



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES CARDÍACAS,
CARIOTIPO Y FENOTIPO EN MUJERES CON SÍNDROME
DE TURNER EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO
TESIS**

PRESENTADA POR

Gil Alfonso Guzmán Maldonado

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

ASESORA

Dra. Julieta González Palacios

COLABORADOR

Dr. Jaime Asael López Valdez

Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE ACEPTACIÓN

“FRECUENCIA DE ALTERACIONES CARDÍACAS, CARIOTIPO Y FENOTIPO EN MUJERES
CON SÍNDROME DE TURNER EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

TESIS DE POSGRADO QUE SE REALIZA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTADA POR:

Dr. Gil Alfonso Guzmán Maldonado

Dra. María Eugenia Paniagua Medina
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dra. Lucila Martínez Medina
Jefe del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Profesor Titular del Posgrado de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Julieta González Palacios
Asesor metodológico y de tesis, Médico Adscrito del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

GIL ALFONSO GUZMÁN MALDONADO
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“FRECUENCIA DE ALTERACIONES CARDÍACAS, CARIOTIPO Y FENOTIPO EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER, EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 24 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

- Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo, que como institución, me dio las bases y herramientas para mi formación integral como Médico Pediatra.
- A los Pediatras y Subespecialistas en Pediatría que pulieron en gran medida mis habilidades clínicas con su experiencia y atención.
- A mi asesora y guía en este trabajo, Dra. Julieta González Palacios, por su paciencia, apoyo, disciplina y sabiduría para concluir mi proyecto de tesis.



DEDICATORIA

A mi madre Edith.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante para ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor. Por la bondad que desbordas en cada sonrisa, por la preocupación que ocultas en cada mirada cuando nos despedimos, porque siempre confiaste en mí.

A mi padre Gil.

Por ser el ejemplo más grande de compromiso, responsabilidad y amor por esta profesión. Por ser la guía y el soporte que mantiene mi fortaleza. Por los innumerables consejos, anécdotas y experiencias de vida compartidas a lo largo de este sueño. Por ser quererme como tú, y cuidarme como nadie más.

A mi hermana Gaby.

Por ser la mujer más al pendiente de mi persona, de mis penas, de mis tropiezos. Porque he aprendido más de ti, de lo que imaginas. Porque sin ti, no habría yo. Y, claro, por darme una de las mayores felicidades al traer a este mundo a un ángel, que algún día dirá mi nombre con la voz más dulce. También a ti Arturo, por formar parte de la felicidad de Gaby, te lo agradeceré siempre.

A mis hermanos.

Porque siempre tuvieron un chiste, una imagen, una palabra que me hiciera recordar que el mundo sigue, a pesar de las guardias. Porque siempre me recibieron con la mejor actitud, y las peores intenciones. Omar, Arturo, Cristian, José Luis, Yahir, Víctor, Javier, Gerardo, Édgar.

A mi otra familia.

A ti que estuviste en los momentos más solitarios y vacíos, con quien compartía silencios, además de muchas carcajadas. A ti que me viste llorar, reír y hasta vomitar. A ti que me enseñaste el valor de la amistad, a escasos 15 minutos de conocernos. Por las interminables tardes de ocio, por las incontables noches de parranda, por los inmemorables ratos de vida, te la dedico a ti, mi familia CHMH: Cortés, Ruiz, Cheo, Karla, David, Tavito, Soria, Villa, Almanza, Eren, Pollo, Cheto.

¡GRACIAS!

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS.....	3
ACRÓNIMOS	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
I. MARCO TEÓRICO	6
I. 1.1 Patogénesis	6
I. 1.2. Manifestaciones clínicas	8
I. 1.2.1. Perinatal	8
I. 1.2.2. Características típicas	8
I. 1.2.3. Talla baja y alteraciones esqueléticas	11
I. 1.2.4. Falla ovárica	13
I. 1.2.5. Enfermedad cardiovascular	13
I. 1.2.5.1. Coartación/valvulopatía aórtica	15
I. 1.2.5.2. Disección aórtica	15
I. 1.2.5.3. Embarazo y riesgo cardiovascular	16
I. 1.2.5.4. Hipertensión	16
I. 1.2.5.5. Vasculopatía	16
I. 1.2.5.6. Anomalías de conducción	17
I. 1.2.6. Anomalías renales	17
I. 1.2.7. Osteoporosis y salud ósea	17
I. 1.2.8. Riesgo de malignidad	18
I. 1.2.9. Anomalías oculares	18
I. 1.2.10. Alteraciones auditivas y del oído	18
I. 1.2.11. Alteraciones autoinmunes	19
I. 1.2.12. Síndrome metabólico y diabetes mellitus	20
I. 1.2.13. Enzimas hepáticas alteradas	20
I. 1.2.14. Piel	20
I. 1.2.15. Asuntos educacionales y psicológicos	21
I. 1.2.16. Problemas ortopédicos	21
I. 1.3. Diagnóstico	21
I. 1.3.1. Indicaciones para pruebas diagnósticas	21
I. 1.3.2. Cariotipo	22
I. 1.3.3.1. Método convencional	24
I. 1.3.3.2. Pirosecuenciación de alto rendimiento	23
I. 1.4. Seguimiento posterior	23
I. 1.4.1 Mosaicismo de cromosoma Y	23

II. METODOLOGÍA	
II. 2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
II. 2.2. JUSTIFICACIÓN	25
II. 2.3. OBJETIVO GENERAL	25
II. 2.3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
II. 2.4. MATERIAL Y MÉTODOS	26
II. 2.5. TIPO DE ESTUDIO	26
II. 2.6. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	26
II. 2.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
II. 2.8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
II. 2.9. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA	26
II. 2.10. VARIABLES	27
III. RESULTADOS	28
IV. DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39



ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Incidencia aproximada de anomalías clínicas en el Síndrome de Turner	9
TABLA 2: Incidencia de alteraciones cardíacas en ST	14
TABLA 3: Porcentaje de cariotipos en Síndrome de Turner	23
TABLA 4: Comparación entre incidencias reportadas de alteraciones cardíacas reportadas y las encontradas en nuestro estudio.....	34
TABLA 5: Cariotipos reportados para Síndrome de Turner y nuestro estudio.....	35
TABLA 6: Frecuencia de anomalías físicas asociadas reportadas por UpToDate 2016 y nuestro estudio	36
TABLA 7: Tamizaje cardiovascular y algoritmo de monitorización	37
TABLA 8: Tamizaje al diagnóstico de Síndrome de Turner	35

ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1: Fenotipo de Síndrome De Turner	11
Figura 2: Curva de crecimiento en mujeres con Síndrome de Turner	12
Gráfico 1: Distribución de mujeres con sospecha diagnóstica de Síndrome de Turner, según criterios de inclusión y exclusión para nuestro estudio	29
Gráfico 2: Anomalías físicas asociadas en 21 pacientes con Síndrome de Turner	31
Gráfico 3: Distribución de 21 pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo al cariotipo	31
Gráfico 4: Alteraciones cardíacas en 21 pacientes con Síndrome de Turner	32
Gráfico 5: Alteraciones cardíacas en 21 pacientes con distintos cariotipos de Síndrome de Turner.....	33

ACRÓNIMOS

BMP15:	Bone Morphogenetic Protein 15
CHMH:	Centenario Hospital Miguel Hidalgo
FMRP:	Fragil X Mental Retardation Protein
FSH:	Hormona folículo estimulante
ST:	Síndrome de Turner
SHOX:	Short stature homeobox-containig gene on the X chromosome
TDAH:	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Síndrome de Turner (ST) es una causa importante de talla baja e insuficiencia ovárica, por la pérdida de una parte o todo el cromosoma X, con riesgo mínimo de recurrencia. Se considera la anomalía cromosómica más común en mujeres, y se ha demostrado que más de la mitad de las pacientes tienen un mosaicismo. La característica más consistente es su talla baja. Otras anomalías incluyen tórax ancho con pezones separados, cuello alado, cúbito valgo y deformidad de Madelung. La morbimortalidad se debe al riesgo aumentado de malformaciones cardiovasculares, combinadas con anomalías renales e hipertensión, con un riesgo mayor de dilatación aórtica y disección.

OBJETIVO: Describir la frecuencia de alteraciones cardíacas, el cariotipo y las características clínicas de mujeres con Síndrome de Turner en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

METODOLOGÍA: Pacientes con diagnóstico cromosómico de Síndrome de Turner y valoración cardiológica, atendidos por los servicios de Genética y Cardiología del CHMH. Se reporta la frecuencia de las alteraciones fenotípicas y cardíacas relacionadas a su cariotipo, y se analiza con base a lo reportado en la literatura internacional.

RESULTADOS: 21 pacientes, con rango de edad entre 0 hasta 27 años, con media de 11.5 años. 15 pacientes con cariotipo 45,X 3 con mosaicismo 45,X/46,XX y 1 paciente correspondiente al resto de mosaicismos, que incluyen 45,X,inv(9)(p12q13), 45,X/46,X,r(X)(p22q28?) SRY, ZFY, TSPY, DY23 positivo y 46,X,i(X)(q10). En alteraciones cardíacas, se reportaron 12 pacientes con ecocardiograma normal, 6 con coartación aórtica, 5 con aorta bivalva, 2 con conexión anómala parcial de venas pulmonares, 1 caso de displasia tricuspídea, dilatación aórtica y comunicación interauricular. Con respecto a las anomalías físicas asociadas se ha consignado al paladar alto como la característica clínica más común; seguido de talla baja, cuello alado, uñas hiperconvexas y pabellones displásicos, con una frecuencia importante.

CONCLUSIONES: Encontramos diferencias notables, como la frecuencia de talla baja y arco palatino alto, el predominio de cariotipo 45,X, y un porcentaje mayor de coartación aórtica. En nuestro hospital, no se ha logrado obtener un seguimiento adecuado por el escaso compromiso de las pacientes mismas. Se sugiere una valoración multidisciplinaria para el manejo integral de esta patología.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Turner syndrome represents an important cause of short stature and ovarian insufficiency in females, caused by loss of part or all of an X chromosome, with minimal risk of recurrence. It is considered the most common chromosomal abnormality in women, and more than half of the patients have mosaicism. The most consistent characteristic is their short stature. Other anomalies include a "shield" chest with widely spaced nipples, a short and webbed neck, cubitus valgus and deformity of Madelung. The morbidity and mortality are due to increased risks for cardiovascular malformations, compounded by renal abnormalities and hypertension, leading to increased risk for aortic dilatation and dissection.

OBJECTIVE: To describe the frequency of cardiovascular malformations, karyotype and clinical characteristics of women with Turner Syndrome at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

METHODS: Patients with diagnosis confirmed by karyotype analysis of Turner Syndrome and cardiovascular evaluation, attended by Genetic and Cardiology of CHMH. Frequency of phenotypic and cardiac malformations related to their karyotype is reported, and compared with literature.

RESULTS: 21 patients, aged 0 to 27 years, mean age 11.5 years. 15 patients with karyotype 45,X, 3 with mosaicism 45,X/46,XX and 1 patient corresponding to other mosaicisms, including 45,X,inv(9)(p12q13), 45,X/46,X,rX)(p22q28?) SRY, ZFY, TSPY, DY23 positive and 46,X,i(X)(q10). About cardiac malformations, 12 patients with normal echocardiogram, 6 with coarctation of the aorta, 5 with bicuspid aortic valve, 2 with partial anomalous pulmonary venous connection, 1 case of tricuspid dysplasia, aortic dilatation and atrial septal defect were reported. In relation to associated clinical features, high arched palate has been reported as the most common clinical feature; followed by short stature, broad neck, nail dysplasia and earlobe anomalies with an important frequency.

CONCLUSIONS: Significant differences were found, such as the frequency of short stature and high arched palate, predominance of karyotype 45, X, and a higher percentage of coarctation of the aorta. In our hospital, it has not been possible an adequate follow-up mainly by the low commitment of the patients. We suggested a multidisciplinary assessment for the integral management of this pathology.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Turner (ST) es una causa importante de talla baja en niñas, y de amenorrea primaria en mujeres jóvenes. Es resultado de la pérdida de una parte o de todo el cromosoma X. Habitualmente, los cromosomas de los progenitores son normales, y es un trastorno de aparición esporádica, con riesgo mínimo de recurrencia. Aún se desconocen los factores de riesgo para su aparición, pero se ha comprobado que la edad materna no es predisponente.

MARCO TEÓRICO

Fue descrito por primera vez en 1938¹. Se considera la anomalía cromosómica más común en mujeres, ocurre aproximadamente en 1/2,000-2,500 niñas recién nacidas². La prevalencia es similar en todos los grupos étnicos y en diferentes países. Sin embargo, la incidencia ha disminuido en algunos países por el aumento de tamizaje ultrasonográfico prenatal y el hecho de que, algunas madres, deciden terminar el embarazo al conocer el diagnóstico de ST en el feto³. Por otro lado, la mayoría de los fetos con cariotipo 45,X (>99%) no sobreviven al nacimiento, usualmente mueren durante el primer trimestre de embarazo, (el genotipo 45,X se encuentra en al menos 10% de los abortos espontáneos⁴).

PATOGENESIS

Estudios moleculares han demostrado que en la monosomía X (45,X), encontrada en aproximadamente 45% de las mujeres con ST⁵, el cromosoma X materno es retenido en dos terceras partes, y el X paterno en el otro tercio⁶.

Más de la mitad de todos los pacientes con ST tienen un mosaicismo (presencia de dos o más líneas celulares cromosómicamente distintas, originadas por no disyunción en los cromosomas sexuales, durante la división celular post-cigótica [45,X/46,XX o 45,X/47,XXX entre otros]) detectable en leucocitos de sangre periférica⁷. La presencia y el grado de mosaicismo puede diferir entre diferentes tejidos. La ausencia de mosaicismo en un cariotipo de sangre periférica no excluye mosaicismo en otros tejidos. Los mosaicismos con una línea celular normal en las membranas fetales pueden proteger la función placentaria y favorecer la supervivencia fetal⁸; además, el fenotipo clínico de niñas con mosaicismo con una línea celular normal es, a menudo más leve, comparado con la

aparición en pacientes 45,X, aunque esto depende de cuáles tejidos son afectados por el mosaicismo, y el tiempo de desarrollo del mismo. Grados ligeros de mosaicismo también pueden encontrarse en mujeres fenotípicamente normales.

Existen otras anomalías estructurales del X, como isocromosomas (cromosoma con brazos largos iguales conectados cabeza-cabeza, originados de una división transversa del centrómero en lugar de la división longitudinal normal [46,X,i(X)q, son por definición, monosómicos para el brazo corto de X]), se cree que tienen mayor riesgo para enfermedades autoinmunes como tiroiditis; anillos (rX) pueden formarse si parte del final, o tanto el brazo corto como el brazo largo del cromosoma X se pierden, siendo funcionalmente similar a una deleción de la parte distal del brazo corto (del Xp)⁹. Si el sitio de inactivación XIST también se pierde, el riesgo de retraso importante en el desarrollo es substancialmente mayor, y el paciente puede tener características físicas que no son típicas del ST per se (como falla en el crecimiento grave, dismorfias faciales atípicas y sindactilia)¹⁰. Si una paciente sólo tiene células con una deleción Xq terminal, pudiera tener sólo insuficiencia ovárica pero no otras características del ST¹¹.

Según la Asociación Española de Pediatría, la ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se relaciona a talla baja y fenotipo turneriano notable. Por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con más incidencia de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, incluyendo talla baja.

Cerca del 10% de todos los individuos con un ST pueden tener mosaicismos que involucran una línea celular conteniendo material de cromosoma Y¹². Estos pacientes pueden identificarse por marcadores cromosómicos (material cromosómico sexual de origen incierto) detectados en el cariotipo, o si presenta virilización. En estos pacientes, es importante realizar mayores estudios para determinar si el material cromosómico Y está presente, debido al mayor riesgo de gonadoblastoma. Un cariotipo 45,X/46,XY se ha asociado a una variedad de fenotipos, desde el ST típico, hasta una alteración ovotesticular con genitales ambiguos, o un fenotipo masculino normal con infertilidad¹³.

Algunas características fenotípicas del ST se han localizado en genes específicos:

El gen homeobox SHOX se asocia a baja talla en ST y discondrosteosis Leri-Weill, así como hasta en 15% de los casos de talla baja idiopática¹⁴. Talla baja es el único hallazgo clínico asociado invariablemente al cariotipo 45,X; también es la anomalía fenotípica presente en virtualmente el 100% de los pacientes con ST¹⁵.

Para la insuficiencia gonadal, un gen que codifica para BMP15 en el brazo corto, así como 2 genes FMRP (FMR1 y FMR2), en el brazo largo han sido implicados¹⁶. Se han reportado deleciones en Xq de mujeres normales (con talla normal) y amenorrea secundaria¹⁷.

Para hipotiroidismo y defectos cardíacos, correlaciones con anomalías cromosómicas específicas sugieren el loci en el brazo corto, pero estos fenotipos no se han ligado aún a genes específicos¹⁸. Un efecto mecánico provocado por linfedema fetal durante la organogénesis se piensa que contribuye al desarrollo del cuello alado, el tórax en escudo y probablemente malformaciones óticas, renales y ciertos defectos cardíacos, pero aún no se ha determinado el mecanismo genético específico para el desarrollo de linfedema¹⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Perinatal: Durante el embarazo es posible encontrar signos asociados a ST, especialmente en aquellos pacientes con cariotipo 45,X. Entre ellos tenemos el crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas izquierdas, anomalías renales, y aquellas debidas a malformación de los vasos linfáticos: aumento del pliegue nuchal, hydrops fetalis, y el clásico higroma quístico a nivel nuchal²⁰.

Es habitual que nazcan con dos o tres centímetros menos de lo estimado para su edad gestacional, así como con peso bajo (unos 500 g menos). Es típico el linfedema en manos y pies; algunos rasgos ya pueden apreciarse al nacimiento, tales como paladar estrecho y arqueado, cuello alado, orejas y cabello de implantación baja, tetillas separadas, displasia ungueal y acortamiento del cuarto metacarpiano y/o metatarsiano. También es frecuente la displasia del desarrollo de cadera.

Características típicas: La característica más consistente en niñas y mujeres con ST es su talla baja. Otras anomalías incluyen un pecho “en escudo” con pezones separados, cuello corto-alado, cúbito valgo y deformidad de Madelung en antebrazo/muñeca²¹.

A nivel facial se describe la “facies de esfinge”, hipomímica y con expresión melancólica debido a la fisura palpebral antimongoloide de los ojos y el labio superior fino en V invertida. Puede existir epicantero, 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 la falta de ganancia ponderal que presentan estas pacientes 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 (cuello alado). El cabello tiene implantación baja en la parte posterior del cuello.

Las malformaciones linfáticas, además de condicionar pterigium colli, provocan el tórax ancho (en escudo), con aumento del diámetro biacromial, lo que origina la separación de las tetillas.

En las extremidades es notoria la desproporción del segmento superior/inferior, observándose acortamiento distal, piernas musculosas, así como la deformidad de Madelung con acortamiento del cuarto o quinto metacarpiano y el cúbito valgo pronunciado. El linfedema distal neonatal desaparece a lo largo de los 18 primeros meses de vida, pero condiciona las uñas hipoplásicas e hiperconvexas características.

A nivel cutáneo se describen nevos múltiples, hemangiomas, mayor incidencia de dermatitis atópica y predisposición a formación de cicatrices queloides.

Una mujer con cariotipo 45,X puede manifestar un trastorno recesivo ligado al X, como hemofilia, porque sólo tiene un cromosoma X, por esto, cuando se tiene un trastorno ligado al X, la posibilidad de monosomía o anomalía estructural de un cromosoma X debe ser considerada²².

Pérdida de la audición, hipotiroidismo y alteraciones de la función renal a menudo ocurren en niñas mayores²³.

Las enzimas hepáticas están ligeramente elevadas en aproximadamente el 35-45% de las pacientes adultas²⁴, y mejoran con terapia hormonal de estrógenos/progestina²⁵.

Su inteligencia se encuentra usualmente en rangos normales, pero pueden tener déficits neurocognitivos específicos, como problemas con la organización viso-espacial o trastorno del aprendizaje no verbal.

Además tienen riesgo elevado de enfermedades autoinmunes (incluyendo tiroiditis)²⁶.

TABLA 1. Incidencia aproximada de anomalías clínicas en el Síndrome de Turner

Anormalidades Físicas		Frecuencia %	Anormalidades Físicas		Frecuencia %
Alteraciones del crecimiento esquelético			Otras características		
Estatura baja		95 – 100	Malformaciones cardíacas		Hasta 50
Falla en el medro		90 – 95	Anormalidades de la válvula aórtica (primariamente bivalva)		15 – 30
Radio aumentado segmento superior/inferior		>90	Arco aórtico transverso elongado		40 – 50
Desarrollo dental defectuoso, maloclusión		Hasta 75	Coartación aórtica		Hasta 17
Facies característica con micrognatia		60	Defectos del septo ventricular		1 – 4
Cúbito valgo		50	Anomalías del sistema venoso (vena cava superior izquierda persistente)		8 – 13
Xifosis		50	Anomalías de las venas pulmonares		13 – 15
Cuello corto		40	Malformaciones renales y renovasculares		>30
Genu valgo		35	Hipertensión		30
Arco palatino alto		35	Anomalías oculares		
Tetillas separadas, pecho amplio		30 – 35	Miopía o hiperopia		20 – 50
Metacarpianos cortos		35	Estrabismo		15 – 30
Escoliosis		10 – 20	Ambliopía		>15
Deformidad de Madelung		5	Ptosis		10 – 30
Defectos cromosómicos germinales			Oídos y audición		
Infertilidad		95	Otitis media recurrente		50 – 70
Falla ovárica		90	Sordera neurosensorial		50 (en la adultez)
Disgenesia gonadal		85 – 90	Sordera conductiva		10 – 40
Gonadoblastoma		6 – 11	Colesteatoma		5
Obstrucción linfática			Piel		
Implantación baja de cabello posterior		40	Nevos múltiples pigmentados		25
Edema de manos/pies		20 – 30	Vitiligo		5
Dermatoglifia		30	Alopecia		5
Cuello alado		25	Autoinmune		
Anomalías óticas (rotados)		15 – 20	Tiroiditis (aumenta con la edad)		15 – 30
Displasia ungueal		10	Enfermedad celiaca		6
			Enfermedad inflamatoria intestinal		4

Tomado de UpToDate 2016.



FIGURA 1: Fenotipo de Síndrome de Turner

Tomada de Berek and Novak's Gynecology, Berek, JS (ed), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Talla baja y alteraciones esqueléticas: La talla baja combinada con una apariencia achaparrada o cuadrada es la característica clínica más común del ST. La terapia con hormona del crecimiento humana recombinante se recomienda para optimizar la talla adulta; el reconocimiento y diagnóstico temprano de la talla baja es importante para proveer los beneficios óptimos de la hormona de crecimiento, usualmente iniciando después de que la talla ha disminuido por debajo de percentil 5th para niñas sanas de la misma edad. La hormona de crecimiento humana biosintética aumenta la tasa de crecimiento en la mayoría, sin avanzar la edad ósea. Para monitorizar el crecimiento, la talla de los pacientes con ST deben trazarse en curvas de crecimiento específicas para estas pacientes²⁷.

Si se deja sin tratamiento, la talla adulta es cerca de 20cm por debajo de la población femenina en general²⁸. La talla adulta se correlaciona con la estatura parental, como en la población general, pero la talla es significativamente menor que la predicha para una mujer sin ST.

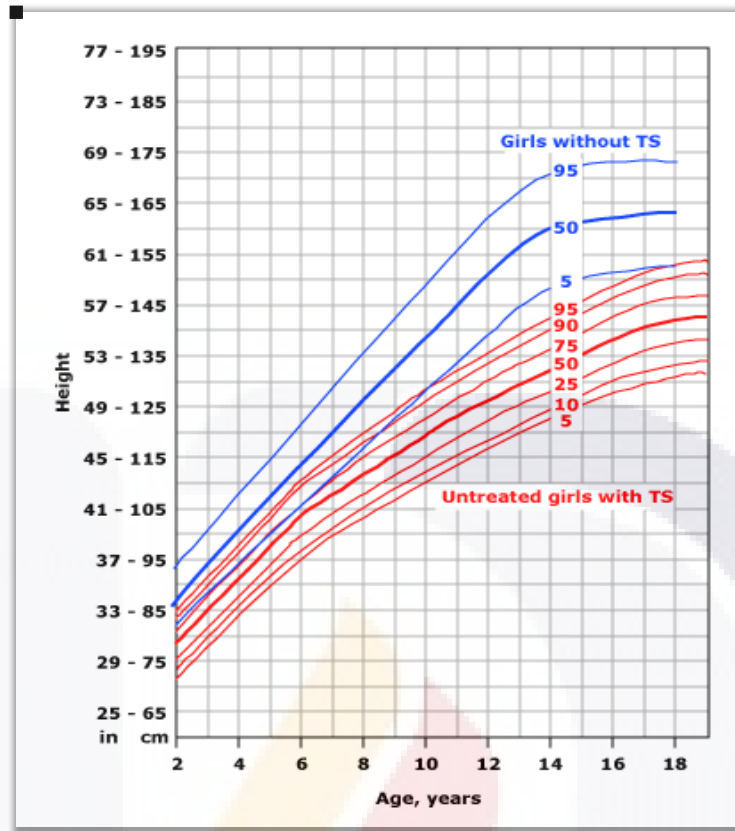


FIGURA 2. Curva de crecimiento en mujeres con Síndrome de Turner
 Tomada de Reiser, P, Davenport, M. Turner syndrome. A guide for families.
 Turner Syndrome Society of the United States, Houston, Tx. 2002.

La estatura baja es secundaria a patrones de crecimiento anormales a través de la vida. El aspecto fornido es consecuencia de una reducción relativamente mayor en la altura corporal que el ancho, y a que muchas niñas tienen sobrepeso. A menudo nacen con un grado leve de retraso en el desarrollo. El crecimiento lineal se mantiene lento durante la infancia y a través de la niñez. Desafortunadamente, muchas niñas a pesar de su corta estatura, no son diagnosticadas hasta después de los 8 o 10 años, siendo muy tarde para derivar los beneficios completos del tratamiento con hormona del crecimiento. En Estados Unidos, el retraso en el diagnóstico de la talla baja es de cerca de 5 años después de que la paciente cayó por debajo del percentil 5th para su talla.

Cerca del 20% desarrollan escoliosis y casi el 50%, xifosis²⁹. Otras anomalías del desarrollo esquelético resultan en hallazgos adicionales característicos del ST, incluyendo cuello corto (hipoplasia de vértebras cervicales), deformidad de Madelung (en bayoneta), cúbito valgo (aumento de los ángulos de carga, en cerca del 50%), genu valgo (rodillas que se golpean) o varo (piernas arqueadas) y cuarto o quinto metacarpo (nudillo) corto.

Falla ovárica: El hipogonadismo primario (disgenesia gonadal) es una de las características más comunes, y el ST es una de las causas más frecuentes de insuficiencia ovárica prematura. La mayoría de las mujeres afectadas no tienen desarrollo mamario y presentan amenorrea primaria.

Cerca del 15 al 30% tienen desarrollo mamario inicial, seguido de detención de la pubertad, o pubertad completa pero desarrollan amenorrea secundaria. Un pequeño porcentaje tienen desarrollo puberal normal y menstruaciones regulares. Estos fenotipos más leves de falla ovárica son más comunes en niñas con mosaicismos, comparados con el genotipo 45,X³⁰.

Debido a la insuficiencia ovárica, la mayoría tienen concentraciones elevadas de FSH, lo cual es detectado en algunos casos antes del diagnóstico de ST. Sin embargo, es importante notar que una FSH normal no excluye la posibilidad. Medir la hormona anti-Mulleriana puede ser más sensible como marcador de falla ovárica que la FSH³¹.

Aunque la menarca normal no es común, la posibilidad de ST debe ser considerada en cualquier niña con talla baja no explicada, aún si ha pasado por la pubertad y tiene ciclos menstruales regulares³².

Los ovarios característicamente consisten en pequeñas cantidades de tejido conectivo sin folículos o algunos pocos ("estrías ováricas"). Sin embargo, el grado de disfunción ovárica es variable, desde no función a completamente normal por al menos pocos años posterior a la menarca³³. Debido a esto, no es fácil predecir cuáles niñas van a tener ausencia de desarrollo mamario, versus aquellas que tendrán telarca espontánea o incluso menarca. Los estudios de imagen específicos (ultrasonidos) de los ovarios, a menudo, no son útiles.

Enfermedad Cardiovascular: Representa el problema de salud más serio en las mujeres con Turner y contribuye al aumento en las tasas de mortalidad. La morbi-mortalidad se debe al riesgo aumentado de malformaciones cardiovasculares, combinadas con anomalías renales e hipertensión³⁴, llevando a un mayor riesgo de dilatación y disección aórtica. La presencia de cuello alado y el diámetro torácico antero-posterior aumentado son predictores útiles para anomalías cardiovasculares³⁵.

La Academia Americana de Pediatría sugirió en 2003, que la enfermedad cardiovascular es mayor en pacientes con monosomía X que aquellos con anomalías estructurales, y en niñas con un fenotipo clínico más pronunciado, (con linfedema

congénito y cuello alado), que en aquellas con manifestaciones más leves. Así, se ha postulado la asociación de cardiopatía al gen SHOX o a malformación linfática, por su mayor frecuencia en aquellas pacientes con 45,X, y cuello alado.

La prevalencia de defectos cardiovasculares varía entre varios estudios, y depende de si el diagnóstico se hizo con ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca. La resonancia es más sensible que el ecocardiograma, especialmente para valvulopatías, anomalías venosas sistémicas o pulmonares, o para anomalías del arco aórtico³⁶. Otras razones de variabilidad entre las estimaciones a través de los diferentes estudios, incluyen diferencias en el grupo de edad o el grado de mosaicismo en la población examinada, ya que la prevalencia de malformaciones cardiovasculares parece ser mayor en aquellas con 45,X comparadas con aquellas con mosaicismo cromosómico complementario (45,X/46,XX; 38 versus 11%)³⁷. La tabla 2 muestra las malformaciones cardíacas más comunes encontradas en el ST ³⁸.

TABLA 2. Incidencia de alteraciones cardíacas en ST

ANOMALÍAS CARDÍACAS	INCIDENCIA %
Cualquier malformación	Hasta 50
Anomalías de valva aórtica (primariamente aorta bivalva)	15 – 30
Otras anomalías del arco aórtico (primariamente coartación)	Hasta 17
Anomalías del sistema venoso	8 – 13
Comunicación Interventricular	1 – 4
Anomalías venosas pulmonares	13 – 15
Comunicación Interauricular	1 – 2
Anomalías coronarias	1.6

Tomada de Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012; 33:677

La Aorta bivalva es la malformación más común según lo reportado en la literatura, seguida de coartación aórtica. Muchas de estas manifestaciones resultan en mayor susceptibilidad a endocarditis, y así, la administración profiláctica de antibióticos antes de un procedimiento quirúrgico o dental, es esencial.

La dilatación de la raíz aórtica, presente en 3 a 8% de los pacientes, puede llevar a un aneurisma disecante, ruptura o incluso la muerte. Aunque en la mayoría de los casos, la dilatación aórtica precede a una disección aórtica reconocida, no todos los casos terminan en disección y no todas las disecciones tienen antecedente de dilatación. Aorta bivalva, coartación aórtica e hipertensión sistémica se han identificado en aproximadamente el 90% de los pacientes con dilatación y disección aórtica³⁹.

En base a estas consideraciones, se recomienda una evaluación cardiológica basal en todo paciente con ST. Esto incluye un ecocardiograma, preferiblemente realizado por un cardiólogo pediatra experimentado. Aunque el ecocardiograma es considerado como la prueba diagnóstica principal, la resonancia magnética puede detectar una dilatación aórtica omitida por el mismo. También se puede usar para evaluar la gravedad de la dilatación, proveer medidas más precisas para el seguimiento, y cuando existen dificultades técnicas para la realización del ecocardiograma como la configuración torácica.

Coartación/valvulopatía aórtica: La mayoría de las series de casos reportan que, aproximadamente 30% tiene anomalías en la válvula aórtica, y hasta el 17% tiene coartación aórtica. Pacientes con aorta bivalva tienen mayor probabilidad de tener otras anomalías cardiovasculares, como defectos del arco aórtico⁴⁰. Aún cuando la resonancia magnética cardíaca no muestre la dilatación de la raíz aórtica o coartación, imágenes subsecuentes pueden mostrar el desarrollo de estas anomalías. Aunque se recomiendan estudios repetidos, la frecuencia de los mismos es un tema aún en investigación⁴¹.

Disección aórtica: Es una causa ampliamente reconocida de muerte en ST⁴². El riesgo se predice por una aorta ascendente dilatada, definida como un índice aórtico (ASI, por sus siglas en inglés) $>2.0\text{cm}/\text{m}^2$ (percentil $>95^{\text{th}}$). Para minimizar el riesgo de disección, todos los pacientes deben tener vigilancia cardiovascular regular, y con seguimiento especial en aquellos con aorta ascendente dilatada⁴³.

Otros factores de riesgo para disección aórtica incluyen: historia de coartación, la presencia de aorta bivalva, y/o hipertensión. Sin embargo, no todas las mujeres con ST que desarrollan disección aórtica tienen alguno de estos factores de riesgo, y la disección no siempre es precedida de dilatación progresiva. En individuos con ST, la disección tiende a ocurrir en la tercera o cuarta década de la vida, lo que es mucho más temprano que en la población femenina general. Pocos casos de disección aórtica se han reportado en niñas. La terapia con hormona de crecimiento no se ha relacionado con mayor dilatación de la aorta o crecimiento del corazón.

En un estudio de 166 mujeres con ST y 26 controles sanas, cerca de un tercio de los pacientes tuvo un ASI $>2.0\text{cm}/\text{m}^2$. Después de tres años de seguimiento, tres pacientes presentaron disección aórtica, todas con índice aórtico $>2.5\text{cm}/\text{m}^2$ (percentil $>99^{\text{th}}$).

ESTESIS ESTESIS ESTESIS ESTESIS ESTESIS

Esto se traduce a una tasa anualizada de 618 casos/100,000 mujeres-año, lo que es aproximadamente 100 veces mayor que lo visto en mujeres de edad similar sin ST. Este estudio mostró que individuos con aorta ascendente dilatada ($ASI > 2.0 \text{ cm/m}^2$) requieren vigilancia cardiovascular estrecha. Las pacientes con $ASI \geq 2.5 \text{ cm/m}^2$ tienen el riesgo más alto de disección aórtica. En 20 mujeres con ST quienes habían experimentado disección de aorta, el índice aórtico promedio fue de $2.7 \pm 0.6 \text{ cm/m}^2$.⁴⁴

Embarazo y riesgo cardiovascular: El riesgo de disección aórtica o ruptura es particularmente alto durante el embarazo, el cual se logra mediante fertilización in vitro, con donación de ovocitos. El riesgo de muerte durante el embarazo puede ser tan alto como 2%. Este riesgo incrementado persiste en el período postparto, debido a cambios aórticos relacionados al embarazo. Sin embargo, antes de intentar quedar embarazadas, las mujeres con ST deben estar bajo evaluación médica completa, con atención particular en la función cardiovascular y renal, tal y como lo recomienda la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. De hecho, esta sociedad considera al ST, una contraindicación relativa para el embarazo, y una contraindicación absoluta, si se documenta una anomalía cardíaca⁴⁵.

Hipertensión: En una serie de 62 pacientes (rangos entre 5 a 22 años) a quienes se les midió la presión arterial con monitor ambulatorio de 24 hrs, 30% fueron levemente hipertensas y el 50% tuvo un perfil de presión arterial diurna alterado. Ni la presencia de anomalías renales o cardíacas, o el manejo con hormonas de crecimiento/estrógenos, tuvieron efecto en la presión arterial⁴⁶.

Vasculopatía: Las niñas y mujeres con ST tienen evidencia de vasculopatía progresiva, siendo la enfermedad coronaria un contribuyente importante para su mortalidad excesiva en la adultez. Se ha encontrado evidencia de cambios vasculares en niñas con ST, tan jóvenes como de 9 o 10 años, probablemente por resistencias vasculares aumentadas y alteraciones de las paredes vasculares⁴⁷. Mecanismos similares incluyen factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia y disglucemia.

La deficiencia estrogénica contribuye también a aumentar el riesgo, y se ha visto que la terapia de reemplazo mejora los factores de riesgo cardiovascular (perfil lipídico y rigidez aórtica).

Anomalías de conducción: En algunas series que incluyen a niñas pequeñas con ST se ha reportado intervalo QT prolongado ⁴⁸. Esto ocurre con cualquier frecuencia cardíaca, y está asociado con una variabilidad disminuida de la frecuencia cardíaca, taquicardia en reposo y ausencia del descenso nocturno normal en la presión sanguínea, indicando una disregulación autonómica.

Otras alteraciones de la conducción y repolarización incluyen eje desviado a la derecha, ondas T alteradas y conducción atrioventricular acelerada.

Anomalías Renales: Aproximadamente 30 a 40% de las mujeres con ST tienen malformaciones congénitas del sistema urinario. Las más comunes son alteraciones del sistema colector (20%) y de la posición de los riñones, incluyendo riñones en herradura (10%). Ésta última malformación es más frecuente en pacientes con cariotipo 45,X. Los riñones malrotados y otras alteraciones en la posición de los riñones se han observado en el 5% de la población con ST. Las anomalías asociadas a obstrucción de la unión ureteropielica pueden producir hidronefrosis y pielonefritis⁴⁹. Las alteraciones que afectan el flujo renovascular también son más frecuentes que en la población normal, por lo que debe realizarse ultrasonografía renal a los pacientes con ST para identificar malformaciones.

Osteoporosis y salud ósea: También tienen mayor riesgo de densidad mineral ósea disminuida y fracturas. Varios factores probablemente contribuyen a estos hallazgos

- **Reemplazo estrogénico subóptimo:** La importancia de este factor es sugerido por algunos estudios que reportan densidad ósea normal en niñas y mujeres jóvenes que reciben dosis fisiológicas de reemplazo estrogénico.
- **Subestimación de la densidad mineral ósea en sujetos pequeños:** Una limitación reconocida para la absorciometría de rayos X dual, es que realiza mediciones de la densidad mineral ósea por áreas, más que volumétricas, subestimándola en individuos más pequeños.
- **Alteraciones óseas intrínsecas:** Algunos estudios han mostrado una reducción de la densidad mineral ósea selectiva cortical (antebrazo) y una microarquitectura trabecular anormal, así como menor porosidad cortical ósea en el radio y la tibia; lo cual puede deberse a haploinsuficiencia de genes óseos, relacionados al cromosoma X.

Así, la densidad mineral ósea anormal parece ser parte del ST, pero puede minimizarse con reemplazo estrogénico óptimo, con ingresos ideales de calcio y vitamina D, además de terapia con hormona del crecimiento. El riesgo aumentado de fracturas puede explicarse por estas anomalías, y probablemente también, por asuntos de coordinación en pacientes jóvenes, que los predispone a caídas⁵⁰.

Riesgo de malignidad: Las mujeres con ST cuyo cariotipo incluye un cromosoma Y (como el mosaicismo 45,X/46,XY), tienen un riesgo aumentado de gonadoblastoma¹¹. En un estudio poblacional, el riesgo acumulado para mujeres con ST y material cromosómico Y, fue de 7.9% para los 25 años.

Estas pacientes también pueden tener mayor riesgo para otros tumores, tales como: meningioma, tumores cerebrales, cáncer de colon, vejiga y uterinos; pero tienen riesgo disminuido para cáncer de mama. Sin embargo, la importancia clínica y eficaz de estos hallazgos no es clara, ya que el número de casos de cáncer es pequeño, aún en estos estudios de población relativamente grandes.

Se ha sugerido mayor riesgo de cáncer de mama debido a la terapia de reemplazo con estrógenos, requerida en esta patología por largo plazo. Sin embargo, ningún riesgo excesivo se ha reportado hasta el momento⁵¹.

Anomalías oculares: Una serie pequeña de casos, informó miopía (40%), hipermetropía (13%), estrabismo (15–30%), ambliopía (>15%), epicanto (10–45%), ptosis (10–30%) hipertelorismo (10%) y daltonismo (8–10%). También se ha reportado queratocono, lenticono anterior, cataratas, cambios vasculares retinianos y desprendimiento de retina. La incidencia de estrabismo ha ido aumentando, desarrollándose en casi un tercio de los pacientes, de los seis meses a los siete años. También son comunes las anomalías de la cámara anterior, como el glaucoma congénito⁵².

Alteraciones auditivas y del oído: Se ha asociado a varios mecanismos:

- Tienen riesgo alto para *otitis media recurrente y derrames* del oído medio, con problemas de audición conductiva asociados. Esto ocurre debido a alteraciones en las trompas de Eustaquio y la base del cráneo.
- *Sordera neurosensorial progresiva* se desarrolla en más del 50% de las pacientes adultas, predominantemente en una frecuencia de 1000 a 2000 Hz (descenso neurosensorial). Se piensa que la pérdida de la audición está relacionada a un

defecto en las células pilosas externas del espiral medio inferior de la cóclea. Es más común en mujeres con cariotipo 45,X o 45,X/46,i(Xq), y tiende a empeorar con la edad.

- También se asocia con un riesgo aumentado de *colesteatoma*, un crecimiento anormal del oído medio, que puede alargarse progresivamente llevando a pérdida conductiva de la audición y destrucción del oído, si no se diagnostica y trata de manera oportuna⁵³.

Alteraciones autoinmunes: El hipotiroidismo (tiroiditis de Hashimoto), enfermedad celíaca e inflamatoria intestinal se encuentran entre las principales.

- *Enfermedad tiroidea:* Su prevalencia aumenta con la edad. Es raro en los primeros 4 años de vida. En un estudio con niñas mayores y adolescentes (edad promedio 11.4 años), cerca del 16% tuvo hipotiroidismo y 24% tuvo anticuerpos tiroideos positivos. La prevalencia se eleva aun más durante la adultez.

Las mejores evidencias vienen de un estudio prospectivo que comparó la frecuencia de enfermedades autoinmunes en mujeres con ST (n=244), con aquellas mujeres que tenían insuficiencia ovárica primaria, pero cariotipos normales (46,XX) (n= 457), donde el hipotiroidismo autoinmune ocurrió en 37% de las mujeres con ST, en comparación con 15% en mujeres con falla ovárica.

La prevalencia en ambos grupos fue mayor que en mujeres saludables con ciclos menstruales normales (5.8%), basados en datos normativos de los Estados Unidos⁵⁴.

- *Enfermedad celíaca:* En el mismo estudio, la prevalencia de enfermedad celíaca fue significativamente alta (2.7%), pero no así en falla ovárica. En otro estudio, 389 niñas con ST fueron sometidas a tamizaje con anticuerpos antigladina IgA y/o antiendomiso; se encontraron que 25 tuvieron enfermedad celíaca (6.4%). La prevalencia de enfermedad celíaca en la población general de Estados Unidos y Europa va de de 1:80-1:300 (0.3-1.2%)⁵⁵.
- *Enfermedad intestinal inflamatoria:* La prevalencia es aproximadamente del 3 al 4%, substancialmente mayor que mujeres con ovario poliquístico o población general (<0.5%).

Síndrome metabólico y diabetes mellitus: La resistencia a la insulina, es un defecto metabólico temprano. Además se ha reportado mayor frecuencia de obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia en mujeres adultas con ST, en comparación con controles normales. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres jóvenes es del 5 a 25% en diferentes reportes, substancialmente mayor que en la población general. Estas pacientes también tienden a tener secreción de insulina alterada. El tratamiento con hormona del crecimiento reduce la adiposidad abdominal y mejora la tolerancia a la glucosa⁵⁶.

Enzimas hepáticas alteradas: Concentraciones aumentadas de enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT) ocurren con mayor frecuencia en mujeres adultas con ST, ocasionalmente con progresión a cirrosis. La patogénesis de estos hallazgos es poco clara, puede ser diferente en distintos pacientes y también puede ser multifactorial. En algunos pacientes puede ser por esteatosis o hígado graso no alcohólico; y en otros, puede deberse a un proceso autoinmune.

La transaminitis usualmente es encontrada en laboratorios de rutina, y no progresa a enfermedad hepática. La terapia estrogénica parece estar asociada a mejoría en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Piel: Tienen mayor probabilidad de desarrollar pilomatricoma, neoplasia benigna de la piel, poco común, que se piensa deriva de células del folículo piloso. En un estudio, estas pápulas asintomáticas o nódulos, que en su mayoría se desarrollan típicamente como lesiones únicas en la cabeza o el cuello, fueron identificados en 8 de 331 pacientes (2.6%); no hubo asociación entre terapia previa con hormona de crecimiento y la presencia de lesiones dérmicas. Aunque la prevalencia de pilomatricoma en la población general no es conocida, se piensa que es considerablemente menor al 2.6%⁵⁷.

Se ha reportado prevalencia incrementada de nevo pigmentado en ST. La prevalencia de melanoma, sin embargo, no está aumentada; de hecho, se ha observado una tasa menor. Algunos estudios sugieren mayor riesgo de formación queloide. Por ejemplo, un estudio reportó el desarrollo de cicatriz hipetrófica y formación queloide posterior a cirugía en 5 de 92 pacientes (5.4%). Esto se puede explicar porque tienden a sufrir cirugías en sitios vulnerables para formación queloide⁵⁸.

Asuntos educacionales y psicológicos: La inteligencia usualmente es normal. Sin embargo, pacientes con anillo X pueden tener retraso mental grave.

Existe mayor riesgo de daño selectivo en las habilidades no verbales. Esto puede incluir déficits en cognición social, dificultad para resolver problemas o tareas no verbales (como las matemáticas), déficits psicomotores (como torpeza), y problemas con la organización viso-espacial, lo que puede causar algunos problemas al maniobrar o conducir un auto. También hay mayor riesgo de trastorno de déficit de atención y problemas con la funcionalidad ejecutiva. En contraste, las habilidades verbales a menudo son fuertes. Las anomalías del neurodesarrollo pueden ser resultado de 45,X o deficiencias estrogénicas.

Un estudio encontró que pacientes con ST y cromosoma X derivado de la madre, tienen más probabilidad de tener déficits en funciones sociales y verbales, comparados con aquellas donde es derivado del padre, sugiriendo que el funcionamiento social es influido por un gen imprintado del X apagado, por herencia materna⁵⁹.

Problemas ortopédicos: La displasia de la cadera ocurre más frecuentemente que en la población general. Esto contribuye al desarrollo de artritis en la cadera a mayor edad. También aumenta el riesgo de escoliosis, xifosis y lordosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ST puede ser evidente al nacimiento, por la presencia de anomalías anatómicas clásicas, como linfedema. En otros pacientes, la característica principal de presentación puede ser la falla en el crecimiento, alteraciones en la presentación de la pubertad o amenorrea secundaria. Ocasionalmente se diagnostica prenatalmente. El diagnóstico se confirma con el cariotipo.

Indicaciones para pruebas diagnósticas. Un cariotipo debe realizarse en cualquier mujer con manifestaciones clínicas características, dependiendo del grupo etario:

- *Prenatal:* Algunos casos son diagnosticados incidentalmente mediante muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis realizadas por razones no relacionadas, como edad materna avanzada. También debe sospecharse por algunas anomalías congénitas detectadas por ultrasonografía fetal, como son: higroma quístico septado, linfangiectasia (hidrops fetal), defectos cardíacos,

engrosamiento nucal o fémur corto. Se recomienda repetir el cariotipo después del parto (usando sangre de cordón o una muestra sérica) para confirmar o descartar el diagnóstico (en caso de un resultado falso positivo inicial). Los resultados positivos de pruebas no invasivas, como DNA libre de células en sangre materna, deben interpretarse con mucho cuidado.

- *Período neonatal*: Pueden presentar datos característicos como linfedema congénito en manos y pies, cuello alado, displasia ungueal, arco palatino alto y estrecho, y cuarto-quinto metacarpiano corto.
- *Lactantes y niñas*: Debe sospecharse en cualquier mujer con falla en el crecimiento, definida como una velocidad de crecimiento menor al percentil 10th para su edad, o estatura que es sustancialmente menor que la esperada para las tallas de los padres.

También debe sospecharse en pacientes con otras características clínicas, incluyendo linfedema, cuello alado, defectos cardíacos izquierdos (coartación aórtica o síndrome de corazón izquierdo hipoplásico), arco palatino alto, cuarto metacarpiano corto, estrabismo, otitis medias recurrentes, displasia ungueal, dificultades de aprendizaje (matemáticas). Las razones más comunes para su tamizaje son: linfedema durante la lactancia y talla baja en niñez/adolescencia⁶⁰.

- *Adolescencia*: Se debe sospechar en jóvenes que no inician o tienen un desarrollo mamario incompleto, o aquellas con amenorrea secundaria, especialmente si hay talla baja u otras características sospechosas.

Cariotipo

Método convencional: El primer paso, es un cariotipo usando células mononucleares de sangre periférica. Para detectar mosaicismos, deben registrarse un mínimo de 30 células en metafase, como lo recomienda el Colegio Americano de Médicos Genetistas. La identificación de mosaicismos varía con el método de comprobación, abarcando desde el 34% con técnicas citogenéticas convencionales, el 60% con hibridación fluorescente in situ (FISH) al 74% utilizando la reacción en cadena de polimerasa (PCR)⁶¹.

La frecuencia aproximada de los diferentes cariotipos asociados al ST se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 3. Porcentaje de Cariotipos en Síndrome de Turner

Cariotipo	Porcentaje de casos de ST (%)
45,X	45
45,X/46,XX o 45X/47,XXX	7 – 16
46,X,+mar o +r, con o sin 45,X	7 – 16
46,X,del(Xp), con o sin 45,X	2 – 5
46,X,i(X)(q10), con o sin 45,X	15 – 18
46,XY o 46,X,del(Y) o 46,X,r(Y), con 45,X	6 – 11
Otros	2 – 8
Tomado de www.nature.com/gim	

Si el cariotipo inicial es normal en un paciente con una fuerte sospecha clínica de ST, debe realizarse un segundo cariotipo usando un tejido diferente, como la piel. Esto debido a que se han reportado casos con cariotipo en sangre periférica normal (46,XX), pero cariotipo 45,X en el análisis de fibroblastos de la piel⁶². Este fenómeno se puede atribuir a líneas celulares anormales que desaparecen con la edad en la médula ósea, dejando una línea celular normal en la sangre periférica. También, los mosaicismos se pueden distribuir de manera diferente entre tejidos del mismo paciente.

Pirosecuenciación de alto rendimiento: El diagnóstico a menudo se retrasa por la falta de sospecha de ST en pacientes con un fenotipo leve (talla baja aislada), y porque el cariotipo es una prueba engorrosa y costosa. Como resultado, se retrasa desafortunadamente el inicio del tratamiento efectivo. Lo ideal es una prueba más fácil que pudiera permitir el tamizaje amplio y el diagnóstico temprano. En consecuencia, se ha desarrollado una prueba de pirosecuenciación, cuantitativa, la cual se basa en polimorfismos de un nucleótido de 18 cromosomas X y un cromosoma Y⁶³.

El análisis de muestras bucales para heterocromatina nuclear (cuerpos de Barr) es ineficaz y anticuado, por lo que no debe utilizarse.

SEGUIMIENTO POSTERIOR

Mosaicismo de cromosoma Y: El material cromosómico Y, asociado con mayor riesgo de gonadoblastoma, se encuentra en aproximadamente el 6 al 11% de los pacientes con ST, usando técnicas citogenéticas estándar.

En pacientes con virilización o marcadores cromosómicos (material cromosómico sexual de origen incierto), detectados en cariotipo, deben realizarse pruebas adicionales para buscar mosaicismos de cromosoma Y ocultos, usando técnicas como FISH con diferentes muestras específicas para los cromosomas X y Y⁶⁴. La presencia de un cromosoma Y completo se asocian con mayor riesgo de gonadoblastoma.

Las búsquedas rutinarias moleculares (en todos los pacientes con Turner) para DNA derivado de cromosoma Y, incluyendo el gen SRY (región determinante sexual del cromosoma Y), no son útiles debido a que el gen que aumenta el riesgo de gonadoblastoma no se ha identificado⁶⁵.

Si se detecta material cromosómico Y, el retiro profiláctico de las gónadas está indicado. La histerectomía no está recomendada, debido a que el trasplante de donador ovárico ha permitido que algunas mujeres se embaracen. Estas recomendaciones no aplican a pacientes con cariotipo 45,X.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Turner es la anomalía cromosómica más común en mujeres, ocurre aproximadamente en 1/2,000-2,500 niñas recién nacidas.

Las mujeres con síndrome de Turner son frecuentemente afectadas por malformaciones cardiovasculares potencialmente peligrosas como: coartación aórtica, aorta bicúspide y otras alteraciones cardíacas congénitas. También pueden presentar dilatación anormal de la raíz aórtica, lo que se asocia a un alto riesgo de ruptura aórtica, particularmente cuando se asocia a otros factores de riesgo como son hipertensión, válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica y embarazo.

Se piensa que la enfermedad aórtica en estas mujeres explica la reducción en su esperanza de vida, en comparación con niñas y mujeres sanas.

JUSTIFICACIÓN

La evaluación y vigilancia cardiovascular de las mujeres con síndrome de Turner, es esencial para ofrecer un tratamiento oportuno, con el fin de reducir la mortalidad de estas pacientes.

El análisis del grupo de mujeres con este diagnóstico que han sido atendidas en nuestro hospital, permitirá establecer un plan de vigilancia y tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia de alteraciones cardíacas, el cariotipo y las características clínicas de mujeres con Síndrome de Turner que han sido atendidas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de alteraciones cardiovasculares en mujeres con Síndrome de Turner.
- Describir las características clínicas asociadas de este grupo de pacientes.
- Describir los cariotipos encontrados en las pacientes con Síndrome de Turner.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las bases de datos de los servicios de Cardiología Pediátrica, y Genética para obtener la lista de pacientes con sospecha y/o diagnóstico de Síndrome de Turner atendidas por estos servicios en el periodo comprendido entre el 2009 y 2016.

Se revisaron los expedientes clínicos y cardiológicos de todas las mujeres con sospecha de Síndrome de Turner. Se analizaron los resultados del cariotipo, los datos clínicos presentes al diagnóstico, los métodos y resultados del estudio cardiovascular, otras anomalías asociadas y el tratamiento y evolución de las mismas desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del cierre de la investigación.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Mujeres con diagnóstico o sospecha de Síndrome de Turner atendidos por los servicios de Genética y Cardiología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres atendidas en los servicios de Cardiología Pediátrica y Genética, de Enero del 2009 a Diciembre del 2016, con diagnóstico de Síndrome de Turner confirmado por cariotipo y por lo menos una evaluación cardiovascular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Todo paciente que no cumpla con los criterios de inclusión.
- Pacientes sin esta información completa en expediente clínico o de cardiología

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- Se revisaron las bases de datos de los servicios de Cardiología Pediátrica y Genética, para obtener la lista de pacientes con sospecha y/o diagnóstico de coartación aórtica atendidas por estos servicios en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2016.

VARIABLES

- *Edad*: Medida en meses o años, desde el nacimiento hasta el 31 de diciembre de 2016.
- *Peso*: Medida en kilogramos, en el reporte de la última cita registrada en el expediente
- *Talla*: estatura medida en centímetros, en el reporte de la última cita registrada en el expediente.
- *Diagnóstico prenatal*: Confirmación por cariotipo realizada antes del nacimiento (muestra de vellosidades coriónicas o amniocentesis).
- *Cariotipo*: Conjunto de cromosomas de una célula clasificado por pares y tamaños.
- *Talla baja*: Estatura por debajo de 2 desviaciones estándar o percentil 10 para la edad en la población femenina normal (no en la curva de crecimiento para Turner).
- *Epicanto*: Pliegue vertical en el ángulo interno del ojo.
- *Pabellones displásicos*: Alteración en la forma o posición de la oreja.
- *Nevos*: Proliferación de distintos tipos de células de la piel.
- *Paladar alto*: Arco palatino elevado y arqueado
- *Cuello alado*: Piel redundante en la nuca, a manera de aleta
- *Tórax en escudo*: Tórax plano y ancho
- *Teletelia*: Pezones anormalmente distanciados
- *Cubitus valgus*: Desviación exagerada de la abducción del antebrazo
- *Hipoplasia de 4º-5º metacarpiano*. Ausencia de los huesos del carpo, con su acortamiento secundario
- *Alteraciones ortopédicas*: Englobando escoliosis, xifosis, osteopenia/osteoporosis, displasia del desarrollo de cadera
- *Linfedema*: Acumulación de líquido por la obstrucción de los canales linfáticos, principalmente de extremidades inferiores y superiores
- *Uñas hiperconvexas*: Hipoplasia ungueal, estrechas y raíz deprimida
- *OMA/Hipoacusia*: Otitis media aguda recurrente (valorada por otorrinolaringología) y/o disminución de la agudeza auditiva (valorada por audiólogo)
- *Amenorrea*: Ausencia de período menstrual en una mujer a los 15 años.
- *Nefropatía*: Alteraciones estructurales/funcionales como riñón en herradura, doble sistema colector, ectasia, nefronia, insuficiencia renal.
- *Síndrome metabólico*: Dislipidemia, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- *Hipotiroidismo*: Descenso en la secreción de hormonas tiroideas, con elevación de hormona estimulante de tiroides.
 - *Retraso mental*: Discapacidad intelectual que consiste en la adquisición lenta o incompleta de habilidades cognitivas durante el desarrollo humano.
 - *Alteraciones psiquiátricas*: Engloba ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enuresis.
 - *Aorta bivalva*: Válvula aórtica que sólo tiene 2 valvas, en lugar de 3.
 - *Coartación aórtica*: Estrechamiento de la aorta
 - *Septum auricular*: Pared entre las cámaras superiores del corazón.
 - *Septum ventricular*: Pared entre las cámaras inferiores del corazón.
 - *Venas pulmonares*: Conjunto de venas encargadas de transportar la sangre oxigenada de los pulmones al corazón
 - *Dilatación aórtica*: Ensanchamiento del diámetro de una porción de la aorta, definida como un índice aórtico $>2.0\text{cm/m}^2$
 - *Otras alteraciones cardíacas*: Engloba derrame pericárdico o displasia tricuspídea, no clasificadas en las alteraciones previamente mencionadas.
 - *Tratamiento*: Manejo médico o quirúrgico de la alteración cardíaca mencionada
 - *Evolución*: Seguimiento posterior de acuerdo a las comorbilidades asociadas, ya sea manejo médico, quirúrgico o estudios de laboratorio/gabinete requeridos.

RESULTADOS

Se revisaron 33 expedientes de mujeres con sospecha diagnóstica de Síndrome de Turner registradas por los servicios de Cardiología Pediátrica y Genética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Incluimos 21 pacientes, con rango de edad de 0 a 27 años, (promedio de 11.5 años), con diagnóstico de Síndrome de Turner confirmado con cariotipo y con valoración cardiológica clínica y con ecocardiograma bidimensional.

Se excluyeron 12 pacientes con sospecha de Síndrome de Turner:

- 7 por falta de cariotipo.
- 2 por diagnóstico descartado por cariotipo normal.
- 2 con diagnóstico confirmado por cariotipo, sin valoración cardiológica.
- 1 por no contar con expediente activo en el archivo del CHMH.

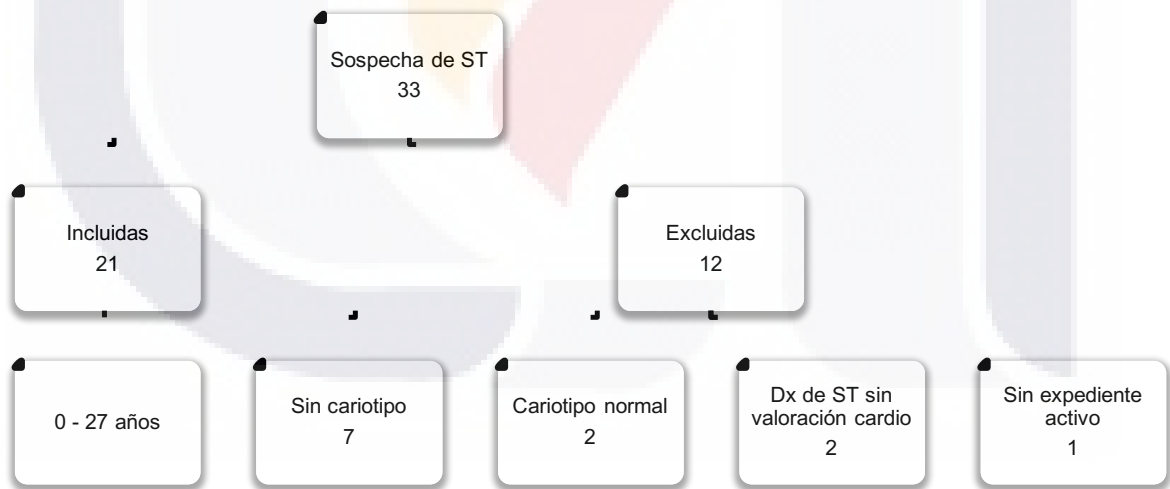


FIGURA 1: Distribución de mujeres con sospecha diagnóstica de Síndrome de Turner, según criterios de inclusión y exclusión para nuestro estudio.

El diagnóstico de síndrome de Turner se realizó antes de los 5 años en 6 niñas (28.5%), y en otras 6 pacientes (28.5%) entre los 6 y 10 años de edad. Dos casos (9.5%) fueron diagnosticados entre los 11 y 15, otros 2 casos en el grupo de los 16 a los 20 años, y en 5 pacientes (24%) el diagnóstico se realizó después de los 21 años.

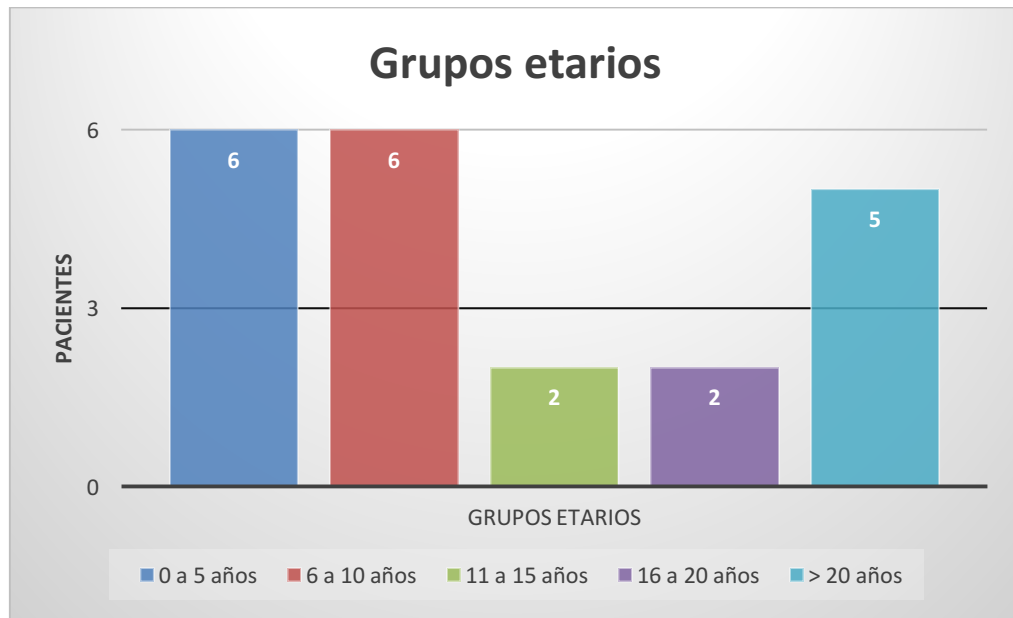


FIGURA 2: Distribución por grupos etarios de 21 pacientes con Síndrome de Turner

Las anomalías físicas asociadas al ST encontradas en nuestras pacientes fueron: paladar alto como la característica clínica más común en la totalidad de los pacientes (21); talla baja (percentiles de población general) y cuello alado en 17 pacientes; siguiendo uñas hiperconvexas y pabellones displásicos con 16 mujeres; tórax en escudo en 14 y cubitus valgus reportados en 13 pacientes; 11 de ellos tuvieron epicanto; teletelia, linfedema, múltiples nevos y nefropatía se observó en 9; otras alteraciones ortopédicas (escoliosis, xifosis, osteoporosis, displasia del desarrollo de cadera) se encontraron en 8 pacientes; 7 mujeres tenían hipoplasia de 4^o-5^o metacarpiano; 5 contaban con alteraciones psiquiátricas (ansiedad, TDAH, depresión) y retraso mental (global o del lenguaje); amenorrea y otitis media aguda recurrente o alteraciones auditivas se reportaron en 4 pacientes; hipotiroidismo en 3; y por último, 1 de ellas tenía síndrome metabólico.

Anomalías físicas asociadas al Síndrome de Turner

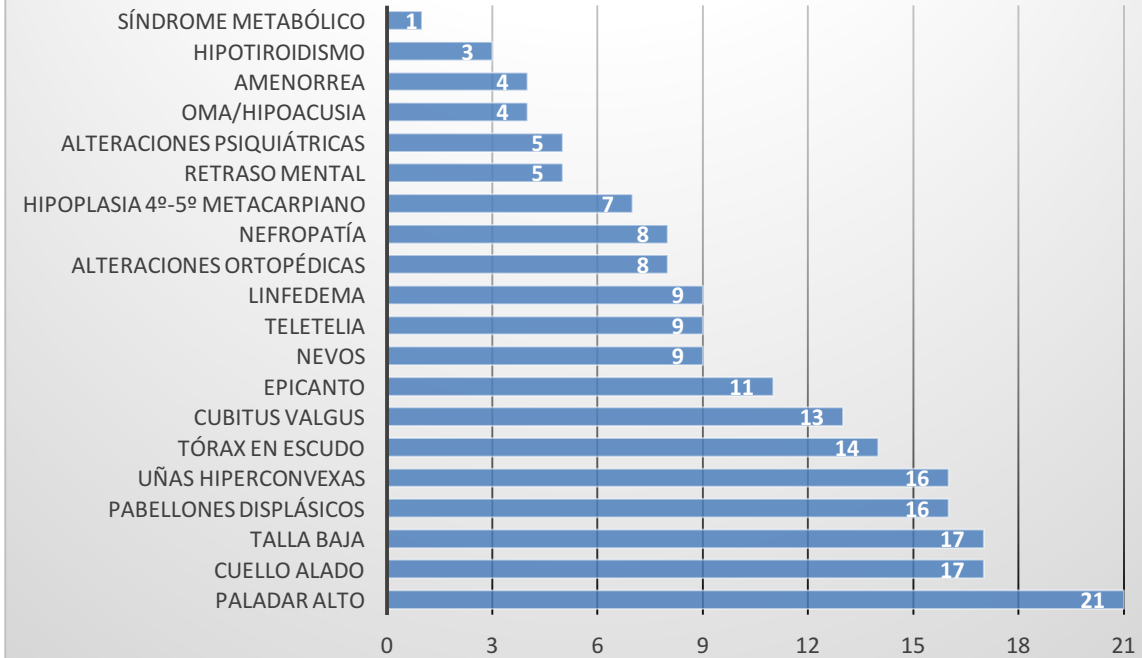


FIGURA 3: Anomalías físicas asociadas en 21 pacientes con Síndrome de turner

Como se observa en la figura 4, el cariotipo más frecuente en nuestras pacientes fue 45,X con 15 (71%), además 3 tuvieron mosaicismo 45,X/46,XX (14%) y otras 3 pacientes tuvieron las siguientes variantes en el cariotipo: 45,X,inv(9)(p12q13), 45,X/46,X,r(X)(p22q28?) SRY, ZFY, TSPY, DY23 positivo y 46,X,i(X)(q10) (cada uno 5%).

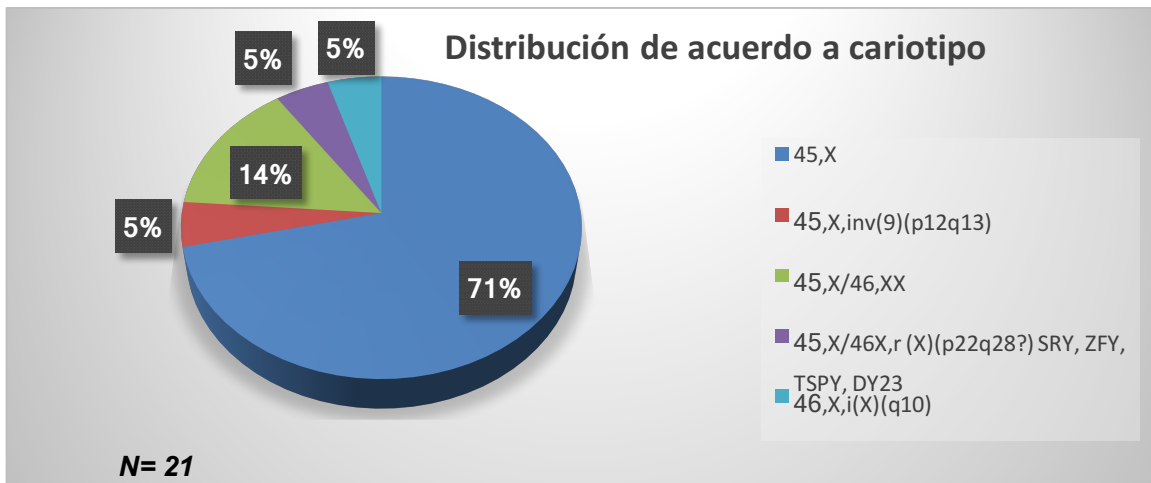


FIGURA 4: Distribución de 21 pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo al cariotipo

El estudio ecocardiográfico en 12 pacientes (57%) fue normal. En 9 pacientes (43%) se encontraron las siguientes alteraciones: coartación aórtica en 6 casos (28.5%), 5 de los cuales tenían además aorta bivalva (23.8%), 2 pacientes tuvieron conexión anómala parcial de venas pulmonares a vena vertical (9.5%). Además, se encontró displasia tricúspide, dilatación aórtica y comunicación interauricular en 1 caso respectivamente (4.7%). En este punto, cabe destacar, que 6 pacientes (28.5%), tuvieron más de 1 alteración cardiovascular.

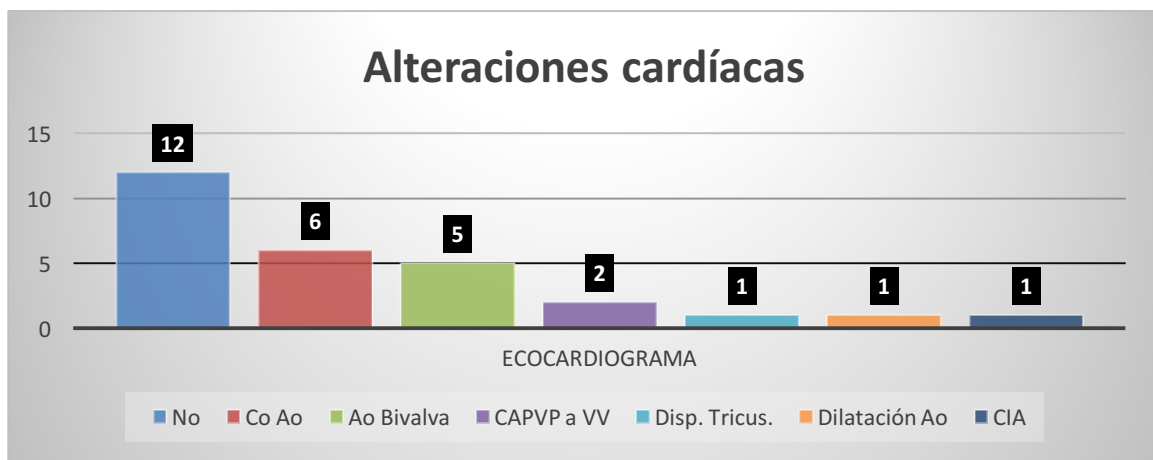


FIGURA 5: Alteraciones cardíacas en 21 pacientes con síndrome de Turner

De acuerdo a las alteraciones cardíacas por cariotipo 45,X encontramos lo siguiente: 9 pacientes con corazón sano, 4 con coartación aórtica, de los cuales 3 tenían aorta bivalva sin gradiente, y 1 con displasia tricúspide, 1 con conexión anómala parcial de venas pulmonares a vena vertical y 1 con comunicación interauricular. Para el mosaicismo 45,X/46,XX hubo 1 coartación aórtica con aorta bivalva más dilatación aórtica, sin gradiente, 1 paciente con dilatación aórtica aislada y 1 paciente con ecocardiograma normal, con un 33.3% en cada una de las malformaciones cardíacas. Tanto el mosaicismo 45,X/46X,r(X)(p22q28?) SRY, ZFY, TSPY, DY23, como el cariotipo 45,X,inv(9)(p12q13) reportaron 1 paciente con ecocardiograma normal. En el isocromosoma 46,X,i(X)(q10) se observó una coartación aórtica, con recoartación y estenosis subaórtica posterior a coartectomía, aorta bivalva sin gradiente y comunicación anómala parcial de venas pulmonares a vena vertical en la misma paciente.

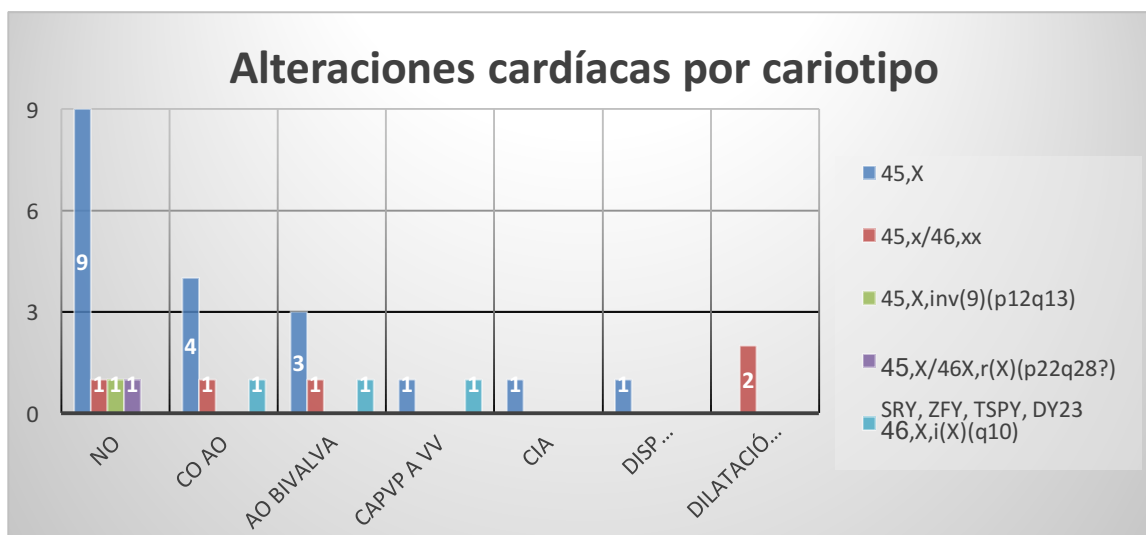


FIGURA 5: Alteraciones cardíacas en 21 pacientes con distintos cariotipos de Síndrome de Turner

Los 6 pacientes con coartación aórtica requirieron de tratamiento: 3 se resolvieron quirúrgicamente y 3 mediante cateterismo (2 con dilatación con globo y 1 con colocación de stent en el ismo). Otras 2 pacientes requirieron tratamiento para cerrar el conducto arterioso (1 farmacológico y 1 quirúrgico).

DISCUSIÓN

Ya que el Síndrome de Turner es la anomalía cromosómica más común en mujeres, la sospecha diagnóstica y su manejo adecuado han sido un punto álgido en la práctica clínica hospitalaria.

Tanto el número de pacientes que tuvieron que ser excluidos por falta de cariotipo y/o evaluación cardiovascular, como el diagnóstico tardío en casi la mitad de los pacientes, reflejan la falta de manejo adecuado de este grupo de pacientes.

Más de la mitad de las pacientes incluidas en nuestra serie, tenía un estudio ecocardiográfico dentro de los rangos de normalidad, sin embargo 6 de estas pacientes solo tuvieron una evaluación cardiovascular, por lo que no se descartaron las lesiones que pueden aparecer con el paso del tiempo, como son la dilatación y disección de aorta.

Al comparar la incidencia de alteraciones cardiovasculares que presentaron las pacientes de nuestra serie y las reportadas por Mortensen y colaboradores (Tabla 4) encontramos una mayor incidencia de coartación aórtica y de comunicación interauricular. La incidencia de las demás alteraciones fue similar en ambas series.

TABLA 4: Comparación entre incidencias reportadas de alteraciones cardíacas reportadas y las encontradas en nuestro estudio

ALTERACIONES CARDÍACAS	INCIDENCIA REPORTADA %	INCIDENCIA EN NUESTRO ESTUDIO %
Cualquier malformación	Hasta 50	42.8
Anomalías de valva aórtica (primariamente aorta bivalva)	15 – 30	23.8
Otras anomalías del arco aórtico (primariamente coartación)	Hasta 17	28.5
Anomalías del sistema venoso	8 – 13	0
Comunicación Interventricular	1 – 4	0
Anomalías venosas pulmonares	13 – 15	9.5
Comunicación Interauricular	1 – 2	4.7
Anomalías coronarias	1.6	0

Incidencia reportada por: Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome, integrating cardiology, genetics, and endocrinology. Endocr Rev 2012; 33:677.

En nuestro estudio el cariotipo más común fue la monosomía 45,X, con una frecuencia mucho mayor a la descrita por otras series (tabla 5) seguida del mosaicismo 45,X/46,XX. La baja incidencia de mosaicismo en nuestro grupo, puede deberse a subdetección de los casos con cuadro clínico menos florido. Las otras variantes del cariotipo fueron muy poco frecuentes, como lo informado por otros autores.

TABLA 5: Cariotipos reportados para Síndrome de Turner y nuestro estudio

Cariotipo	Casos de ST según GIM (%)	Nuestro estudio (%)
45,X	45	71
45,X/46,XX o 45X/47,XXX	7 – 16	14
46,X,+mar o +r, con o sin 45,X	7 – 16	5
46,X,del(Xp), con o sin 45,X	2 – 5	0
46,X,i(X)(q10), con o sin 45,X	15 – 18	5
46,XY o 46,X,del(Y) o 46,X,r(Y), con 45,X	6 – 11	5
Otros	2 – 8	0

Datos tomados de *Genetics in Medicine*.

En relación a las anomalías físicas asociadas al Síndrome de Turner, encontramos frecuencias distintas a las reportadas previamente; resalta de manera importante, que el 81% de las pacientes de nuestro estudio tenían talla baja; cabe destacar, que el rango de edad de nuestras pacientes (0-27 años), abarca límites fuera de los rangos de las curvas de talla/edad para mujeres de 0 a 20 años y su comparativa con la curva de crecimiento para el Síndrome de Turner.

Como dato a señalar, las 3 pacientes que no tenían talla baja (para población general), contaban con el cariotipo 45,X, contrario a lo descrito por Jorge AA, Nishi MY, Funari MF, et al., en el 2008, donde mencionan que la talla baja es el único hallazgo clínico asociado invariablemente al cariotipo 45,X; siendo también la anormalidad fenotípica presente en virtualmente el 100% de los pacientes con ST.

La característica clínica más frecuente, fue el arco palatino alto, con el 100% de las pacientes, contrastando con el 35% reportado en la literatura; de igual manera el cuello corto y alado tuvo una frecuencia del doble según los estudios previos, y los pabellones displásicos o la displasia ungueal se encontraron en una frecuencia mayor de casi 5 veces.

Considerando la edad de nuestras pacientes, en 6 de las 21 pacientes pudimos valorar la presencia de amenorrea, encontrando esta alteración en el 66.6%, a diferencia del 90% informado en la literatura.

Las malformaciones renales y renovasculares, ocurrieron en un tercio de nuestra población, lo cual se sabe es un factor contribuyente para patología cardiovascular en el Síndrome de Turner.

La tabla 6 muestra nuestros hallazgos y su comparación con la literatura.

TABLA 6: Frecuencia de anomalías físicas asociadas reportadas por UpToDate 2016 y nuestro estudio

Anormalidades Físicas	Frecuencia nuestro estudio (%)	Frecuencia UpToDate (%)
Arco palatino alto	100	35
Estatura baja	81*	95 – 100
Cuello corto	81	40
Cuello alado	81	25
Displasia ungueal	76	10
Anomalías óticas (rotados)	76	15 – 20
Tetillas separadas, pecho amplio	66	30 – 35
Cúbito valgo	62	50
Nevos múltiples pigmentados	43	25
Edema de manos/pies	43	20 – 30
Malformaciones renales y renovasculares	38	>30
Metacarpianos cortos	33	35
Otitis media recurrente	19	50 – 70
Falla ovárica	19**	90
Escoliosis	4	10– 20

*: La talla se midió de acuerdo a los percentiles talla/edad de población general (abarcando rangos de edad sólo entre 2-20 años), los valores no están basados en la curva de crecimiento específica de Síndrome de Turner.

** : Las pacientes con amenorrea primaria, catalogadas como falla ovárica, sólo cumplen este criterio si su edad es >15 años. En nuestro estudio, sólo 6 pacientes de 21 cumplían con ese rango de edad, de las cuales 4 (66.6%) tuvieron amenorrea.

Datos tomados de UpToDate. *Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. 2016.*

La importancia de este análisis, radica en hacer hincapié en 2 puntos vitales: el primero sería el gran valor que implica conocer las características clínicas más comúnmente asociadas al Síndrome de Turner, para poder considerar una sospecha diagnóstica de esta patología e iniciar su abordaje.

El segundo punto, es que una vez confirmada esta sospecha diagnóstica mediante estudios cromosómicos, se debe llevar a cabo un algoritmo de monitorización de acuerdo a la edad de diagnóstico y, sobre todo, un seguimiento estrecho, especialmente por parte de Cardiología y Genética, debido la morbi-mortalidad relacionada a las alteraciones cardíacas relacionadas.

A continuación se propone un tamizaje cardiovascular y un algoritmo de monitorización para nuestras pacientes:

TABLA 4 Tamizaje Cardiovascular y Algoritmo de Monitorización

Tamizaje cardiovascular y algoritmo de monitorización para niñas y mujeres con Síndrome de Turner
<u>Cribado: Todos los pacientes al momento del diagnóstico</u>
Evaluación por cardiólogo con experiencia en cardiopatías congénitas
Exploración exhaustiva incluyendo presión arterial en todas las extremidades
Todas requieren imagen clara del corazón, válvula aórtica, arco aórtico y venas pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> • El ecocardiograma usualmente es adecuado para lactantes y niñas pequeñas • Resonancia magnética y ecocardiograma para niñas mayores y adultas
Electrocardiograma
<u>Monitorización: Seguimiento dependiendo de la situación clínica</u>
Para pacientes con sistema cardiovascular aparentemente normal y presión arterial adecuada para la edad
<ul style="list-style-type: none"> • Reevaluación con imagen en ocasiones oportunas (transición clínica a la adultez) antes de intentar embarazarse, o con la aparición de hipertensión. Mujeres que tienen sólo ecocardiografía deben realizarse resonancia magnética cuando sean lo suficientemente mayores para cooperar con el procedimiento • De otra manera, los estudios de imagen deben realizarse cada 5 o 10 años
Para pacientes con patología cardiovascular, el tratamiento y monitorización debe determinarse por el cardiólogo.
En quienes se encontró coartación aórtica deben llevarse a corrección quirúrgica.
Mujeres con otras anomalías deben ser vigiladas regularmente ⁶⁶ .
Profilaxis antimicrobiana no es requerida en la mayoría de las pacientes con Turner y valvulopatía, incluyendo aquellas con válvula aórtica bivalva; a excepción de pacientes con el riesgo más alto de desarrollar endocarditis ⁶⁷ .
Abordajes para manejar al paciente con dilatación aórtica pueden incluir beta bloqueadores, restricción de ejercicio, control agresivo de la presión arterial, similar al manejo de pacientes con síndrome de Marfan. Cualquier queja de dolor torácico debe evaluarse de manera urgente por un especialista debido a que podría ser síntoma de disección temprana ⁴⁹ .

Management of Turner syndrome. UpToDate 2016

En las pacientes de nuestro hospital, no se ha logrado obtener un seguimiento adecuado de esta patología, primordialmente por el escaso compromiso que se tiene por parte de las pacientes mismas.

Es sumamente importante el asesoramiento genético y cardiológico para que no se pierda la valoración subsecuente y seriada. D

el mismo modo, se sugiere una valoración multidisciplinaria para el manejo integral de esta patología, de acuerdo a lo mencionado por otros autores, como lo muestra la siguiente tabla:

TABLA 5 Tamizaje al diagnóstico de Síndrome de Turner

Tamizaje al diagnóstico de Síndrome de Turner en niños y adultos
Todos los pacientes
Evaluación cardiovascular por especialista Ultrasonido renal Evaluación auditiva por un audiólogo Valoración para escoliosis/xifosis Evaluación para conocimiento de Síndrome de Turner; referir a grupos de apoyo Valoración del crecimiento y desarrollo puberal
0 a 4 años
Examen visual por un oftalmólogo pediatría (si tiene >1 año)
4 a 10 años
Pruebas de función tiroidea (T ₄ , TSH) y tamizaje para enfermedad celíaca (tTG Ab) Evaluaciones educacionales/psicosociales Valoración odontológica (si tiene >7 años)
>10 años
Pruebas de función tiroidea (T ₄ , TSH) y tamizaje para enfermedad celíaca (tTG Ab) Evaluaciones educacionales/psicosociales Valoración odontológica Valoración de función ovárica y reemplazo estrogénico AST, ALT, glucosa capilar, lípidos, BH, creatinina, BUN Densidad mineral ósea (si tiene >18 años)

T₄: tiroxina; TSH: hormona estimulante de tiroides; tTG Ab: anticuerpo de transglutaminasa tisular IgA; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; BH: biometría hemática; BUN: nitrógeno ureco. *Management of Turner syndrome. UpToDate 2016.*

CONCLUSIONES

Casi la mitad (43%) de las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaron una o más alteraciones cardiovasculares. Las alteraciones más frecuentes fueron la Coartación aórtica, en un 28.5% y la Aorta Bivalva en 24%. En el 28.5% de las mujeres se encontró más de 1 alteración cardíaca.

Solamente una paciente ha presentado dilatación significativa de la aorta y ninguna presentó disección aórtica. Esto se debe probablemente al corto tiempo de seguimiento del grupo de pacientes incluido.

El cariotipo más frecuente fue 45, X, en el 71% de los pacientes.

La baja incidencia de mosaicismo en nuestro grupo, puede deberse a subdetección de los casos con cuadro clínico menos florido. Las otras variantes del cariotipo fueron muy poco frecuentes, lo que concuerda con lo informado por otros autores.

La anomalía física más frecuente y presente en todas nuestras pacientes fue el paladar alto, seguido de talla baja y cuello alado en el 81%.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 28:566.
- ² Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10.
- ³ Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, et al. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:68.
- ⁴ Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. *Hum Genet* 1992; 89:647.
- ⁵ Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010; 12:52.
- ⁶ Mathur A, Stekol L, Schatz D, et al. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1991; 48:682.
- ⁷ Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11:23.
- ⁸ Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992; 88:288.
- ⁹ Van Dyke DL, Wiktor A, Palmer CG, et al. Ullrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and presence of mental retardation. *Am J Med Genet* 1992; 43:996.
- ¹⁰ Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P. The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Hum Genet* 1994; 55:497.
- ¹¹ Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, et al. An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996; 97:375.
- ¹² Jacobs P, Dalton P, James R, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 1997; 61:471.
- ¹³ dos Santos AP, Andrade JG, Piveta CS, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants. *BMC Med Genet* 2013; 14:115.
- ¹⁴ Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr* 2005; 147:499.

-
- ¹⁵ Jorge AA, Nishi MY, Funari MF, et al. [Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52:765.
- ¹⁶ Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure. *Semin Reprod Med* 2007; 25:264.
- ¹⁷ Wyss D, DeLozier CD, Daniell J, Engel E. Structural anomalies of the X chromosome: personal observation and review of non-mosaic cases. *Clin Genet* 1982; 21:145.
- ¹⁸ Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, et al. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet* 2013; 50:662.
- ¹⁹ Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics* 2005; 115:732.
- ²⁰ Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137:455.
- ²¹ Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:121.
- ²² Barrera A, González I, Gracia R. Síndrome de Turner. *Protoc diag ter pediatr*. 2011;1:218-27
- ²³ Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1517.
- ²⁴ El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:485.
- ²⁵ Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:227.
- ²⁶ Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun* 2012; 38:315.
- ²⁷ Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141:81.
- ²⁸ Brook CG, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1974; 49:789.
- ²⁹ Elder DA, Roper MG, Henderson RC, Davenport ML. Kyphosis in a Turner syndrome population. *Pediatrics* 2002; 109:e93.
- ³⁰ Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, et al. The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1164.

-
- ³¹ Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E1030.
- ³² 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.
- ³³ Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95:2251.
- ³⁴ Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:147.
- ³⁵ Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004; 110:1694.
- ³⁶ Kim HK, Gottliebson W, Hor K, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:454.
- ³⁷ Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, et al. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71:433.
- ³⁸ Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012; 33:677.
- ³⁹ Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: a single-center review. *Pediatr Cardiol* 2014; 35:253.
- ⁴⁰ Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1904.
- ⁴¹ Ilyas M, Chu C, Ettles D, et al. Evaluation by magnetic resonance imaging of aortic dilatation and coarctation in adult Turner syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:154.
- ⁴² Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102:e12.
- ⁴³ Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116:1663.
- ⁴⁴ Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012; 126:2220.

-
- ⁴⁵ Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97:282.
- ⁴⁶ Fudge EB, Constantacos C, Fudge JC, Davenport M. Improving detection of hypertension in girls with turner syndrome using ambulatory blood pressure monitoring. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:25.
- ⁴⁷ Lawson SA, Urbina EM, Gutmark-Little I, et al. Vasculopathy in the young Turner syndrome population. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E2039.
- ⁴⁸ Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, et al. QTc interval prolongation in children with Turner syndrome: the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr* 2009; 168:59.
- ⁴⁹ Bilge I, Kayserili H, Emre S, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1111.
- ⁵⁰ Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:251.
- ⁵¹ Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9:239.
- ⁵² Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:842.
- ⁵³ Lim DB, Gault EJ, Kubba H, et al. Cholesteatoma has a high prevalence in Turner syndrome, highlighting the need for earlier diagnosis and the potential benefits of otoscopy training for paediatricians. *Acta Paediatr* 2014; 103:e282.
- ⁵⁴ El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, et al. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2131.
- ⁵⁵ Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics* 2016; 137:e20152232.
- ⁵⁶ Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2109.
- ⁵⁷ Handler MZ, Derrick KM, Lutz RE, et al. Prevalence of pilomatricoma in Turner syndrome: findings from a multicenter study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:559.
- ⁵⁸ Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, et al. Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:354.

-
- ⁵⁹ McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22:360.
- ⁶⁰ Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E994.
- ⁶¹ Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3532.
- ⁶² Azcona C, Bareille P, Stanhope R. Lesson of the week: Turner's syndrome mosaicism in patients with a normal blood lymphocyte karyotype. *BMJ* 1999; 318:856.
- ⁶³ Rivkees SA. Ending the late diagnosis of Turner syndrome through a novel high-throughput assay. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9 Suppl 2:698.
- ⁶⁴ Gemmill RM, Pearce-Birge L, Bixenman H, et al. Y chromosome--specific DNA sequences in Turner-syndrome mosaicism. *Am J Hum Genet* 1987; 41:157.
- ⁶⁵ Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Disteche CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1400.
- ⁶⁶ Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10.
- ⁶⁷ Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736.