа могут служить обнаруженные при ультразвуковом исследовании признаки: утолщение затылочного изгиба, водянка мозга, коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, внутриутробная задержка развития плода. При СШТ возраст матери не является сам по себе фактором риска. При пренатально установленном диагнозе кариотипирование следует повторить после рождения [4].

Постнатальная диагностика. У новорожденных показаниями к кариотипированию является совокупность стигм дизэмбриогенеза (лимфатический отек кистей и стоп, складки на шее, низкий рост волос, микрогнатия, аномальное строение ушных раковин, врожденные пороки развития). В детстве показаниями к кариотипированию являются низкий рост и темпы роста ниже 5-го перцентиля для данного возраста, в сочетании или без стигм дисэмбриогенеза. В подростковом возрасте такими показателями являются низкий рост, отсутствие вторичных половых признаков, отсутствие яичников на УЗИ, недоразвитие матки, первичная или вторичная аменорея на фоне резко повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4, 6].

Дифференциальный диагноз. Существует генетическое заболевание, сходное по симптоматике с СШТ, имеющее аутосомно-доминантный тип наследования или встречающееся спорадически и обусловленное экспрессией патологического гена, локализованного на длинном плече хромосомы 12. Это заболевание носит название синдрома Нунан, имеет фенотипические черты СШТ и нормальный набор половых хромосом. Частота встречаемости синдрома достигает 1:8000 новорожденных детей, причем обоего пола. При большой схожести синдром Нунан отличают от СШТ нормальный кариотип, равная встречаемость у мальчиков и у девочек, наличие умственной отсталости (у 40% больных), ВПС (преимущественно правых отделов), нормальной длины тела при рождении и снижения роста в 50% случаев, тогда как при СШТ снижение роста наблюдается практически у 100%

больных. Дифференциальная диагностика с СШТ основана на определении кариотипа [4].

Лечение

Основными задачами лечения больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются следующие:

- увеличение конечного роста;
- формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;
- коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика остеопороза.

На данный момент коррекция нарушений роста, полового развития и сопутствующих заболеваний проводится согласно рекомендациям по диагностике и лечению СШТ, принятым в 2006 г. (Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group) [3].

Лечение низкорослости при СШТ препаратами рекомбинантного ГР

На сегодняшний день лечение НР при СШТ включает применение рекомбинантного ГР (рГР), полученного с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Данное заболевание является наиболее частым показанием к терапии рГР (по данным международного исследования KIGS в 1996 г., около 15% пациентов, нуждающихся в терапии рГР — девочки с СШТ). В России в настоящее время зарегистрированы препараты рГР нескольких фирм: Нордитропин® НордиЛет® (Novo Nordisk), Генотропин (Phiser), Хуматроп (Eli Lilly), Сайзен (Merck Serono), Растан (УфаВита). Опыт применения рГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии методом выбора для лечения НР при СШТ. Современная методика применения рГР человека для лечения НР у девочек с СШТ рекомендует следующую схему терапии: ежедневное подкожное введение в вечерние часы (20–22.00) в дозе 0,05 мг/кг/сут [3, 4]. Терапию ГР прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год [3, 9]. Костный возраст оценивается по результатам рентгенографии левой кисти.

Целью лечения рГР при СШТ является стимуляция роста сверх генетического потенциала. Чем продолжительнее ростстимулирующее лечение в препубертатный период, тем выше конечный рост. Отмечаются индивидуальные отличия в чувствительности к ростстимулирующей терапии в зависимости от таких факторов, как степень отставания в росте на момент начала терапии, целевой рост (основанный на показателях роста родителей), возраст на момент начала терапии, длительность терапии.

Данные многочисленных исследований показывают, что назначение рГР вызывает увеличение

скорости роста и значительно улучшает ростовой прогноз [11–14]. При длительной терапии в течение первого года наблюдалось увеличение скорости роста в среднем до 7 см/год, на 2-м году — почти на 6 см/год и в течение 3-го года — 5 см/год, что остается выше, чем у нелеченных больных [15–17]. Конечная прибавка в росте, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым ростом до начала терапии, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 9 см, а индивидуальные показатели — от 4,7 до 21 см [11, 13, 14, 16, 20].

При своевременно начатом лечении в адекватном режиме дозирования и введения препаратов ГР, использовании оптимизированной эстрогенотерапии удается достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-го перцентиля популяции здоровых женщин [3, 10, 20]. При проведении ростстимулирующей терапии необходим мониторинг у педиатра-эндокринолога каждые 3–6 месяцев. Рекомендуемая схема мониторинга за детьми с СШТ на фоне такой терапии приведена в таблице.

Индукция пубертата. Целью эстрогензаместительной терапии является максимально полная имитация нормального полового развития. У здоровых девочек начало развития молочных желез (телархе) наступает в возрасте $10,5 \pm 2$ года. Процесс полового созревания начинается с телархе и завершается первой менструальной реакцией (менархе) и продолжается около 2,5 лет [5]. Процесс полового развития оценивается по стадиям развития молочных желез по Таннеру и ультразвуковой картине изменений матки и яичников. До начала эстрогенотерапии необходимо провести исследование уровня гонадотропных гормонов, чтобы убедиться в отсутствии возможного спонтанного пубертата. Высокие показатели гонадотропинов

Таблица

Схема мониторинга за детьми с СШТ, получающими ГР

Антропометрия	1 раз в 6 месяцев
Контроль скорости роста	1 раз в 6 месяцев
Определение костного возраста	1 раз в 12 месяцев
Контроль АД на руках и ногах, аускультация сердца	1 раз в 3 месяца, при необходимости чаще
Контроль гликемии	1 раз в 2 месяца
Контроль уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и тиреотропного гормона	1 раз в 6 месяцев
Биохимический анализ крови с исследованием креатинина крови, азота мочевины, глюкозы, липидного профиля, ферментов печени	1 раз в 6 месяцев
Контроль показателей общего анализа крови, мочи	1 раз в 6 месяцев
Наблюдение кардиолога, нефролога, отоларинголога и других врачей-специалистов	По показаниям

позволяют назначать заместительную терапию эстрогенами [19]. При получении нормальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ необходимо проводить ультразвуковое исследование матки и яичников. При этом необходимо учитывать дозозависимое (в низких дозах — стимулирующее, а в высоких — тормозящее) действие эстрогенов на созревание скелета. На данный момент представляется нецелесообразным откладывать индукцию пубертата, так как это негативно влияет на психосоциальное становление, а также на костную систему и другие аспекты здоровья пациенток. Установлено, что заместительная терапия эстрадиолом с 12 лет не оказывает негативного влияния на конечный рост пациенток при лечении рГР [6, 20]. Низкие дозы эстрогенов могут применяться с 12 лет. Кроме пероральных форм, могут быть использованы трансдермальные эстрогены, а также депо-формы как более физиологичная альтернатива. Начальная доза составляет $\frac{1}{10}$ (0,2 мг) или $\frac{1}{8}$ (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг) эстрадиола, с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет. Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сут, 0,1 мг трансдермального эстрадиола в сут или 2,5 мг/мес эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения). Для нормального развития матки и молочных желез считается целесообразным подключение прогестерона не ранее, чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или до начала достижения менструаций. Синтетические оральные

контрацептивы не рекомендованы, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов [3].

Коррекция внешних аномалий проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). Нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при СШТ [3, 10]. Некоторые девочки с СШТ склонны к развитию ожирения. Больные СШТ находятся в группе риска по развитию АГ и сахарного диабета, а ожирение делает развитие этих заболеваний более вероятным. К тому же избыточный вес в сочетании с низким ростом и диспластичными чертами лица и фигуры может создавать дополнительные психологические трудности. Поэтому необходимо корректировать привычки питания и вести активный образ жизни [3, 10]. При необходимости у пациенток с СШТ проводится коррекция АД, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей, активное лечение средних отитов и др. [18].

В профилактике остеопороза играет важную роль длительное лечение рГР и заместительная терапия половыми гормонами, что улучшает прогноз для плотности кости и возможного развития остеопении [21]. Кроме того, для оптимизации сохранения костной ткани возможно профилактическое применение кальция курсами (с 10 лет — 1000 мг/день, с 11 лет — 1200 мг/день) [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Saenger P. Turner's syndrome. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1749–1754.
2. Sybert V.P., McCauley E. Turner's Syndrome. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1227–1238.
3. The Turner Syndrome Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. J. Clin. Endocrin. Metab. 2006; 10: 1310–1374.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н., Семичева Т.В. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. М., 2002.
5. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Изд-во «Колор Ит Студио», 2002: 160–165.
6. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Семичева Т.В., Коледова Е.Б. Синдром Шерешевского–Тернера у детей (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. М., 1998.
7. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 1988; 343: 22–30.
8. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch. Dis. Child. 1985; 60: 932–935.
9. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children. Endocr. Pract. 2003; 9 (1): 64–76.
10. Gravholt CH. Aspects of the treatment of Turner syndrome. Expert. Opin. Pharmacother. 2001; 2 (10): 1633–1647.
11. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V. The Growth Pattern and Final Height of Girls With Turner Syndrome With and Without Human Growth Hormone Treatment. Pediatrics. 1998; 101 (4): 663–668.
12. Betts PR, Butler GE, Donaldson C. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. Arch. Dis. Child. 1999; 80 (3): 221–225.
13. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 1462–1466.
14. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. Eur. J. Endocrinol. 1999; 141: 218–224.
15. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K Alm J et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 216–221.
16. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. J. Pediatr. 1998; 132: 319–324.
17. Saenger P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 4345–4348.
18. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Turner's syndrome: a paediatric perspective. Horm. Res. 2001; 56 (1): 38–43.
19. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 1810–1813.
20. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 2033–2041.
21. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. Pediatrics. 1998; 102 (2 Pt 3): 481–485.