Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner

MARCELA MENÉNDEZ A.1, KARIME RUMIE C.2, HERNÁN GARCÍA B.3

- 1. Ginecóloga Infanto-juvenil, Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- 2. Endocrinóloga Pediatra, Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- 3. Endocrinólogo Pediatra, Jefe Departamento de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Induction of puberty in Turner's Syndrome

Turner's Syndrome is the most frequent cause of female hypogonadism. Puberty must be pharmacologically induced in over 80% of these girls. Induction must be completed in a manner closest to physiology as possible. It is recommended that this induction be initiated at age 12 y.o. with natural estrogens (17 beta estradiol) in low dosage, equivalent to 1/10 a 1/8 of substitution dose, increasing stepwise and adding, after two years, a progestin to generate a menstruation. This revision shows various proposed schemes, as well as therapeutic alternatives available in Chile.

(**Key words:** Turner, puberty, hypogonadism). Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 432-438

RESUMEN

El síndrome de Turner es la causa más frecuente de hipogonadismo femenino. La pubertad tiene que ser inducida farmacológicamente en más del 80% de estas niñas. Esta inducción debe hacerse de la forma más fisiológica posible. Se recomienda iniciar esta inducción a los 12 años de edad cronológica, con estrógenos naturales (17 beta estradiol) en dosis bajas, equivalentes a 1/10 a 1/8 de la dosis de sustitución, aumentando la dosis por peldaños y agregando luego de dos años una progestina cíclica para generar una menstruación. En esta revisión se muestran los diversos esquemas propuestos en la literatura así como las alternativas terapéuticas existentes en Chile.

(Palabras clave: Turner, pubertad, hipogonadismo). Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 432-438

Trabajo recibido el 02 de marzo de 2011, aceptado para publicación el 01 de junio de 2011.

Correspondencia a: Dra. Marcela Menéndez A.

E-mail: menendez.marcela@gmail.com

Introducción

I. Síndrome de Turner y función ovárica

El Síndrome de Turner (ST) corresponde a una condición genética dada por la ausencia completa o parcial de 1 de los cromosomas X¹, con o sin mosaisismo. Las niñas afectadas presentan una serie de características fenotípicas^{2,3}, siendo la talla baja y la disgenesia gonadal las alteraciones encontradas en forma más constante. La incidencia del ST es de aproximadamente 1 en 2 500 recién nacidas vivas⁴ siendo la primera causa de hipogonadismo en la mujer.

La función ovárica en el ST es variable pudiendo darse diversos escenarios clínicos. El más frecuente es la insuficiencia ovárica primaria con ausencia de desarrollo puberal. Sin embargo, en aproximadamente un cuarto de los casos, puede haber algún grado de función ovárica que se manifiesta como desarrollo puberal incompleto o detenido, desarrollo puberal completo con menstruaciones que se van haciendo irregulares hasta aparecer una insuficiencia ovárica prematura y finalmente, en forma excepcional, una función ovárica normal e incluso embarazos espontáneos. En una serie italiana de 522 niñas con ST5,16,1% de ellas tuvieron una pubertad espontánea y completa y 10,9% presentó una pubertad inicial que luego se detuvo. En esta misma serie hubo 3 casos de embarazos espontáneos (0,5%). Este trabajo demuestra que la inducción puberal esnecesaria en más del 80% de los casos.

II. Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de inducción son:

- Obtener un desarrollo y mantención los caracteres sexuales secundarios de forma armoniosa.
- 2. Promover un crecimiento uterino suficiente que permita un eventual embarazo.
- Prevenir osteoporosis y patología cardiovascular.
- 4. Permitir una calidad de vida óptima del punto de vista sicológico y social.
- 5. No perjudicar la talla final.
- Aportar otros beneficios de los estrógenos (piel, ánimo, desarrollo intelectual...).
 Para esto se sugiere realizar una inducción

lo más fisiológica posible⁶ teniendo en cuenta las características del desarrollo puberal normal.

III. Puntos clave en el desarrollo puberal fisiológico

La pubertad en la niña normal clínicamente comienza con la telarquia entre los 9 y 11 años (edad ósea ± 11). La menarquia ocurre 2 a 3 años después, entre 12,5 y 13 años de edad ósea (12,6 años de edad cronológica promedio en Chile⁷). La aceleración de la velocidad de crecimiento es contemporánea al inicio puberal seguida por una fase de enlentecimiento hasta el cierre de los cartílagos de crecimiento. Durante la pubertad la ganancia en talla es de aproximadamente 20 cm (20,2 cm (± 3,9))⁸.

Las niñas con ST no presentan el estirón puberal, lo que sumado a su talla baja previa, explica los 20 cm bajo la media de la talla familiar⁹.

La primera manifestación del inicio puberal es la aparición de una pulsatilidad nocturna de GnRH con el consecuente aumento de LH y estradiol al final de la noche, generando un ritmo circadiano¹⁰. Los niveles estrogénicos aun son bajos, están al límite de la detección. Picos entre 10 y 40 pmol/lt de 17 β estradiol (0,26 a 1,04 ng/dl) son considerados como fisiológicos (tabla 1)¹⁰. Estos niveles son suficientes para desarrollar el útero que sobrepasa los 3,5 cm de longitud y toma un aspecto piriforme.

IV. Estrógenos y crecimiento

Los estrógenos contribuyen al estirón puberal actuando directamente sobre el cartílago de crecimiento y mediante la estimulación de la secreción de Hormona de crecimiento¹¹⁻¹³.

Tabla 1. Niveles de estradiol según la etapa del desarrollo

	17 beta estradiol pmol/l	17 beta estradiol pg/ml	
Tanner II	10 a 40	2,6 a 10,4	
Tanner III a IV	75 a 130	19,5 a 33,8	
Post menarquia	75 a 225	19,5 a 58,5	

Adaptado de Norjavaara E, Ankarberg C, Albertsson-Wikland K. Diurnal rhythm of 17 beta-estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls: evaluation by a sensitive radioimmunoassay. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4095-102.

Volumen 82 - Número 5 433

Tienen además una acción directa sobre la maduración ósea favoreciendo el cierre del cartílago de crecimiento y la adquisición de masa ósea.

El efecto de los estrógenos es en realidad bifásico: estimulan el crecimiento en bajas dosis (1/10-1/8 de la dosis de sustitución adulta) y son inhibidores del crecimiento a altas dosis (sobre 50 pmol/lt (1,3 ng/dl))^{14,15}.

V. ¿Qué pacientes tienen indicación de inducción puberal?

Todas aquellas niñas portadoras de un ST con:

- Insuficiencia ovárica primaria evidenciada por la ausencia de desarrollo puberal a una edad ósea de 11 a 12 años y el aumento de la FSH.
- Pubertad iniciada cuyo desarrollo mamario se encuentra detenido y las gonadotrofinas en aumento.

VI. ¿A qué edad iniciar la inducción?

A los 12 años de edad cronológica (11 a 12 años de edad ósea) edad en la cual más del 90% de las niñas de la población general habrán iniciado su pubertad.

Hasta hace pocos años se recomendaba posponer el inicio de la inducción en las niñas con ST hasta los 15 años de edad cronológica basándose en trabajos como el de Chernausek que demostraban que el grupo de niñas tratadas desde los 12 años lograba una talla final inferior al grupo de las niñas tratadas desde los 15 años¹⁶. Es sin embargo, importante hacer notar que en este y otros estudios de esa época se utilizaron dosis de estrógenos equivalentes a la mitad de la dosis de sustitución adulta (0,3 mg diarios de estrógenos conjugados en el trabajo de Chernausek). Estudios posteriores como el de Rosenfield 2005¹⁷, donde nuevamente comparó las tallas finales de un grupo de niñas con ST tratadas desde los 12 años *versus* otro grupo tratadas desde los 15 años, pero utilizando dosis estrogénicas mucho menores (1/15 de la dosis de sustitución), mostraron que ambos grupos obtenían tallas semejantes. Incluso algunos trabajos exploraron la introducción de estrógenos en bajas dosis a edades más tempranas no encontrando ventajas respecto a la talla final¹⁸.

Actualmente, el Turner Study Group, liderado por la Dra. Bondy (NIH, USA), recomienda iniciar la inducción de la pubertad a los 12 años y agrega. "Si bien postergar el inicio de la terapia con estrógenos hasta los 15 años para optimizar el crecimiento potencial ha sido previamente recomendado, este énfasis en la estatura tiende a subvalorar la importancia psicosocial de una maduración puberal a una edad apropiada y puede ser deletérea para el hueso y otros aspectos de la salud de la niña".

VII. ¿Qué estrógeno se recomienda usar?

En el Congreso Europeo de Endocrinología Pediátrica (ESPE) de 2001 se realizó una encuesta a los especialistas sobre cuál era el estrógeno que utilizaban en la inducción de la pubertad. Los más utilizados fueron etinilestradiol (39,3%), 17 β-estradiol (31,9%), estrógenos conjugados (12,2%), valeriato de estradiol 4.8%, todos ellos por vía oral¹⁹.

Actualmente, los expertos recomiendan usar preferiblemente estrógenos naturales (17 β estradiol) por ser más fisiológico^{6,20}. El 17 β estradiol es la forma natural secretada y es quién se liga al receptor. El etinilestradiol es un análogo al estradiol con un grupo covalente y se fija en los tejidos diana por un tiempo más prolongado que el 17 β estradiol. Los estrógenos conjugados equinos contienen al menos 10 tipos diferentes de estrógenos. Además se asocian a mayor riesgo cardiovascular en mujeres post menopáusicas^{20,21}.

VIII. ¿Por qué vía de administración?

La vía de administración también ha sido un punto de debate (tabla 2).

Generalmente se extrapolan datos obtenidos en estudios de terapia de remplazo hormonal en mujeres post menopaúsicas, en que las características de las pacientes y las dosis de estrógenos utilizadas difieren en forma importante.

La administración oral de estrógenos obliga a un primer paso hepático siendo los niveles estrogénicos en la vena porta muy elevados, pudiendo alterar diversas funciones hepáticas (síntesis de factores de coagulación, lipoproteínas y angiotensina, disminución de IGF1)²³. Sin embargo, un estudio en que se comparó la

Tabla 2. Presentaciones de estrógenos existentes en Chile (http://www.prvademecum.com/)

Estrógeno	Vía	Nombre comercial	Laboratorio	Dosis	Comentarios
Etinilestradiol	VO	Etinilestradiol	L Chile	20-50 ugrs	Discontinuado en 2010
17 beta estradiol	VO	Primaquin Famalon	Gynopharm Silesia	1 y 2 mg 1 y 2 mg	
Estrógenos conjugados	VO	Climatrol Compremin Estrarona	Gynopharm Wyeth Silesia	0,3mg 0,3-0,625-mg 0,3-0,625-mg	
Valerato de estradiol	VO	Enadiol Mirion Progynova	Pfizer Bayer	2 mg 1 y 2 mg	Discontinuado en 2010
Estradiol valeraniato	IM	Estradiol valerianato		10 mg/ml	Discontinuado en 2010
Estradiol benzoato	IM	Estradiol Benzoato	Biosano	5 mg/ml	
17beta estradiol	Transdérmico parche	Climaderm 7 días	Wyeth	3,55 mg /7 días 50 mcg/24 hrs	
Estradiol	Transdérmico parche	Femiderm TTS 50 Matrix	Novartis	1,5 mg (50 mcg/24 hrs)	
Estradiol, hemihidrato	Transdérmico parche	Fem 7 Transvital	Merk Serono	1,5 mg (50 mcg/24 hrs)	Discontinuado en 2010
Estradiol	Transdérmico gel	Estreva gel Ginoderm gel Sandrena Hormogel Pump	MerkSerono Gynopharm Organon Silesia	0,1% (0,5mg por dosis) 0,06% (0,75 mg por dosis) 0,5 y 1 mg por sachet 0,1% (0,5mg por dosis)	
Estriol	Crema	Ovestin Vacidox	Organón Gynopharm	1 mg por g de crema 1 mg por g de crema	Uso en sine- quias vulvares

10 ugr Etinil. Estradiol = 1 mg. Estradiol Valerato Micronizado = 0,625 Estrógenos conjugados.

vía oral con la vía transdérmica en pacientes con ST no mostró alteraciones metabólicas ni diferencias significativas de IGF-1 entre ambas vías de administración²⁴.

La elección de la vía de administración no tendría entonces la misma relevancia que la dosis administrada.

IX. ¿Y cuándo agregar los progestágenos?

La introducción del progestágeno se hace en la mayoría de los estudios al completar 2 años de tratamiento o antes si un sangramiento aparece.

Debe coincidir idealmente con una Ecografía ginecológica que muestre un útero > 55 mm y un endometrio mayor de 3 mm²⁵.

Nuevamente se prefieren los progestágenos naturales como la didrogesterona (Duphaston) 5-10 mg/día. Se puede también utilizar la progesterona micronizada de 100 a 200 mg o finalmente la medroxiprogesterona de 10 mg.

Entre esquemas propuestos queremos destacar los siguientes:

- Didrogesterona (Duphaston) 5 mg/día del día 1 al 14 del mes, con estrógenos continuos (Van Pareren)²⁶.
- Progesterona micronizada 100 mg/ día del día 1 al 10 del mes con estrógenos continuos (Rosenfield)¹⁷.
- Medroxiprogesterona 10 mg por 10 días al mes con estrógenos continuos (Pippo)²⁵.

X. Resumen de esquemas de inducción puberal propuestos por la literatura

1. Vía oral: 17 β estradiol (esquema propuesto por el equipo Holandés Van Pareren et al²⁶

- 1° y 2° año: 5 mcg/kg/día (Ej: 0,2 mg/día en niña de 40 kg).
- 3er año: 7,5 mcg/kg/día + Duphaston (didrogesterona) 5 mg/día los primeros 14 días del mes.

Volumen 82 - Número 5 435

- Años siguientes: 10 mcg/kg/día + Duphaston 5 mg/día los primeros 14 días del mes.
- 2. Vía transdérmica con parches: esquema sueco (Ankarberg-Lindgren C)²⁷

Parches de 17 β estradiol de 25 mg/24 hrs.

1. ¼ parche con > 55 kg, 1/8 parche con < 55 kg.

Se coloca sólo en la noche hasta aparición del botón mamario (4-14 meses, 8 meses promedio).

- 1. Dosis se aumenta al doble hasta obtención de Tanner III (10 meses promedio).
- 2. Progesterona se adiciona a los 2 años de tratamiento.
- 3. Vía transdérmica con Gel de 17 b estradiol (S. Piippo)²⁵

Esquema de estradiol.

- 0,1 mg el primer año.
- 0,2 mg el segundo año.
- 0,5 mg el tercer año.
- 1,0 mg el cuarto año.
- 1,5 mg el quinto año.

A partir del tercer año hace una prueba de progesterona (medroxiprogesterona 10 mg/día por 10 días) cada 6 meses e introducen una progestina cíclica al momento en que esta resulta positiva (esta introducción resultó muy tardía ya que 11 niñas presentaron menstruación antes de la introducción de la progestina).

XI. En Chile, esquemas propuestos

Vía oral

- 17β Estradiol sólo (comprimidos de 1 mg): primeros 2 años.
 - 1er escalón (6 meses): 0,25 mg/día (¼ comp)
 - 2° escalón (6 meses): 0,50 mg/día (½ comp)
 - 3er escalón (6 meses): 0,75 mg/día (3/4 comp)
 - 4º escalón (6 meses): 1 mg/día
- Estradiol 1 mg + Duphaston 10 mg del día a 1 al 10 por 1 año (o Femoston 1/10).
- Este esquema se mantiene en el tiempo aumentando paulatinamente hasta 2 mg de estradiol.

Vía transdérmica

En Chile no existen presentaciones de estradiol para vía transdérmica (parches o gel) que permitan indicar fácilmente las dosis iniciales recomendadas. Habría que cortar los parches que entregan 50 mcg diarios de estradiol en 8 para obtener la dosis indicada. El gel viene en presentaciones que entregan 0,5 mg de estradiol siendo difícil dividir la dosis.

Se sugiere entonces comenzar vía oral y eventualmente cambiar a la vía transdérmica, el 2º o 3er año, sobre todo si se evidencian alteraciones del perfil lipídico.

XII. Seguimiento

Se debe realizar un seguimiento semestral de la velocidad de crecimiento, estadío puberal y presión arterial, y un control anual con radiografía edad ósea, ecografía ginecológica y perfil lipídico²⁸. Se recomienda además realizar una densitometría ósea al final del tratamiento.

XIII. Resultados

La inducción puberal logra en general imitar el desarrollo mamario de manera armoniosa pero con un desfase de aproximadamente 2 años, sin embargo, existe en las diferentes series un porcentaje importante de desarrollo subóptimo del útero^{29,30}.

XI. Cuanto dura la inducción y como continuar la sustitución hormonal

La inducción puberal se inicia a los 12 años con una dosis de estrógenos equivalente a 1/8-1/10 de la dosis de sustitución adulta y se aumenta gradualmente la dosis en un lapso de 2 a 4 años (hasta los 14 a 16 años). Las dosis de estrógenos finalmente obtenidas, y que logran los niveles de estradiol normales en una mujer joven, corresponden a: 2 mg/día de 17 β estradiol, 0,1 mg/día de estradiol transdérmico, 1,25 mg de estrógenos conjugados. El uso de anticonceptivos orales para terminar el desarrollo puberal están desaconsejados ya que las dosis de estrógenos sintéticos y las progestinas de síntesis que contienen pueden interferir en el adecuado desarrollo de las mamas y el útero⁶. La sustitución hormonal con estrógenos y progestinas deberá prolongarse hasta por lo

Cuadro 1. Recomendaciones para la inducción de la pubertad en el Síndrome de Turner

Recomendaciones

Iniciar la inducción a los 12 años de edad cronológica (11 a edad ósea) si se tratado adecuadamente con GH

Elegir idealmente un estrógeno natural

Usar una dosis de inicial correspondiente a 1/10 a 1/8 de la dosis de sustitución

Elegir la vía transdérmica si es posible

Aumentar la dosis por escalones de 6 meses a 1 año en relación al desarrollo mamario

Agregar una progestina discontinua al final del 2º año de tratamiento

menos los 30 años, llegando idealmente hasta una edad normal de menopausia³¹.

Conclusiones

Tras esta revisión surgen algunas recomendaciones para la inducción de la pubertad en el Síndrome de Turner (cuadro 1). Estas recomendaciones están dadas para pacientes tratadas en condiciones ideales, lo que no es siempre el caso en nuestro medio.

Referencias

- Ferguson-Smith MA: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J Med Genet 1965; 2 (2): 142-55.
- Turner HH: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 1938; 23: 566-74.
- 3.- *Ullrich O:* Uber typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. Z Kinderheilk 1930; 49: 271-6.
- 4.- Nielsen J, Wohlert M: Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet 1991; 87: 81-3
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G: Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 (6): 1810-3.
- 6.- Bondy C: Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (1): 10-25.
- 7.- Hernández M, Unanue N, Valencia C, Vildoso J, Cassorla F, Codner E: Edad de Menarquia en niñas de

- colegios de nivel socioeconómico medio- bajo, alto y universitarias XVI Congreso Chileno De Endocrinología Y Metabolismo, Pucón, Chile, 2005.
- 8.- *Sempé M, Pédron G, Roy-Perrot M:* Auxologie: méthode et. séquences. Lyon: Méditions, 1997.
- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB: Growth curve for girls with Turnersyndrome. Arch Dis Child 1985; 60: 932-5.
- Norjavaara E, Ankarberg C, Albertsson-Wikland K: Diurnal rhythm of 17 beta-estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls:evaluation by a sensitive radioimmunoassay. J Clin Endocrinol Metab 1996: 81: 4095-102.
- 11.- Zachmann M, Prader A, Sobel E, et al: Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth of girls. J Pediatr 1986; 108: 694-7.
- 12.- Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R: Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. Endocrinology 1987; 120: 1422-9.
- Mauras N, Rogal A, Veldhuis J: Increased hGH production rate after low-dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner syndrome. Pediatr Res 1990; 28: 626-30.
- 14.- Ross JL, Long LM, Skerda M, et al: The effect of low dose ethinyl estradiol on six monthly growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. J Pediatr 1986; 109: 950-3.
- 15.- Ross J, Cassorla F, Skerda M, Valk I, Loriaux D, Cutler GJ: A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. N Engl J Med 1983; 309: 1104-6.
- 16.- Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J: Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacementon final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2439-45.

Volumen 82 - Número 5

- 17.- Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW: Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (12): 6424-30.
- 18.- Johnston DI, Betts P, Dunger D, et al: A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. Arch Dis Child 2001; 84: 76-81.
- Kiess W, Conway G, et al: Induction of puberty in the hypogonadal girl-Practices and attitudes of pediatric endocrinologist in Europe. Horm Res 2002; 57: 66-71.
- Rosenfield RL, Kiess W, de Muinck Keizer-Schrama S: Physiologic induction of puberty in Turner syndrome with very low-dose estradiol. International Congress Series 1298 (2006): 71-9.
- 21.- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288: 321-33.
- 22.- The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-12.
- 23.- Davenport ML: Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome Growth Horm IGF. Res 2006; 16 Suppl A: S91-7.
- 24.- Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch

- S: Clin Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome. Endocrinol Metab 2007; 92 (11): 4154-60.
- Piippo S, Lenko H, P. Kainulainen P, Sipilä I: Use of Percutaneous Estrogen Gel for Induction of Puberty in Girls with Turner Syndrome. JCEM 2004; 89 (7): 3241-7.
- 26.- Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al: 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: 1119-25.
- 27.- Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E: Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3039-44.
- 28.- *Peter C:* Hindmarsh. How do you initiate oestrogen therapy in a girl who has not undergone puberty? Clinical Endocrinology 2009; 71: 7-10.
- 29.- Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, et al: Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70 (2): 265-73.
- Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD: Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56 (3): 359-65.
- 31.- Heinz M: Hormonal development therapy (HDT) in hypogonadism in long-term view. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24 (2): 149-55.