



Capítulo
12

SÍNDROME DE TURNER

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

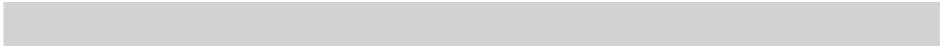
Rosa Alpera Lacruz

M^a Victoria Borrás Pérez

Juan Pedro López Sigüero

Isabel Martín Delgado

Coordinador del Capítulo: José Ignacio Labarta Aizpún



1. INTRODUCCION

El síndrome de Turner (ST) se define como la combinación de una serie de hallazgos físicos característicos y la ausencia total o parcial de un cromosoma X. El primer criterio excluye a aquellas mujeres sin signos clínicos que pueden cumplir conceptualmente los criterios citogenéticos (1). El ST es una de las anomalías cromosómicas más frecuente. Afecta aproximadamente al 3% de todos los fetos mujer y tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 2500 mujeres recién nacidas; se estima que solamente el 1% de los fetos 45,X sobreviven hasta llegar a término ya que la mayoría terminan en abortos espontáneos. Desde el punto de vista citogenético las alteraciones presentes en el cariotipo de leucocitos de sangre periférica son variables. En el 50-60% de los casos se demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45,X) y en la mayoría de las veces el cromosoma X perdido es de origen paterno. En un 20% de casos se encuentran alteraciones estructurales en un cromosoma X (monosomía parcial) como deleciones mayores, microdeleciones, isocromosomas o cromosoma en anillo. El 20% restantes son pacientes con la presencia de dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (mosaicismos) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X; el mosaicismo puede ser generalizado o estar limitado a un tejido lo que dificulta mucho su diagnóstico a no ser que se estudie el tejido afecto (2). En la tabla I se presentan los cariotipos más frecuentes en el ST.

La expresión fenotípica del ST se puede explicar en base a tres teorías: estado de haploinsuficiencia de genes que normalmente se expresan en los dos cromosomas sexuales y que escaparían al fenómeno de inactivación, fenómeno de imprinting que modifica la expresión del gen en función de su procedencia, paterna o materna, y por efectos inespecíficos secundarios al desbalance cromosómico. El amplio espectro de signos somáticos presente en el ST indica que diferentes genes localizados en el cromosoma X pueden ser responsables del fenotipo completo. La talla baja se ha asociado con haploinsuficiencia de la región pseudoautosómica de los cromosomas X o Y (región distal a la región Xp22.2); en esta región asienta el gen SHOX (short-stature homeobox) (Xp22.33) responsable del crecimiento y de otros hallazgos esqueléticos como la deformidad de Madelung; posiblemente otros genes localizados en el brazo corto del cromosoma X contribuyan a la variabilidad observada en el retraso de crecimiento. Aunque no existen hallazgos genéticos que expliquen la afectación visceral y de tejidos blandos, algunos datos fenotípicos como el linfedema, el pterigium colli y las anomalías cardíacas se han asociado con la hipoplasia linfática relacionada con genes que escapan a la inactivación del cromosoma X próximos a la región Xp11.3. Hay varios genes relacionados con la disgenesia gonadal como el DFFRX (Drosophilla fat facets related X en la región Xp11.4), ZFX (zinc finger X en la región distal Xp) y los genes RPS4X (gen que codifica una isoforma de la proteína ribosomal S4) y DIAPH2 (gen necesario para una normal función ovárica) que mapean en el Xq (2). Para otros autores la atresia prematura de los oocitos radica en un desbalance cromosómico.

2. CLÍNICA

El espectro clínico del ST es muy variable (ver tabla II). Aunque ningún hallazgo aislado es específico, los mismos confieren en su conjunto un fenotipo muy característico, que en los casos típicos es prácticamente suficiente para el diagnóstico. El retraso del crecimiento es el dato más constante presente en más del 90% de los casos. El grado de expresividad fenotípica, tanto de la talla como de otros rasgos físicos, podría estar relacionado parcialmente con la fórmula cromosómica, aunque la mayoría de los estudios recientes no muestran una clara correlación fenotipo-genotipo. En algunos casos el fenotipo de la paciente puede ser prácticamente normal, lo que ocurre con más frecuencia en los casos debidos a monosomía parcial o a mosaicismos (3,4,5).

Un signo característico que presentan estas niñas es el ensanchamiento relativo del tórax y de los hombros, constituyendo el tórax denominado "en escudo", en ocasiones asociado a pectum excavatum. No obstante, debido a la cortedad del tórax, este ensanchamiento es más aparente que real hecho que contribuye a dar la apariencia de un aumento de la distancia intermamilar. Las alteraciones de las extremidades son frecuentes, siendo el cubitus valgus uno de los signos clásicos más constantes (ángulo entre el eje del brazo y del antebrazo superior a 15°). El acortamiento del 4º metacarpiano es un hallazgo característico al igual que las falanges distales engrosadas. Otra alteración menos frecuente, pero más llamativa, es la deformidad de Madelung (deformidad en bayoneta), en la que se produce una subluxación dorsal de la extremidad distal del cúbito, proyectándose más allá de la superficie del dorso de la mano. Por lo que respecta a las extremidades inferiores, se pueden encontrar anomalías similares, como la presencia de genu varo, y acortamiento del metatarso. El cuello es habitualmente corto, secundario a la hipoplasia de las vértebras cervicales.

El conjunto de alteraciones esqueléticas viene a configurar una apariencia externa de hábito recio ("stocky"). Algunas anomalías en el desarrollo de los huesos de la cara contribuyen a la configuración de la facies característica de esfinge. Entre ellas destacan la retrognatia, micrognatia y maxilar superior poco desarrollado que resulta en un paladar ojival, responsable de la maloclusión dental. Otros rasgos faciales frecuentes son ptosis palpebral, estrabismo, hendidura palpebral antimongoloide, labio superior fino con las comisuras caídas y filtro largo, epicantus e implantación baja de los pabellones auriculares con rotación posterior como consecuencia del desarrollo anómalo de los huesos de la base del cráneo. Estas anomalías óseas facilitan la patología a nivel del oído medio.

Uno de los hallazgos más típicos en el período neonatal es la presencia de edema en el dorso de pies y manos (linfedema), consecuencia de una alteración en el drenaje linfático. Este drenaje linfático anómalo repercute en la formación de otros órganos, dejando otras secuelas, además del linfedema, como el pterigium colli o cuello alado, que procede del higroma nual presente durante la vida fetal; la reabsorción del mismo da lugar a los característicos pliegues cutáneos del cuello, así como a la implantación baja del cabello y al despegamiento de los pabellones auriculares. La ptosis palpebral, el desarrollo hipoplásico de las mamilas, la configuración de las uñas, que son hipopásicas, estrechas y convexas, y

las malformaciones de la arteria aorta, podrían ser también secundarias a las alteraciones linfáticas. El linfedema tiende a regresar después del nacimiento, pero en algunas pacientes persiste o reaparece ante determinadas circunstancias como el estrés, tratamiento con estrógenos o con hGH. En la piel son frecuentes los nevos pigmentarios, las teleangiectasias y las cicatrices queloides.

La baja talla es un signo casi constante en el ST. La talla adulta espontánea varía en función del país de origen y se sitúa 20-22 cms por debajo de la media poblacional; en nuestro país la talla adulta espontánea es de 142.9 ± 5.8 cms (6). El patrón de crecimiento espontáneo del ST se caracteriza por presentar un moderado retraso de crecimiento intrauterino, crecimiento lento ya desde la primera infancia con una separación progresiva de la talla media de la población general y ausencia del brote de crecimiento puberal con un retraso en la maduración ósea. Aunque el crecimiento continúa hasta una edad más tardía que la población general ello no es suficiente para compensar el retraso existente. El hipocrecimiento es más intenso en extremidades que en tronco con aumento de la relación segmento superior / segmento inferior. Entre las principales correlaciones de la talla final debemos señalar como más constantes aquellas que reflejan el potencial genético de la paciente, como son talla materna, talla genética y talla paterna. La evaluación del crecimiento exige la utilización de gráficas poblacionales y de gráficas propias del ST, a poder ser específicas para cada país. La baja talla no se debe a un trastorno en la secreción de GH por lo que la realización de tests de estimulación no estarían justificados; solamente estarán indicados en aquellas pacientes que presenten un patrón de crecimiento claramente patológico en comparación con las gráficas propias de ST (7).

3. DIAGNOSTICO

La mayoría de los casos detectados prenatalmente son diagnosticados de manera accidental en el curso de un estudio citogenético prenatal realizado por otro motivo, el más frecuente por edad avanzada, si bien la edad materna no se asocia con un mayor riesgo de ST. El consejo genético debe ser realizado de manera multidisciplinar con la participación del pediatra endocrinólogo que es quién mejor conoce la evolución a largo plazo y todos los aspectos relacionados con el pronóstico y la calidad de vida de estas pacientes. Un diagnóstico prenatal de ST debe ser siempre confirmado postnatalmente (1,2,8). Es importante enfatizar que en la actualidad las mujeres con ST tienen una vida sana y productiva en la sociedad.

El diagnóstico se sospecha en función de los hallazgos clínicos, radiológicos y hormonales pero requiere una confirmación citogenética. A nivel radiológico existen hallazgos característicos como la osteoporosis carpiana, acortamiento del cuarto metacarpiano, falanges distales en palillo de tambor, ángulo carpal reducido y encaramiento de las extremidades distales del cúbito y radio. A nivel hormonal es típico el patrón de hipogonadismo hipergonadotropo pero este se suele hacer manifiesto en los tres primeros años de vida y a partir de los 9-10 años ya que entretanto puede existir un solapamiento

con los valores normales. El diagnóstico de ST se basa en la demostración de la alteración citogenética mediante la práctica de un cariotipo. La realización de un cariotipo está indicado ante toda niña con baja talla de causa no explicable, con o sin signos dismórficos asociados; la ausencia o la falta de progresión de la pubertad también es motivo para realizar un cariotipo (tabla III). El estudio citogenético debe incluir un recuento celular lo suficientemente elevado para poder excluir mosaicismos, aunque ello nunca puede ser totalmente excluido cuando se utiliza sangre periférica. El porcentaje de mosaicismos dentro de la población turner depende de la técnica genética empleada y del estudio de otros tejidos, además de sangre periférica. En aquellos casos donde exista una fuerte sospecha de ST y el cariotipo de sangre periférica sea normal está indicado realizar un estudio en un segundo tejido, habitualmente en la piel, para descartar un mosaicismo (3,4,5).

Es importante descartar la existencia de material genético procedente del cromosoma Y con técnicas citogenéticas y de hibridación "in situ" ya que ello constituye un riesgo de presentar gonadoblastoma que oscila entre un 10% y un 30%. Aproximadamente el 6% de las mujeres turner tienen un mosaicismo 45,X/46,XY y en ellas el riesgo de gonadoblastoma está claramente aumentado. En los últimos años ha habido un especial interés por detectar la presencia de fragmentos del cromosoma Y en un bajo grado de mosaicismo mediante técnicas genético-moleculares ya que habitualmente no se detectan con las técnicas citogenéticas convencionales. Estudios recientes indican que el despistaje molecular de mosaicismos Y de bajo grado no detectado por citogenética convencional solamente ha resultado positivo en el 5% de las pacientes y se discute el riesgo de gonadoblastoma en estas pacientes. En cualquier caso se considera ineludible su estudio en aquellas pacientes con signos de virilización o si se detecta la presencia de un marcador cromosómico de origen no determinado. La gonadectomía se mantiene como el proceder de elección para excluir la malignidad con absoluta certeza; si la paciente o la familia rechazan la gonadectomía se aconseja un seguimiento ecográfico exhaustivo (1,2,8).

4. PATOLOGÍA ASOCIADA

Trastornos cardiovasculares

La prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en el ST está estimada en un 30% (9) y la mayoría corresponden a defectos obstructivos del lado izquierdo especialmente válvula aórtica bicúspide (30-50 %) y coartación de aorta (30%); son menos frecuentes otros defectos como prolapso de válvula mitral (5%), drenaje venoso anómalo parcial (2.5%) y ductus arterioso persistente (2.5%). Las mujeres con ST tienen mayor riesgo de hipertensión aún en ausencia de malformaciones cardíacas o renales y la mayoría de los casos es de origen desconocido. El estudio de Nathawani (10) pone de manifiesto que el 30% de mujeres con ST tienen la tensión arterial elevada (entre el percentil 90-95) y el 50% mantienen un perfil de tensión diurno anormal; en el 24% y el 42% de esta población se detectó una malformación cardíaca y renal respectivamente, sin que esta anomalía se relacionara con el aumento de la tensión arterial. El tratamiento con hGH o con estrógenos

tampoco se asoció con la hipertensión. Además de una mayor frecuencia de malformaciones cardíacas y de hipertensión en el ST existe una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica y aterosclerosis por una mayor incidencia de insulinoresistencia e hiperlipidemia (11), además de por el déficit de estrógenos. Por el contrario, para otros autores los factores metabólicos de riesgo cardiovascular no estarían incrementados (12).

La prevalencia de dilatación de arco aórtico, definida como el diámetro del arco mayor al percentil 95 para la superficie corporal determinado por ecografía, varía en función de las series entre un 42% y un 8% (12) si bien no todas las dilataciones aórticas desembocan necesariamente en una disección aórtica. La ecocardiografía es el principal medio diagnóstico pero en aquellas situaciones que en se necesite conocer la severidad de la dilatación aórtica y/o realizar medidas que determinen su grado de progresión se prefiere el uso de la RMN. La mayoría de las pacientes con ST con dilatación del arco aórtico tienen un factor de riesgo asociado como hipertensión y/o anomalías aórticas (válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, estenosis aórtica, regurgitación aórtica) si bien en el 10% de casos no existe ningún factor predisponente pudiendo estar relacionado con un defecto primario del mesénquima de la pared vascular. Se ha demostrado que el diámetro del arco aórtico depende de la presión sistólica y de la hipertrofia ventricular izquierda sugiriendo que el tratamiento agresivo de la hipertensión puede reducir la progresión de la dilatación aórtica (13). La evolución natural de la dilatación del arco aórtico en esta población es desconocida pero el riesgo de disección aórtica puede llegar hasta un 60% por lo que se recomienda un tratamiento agresivo de la hipertensión arterial y cirugía cardíaca electiva en aquellas pacientes con dilataciones severas o claramente progresivas.

Se recomienda una evaluación cardíaca completa a todas las mujeres con ST en el momento del diagnóstico, que incluya un examen físico, tensión arterial y un ecocardiograma interpretado por un especialista. Las pacientes que hayan sido examinadas prenatalmente por ecografía también deben ser evaluadas en la vida postnatal. El cariotipo 45,X y el pterigium colli aumentan el riesgo de coartación de aorta. En caso de existir malformación cardiovascular la paciente debe ser controlada por un cardiólogo. En las pacientes que no se haya detectado malformación cardiovascular, el examen físico y la ecografía debe repetirse en la adolescencia y posteriormente cada cinco años en la edad adulta. Es necesario hacer un control anual de la tensión arterial y un estudio cardiológico seriado para detectar precozmente la aparición de dilatación del arco aórtico e instaurar medidas que eviten su libre evolución. Se recomienda la profilaxis antibiótica para la endocarditis bacteriana subaguda (1,2,8).

Trastornos renales

Las malformaciones congénitas del sistema urinario se manifiestan hasta en un 38% de las pacientes con ST (14) e incluyen alteraciones en el tejido renal, en el tracto urinario y en los vasos renales. Las más frecuentes son las anomalías estructurales de rotación (29%) (riñón en herradura, fusión de los polos renales) que se relacionan con el cariotipo 45,X y las malformaciones del sistema colector (duplicidad de pelvis y uréteres)

frecuentemente asociadas a mosaicismos. Aunque en muchos casos estas malformaciones no tienen expresión clínica, sí aumenta el riesgo de hipertensión, infecciones urinarias e hidronefrosis con el consiguiente riesgo de presentar daño renal crónico. Todas las pacientes con ST deben someterse a una evaluación renal ecográfica en el momento del diagnóstico y, si se detectan malformaciones, instaurar el tratamiento apropiado para cada caso. En estas pacientes se recomienda efectuar ecografía de control y urocultivos cada 3 años, además de la monitorización anual de la tensión arterial.

Morbilidad asociada

Audición

La otitis media es muy frecuente en niñas con ST pudiendo progresar a mastoiditis y colesteatoma. Ocurre particularmente entre 1 y 6 años de edad con una especial incidencia (>60%) alrededor de los 3 años. La causa es desconocida; se cree que está relacionada con el retraso de crecimiento del hueso temporal, desarrollo anómalo de los huesos de la cara y de la base del cráneo, desplazamiento del conducto de Eustaquio y con la alteración de la ventilación del oído medio. Se recomienda un tratamiento agresivo de los cuadros infecciosos considerando en ocasiones la colocación de drenajes timpánicos. La pérdida auditiva conductiva o neurosensorial también es frecuente en el ST ya que pueden estar afectados el oído externo, medio e interno. En adultas la alteración neurosensorial es la más frecuente (50-90%) con afectación en la franja 1.5-2 kHz y pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia. En las niñas esta alteración de la audición puede tener una influencia negativa en el desarrollo de la comunicación verbal y conducir a un fracaso escolar y aislamiento social. Por ello las pruebas de audición deben formar parte del seguimiento habitual de las pacientes con ST a cualquier edad. Los problemas auditivos están relacionados con el cariotipo; la pérdida sensorial es más frecuente en mujeres 45,X y 45,X / 46,X(iXq) y aumentan con la edad (1,2).

Visión

Dentro de las manifestaciones oculares son frecuentes el estrabismo, ptosis, hipertelorismo y epicantus. El estrabismo ocurre entre los 6 meses y 7 años con un pico de incidencia a los 2.5 años; el 30-50% de los casos desarrollarán pérdida visual secundaria o ambliopía. La corrección del eje visual debe realizarse en un estadio precoz que permita el desarrollo de la visión binocular normal. En otras ocasiones se puede encontrar miopía, hipermetropía, cataratas o trastornos retinianos. El examen ocular debe formar parte del seguimiento del ST (1).

Enfermedades autoinmunes

Existe una incidencia aumentada de enfermedades autoinmunes. La tiroiditis de Hashimoto es la más prevalente y se estima que a una edad media de 15 años un 22% de las pacientes tienen anticuerpos positivos y de éstas, un 27% tienen hipotiroidismo y un 3% tirotoxicosis (1,15). La incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune aumenta con la edad

y anticuerpos antitiroideos positivos se encuentran en el 50% de las mujeres adultas, especialmente en los casos de isocromosoma del brazo corto. Es necesario una determinación de TSH y T4 libre al diagnóstico y cada año. Ocasionalmente y con muchas menos frecuencia se puede encontrar un hipertiroidismo por enfermedad de Graves. La asociación de enfermedad celiaca y ST se sitúa alrededor del 5-8% y está relacionada con una mayor prevalencia del haplotipo HLA-DQ (DQA1*0501, DQB1*0201) encontrada en estas pacientes (16) por lo que se recomienda su despistaje, particularmente al inicio del tratamiento con hGH. Aunque algunas pacientes pueden tener un aumento de la intolerancia a la glucosa la diabetes franca es rara por lo que no se recomienda la practica de test de tolerancia a la glucosa de rutina. Otras patologías autoinmunes que se han descrito con más frecuencia que en la población general son alopecia, vitiligo, psoriasis y artritis reumatoide juvenil. Las pacientes con ST tienen un mayor riesgo de presentar una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la forma de enfermedad de Crohn. Las mujeres con isocromosoma del brazo largo son especialmente susceptibles ya que suponen la mitad de los casos reportados en la literatura (15).

Obesidad

Las niñas y mujeres afectas de ST tienen una predisposición a la obesidad. El índice de masa corporal y la relación cintura/cadera están incrementadas. Generalmente la obesidad es de localización central y puede tener relación con una disminución de la sensibilidad insulínica. Los niveles plasmáticos de lípidos no muestran diferencias con la población general. Esta obesidad puede ser en apariencia exagerada dada la baja talla y las extremidades inferiores relativamente cortas. Es aconsejable una evaluación regular del peso; se precisan medidas dietéticas y un programa de ejercicio físico que ayude a mantener el IMC < 25 y la relación cintura/cadera < 0.80 ya que al mismo tiempo ayuda a prevenir la diabetes, hipertensión y osteoporosis (1,2,15).

Ortopedia

Las niñas con ST tienen mayor riesgo de padecer luxación congénita de caderas que puede estar asociada con la artritis degenerativa de caderas de la mujer mayor. Aproximadamente el 10% de las niñas desarrollan escoliosis debido a alteraciones vertebrales; en otros casos puede ser idiopática o funcional por discrepancias en la longitud de las extremidades inferiores. La cifosis también puede constituir un problema importante (1).

Osteoporosis

La osteoporosis y las fracturas osteoporóticas son más frecuentes en las mujeres con ST que en la población normal, especialmente en aquellas que no han recibido terapia estrogénica y en las que ésta se ha iniciado tarde o de manera irregular. La osteopenia está presente de forma precoz en la infancia y puede tener relación con un defecto primario de la matriz ósea. Debido al mayor riesgo de osteoporosis ésta debe ser evaluada periódicamente. Es importante reemplazar las deficiencias hormonales, fomentar el ejercicio físico y la alimentación rica en calcio y, si es preciso, administrar suplementos de calcio y vitamina D.

El tratamiento con hGH mejora la densidad mineral ósea de las niñas turner (1,15).

Otras alteraciones

Se describe una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas especialmente de gamma glutamil transferasa; hasta un 20% pueden presentar hipertransaminasemia, generalmente a partir de los 7 años. Supone un trastorno autolimitado de etiología no aclarada relacionado más bien con la mayor frecuencia de trastornos autoinmunitarios y con el sobrepeso. Se debe vigilar su evolución pudiendo existir un riesgo mayor de cirrosis hepática aunque ello no está comprobado. El papel de los estrógenos en la alteración hepática es controvertido si bien como medida preventiva, en aquellas pacientes con hipertransaminasemia, se prefiere utilizar estradiol transdérmico por su liberación directa a la circulación plasmática sin necesidad de pasar por el hígado. A nivel intestinal se pueden encontrar teleangiectasias y hemangiomas que pueden producir hemorragias digestivas más o menos manifiestas o presentarse como una anemia ferropénica. La retromicrognatia puede contribuir al desarrollo de maloclusión dentaria por lo que se recomienda un control hacia los 8-10 años de edad. En la edad adulta existe un mayor riesgo de presentar el síndrome metabólico que asocia hipertensión, diabetes tipo II, obesidad y aterosclerosis y se discute un mayor incidencia de cáncer de colon (15).

5. TRATAMIENTO

Tratamiento del retraso de crecimiento

El tratamiento de la baja talla se considera de gran importancia ya que repercute en otros aspectos fundamentales como son la optimización de la inducción puberal, autoestima, relaciones sociales y rendimiento escolar. Existen numerosos estudios que demuestran que la hGH, bien sólo o en asociación a la oxandrolona, es el tratamiento fundamental para mejorar el retraso de crecimiento habiéndose demostrado que dicha mejora se traduce en una ganancia de talla final (1).

La optimización del tratamiento con hGH se sustenta en el inicio precoz del mismo y debe considerarse tan pronto como la paciente presente una talla por debajo del percentil 3 poblacional recomendándose su control por un pediatra endocrinólogo; en ocasiones puede ser necesario iniciar el tratamiento ya a los 2 - 4 años de edad y se debe intentar no retrasar el tratamiento más allá de los 8-10 años (1,2,3,8). La dosis recomendada es de 1 UI/kg/semana (0.15 UI/kg/día ó 0.05 mg/kg/día), fraccionada en siete inyecciones semanales, si bien debe individualizarse de acuerdo a la respuesta de cada niña. El desarrollo de modelos predictivos supone una ayuda para individualizar el tratamiento. En relación con la asociación de oxandrolona al tratamiento con hGH no todos los trabajos demuestran el mismo beneficio sobre la talla final. Igual o quizás más que para la hGH existe la preocupación de que la oxandrolona produzca una aceleración de la edad ósea. La dosis a utilizar no debe ser superior a 0.05 mg/kg/día ya que dosis más altas se asocian con efectos secundarios como virilización y aceleración de la maduración ósea. Se recomienda su uso siempre después de la edad de 8 - 9 años y cuando se evidencie una atenuación de la respuesta a la hGH o exista

una talla muy por debajo del percentil 3 poblacional y se pretenda lograr una rápida normalización de la talla; siempre que se use la oxandrolona se debe controlar la maduración ósea. El tratamiento con hGH debe ser mantenido hasta que se alcance una talla satisfactoria o bien que la paciente presente una velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año. La última opción a considerar en el tratamiento de la baja talla es la elongación ósea; se debe contemplar dicha posibilidad en aquellas niñas con baja talla extrema y que manifiesten un conflicto psicológico importante por dicho motivo.

En relación con la estrogenerapia no existe unanimidad en cuanto a la edad a la cuál se debería iniciar el tratamiento. Debido a que los estrógenos producen una aceleración de la maduración ósea, y consiguientemente acortan el periodo de crecimiento y producen una pérdida de talla final, la administración de estrógenos deberá ser iniciada a una edad en la que no produzca efectos negativos sobre la talla adulta. En la actualidad se recomienda iniciarla pasados los 13-14 años de edad cronológica y no antes de los 12 años (17). Posiblemente en aquellas niñas que hayan iniciado el tratamiento con hGH precozmente y hayan alcanzado una mayor normalización de la talla durante la infancia se podría contemplar iniciar la estrogenerización a una edad más temprana y más cercana a la normalidad. Uno de los factores que más influyen en la ganancia de talla final es el número de años de tratamiento con hGH previos al inicio de los estrógenos y se considera que deben transcurrir un mínimo de dos años. Otros factores a valorar a la hora de iniciar los estrógenos son el aspecto psicoemocional de la paciente y la densidad mineral ósea por lo que siempre es necesario individualizar y ajustarse a las condiciones de cada paciente.

Numerosos estudios demuestran la utilidad del tratamiento con hGH pero no todos ellos encuentran el mismo grado de beneficio sobre la talla final (18,19,20). Existe una variabilidad individual importante en la respuesta al tratamiento: la ganancia media de talla, expresada como la diferencia entre la talla final alcanzada y la talla inicialmente proyectada, varía en función de las series desde 20.0 cms hasta 2.0 cms, existiendo un número variable de pacientes que no experimentan ganancia alguna. Igualmente el porcentaje de pacientes que superan la talla inicialmente proyectada varía desde un 100% a un 50%. Esta diferencia de resultados se debe en parte a las diferentes características de las pacientes y de los regímenes terapéuticos así como a la diferente manera de expresar los resultados finales evidenciando que la respuesta al tratamiento depende de múltiples factores. Todos los trabajos publicados son de tipo observacional, abiertos y sin población control paralela de modo que el efecto beneficioso sobre la talla final se basa en comparar los resultados con casos históricos que no recibieron tratamiento o con la predicción inicial realizada en base a la talla proyectada y/o al pronóstico de crecimiento. Existen varios estudios en marcha randomizados y con casos control pero hasta la fecha no existe ningún estudio que haya llegado hasta talla final. En la actualidad y gracias al tratamiento optimizado con hGH se acepta que la gran mayoría de las pacientes turner pueden alcanzar una talla adulta igual o superior a 150 cms.

Entre los factores que se correlacionan significativamente y positivamente con una mejor talla adulta se encuentran los siguientes: talla al inicio del tratamiento, talla media

parental, talla materna, dosis total de hGH, frecuencia de inyecciones, grado de respuesta inicial, duración del tratamiento y uso de oxandrolona. Los principales factores que determinan una mayor ganancia de talla en relación a la talla inicialmente proyectada, es decir que predicen un mayor beneficio del tratamiento, son: talla diana, menor SDS talla al inicio, menor edad cronológica, maduración ósea retrasada y duración del tratamiento. La ganancia principal de talla ocurre en los primeros dos años de tratamiento y la respuesta durante el primer año de tratamiento se relaciona con un mejor resultado final; es por ello que algunos autores propugnan utilizar las dosis más altas durante los dos primeros años de tratamiento para posteriormente ajustarla a 1 UI/kg/semana. Se han publicado estudios que demuestran que dosis mayores a las recomendadas producen una mayor ganancia de talla adulta sin producir efectos secundarios, si bien las consecuencias a largo plazo de mantener concentraciones suprafisiológicas de IGF-I se desconocen (21). Para algunos autores la dosis más óptima es de 1.4 UI/kg/semana ya que dosis superiores no se asocian con una respuesta significativamente mejor. Se está de acuerdo en que el tratamiento con hGH mejora tanto el crecimiento a corto plazo como la talla final de estas pacientes; posiblemente los tres factores más importantes para conseguir una buena respuesta sean edad de inicio (cuanto antes mejor), dosis de GH (dosis de 1 UI/kg/semana) y edad de inicio de la estrogenoterapia (cuanto más tarde mejor). El tratamiento con hGH se ha mostrado seguro e inócuo y a pesar de utilizarse dosis farmacológicas las reacciones adversas descritas han sido muy infrecuentes.

Tratamiento del hipogonadismo

El fallo ovárico ocurre en la mayoría de las pacientes y aunque un 20% presentan signos de pubertad espontánea solamente 2-5% tendrán menstruaciones espontáneas y en ellas es importante comprobar la existencia de una función ovulatoria normal (medición de FSH, LH y progesterona) ya que es frecuente el patrón anovulatorio con riesgo de hiperplasia endometrial. La gran mayoría son infértiles describiéndose la posibilidad de embarazo en un bajo porcentaje. El retraso en la feminización puede afectar a procesos cognitivos de aprendizaje del papel de mujer madura, relaciones sociales e interacción con el sexo opuesto (1,3,8).

Los objetivos del tratamiento estrogénico son el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la adquisición de un pico de masa ósea adecuado y mejorar sus capacidades mentales y de relación social. La adecuada conjunción entre el tratamiento con hGH y la inducción farmacológica de la pubertad es básica para conseguir los objetivos físicos, psíquicos y sociales que estas adolescentes precisan. El momento de iniciar la estrogenización depende de la talla y de la duración del tratamiento con hGH así como de los deseos de la niña correctamente informada; si el crecimiento es una prioridad el tratamiento con estrógenos no debe iniciarse antes de los 12 años. Antes del inicio del tratamiento con estrógenos se debe comprobar la existencia de un hipogonadismo primario realizando una medida basal de las gonadotropinas; si las gonadotropinas son normales es aconsejable la evaluación ecográfica de los ovarios. El tratamiento debe ser iniciado con dosis bajas (10-20 ng/kg/día de etinilestradiol oral o la mitad de un parche de 25 mcg de 17 beta estradiol

dos veces por semana), y aumentarla gradualmente (cada 3-6 meses), dependiendo de la respuesta al mismo y de la maduración ósea. La administración transcutánea de 17 beta estradiol, a pesar de ser más fisiológica que el etinilstradiol, ya que supone la liberación de estradiol directamente al torrente circulatorio, no permite una dosificación tan exacta por lo que algunos autores prefieren reservarla para edades más avanzadas. Se debe añadir un progestágeno en la segunda fase del ciclo (p.e., medrohidroxiprogesterona 5-10 mg/día) cuando se inicien las metrorragias, o en todo caso, una vez pasados 2 años tras el inicio del mismo con el fin de establecer los ciclos menstruales. Se debe alcanzar un desarrollo completo de los caracteres sexuales secundarios en un periodo de 2-3 años. Al final de la adolescencia y de manera periódica en la edad adulta se aconseja una revisión ginecológica que incluya una tinción de papanicolau (3,22). La terapia sustitutiva estrogénica debe ser mantenida en la edad adulta ya que previene el desarrollo de osteoporosis, reduce los factores de riesgo cardiovascular y puede mejorar el funcionalismo cognitivo.

Aunque menos del 5% de las pacientes con ST son capaces de alcanzar un embarazo espontáneo, la mayoría son infértiles. Incluso en las pacientes fértiles, la posibilidad de abortos, mortinatos, anomalías cromosómicas o malformaciones fetales es alta, con sólo un 40% de recién nacidos normales. Antes de contemplarse un embarazo las mujeres deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinario (23). Aquellas mujeres que desarrollan una gestación tienen un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares, particularmente disección del arco aórtico, por lo que previamente deben ser evaluadas en este sentido. La actitud es diferente dependiendo del funcionalismo ovárico. Si los ovarios son funcionantes las mujeres deberían recibir consejo sobre el momento ideal para su embarazo, posibilidad de criopreservación de tejido ovárico, además ofrecer la posibilidad de un consejo genético y diagnóstico prenatal. Si por el contrario los ovarios son no funcionantes se debe informar sobre la posibilidad de lograr embarazos mediante donación de oocitos. Se debe prestar una atención especial a la preparación del útero en estas circunstancias. La posibilidad de usar tejido ovárico criopreservado u oocitos inmaduros, obtenidos antes de que ocurra la regresión ovárica, es una opción esperanzadora que permanece en investigación.

Apoyo psicológico

A partir de la experiencia clínica acumulada se puede afirmar que las mujeres con ST están socialmente bien integradas a todos los niveles si bien pueden presentar algunos problemas específicos. Existen algunos rasgos de personalidad común a todas ellas como un menor umbral emocional, mayor tolerancia a la adversidad, una relativa falta de energía y un mayor conformismo. En general tienen una inmadurez emocional, con dificultades para establecer nuevas relaciones sociales, timidez e imagen corporal negativa siendo todo ello es más acusado durante la adolescencia. Los estados de psicopatología como depresión, ansiedad y anorexia nerviosa son más frecuentes que en la población general mientras que el grado de éxito profesional es menor. La inteligencia no está afectada excepto en aquellas que tienen un cromosoma X en anillo. Sin embargo, algunas pacientes tienen trastornos en el procesamiento de la información no verbal (dificultades en las matemáticas) y visual-

espacial (dificultades para conducir) así como en la coordinación de las habilidades perceptivas visuales y motóricas con algún grado de hiperactividad y torpeza motora (1,2,3,8).

Estos rasgos pueden tener un origen multifactorial; se han involucrado factores neuroanatómicos, con alteraciones de los lóbulos parietal y occipital del hemisferio derecho, genéticos, ya que parece existir unos rasgos de psicopersonalidad diferentes en función de si el cromosoma X es de origen paterno o materno, educacionales, ambientales y hormonales por la interrelación entre baja talla y retraso puberal. Es posible que algunos de estos rasgos puedan ser estrógeno-dependientes y mejorar con el tratamiento estrogénico. Se deberían organizar planes tanto para la atención médica como psicológica con objeto de reforzar la autoestima de estas pacientes y asegurar el mantenimiento de las actividades sociales, educacionales y de empleo; la atención psicológica está encaminada a prevenir la aparición de dificultades y garantizar un desarrollo completo de su personalidad. Es importante la actuación en la escuela y posteriormente en el mundo laboral, ya que las dificultades de aprendizaje no desaparecen con la edad. En la mujer adulta estos problemas, así como la inmadurez emocional, pueden constituir un impedimento para el logro de la emancipación familiar. Atención particular deben tener la educación sexual así como la información sobre técnicas reproductivas. En muchos países la consecución de estos fines se realiza a través de grupos de apoyo o de asociaciones de afectados (15).

6. CONSIDERACIONES FINALES

El ST es una entidad clínica bien definida que en los últimos años ha experimentado un avance muy importante en cuanto al conocimiento de su fisiopatología y al tratamiento de toda la morbilidad que conlleva. Se trata de un cuadro en dónde el progreso de los conocimientos científicos ha permitido cambiar por completo el pronóstico en todos sus aspectos: diagnóstico precoz, tratamiento de la baja talla, tratamiento del hipogonadismo, posibilidad de embarazos a través de programas de reproducción asistida, soporte psicológico, ayuda sociolaboral a través de los grupos de apoyo, mejor conocimiento y tratamiento de la patología asociada, mayor esperanza de vida, mejor calidad de vida e incorporación satisfactoria al mundo sociolaboral. Sin duda un aspecto fundamental es el diagnóstico precoz que se fundamenta en la sospecha clínica; en función de la edad existen una serie de signos guía que deben hacer pensar en dicho diagnóstico. El ST no es solamente un problema de crecimiento e hipogonadismo sino que asocia una serie de trastornos en diversos órganos y sistemas que requieren un seguimiento médico a lo largo de la infancia, adolescencia y posteriormente en la vida adulta. La mortalidad asociada al ST es tres veces mayor que en la población normal y la expectativa de vida está reducida en trece años, especialmente en las mujeres 45,X siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte. Es preciso un equipo multidisciplinar que incluya, además del pediatra endocrinólogo, que debe ser el coordinador del grupo, genetistas, cardiólogos, nefrólogos, otorinos, cirujanos, oftalmólogos, ginecólogos, psicólogos y ortopedas capaces de asumir el diagnóstico y tratamiento de toda la patología asociada. Identificar precozmente un posible trastorno permitirá instaurar medidas terapéuticas que eviten la evolución natural

del proceso. Toda mujer turner debería tener “derecho” a ser atendida por un equipo multidisciplinar cualificado, tanto en la infancia y adolescencia como en la edad adulta (Figura 1). Es importante garantizar una adecuada transición al endocrinólogo de adultos; debe realizarse cuando se haya completado el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y se haya alcanzado la talla adulta, por lo que se debería realizar no antes de los 18-20 años. Se recomienda un periodo de transición gradual de atención conjunta que permita establecer un lazo de continuidad en el seguimiento de la paciente.

Tabla I. Alteraciones citogenéticas en el Síndrome de Turner

Monosomía completa	45,X
Monosomías parciales	
Isocromosomas	46,Xi(Xq) 46,Xi(Xp)
Anillo	46,Xr(X)
Delecciones	46,XXp- 46,XXq-
Mosaicismos	45,X / 46,XX 45,X / 46 Xi(Xq) 45,X / 46 Xi(Xp) 45,X / 46,Xr(X) 45,X / 46,XXp- 45,X / 46,XXq- 45,X / 46,XY 45,X / 46,Xi(Yq) 45,X / 46,Xt(X:Y) 45,X / 47,XYY 45,X / 47,XXY 45,X / 47,XXX 45,X / 46,XX / 47,XXX 45,X / 46,XX / 46,Xi(Xq) 46,XX / 46, X,i(Xq) etc....

Tabla II. Características clínicas del ST y su frecuencia (*)

Ojos	20-39%	Tórax	60-79%
Ptosis		tórax en escudo	
Epicantus		pezones umbilicados	
Miopía		aumento distancia intermamilar	
Estrabismo		(más aparente que real)	
Pabellones auriculares	40-59%	Esqueleto	40-59%
Deformidad		cubitus valgus	
Otitis media		acortamiento 4º metacarpiano	
Hipoacusia		escoliosis	
Boca-Mandíbula	60-79%	Cardiovascular	40-50%
Paladar ojival		valva aórtica bicúspide	
Micrognatia		estenosis istmo aórtico	
Anomalías dentales		dilatación/aneurisma aórtico	
Piel	60-79%	Riñón	40-59%
Linfedema de manos y pies		malformación renal	
Nevus pigmentados		aplasia renal	
Hipertricosis		anomalías ureteropélvicas	
Displasia ungueal		anomalías vasculatura renal	
Dermatoglifos		Ovarios	80-100%
Alopecia		fallo gonadal	
Vitiligo		Crecimiento	80-100%
Cuello	60-79%	baja talla intrauterina	
Corto y ancho		retraso crecimiento postnatal	
Baja implantación pelo		segmento inferior corto	
Cuello alado			

* Ranke MB. Turner syndrome: a clinical overview. 1997

Tabla III. Guía diagnóstica en función de la edad: indicaciones de cariotipo

Neonatal	linfedema de pies y/o manos mamilas lateralizadas y torax ancho piel redundante en cuello cardiopatía congénita lado izquierdo pelo de implantación baja orejas de implantación baja retromicrognatia moderado retraso de crecimiento intrauterino
Infancia	retraso de crecimiento progresivo estigmas turnerianos: cubitus valgus, paladar ojival, cara triangular, hábito recio, aspecto atlético, hipoplasia ungueal, nevus pigmentados, acortamiento cuarto metacarpiano otitis de repetición / hipoacusia osteoporosis carpiana con aspecto reticular
Adolescencia	ausencia de desarrollo puberal o pubertad incompleta maduración ósea retrasada baja talla
Adulta	infertilidad Amenorrea

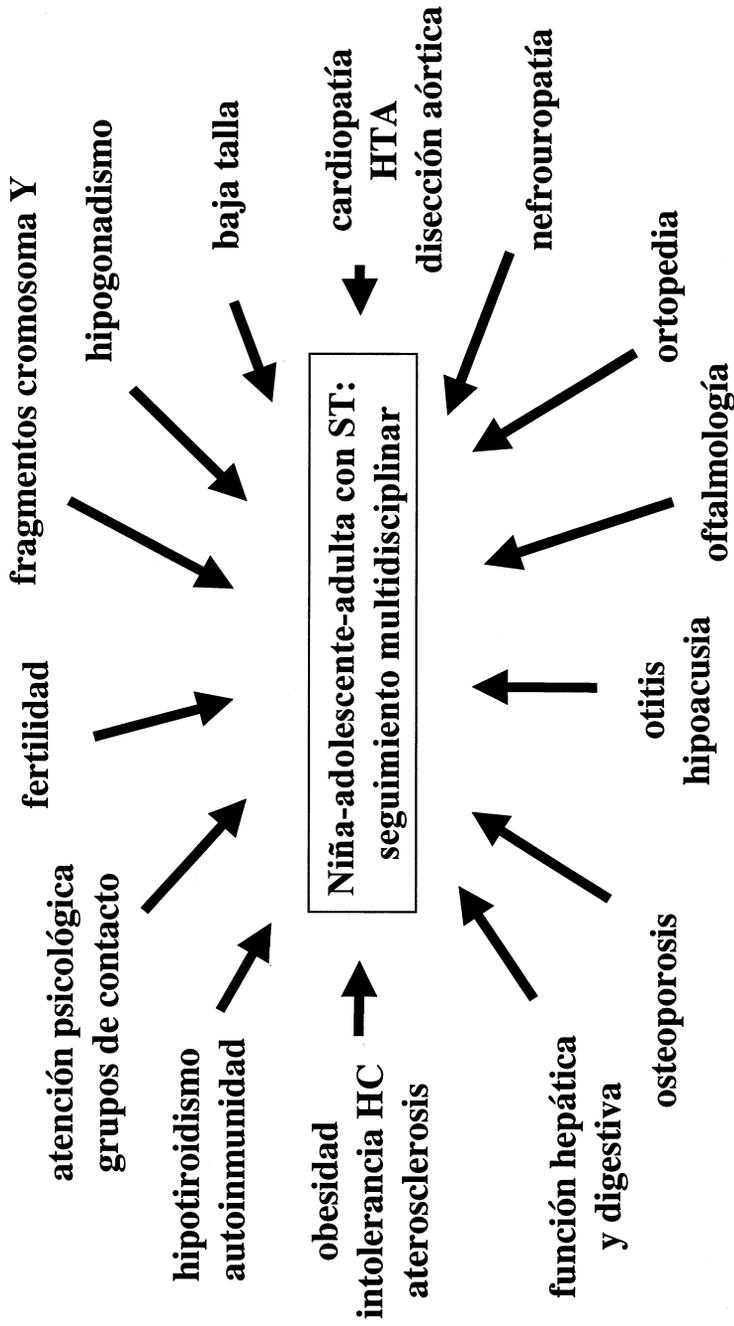


Figura 1. Seguimiento multidisciplinar de la mujer con ST

BIBLIOGRAFÍA

1. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt H, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld RG, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.
2. Ranke M, Saenger P. Turner syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309-314.
3. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M, Mayayo E, Puga B, Cáncer E, Ruiz Echarri M. Síndrome de Turner. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, ed. 3ª edición. McGraw Hill-Interamericana, Madrid. 2002; 780-803.
4. Rodríguez Hierro F. Disgenesias gonadales. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. 2ª ed. Doyma, Barcelona. 2000; 798-806.
5. Lippe BM. Physical and anatomical abnormalities in Turner syndrome. En: Rosenfeld RG, Grumbach MM eds. Turner syndrome. Marcel Dekker, Nueva York. 1990; 183-196.
6. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E, Sanjuan P, Cáncer E y Grupo Colaborativo Español. Talla final en el síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994; 41 (2): 26-30.
7. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932-935.
8. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rodríguez Rigau LJ, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinologist* 1994; 4: 351-358.
9. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 688-692.
10. Nathwani NC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinology* 2000; 52 (3): 371-377.
11. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hanser J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-158.
12. Landin- Wilhelmsen K. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4166-4170.
13. Elsheikh M. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 69-73.
14. Bilge I. Frequency of renal malformations in Turner Syndrome: analisis of 82 turkish children. *Pediatr Nefrol* 2000; 14 (12): 1111-1114.
15. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-140.
16. Rujner J. Celiac disease and HLA-DQ2 (DQA1* 0501 and DQB1* 0201) in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (1): 114-115.
17. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-324.
18. Chernauek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol*

Metab 2000; 85: 2439-2445.

19. Donaldson MDC. Growth hormone therapy in Turner syndrome. Current uncertainties and futures strategies. *Horm Res* 1997; 48 (suppl 5): 35-44.

20. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Cutfield W, Albertsson Wikland K, Wilton P, Price DA. Turner syndrome: demography, auxology and growth during growth hormone therapy in KIGS. In: *Growth hormone therapy in KIGS. 10 years' experience*. Ranke MB, Wilton P, eds. Johann Ambrosius Barth Verlag (Edition JJ), Heidelberg, Germany. 1999; 245-258.

21. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4607-4612.

22. Guarnieri MP, Abusrewil SAS, Bernasconi S, Bona G, Cavallo L, Cicognani A, Battista AD. Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 2): 959-965.

23. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, Bruni LA. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 83-87.