



Mi Universidad

Síndrome de Turner

Brayan Armando Espinosa Calvo

Cuarto parcial

Genética humana

Qfb. Hugo Nájera Mijangos

Medicina humana

Tercer semestre, grupo "C"

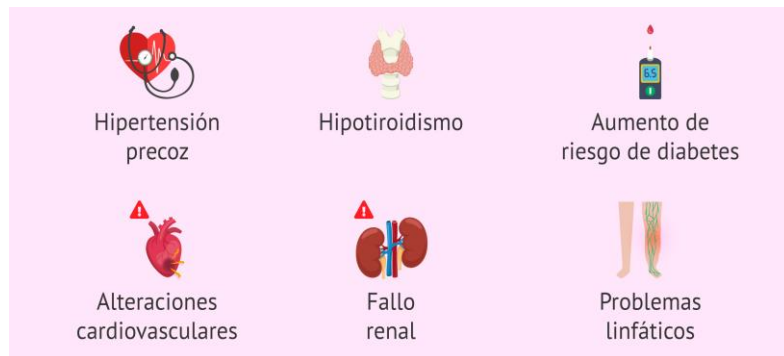
Comitán de Domínguez, Chiapas, 21 de noviembre del 2024

INTRODUCCIÓN

La OMS define al síndrome de Turner como una enfermedad provocada por una anomalía cromosómica que solo afecta a mujeres. Importante reconocer que Henry Turner descubrió por primera vez las alteraciones que caracterizan esta patología en el año 1938.

El síndrome de Turner es aquel que se define como un conjunto de rasgos fenotípicos característicos que son el resultado de una alteración como puede ser completa o parcial del cromosoma sexual X. Se considera como una de las alteraciones más comunes y destaca por ser la única monosomía que se hace compatible con la vida, como podremos darnos cuenta debido a que afecta al cromosoma X solo se presenta en pacientes del sexo femenino. Al hablar del que se trata de una monosomía del cromosoma X nos hace referencia de que solo uno de los cromosomas sexuales es funcional.

Esta enfermedad sindrómica suele caracterizarse por la talla baja y disgenesia gonadal principalmente, si lo generalizamos puede causar una variedad de problemas médicos y del desarrollo, así como también problemas cardíacos.



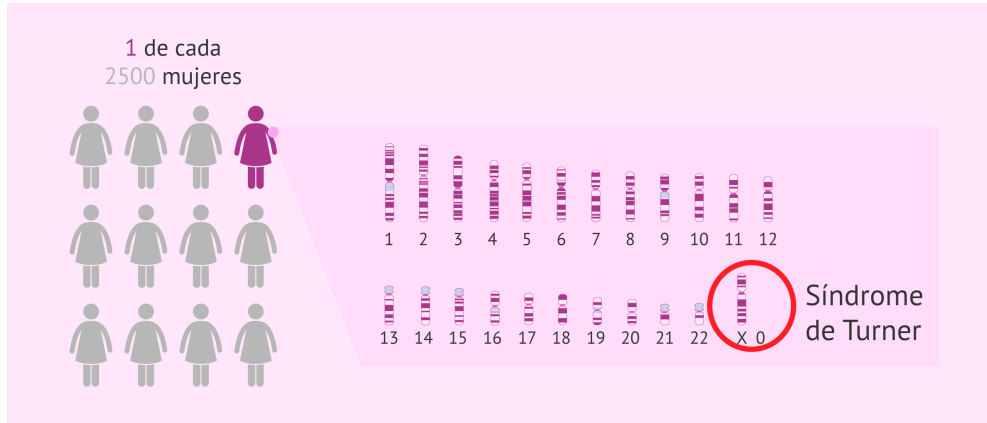
El abordaje que se le dará a este síndrome nos ayudará a identificar sus características clínicas, los diagnósticos para lograr detectarlo y el tratamiento que se le puede asignar.

Este tipo de síndrome en particular puede ser detectado antes del nacimiento, en la etapa prenatal, durante la infancia o en la primera infancia como también se conoce. El diagnóstico puede llegar a ser tardío pues puede realizarse hasta la adolescencia o en casos severos en los primeros años de la edad adulta en las mujeres. Las personas que son afectadas por esta patología necesitarán atención médica constante de varios especialistas para poder llevar una mejor calidad de vida, esto a base de controles regulares para poder llevar una vida más plena y sobre todo independiente. Los grados de severidad se presentan en ocasiones donde puede identificarse si es por una pérdida completa del cromosoma X o si no lo es, por ello el diagnóstico puede llegar a prolongarse en diferentes etapas de la vida. Algunos de los casos diagnosticados en la adultez suelen no presentar síntomas muy marcados, pero se asocian por abortos repetidos, bebés nacidos con malformaciones o bebés nacidos muertos.

Esta patología es causa de infertilidad debido a al fallo ovárico que se presenta y al riesgo que conllevaría al transmitir esta cromosomopatía en su descendencia

El cariotipo de las mujeres que presentan este síndrome se representara como 45 X en lugar del cariotipo normal que conocemos 46 XX.

El diagnóstico del síndrome suele ser confirmado mediante los resultados de análisis cromosómico. A nivel mundial el síndrome de Turner suele afectar a alrededor de 1 de cada 2,500 nacidas vivas, sin embargo, por complicaciones también puede causar el 99% de probabilidad de aborto espontáneo.



Lograr realizar un diagnóstico temprano es de vital importancia para reducir las complicaciones y ayudar al fomento de una vida totalmente plena.

CLINICA

Los signos y síntomas que se presentan en este síndrome pueden llegar a variar para cada niña o mujer, para algunas de estas personas puede que el síndrome no sea tan evidente, sin embargo, para otras físicamente se deja evidenciar en mayor medida.

Antes de abordar a detalle algunos aspectos de la clínica podemos destacar algunas de las características que se hacen presentes, como lo son:



- ❖ Estatura baja
- ❖ Cuello corto y palmeado: piel del cuello arrugada.
- ❖ Implantación baja de las orejas y cabello.
- ❖ Tórax ancho y plano.
- ❖ Párpados caídos y ojos resecos.
- ❖ Brazos rotados en el codo.
- ❖ Ausencia de menstruación.
- ❖ Relaciones sexuales dolorosas debido a la sequedad vaginal.
- ❖ Manos y pies hinchados en la etapa de bebé.
- ❖ Multitud de lunares por todo el cuerpo.
- ❖ Infertilidad.

Antes del nacimiento puede haber sospecha de la presencia del síndrome, esto a partir de llevar un buen control perinatal, ya que, gracias a una ecografía prenatal, muestra de sangre de la madre o en su caso un análisis de la detección de ADN fetal libre, se puede llegar a diagnosticar diversas anomalías cromosómicas del bebé que está en gestación.

EN ETAPA PERINATAL.

Antes del nacimiento pueden identificarse sospechas, comenzando desde el crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas izquierda, renales y malformaciones en los vasos linfáticos. Gracias a lo mencionado con anterioridad, con la ecografía prenatal puede mostrarse si hay una acumulación de líquido en la parte trasera del cuello u otras acumulaciones anormales (edematizaciones).

Tecnológico de Monterrey

Secretaría de Salud Nuevo León



NACIMIENTO.

Durante el nacimiento puede ser notorio que el producto nazca con 2-3 cm menos de lo que se estima para su edad gestacional, así como puede presentar también peso bajo, alrededor de 500gr menos, algunos rasgos físicos importantes pueden hacerse notorios

desde este momento, como el paladar arqueado, cuello alado, orejas y cabello de implantación baja, mamilas separadas y uñas displásicas.



En este momento se es importante identificar y descartar malformaciones que pueden relacionarse con acortaciones de aorta, o como es frecuente la luxación congénita de caderas.

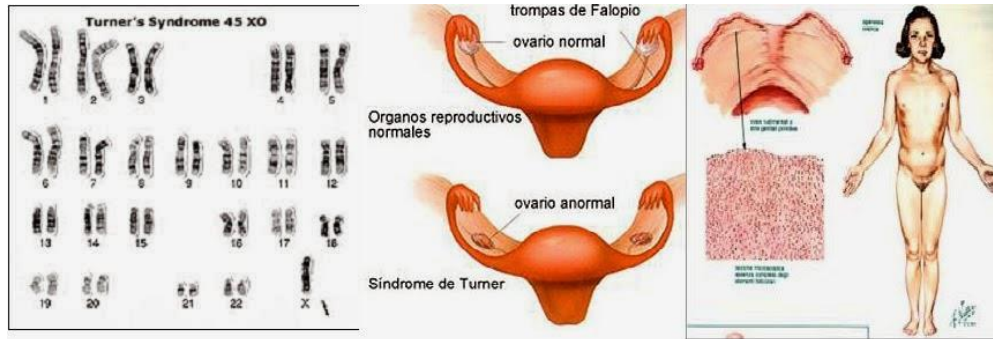
INFANCIA.

Los signos y síntomas más frecuentes de este síndrome casi siempre son mas notorios en esta etapa de la vida, algunos de ellos como el retraso del desarrollo de los ovarios puede ocurrir progresivamente.

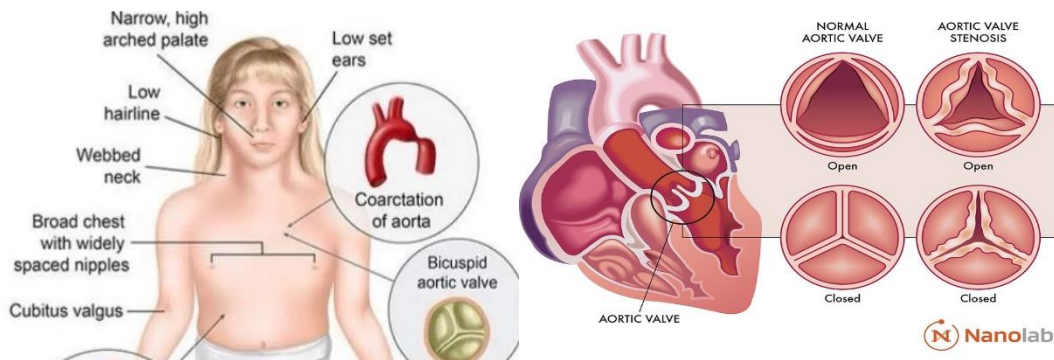
- ❖ Talla baja: es el hallazgo más frecuente, se presenta del 95% al 100% de los pacientes con el síndrome, desde el nacimiento puede observarse una disminución de 2-3 cm inferior a lo que se establece, durante los primeros años la talla se mantiene debajo del percentil 3 de las tablas de crecimiento adecuadas. La displasia ósea puede deberse a una alteración el SHOX que puede condicionar al hipoprecimiento.



- ❖ **Disgenesia gonadal:** en un inicio se presenta el número normal de células germinales, sin embargo, estas van disminuyendo progresivamente en la gestación por medio de la apoptosis. Esto condiciona a una insuficiencia ovárica, amenorrea primaria e infertilidad. Las mujeres que presentan masa residual ovárica pueden presentar telarquía.



- ❖ **Malformaciones cardíacas:** pueden desencadenar a la existencia de una enfermedad vascular generalizada, donde puede haber problemas como HTA, a lo que aumenta también el índice de mortalidad temprana, predominan los defectos del corazón izquierdo en la VA bicúspide, elongación del arco aórtico transverso, coartación de la aorta y dilatación aórtica. De lado derecho puede presentarse drenaje venoso pulmonar anómalo.



- ❖ **Malformaciones renales:** se presenta riñón en herradura, seguida de sistemas colectores dobles, hidronefrosis, aplasia renal y riñón ectópico multiquistico.



❖ Fenotipo turneriano: aquí se describe la apariencia física de cada paciente, tanto como de las anomalías esqueléticas expuestas:

I. A nivel facial se describe “facies de esfinge” hipomímica y con expresión melancólica, ojos y labio superior fino en V invertida, puede haber epicantos, ptosis y estrabismo, la nariz es recta prominente, paladar ojival, pabellones auriculares grandes, de baja implantación y retrovertidos, cuello corto, piel redundante, cabello de implantación baja en la parte posterior del cuello.



II. Puede haber malformaciones linfáticas que provocan el tórax ancho, con aumento del diámetro biacromial sugiriendo la imagen de mamilas separadas, pezones hipoplásicos y en ocasiones invertidos.



III. En las extremidades existe desproporción del segmento superior e inferior, acortamiento distal, piernas musculadas, acortamiento del cuarto o quinto metacarpiano. La condición de las uñas es hipoplásica e hiperconvexas.



- IV. A nivel cutáneo se presentan hemangiomas, pilomatricomas, incidencia a dermatitis atópica y predisposición a cicatrices queloides.



- ❖ Otras alteraciones como la presencia de otitis media, alteraciones autoinmunes como la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto, hipotiroidismo, psiquismo con inteligencia anormal que presenta déficits de aprendizaje en áreas no verbales, matemáticas, psicomotricidad.

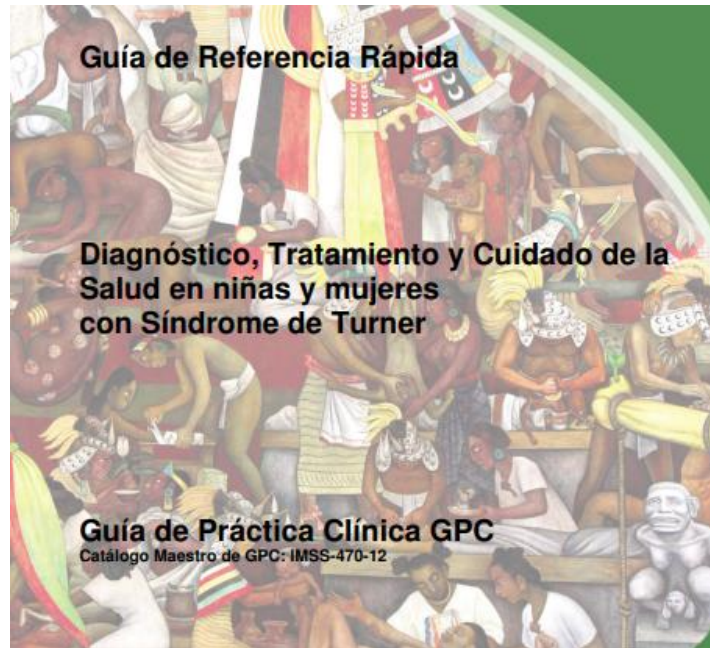
AULTOS.

Los síntomas presentes en esta etapa son consecuentes a los problemas que se hacen presentes en la etapa de la infancia, llegando a desencadenar diversas complicaciones, esto entre un rango de edad que alcanza aproximadamente los 30 años.

- ❖ Suelen presentar síndrome metabólico como alteración de la tolerancia a la glucosa y un riesgo aumentado a padecer diabetes mellitus tipo 2, son propensos a la obesidad debido al hipogonadismo.
- ❖ Síndrome de HTA
- ❖ Disección de la aorta
- ❖ Procesos neoplásicos
- ❖ Osteoporosis

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

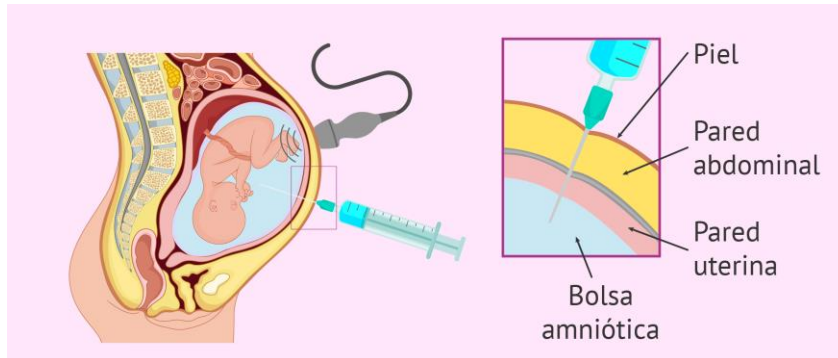
De acuerdo a la guía de práctica clínica el diagnóstico para identificar el síndrome puede realizarse de manera clínica, sin embargo, existen diagnósticos de laboratorio que se realizan en la etapa prenatal y postnatal para la confirmación del síndrome.



- ❖ Ultrasonido prenatal: gracias a esto se puede lograr identificar higroma quístico, hidrops fetal, coartación de la aorta y/o defecto de cavidad cardiaca izquierda, braquicefalia, alteraciones renales, poli u oligohidramnios y retardo en el crecimiento.
Si existen indicadores de sospecha de síndrome de Turner gracias al ultrasonido, se recomienda hacer un cariotipo al nacimiento.
- ❖ Cariotipo: se toma un amuestra de sangre o de piel y este se deja crecer en el laboratorio, posteriormente se toman las células de la muestra y se tiñen para analizarse en el microscopio, de esta manera se identifica de acuerdo a cantidad, tamaño y forma de los cromosomas, los resultados que confirmaran el síndrome arrojaran que el bebé tiene 45 cromosomas en lugar de 46.



- ❖ Amniocentesis genética: Se trata de un método invasivo, para mayor seguridad debe realizarse complementada bajo visión ecográfica. El procedimiento consiste en extraer una pequeña cantidad de líquido amniótico del útero para analizarse en el laboratorio.



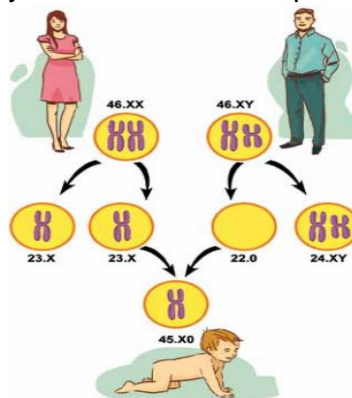
Se recomienda en el segundo trimestre, no es recomendada antes de las 15 semanas.

Para el diagnóstico prenatal del primer trimestre debe considerarse la biopsia de vellosidad coriónica transabdominal y transcervical.

TRATAMIENTO

Se realiza un tratamiento multidisciplinario, por lo cual no requiere ser atendido por un segundo o tercer nivel de atención, parte del tratamiento que se es recomendado se realiza por:

- ❖ Genetista: para la confirmación del diagnóstico del síndrome, esto mediante la evaluación cromosómica y el análisis del cariotipo.



- ❖ Endocrinólogo pediatra: induce al tratamiento de terapia de crecimiento con el uso de hormona de crecimiento recombinante humana, este no debería demorarse a pasar la edad de 4 años del paciente como recomendación, se hace uso de oxandrolona para disminuir los efectos secundarios, se debe llevar un control de la PA, edad ósea, signos de virilización, enzimas hepáticas, perfil lipoproteico e intolerancia hidrogenocarbonada.

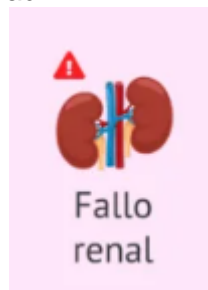


Inducción a la pubertad debido a la insuficiencia ovárica y amenorrea primaria, la mayoría de los pacientes comienzan este proceso a la edad de 11-12 años, no más allá de los 14 años. Se comienza monoterapia a dosis bajas de estrógenos.

- ❖ **Cardiólogo pediatra:** su participación influye en el diagnóstico y tratamiento oportuno de anomalías cardíacas y sus complicaciones.



- ❖ **Nefrólogo y urólogo pediatra:** participa en el diagnóstico y tratamiento de alteraciones urinarias y sus complicaciones relacionado con las malformaciones del riñón mencionadas con anterioridad.

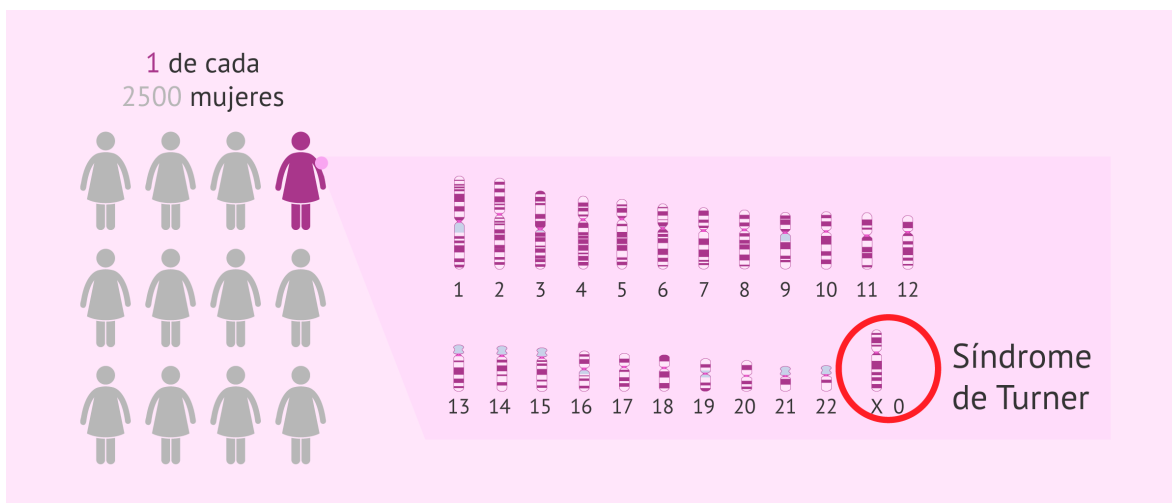
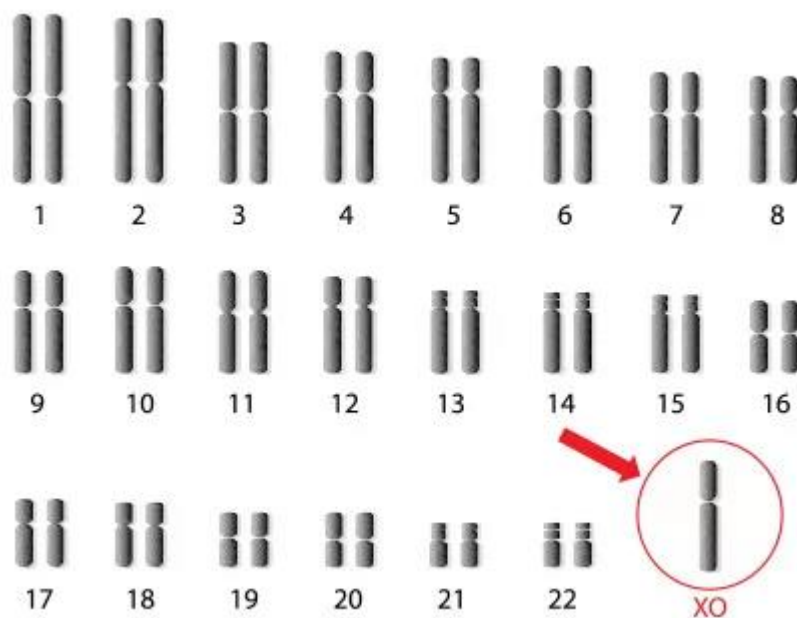


- ❖ **Oftalmólogo:** detecta y trata oportunamente alteraciones visuales que pueden ser complicaciones menos frecuentes.
- ❖ **Psicólogo:** colabora con el tratamiento oportuno de los trastornos de conducta que se presentan con frecuencia en estas pacientes, así como en el desarrollo de las capacidades y manejo de déficits (aprendizaje).



CARIOTIPO

El cariotipo es un examen que analiza los cromosomas para identificar anomalías en su estructura, realizado a partir de una muestra de sangre posteriormente analizada en el laboratorio.



ARTICULO COMPLEMENTARIO

Ana Coral Barreda Bonis, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es una entidad sindrómica caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X. La primera descripción corresponde a Ullrich en 1930, documentando Henry H. Turner en 1938 siete casos con el síndrome², pero no fue hasta 1959 cuando C. E. Ford descubre su base genética³.

2. GENÉTICA

La prevalencia se estima en torno a 1/2500-3000 recién nacidas vivas, aunque hoy se conoce que los fetos 45X0 suponen un 1-1,5% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellos que sobrevivirían. De hecho, el ST se implica en un 10% de las pérdidas acaecidas durante el primer trimestre de gestación^{4,5}. La monosomía parcial o total del cromosoma X sucede por una incompleta disyunción en la gametogénesis, o pérdida cromosómica en las mitosis iniciales del feto, hipótesis más aceptada actualmente. Habitualmente, los cromosomas de los progenitores son normales, este trastorno es de aparición esporádica, con un riesgo mínimo de recurrencia en la descendencia. Generalmente, el cromosoma X materno es el que permanece íntegro en dos tercios de los casos^{6,7}. Se desconocen los factores de riesgo para su aparición. La edad materna es un factor independiente. Existen diferentes fórmulas cromosómicas en el ST: el denominado ST "clásico" o cariotipo 45,X0 (45-50%), mosaicos (45,X0/46,XX) (15- 25%), englobado dentro de la disgenesia gonadal mixta (45,X0/46,XY) (10-12%), con anomalías estructurales en uno de los cromosomas X (10%): cromosoma X en anillo, isocromosoma X, deleciones selectivas (en Xp22.3 ocasionan displasia ósea más marcada, las deleciones en Xq mayor disgenesia gonadal) y formando parte de mosaicismo triple X (45,X0/47,XXX; 45,X0/46,XX/47,XXX) (3%). Deleciones distales a Xq24 no suelen englobarse en este espectro, al cursar solo con fallo ovárico prematuro, así como aquellas mujeres con edades superiores a 50 años, que pueden presentar.

Estos diferentes cariotipos no son predictores del fenotipo, especialmente en casos de mosaicismo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana. Tampoco un genotipo específico marca un seguimiento concreto, las guías son universales para cualquier paciente con ST. Sin embargo, es preciso matizar una serie de consideraciones. Generalmente los mosaicismos presentan fenotipos más atenuados, con menor frecuencia y gravedad de cardiopatías, alteraciones linfáticas y mayor tasa de embarazos espontáneos (aunque también de abortos tempranos). No

obstante, aquellos mosaicismos 45,X0/46,XX con diagnóstico posnatal suelen tener mayor gravedad clínica que algunos casos detectados intraútero, ya que en muchos de ellos el diagnóstico es incidental dentro de un cariotipo realizado en otros contextos, por ejemplo, la edad materna avanzada¹⁰⁻¹². Los cromosomas X en anillo a veces se asocian a discapacidad intelectual¹³. La ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se asocia a talla baja y fenotipo turneriano notable, cardiopatía e hipotiroidismo autoinmune, este último también más prevalente en los isocromosomas Xq^{7,14,15}. Por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con mayor tasa de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, como la talla baja. Se han realizado diferentes estudios hipotetizando acerca de genes sometidos a imprinting en el cromosoma X, buscando diferencias fenotípicas entre las pacientes con ST que conservan el X paterno frente al X materno con resultados contradictorios.

3. CLÍNICA

3.1. Perinatal

Durante el embarazo es posible encontrar signos de sospecha de ST, especialmente en aquellos pacientes con cariotipo 45,X0. Entre ellos tenemos el crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas izquierdas, renales y aquellas debidas a malformación de los vasos linfáticos: aumento del pliegue nucal (presente en otras aneuploidías), hydrops fetalis, y el higroma quístico nucal (más orientativo a ST). Es habitual que nazcan con 2-3 cm menos de lo estimado para su edad gestacional, así como con peso bajo (unos 500 g menos). Es típico la linfedema distal y algunos rasgos ya pueden apreciarse desde el nacimiento, tales como paladar arqueado, cuello alado, orejas y cabello de implantación baja, mamilas separadas y uñas displásicas. En este punto es preciso descartar malformaciones asociadas, en particular las cardíacas, como la coartación de aorta. La luxación congénita de caderas también es más frecuente⁷.

3.2. Infancia

El diagnóstico del ST en Pediatría se realiza fundamentalmente en el contexto de talla baja e infantilismo sexual debido a disgenesia gonadal.

3.2.1. Talla baja

La talla baja es el hallazgo más frecuente (95- 100%) de las pacientes con ST. Por ello es un diagnóstico que tener en cuenta en niñas con talla baja en edad pediátrica. Desde el nacimiento, estas pacientes ya presentan una longitud 2-3 cm inferior a lo establecido. La velocidad de crecimiento se enlentece en los tres primeros años de vida, con hipocrecimiento en la mitad de las pacientes durante el primer año, siendo la talla inferior al percentil 3 aproximadamente en un 75% de las afectas a los 3-5 años. Ello se intensifica en la época de la pubertad, al no presentar el estirón causado por las hormonas sexuales. Así, la talla final en pacientes sin terapia hormonal se estima en torno a 142 cm (20 cm inferior a lo normal), aunque también influyen la talla media parental, especialmente la materna, y el grado de mosaicismo¹⁶. El hipocrecimiento en el ST es multifactorial. La mayor influencia la ejerce el gen SHOX (siglas de short stature homeobox-containing gene on the X chromosome), localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (porción distal

del Xp22.2). Este gen se ha involucrado en algunas tallas bajas familiares, en la discondrosteosis de Léri-Weill y en la displasia mesomélica de Langer. Es por ello que, para algunos autores, el ST es una displasia ósea, donde la alteración del SHOX condicionaría el hipocrecimiento sobre todo a nivel mesomélico, cubitus valgus, deformidad de Madelung, genu valgo, acortamiento de metacarpianos (sobre todo el cuarto: signo del puño) y metatarsianos, ensanchamiento de falanges distales, paladar ojival, micrognatia, escoliosis (10%), etc.¹⁷ (Tabla 1). Por otro lado, en la talla baja también se implica cierta insensibilidad a la hormona de crecimiento (GH), lo que supone tener que dar dosis más elevadas de rhGH en su tratamiento¹⁶.

3.2.2. Disgenesia gonadal: infantilismo sexual

Los ovarios presentan un número aparentemente normal de células germinales primordiales en la semana 6, desapareciendo progresivamente a medida que avanza la gestación por fenómenos de apoptosis con sustitución progresiva por tejido conectivo. Aproximadamente el 76% de las niñas con mosaicismos y el 26% de las que tienen cariotipo 45X presentan ovarios detectables, aunque la falta del cromosoma X acelera la desaparición de las células germinales, de forma que a los dos años no existen prácticamente ovocitos y evolutivamente aparecen “cintillas” gonadales¹⁸. Por ello, alrededor de un 90-95% de los ST presentarán insuficiencia ovárica, con falta de aparición de caracteres sexuales secundarios (recordar que la pubarquia es un fenómeno presente e independiente, de origen suprarrenal), amenorrea primaria e infertilidad en la época puberal. Ello supone que en etapa adulta sea una de las causas más frecuentes de fallo ovárico precoz^{6,9}. No obstante, aquellas niñas con masa residual ovárica funcional pueden presentar telarquía, lo que implica que entre un 15-30% de las pacientes pueden alcanzar pubertad en mayor o menor medida. Alrededor de un 6% pueden presentar ciclos regulares, con posibilidad de embarazo, que son de alto riesgo debido a la hipoplasia de genitales internos (hipoestrogenizados), a las alteraciones cardiovasculares y a una mayor tasa de abortos y malformaciones. Es difícil establecer la preservación de la función gonadal en estas pacientes, el empleo de ecografía (o visualización de ovarios mediante otros métodos) y los niveles de gonadotropinas en etapa prepuberal son herramientas poco útiles a nivel predictivo, pues son variables. Algunos autores postulan la hormona antimülleriana como posible marcador¹⁹. Es primordial una terapia hormonal sustitutiva en el momento adecuado para garantizar una adecuada feminización y adaptación social, un pico de masa ósea suficiente sin condicionar un adelanto en el cierre de fisis, mejorar la función cognitiva y evitar el síndrome metabólico derivado del fallo ovárico precoz de estas pacientes.

3.2.3. Malformaciones cardíacas

Los problemas cardiovasculares suponen el principal problema de salud de las pacientes con ST, ya no solo por aquellas que presentan algún tipo de cardiopatía congénita (descritas hasta un 55% de los casos), sino por la existencia de una enfermedad vascular generalizada, a la que contribuyen las posibles alteraciones renales e hipertensión arterial (HTA). Todo ello implica que el ST tenga una tasa de mortalidad hasta cuatro veces superior frente a población general en contexto de cardiopatía isquémica e ictus (41% muertes). No obstante, las cardiopatías congénitas serían causa de mortalidad temprana (8%). Entre las posibles alteraciones cardiológicas predominan los defectos del corazón izquierdo: válvula

aórtica bicúspide (15-30%; ocurre hasta 30-60 veces más frecuente en ST frente a 46,XX; postulándose como marcador independiente para su sospecha diagnóstica), elongación del arco aórtico transverso (40-50%), coartación de aorta (7-18%) y dilatación aórtica (3-42%), cuya disección es potencialmente mortal. Defectos del lado derecho, como drenaje venoso pulmonar anómalo, vena cava superior izquierda, del tabique auricular o ventricular, ductus arterioso persistente, valvulopatía mitral o corazón izquierdo hipoplásico, son menos frecuentes⁷ (Tabla 1). Se postula la asociación de cardiopatía con la malformación linfática, siendo más frecuente en aquellas pacientes con 45X, cuello alado y tórax con aumento del diámetro anteroposterior²⁰. Según el defecto cardiaco, precisarán profilaxis de endocarditis en algunas situaciones. Es preciso monitorizar la dilatación aórtica, especialmente en sujetos de riesgo como aquellos con válvula aórtica displásica, con coartación, estenosis o insuficiencia, o hipertensión.

3.2.4. Malformaciones renales

Un 30-50% de los ST padecen alguna malformación renal, la más frecuente es el riñón en herradura (10%, más en 45,X0), seguida de sistemas colectores dobles (15%), hidronefrosis (5-15%), y ya más raramente aplasia renal (3%), riñón ectópico o multiquístico (1%). Por ello, al diagnóstico se solicita una ecografía renal para el despistaje de estas alteraciones. No existen protocolos establecidos para el seguimiento de infección de orina/reflujo, si bien hay que sospecharlas ante clínica en estas pacientes.

3.2.5. Fenotipo turneriano

En este apartado describiremos la apariencia externa de estas pacientes, si bien las anomalías esqueléticas han sido previamente expuestas. A nivel facial se describe la “facies de esfinge”, hipomímica y con expresión melancólica debido a la oblicuidad antimongoloide de los ojos y el labio superior fino en V invertida. Pueden existir epicanto, ptosis y estrabismo. La nariz es recta y prominente. El filtrum largo y marcado. El paladar es ojival, y junto a la coexistencia con micrognatia, condiciona las dificultades en la alimentación y el fallo de medro que presentan estas pacientes fundamentalmente en los primeros años de vida. Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto, debido a la hipoplasia de vértebras cervicales, con piel redundante formando el pterigium colli. El cabello se implanta bajo en la parte posterior del cuello.

Las malformaciones linfáticas, además de condicionar el pterigium colli, provocan el tórax ancho, en escudo, prominente, con aumento del diámetro biacromial, que sugiere la imagen de mamilas separadas. Los pezones son hipoplásicos, en ocasiones invertidos. En las extremidades es notoria la desproporción entre el segmento superior y el inferior, se observa acortamiento distal, piernas musculadas, la citada deformidad de Madelung con acortamiento del cuarto o el quinto metacarpiano, cubitus valgus, etc. El linfedema distal neonatal desaparece a lo largo de los 18 primeros meses de vida. Condiciona unas uñas hipoplásicas e hiperconvexas características. A nivel cutáneo se describen nevi múltiples (25%), hemangiomas, pilomatricomas (2,6%), vitíligo (2,7-6%), mayor incidencia de dermatitis atópica y predisposición a la formación de cicatrices queloides (3%). Aunque el tratamiento con rhGH puede influir en el crecimiento de los nevi, no aumenta su número ni su transformación maligna.

3.2.6. Otras alteraciones

A nivel ocular se han descrito estrabismo, ptosis, epicanto, hipertelorismo, ambliopía, daltonismo, queratocono, glaucoma, lenticono, cataratas, daltonismo, etc. (Tabla 1). De todos ellos, los defectos refractivos son los más frecuentes (miopía, hipermetropía: 20-50%). El estrabismo puede llegar a afectar hasta un 30% de las pacientes, sobre todo a los 2-3 años de edad, aunque puede aparecer desde los 6 meses hasta los 7 años. Su corrección es prioritaria puesto que puede degenerar en ambliopía (>15%). Por ello se recomienda un examen visual entre los 12-18 meses de edad. Las alteraciones auditivas son frecuentes e importantes. Son comunes la presencia de otitis media (50-70%) de causa multifactorial. Se postulan la conformación facial (retraso del desarrollo esquelético), las anomalías del oído externo y el pabellón y la respuesta inmunitaria deficitaria (inherente a defectos en el cromosoma X, por depleción estrogénica) como factores causales. Se han descrito colesteatoma (5%) y diferentes grados de hipoacusia, tanto neurosensorial (50%) como de conducción (10-40%), con correlación positiva con los cariotipos 45X y 46,Xi(Xq). Se recomienda una detección precoz de estas alteraciones y un tratamiento agresivo de las otitis, con controles cada 5 años como mínimo por parte del especialista. La tasa de alteraciones autoinmunes en el ST no es despreciable, la más prevalente es la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto. Hasta un 30% de las pacientes con ST desarrollan hipotiroidismo, con una incidencia anual de un 3%, y es raro antes de los primeros 4 años de vida e independiente del tratamiento con rhGH. También son frecuentes otras inmunopatías, tales como la enfermedad celíaca (4-6%) con anticuerpos antitransglutaminasa, hasta en un 2-16,6% de pacientes y riesgo entre 2-5 veces mayor según tasas de biopsia; la enfermedad inflamatoria intestinal (2-3%; más en 46,Xi(Xq)), la alopecia, el vitíligo, la artritis idiopática juvenil, etc. En algunas niñas se observa cierto grado de hipertransaminasemia (FA, GOT, GPT, GGT) (50-80%), que puede normalizarse tras iniciar terapia estrogénica. La tasa de cirrosis es hasta 6 veces más alta en comparación con población general. Otras manifestaciones digestivas son las malformaciones vasculares (7%), cuyo sangrado es anecdótico (hemangiomas, telangiectasias, ectasias venosas).

3.2.7. Psiquismo

La inteligencia suele ser normal, aunque tienen mayor tendencia a presentar déficits de aprendizaje, especialmente en las áreas no verbales: visoespacial, matemáticas, psicomotricidad, etc. Todo ello, sumado a la hipoacusia, puede condicionar dificultades de aprendizaje. En general, poseen poca capacidad de organización y de concentración, con riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención e hiperactividad (25%). Esto, sumado a las condiciones físicas (talla baja, apariencia infantil), provoca bajos niveles de autoestima y una dependencia hacia sus progenitores, con fracaso en la autonomía, depresión, ansiedad, etc.. La terapia con rhGH no ha demostrado claros beneficios sobre las funciones cognitivas; sin embargo, la terapia sustitutiva con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal, el tiempo de procesamiento y motricidad, la satisfacción y la autoestima²³.

3.3. Adultos

A parte de las complicaciones ya mencionadas, cabe señalar el alto riesgo de las pacientes con ST de padecer síndrome metabólico. Un 15- 50% de las pacientes con ST adultas presentan alteración de la tolerancia a la glucosa y un riesgo aumentado de padecer

diabetes mellitus (DM) tipo 2 (riesgo relativo: 4,4) frente a la población general. Ello se debe a resistencia insulínica y a una hiporrespuesta en las células beta del páncreas. Asimismo, la obesidad, el incremento de la masa grasa y visceral como consecuencia del sedentarismo y el hipogonadismo contribuyen a ello. Por otro lado, el 20-40% de las niñas y un 60% de las adultas con el síndrome padecen hipertensión arterial, cuyo origen no está bien dilucidado (cardiogénico, renal, vascular, disautonomía, etc.), aunque es preciso el despistaje de anomalías cardíacas y renales cuando se presenta. El fallo ovárico precoz condiciona un perfil proinflamatorio a nivel vascular¹⁶. Se propugna un estilo de vida saludable, evitando obesidad. No hay umbral de presión arterial o fármaco con evidencia de mayor eficacia en su abordaje, aunque generalmente se opta por inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) o β -bloqueantes. La disección de aorta afecta a 40 de cada 100 000 pacientes con ST/año (0,6-1,4%) con una mediana de edad de entre 30 y 35 años. Suele precederse de dilatación de la raíz aórtica en un 3-42%, siendo letal en 2% de los casos. Generalmente afecta a la aorta ascendente y sucede a menores diámetros que en población general. Es preciso el control estricto de la presión arterial y del diámetro de la aorta mediante ecocardiografías y angiorresonancia (más precisa en adultos), especialmente durante el embarazo, cuando el riesgo de ruptura es elevado (letalidad intraembarazo del 2%). Asimismo, precisan una vigilancia especial las válvulas de la aorta displásicas (coartación, estenosis, insuficiencia, bicúspides) o si existe elongación del arco aórtico transversal. Existen protocolos específicos de seguimiento por parte de los cardiólogos especialistas, aunque están descritas disecciones en pacientes sin factores de riesgo ni dilatación previa. La terapia con rhGH no se asocia a mayor dilatación. Además, estas pacientes están predispuestas a procesos neoplásicos, con un riesgo algo superior frente a población general (riesgo 0,9- 1,34) sobre todo aquellas con restos del cromosoma Y o masculinizadas, donde el riesgo de gonadoblastoma es de un 7,9% acumulado a la edad de 25 años; además de tumores del sistema nervioso central (riesgo: 4,3-6,6), meningiomas (riesgo: 12-14), tumores de vejiga, útero y melanoma (riesgo: 2-3 veces)²⁵. Estudios pasados observaron que el riesgo de cáncer de mama es menor (probablemente por menor exposición estrogénica). Con las nuevas terapias estrogénicas a largo plazo no parece existir un riesgo mayor de cáncer de mama que en población general. No existen protocolos de despistaje de cáncer específicos al ST dado que el riesgo neoplásico no es sustancialmente elevado, si bien se recomienda la gonadectomía ante restos de cromosoma Y.

3.3.1. Osteoporosis

No es infrecuente el hallazgo de osteoporosis en el ST. El déficit estrogénico puede contribuir, aunque hay autores que defienden que es un defecto primario del propio hueso^{26,27}. La incidencia de fracturas se eleva en las pacientes con ST a partir de los 45 años, especialmente en aquellas con densitometrías con baja mineralización ósea, antecedentes de fracturas familiares e hipoacusia. De ahí la necesidad de una correcta sustitución hormonal, monitorización densitométrica, ingesta de calcio adecuada y ejercicio físico en las afectas por este síndrome. La rhGH incrementa la cortical ósea, pero no se ha demostrado que reduzca la tasa de fracturas ni la densidad mineral ósea. No está avalada la profilaxis universal con vitamina D, salvo tratar en pacientes deficitarias.

4. MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Ante aquellas pacientes con los datos clínicos mencionados, especialmente aquellas con talla baja y retraso de la pubertad, es preciso la realización de un cariotipo en linfocitos de sangre periférica, con al menos un análisis mínimo de 20 células. Con ello generalmente se obtiene el diagnóstico. En aquellos casos de sospecha firme y resultado normal del cariotipo, se puede proceder a revisar un mayor conteo de metafases o analizar otros tejidos como fibroblastos de piel, mucosa bucal o epitelio vesical en muestra de orina. Debe repetirse el cariotipo en casos de diagnóstico intraútero, aquellos diagnósticos obtenidos mediante hisopos en mucosa bucal o aquellos con cariotipo no disponible o cuyo diagnóstico se realizó hace mucho tiempo. No existe aún evidencia suficiente que respalde el diagnóstico prenatal no invasivo mediante análisis de sangre fetal en sangre materna; tampoco se respalda un screening universal para todas las recién nacidas hasta mejoría de la metodología diagnóstica. Por otro lado, es necesaria la detección de restos de cromosoma Y (no solo SRY), ya que se relaciona con la aparición de tumores de células germinales (gonadoblastoma) hasta en un 5-10% de los casos. Un 10% de las pacientes con ST pueden presentarlo. Por ello es esencial su determinación, especialmente en casos donde exista virilización y no exista detección en sangre periférica. En tal situación se recomienda investigar al menos 2-3 tejidos diferentes para la búsqueda de restos crípticos de Y (por ejemplo, FISH en células de mucosa bucal). Ante detección de restos de cromosoma Y se indica gonadectomía con preservación uterina, para posibilitar futuros embarazos con ovodonación²⁴. En la Tabla 3 se expone el protocolo de seguimiento de estos pacientes. Al diagnóstico se evaluará crecimiento y pubertad –en función de la edad–, presión arterial y examen cutáneo, y se derivará a Cardiología, Genética, Psicología (en función de hallazgos) y Endocrinología. Se realizará ecografía renal para despistaje de malformaciones urinarias, así como análisis de sangre con función tiroidea con anticuerpos, perfil lipoproteico (especialmente si se plantea inicio con hormona de crecimiento) y búsqueda de restos de cromosoma Y. Hacia el año de vida es pertinente la evaluación por Otorrinolaringología (ORL) y Oftalmología. La prevalencia de trastornos inmunitarios obliga a vigilar la función tiroidea anualmente y marcadores que descarten enfermedad celíaca a partir de los 2 años. Desde los 10 años se chequeará glucosa en ayunas con HbA1c, perfil hepático, desarrollo puberal y evaluación de salud ósea (vitamina D) y escoliosis (aunque en pacientes en tratamiento con rhGH es obligado durante todo su seguimiento). En el adulto se realizará anualmente analítica de sangre (función hepática, renal, glucosa en ayunas y lipidograma) con función tiroidea. Cada 3-5 años se evaluará la función auditiva, densitometría ósea y salud cardiovascular de manera individualizada.

4.1. Talla baja

El uso de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en las pacientes con ST es una indicación aceptada y avalada por diferentes estudios multicéntricos. La libre evolución de estas pacientes origina talla baja (media de 142 cm) con una pérdida aproximada de 20 cm; con diferencias entre pacientes tratados y no de entre 0,5 y 1,5 desviaciones estándar (DE) (7-10 cm de mejoría). Un objetivo razonable de beneficio sería ganancia de 1 cm/año sobre lo esperado. El tratamiento con rhGH debe iniciarse cuando se constata un descenso de velocidad de crecimiento (ajustado a edad ósea) $<P10$ mantenido un mínimo de 6 meses a partir de los 2 años de vida. No debería demorarse más

tarde de los 4 años de edad, pues la mayoría de los pacientes es cuando alcanzan un percentil de estatura <P5, aunque los beneficios serán superiores si el inicio es anterior.

La dosis inicial recomendada es de 0,045- 0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m² /día, pero es flexible y se admite hasta un máximo de 0,067 mg/ kg/día en aquellos casos con inicio a edades tardías, con talla inicial muy baja o con respuesta inadecuada en el primer año de tratamiento. Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) han de permanecer en el rango de la normalidad (+2 DE). El tratamiento con rhGH ha de retirarse cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm durante el último año²⁸. El estudio internacional KIGS estableció unas variables predictivas de talla adulta, siendo por orden de importancia: talla al inicio del tratamiento con rhGH (+), respuesta en el primer año (+), talla genética (+), edad al inicio del tratamiento (-), dosis media semanal de rhGH (+) y tiempo de tratamiento antes de la inducción de la pubertad. La rhGH reduce la masa grasa e incrementa la masa magra, mejora la presión arterial y los niveles de HDL-colesterol. Mejora las proporciones corporales del ST, excepto el tamaño de los pies. Empeora la sensibilidad a la insulina, con cierta persistencia tras el cese de tratamiento (hasta 5 años). Aunque la HbA1c se eleva, en general no alcanza rangos patológicos. No afecta a nivel cardiológico ni en la densidad mineral ósea. Es preciso vigilar estos aspectos durante el tratamiento, así como la aparición de edema, cifoescoliosis (10-20%) o epifisiolisis femoral (descritos también en ausencia de tratamiento con rhGH) e hipertensión intracraneal²⁴. La oxandrolona en combinación con rhGH en dosis de 0,03-0,05 mg/kg/día (o inferior, dosis máxima 2,5 mg para minimizar efectos secundarios) es una opción en aquellas pacientes de diagnóstico tardío con compromiso de talla importante y edades comprendidas entre los 10 y los 12 años y sugerido en aquellos casos de crecimiento lento a pesar de terapia con rhGH y buen cumplimiento. Es necesario llevar un control de la presión arterial, edad ósea (posible aceleración), signos de virilización (clitoromegalia, acné, profundización de la voz, deceleración de telarquia) enzimas hepáticas, perfil lipoproteico (disminución de HDL-colesterol) e intolerancia hidrocarbonada. Se describen mejorías potenciales en torno a un 25-50% (2-5 cm frente a rhGH exclusiva). Efectos modestos en la proporcionalidad corporal, transitorio sobre masa magra y algo más patente a nivel cognitivo en la memoria^{9,28}.

4.2. Inducción de la pubertad

Un 90% de las pacientes con ST presentarán insuficiencia ovárica y amenorrea primaria y hasta 15-30% pubertad espontánea pero incompleta, con un 6% de irregularidad menstrual. La elevación de gonadotropinas (FSH, LH), niveles bajos de hormona antimülleriana (AMH) o una inhibina B indetectable son predictores de fallo ovárico precoz. La edad de inducción de la pubertad es un aspecto controvertido, ya que supone un avance en la edad ósea restando potencial de crecimiento, pero es necesaria para la adquisición del fenotipo femenino, reforzar la autoestima y la función cognitiva-motora y lograr una adecuada masa ósea en estas pacientes. Ha de consensuarse con la paciente y su familia. La mayoría de los autores coinciden en inducir la pubertad a partir de los 11-12 años de edad cronológica, y no más allá de los 14 años. Se comenzará en monoterapia a dosis bajas de estrógenos, escalonadas con incrementos cada 6 meses a lo largo de 2-3 años, imitando la pubertad fisiológica, sin detrimento en la talla adulta o en el efecto de la rhGH. Se finalizará a la edad media de menopausia (50-51 años). En la Tabla 4 se exponen las diferentes modalidades

de tratamiento (oral y transdérmico), la vía transdérmica es de elección pues se minimiza el primer paso hepático, aumentando la estabilidad en los niveles plasmáticos y minimizando el acúmulo en otros tejidos y el potencial estado procoagulante. Se monitorizará el estadio de Tanner, la edad ósea y el crecimiento uterino mediante ecografía durante el tratamiento inductivo, siendo de poca utilidad los valores de gonadotropinas pues no llegan a alcanzar los rangos fisiológicos hasta dosis plenas de tratamiento estrogénico²⁸. La terapia hormonal sustitutiva mejora el perfil cardiovascular al incidir en el estado proinflamatorio vascular presente en el fallo ovárico prematuro, reduciendo a su vez la aterogénesis, la obesidad central y la HTA. Además, mejora la función cognitiva, la osteoporosis y los síntomas derivados del déficit estrogénico en adultos (flushes, sequedad vaginal, etc.). No se asocia con hepatopatía y generalmente el tratamiento se mantiene a pesar de cifras de hipertransaminasemia, que mejoran parcialmente. Si persisten altas más allá de 6-12 meses se realizará una ecografía que descarte esteatosis hepática o se referirá al especialista. Otros efectos adversos son edemas, retención hidrosalina, ganancia ponderal, colelitiasis, pancreatitis, hipercoagulabilidad (menor con vía transdérmica), etc.²³. Actualmente está en estudio la terapia a dosis bajas de estrógenos en etapa prepuberal, aunque todavía no se emplea dado que las dosis, tiempo, perfil de seguridad quedan por definir. Se sugieren efectos beneficiosos sobre mejoría en inicio de telarquia, talla y cognitivos.

4.3. Otros aspectos del tratamiento

La transición a unidades de adultos se realizará cuando se haya adquirido la talla final y la inducción puberal se haya completado, generalmente a los 18 años. Es preciso un manejo multidisciplinario, con especial atención al desarrollo de síndrome metabólico y la salud cardiovascular. En aquellas pacientes con función ovárica residual (mosaicos, pubertad espontánea, FSH y AMH normales) se está ensayando la posibilidad de criopreservación de ovocitos antes de su regresión. Otras alternativas serían la fecundación in vitro con ovodonación (generalmente de una familiar e idealmente trasferencia de un embrión) y adopción. No obstante, existen tasas de embarazo espontáneo de entre un 4,8 y un 7,6%. Son embarazos de alto riesgo, tanto para la madre y el feto. Están descritas mayor tasa de malformaciones fetales (30%), anomalías cromosómicas (síndrome de Down, 60%) y mortalidad perinatal (10%) en contexto de prematuridad, cesárea y bajo peso al nacimiento. La madre presenta mayor incidencia de abortos, complicaciones obstétricas (rotura uterina, hemorragia, preeclampsia) y cardiovasculares (riesgo de disección aórtica). El chequeo cardiovascular es obligado a nivel pregestacional, aunque su normalidad no exime de complicaciones durante la gestación. Existen protocolos específicos en función del grado de dilatación aórtica, con un control estricto de la presión arterial (135/85) y control mediante resonancia magnética o ecografía transesofágica. En casos de una disección de aorta previa, no se recomienda gestación. Para concluir, hay que tener presente que, en las pacientes con ST, lo que más condiciona su vida es la talla baja, la inexistencia de caracteres sexuales secundarios y la infertilidad. De hecho, en estudios de calidad de vida realizados se observan puntuaciones bajas en el funcionamiento social y altas en escalas de depresión, hechos que hay que tener en cuenta en su tratamiento evolutivamente.

BILIOGRAFÍA

1. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Eur J Pediatr.* 1930;49:271-6.
2. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinol.* 1938;23:566-74.
3. Ford C, Jones K, Polani P, De Almeida J, Briggs J. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet.* 1959;4(1):711-3.
4. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014 Apr 30;133(4):417-24.
5. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet.* 1990 Oct;47(4):656-63.
6. Collin J. An introduction to Turner syndrome. *Paediatr Nurs.* 2006 Dec;18(10):38-43; quiz 44.
7. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>
8. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):403-10.
9. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep 13;177(3):G1-70.
10. Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet.* 1995 Sep;57(3):661-6.
11. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics.* 2004 Sep 1;114(3):640-4.
12. Tokita MJ, Sybert VP. Postnatal outcomes of prenatally diagnosed 45,X/46,XX. *Am J Med Genet Part A.* 2016 May;170(5):1196-201.
13. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, et al. The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res.* 2002;99(1-4):276-84.
14. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet.* 2006 Jan 8;118(5):640-51.

BIBLIOGRAFÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

- ❖ Secretaria de salud. (2020). Guía de práctica clínica: Síndrome de Turner
- ❖ Paraíso B, Barranquero M, Salvador Z. (2023). Síndrome de Turner: definición, causas, características y embarazo. Reproducción asistida.
- ❖ López J. (S/F). Síndrome de Turner (2da edición). Novo Nordisk
- ❖ Secretaria de salud. (2016). Síndrome de Turner, alteración genética que afecta a las mujeres). Gobierno de México
- ❖ Mayo clinic. (2022). Síndrome de Turner. MAYO CLINIC
- ❖ Barreda A, González C. (2019). Síndrome de Turner. Hospital Universitario La Paz.