



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

# Síndrome de Turner

## A propósito de un caso

**Turner Syndrome**  
**About a case**

Autora

**Arnaudas Casanueva, María**

Directora

**Bueno Lozano, Gloria**

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza  
1/06/2016

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CASO CLÍNICO .....	2
2.1. MOTIVO DE CONSULTA .....	2
2.2. ANTECEDENTES PERSONALES.....	2
2.3. ANTECEDENTES FAMILIARES.....	2
2.4. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN .....	3
2.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....	3
2.6. TRATAMIENTO .....	5
2.7. SEGUIMIENTO.....	6
2.8. REFLEXIÓN.....	8
3. MARCO TEÓRICO .....	9
3.1. GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	9
3.2. INDICACIONES DE CARIOTIPO EN LAS DIFERENTES ETAPAS .....	11
3.3. CLÍNICA.....	14
3.3.1. FENOTIPO .....	14
3.3.2. ALTERACIONES CARDIOLÓGICAS.....	17
3.3.3. ALTERACIONES NEFROUROLÓGICAS .....	19
3.3.4. ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS.....	19
3.3.5. ALTERACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS .....	20
3.3.6. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS .....	21
3.3.7. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS.....	22
3.3.8. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS .....	23
3.3.9. ALTERACIONES GINECOLÓGICAS .....	24
3.3.9.1. FALLO GONADAL E INFERTILIDAD.....	24
3.3.9.2. EMBARAZO Y CRIOPRESERVACIÓN FOLICULAR .....	25
3.3.9.3. POTENCIAL DE MALIGNIZACIÓN GONADAL.....	27
3.3.9.4. OSTEOPOROSIS .....	27
3.4. TRATAMIENTO .....	28
3.5. SEGUIMIENTO.....	30
4. CONCLUSIONES.....	33
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34

## ABREVIATURAS

ST: Síndrome de Turner

Cm: Centímetros

Kg: Kilogramos

DS: Desviaciones Estándar

TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides

FSH: Hormona Folículoestimulante

HLA: *Human Leukocyte Antigen* (Antígeno Leucocitario Humano)

FISH: Hibridación “in situ” Fluorescente

Idic: Isocromosoma dicéntrico

SRY: *Sex-determining Region Y* (gen determinante del sexo)

RM: Resonancia Magnética

hGH: Hormona de Crecimiento humana

UI: Unidades Internacionales

TG: Talla Genética (familiar)

SHOX: *Short Stature Homeobox-containing*

SS/SI: Segmento Superior/Segmento Inferior

TSPY: *Testis-Specific Protein, Y-Encoded*

CIR: Retraso del Crecimiento Intrauterino

Ig: Inmunoglobulina

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

HDL: *High Density Lipoprotein* (Lipoproteinas de Densidad Alta)

LDL: *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteinas de Densidad Baja)

EE: Embarazo Espontáneo

THS: Terapia de Hormonal Sustitutiva

AMH: Hormona Antimulleriana

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro

HTA: Hipertensión Arterial

IMC: Índice de Masa Corporal

IECAs: Inhibidores de La Enzima Conversora de la Angiotensina

## RESUMEN

El Síndrome de Turner, descrito por Ullrich en 1930 y Henry Turner en 1938 es la cromosomopatía sexual más frecuente, con una incidencia del 1% de los embarazos, aunque la mayoría terminan en abortos espontáneos. Se caracteriza por la ausencia parcial o total del cromosoma X o con anomalías estructurales del mismo. Conlleva una disgenesia gonadal, asociada baja talla y otras manifestaciones fenotípicas con gran variabilidad interindividual.

El objetivo de esta revisión bibliográfica consiste en resumir las principales manifestaciones clínicas, así como el tratamiento y el seguimiento que deberá llevarse a cabo ante el diagnóstico del mismo, con el fin de obtener una visión global de este síndrome que nos permita integrar el conocimiento teórico con su aplicación en el caso clínico expuesto.

## ABSTRACT

Turner Syndrome, described by Ullrich in 1930 and Henry Turner in 1938 is the most common sex chromosome disorder, with an incidence of 1% of pregnancies, although most of the cases end in spontaneous abortions. It is characterized by the partial or total loss of X chromosome or structural abnormalities. It implies gonadal dysgenesis, short stature and other phenotypic manifestations with great interindividual variability.

The aim of this review is to summarize the main clinical manifestations as well as the treatment and follow up that should be carried out after the diagnosis of the syndrome, in order to obtain an overview that allows us to integrate theoretical knowledge with its application to the exposed clinical case.

**PALABRAS CLAVE:** Turner, síndrome, cromosomopatía, monosomía, mosaicismo, disgenesia, gónada, pubertad, talla, higroma, gonadotropinas, otitis, isocromosoma, cardiopatía, osteoporosis, celiaquía, autoanticuerpos, criopreservación, SHOX, Madelung, pterigium, ojival, valgo, nevus, infertilidad, GH, THS.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) consiste en la ausencia parcial o total del segundo cromosoma sexual, que da lugar a una disgenesia gonadal en pacientes mujeres. La primera descripción de una niña con los rasgos turnerianos de talla baja y cuello alado data de 1930 (Ullrich) y fue en 1938 cuando Turner asoció dichas características con cúbito valgo e infantilismo sexual en un pequeño grupo de pacientes (1).

Se presenta en 1 de cada 2500 nacidas vivas, siendo la anomalía cromosómica más frecuente en niñas. Un 99% de las monosomías 45, X son incompatibles con la vida, dando lugar a abortos espontáneos (2). La prevalencia es difícil de estimar, ya que las formas leves, por tener un fenotipo no tan evidente y menor tasa de malformaciones cardíacas están infradiagnosticadas. La mayoría de estos casos que pasan desapercibidos y pueden ser diagnosticados incidentalmente al realizarse un estudio genético por otros motivos, presentan mosaicismos en el cariotipo (3).

## 2. CASO CLÍNICO

### 2.1. MOTIVO DE CONSULTA

La paciente acudió a la consulta de anestesia a la edad de 14 años para el estudio preoperatorio de una miringoplastia, indicada por perforación del tímpano derecho.

En el transcurso de la entrevista se observó un fenotipo sugestivo de síndrome de Turner, y tras la exploración y la anamnesis se objetivó un retraso puberal con talla inferior a lo que cabría esperar para su edad y su talla familiar.

### 2.2. ANTECEDENTES PERSONALES

La paciente nació a término, a las 39 semanas, parto eutóxico tras un embarazo controlado y no complicado. El peso al nacer fue de 2700 gramos (percentil 25) y la longitud 49 cm (percentil 10). No se detectaron edemas al nacer. Recibió lactancia materna y el calendario vacunal adecuado. Presentaba rendimiento escolar y desarrollo psicomotor normal.

Por otro lado, era destacable la tendencia a padecer procesos de tipo otorrinológico, presentando sinusitis maxilar desde el año de vida y otitis medias de repetición con perforaciones timpánicas bilaterales desde los siete años y una hipoacusia de transmisión del oído derecho.

### 2.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

Su madre padecía hipotiroidismo primario, tuvo la menarquia a los 14 años y la pareja había tenido otro hijo y ningún aborto previo. En la familia no había historia de retraso puberal.

## 2.4. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN

A la exploración se objetivó un peso de 49 kg (percentil 25) y talla 149,4 cm (por debajo del percentil 3, -2,4 desviaciones estándar (DS) para la población general y -2,1 para su talla familiar).

Presentaba talla baja proporcionada y ciertos estigmas sugestivos de síndrome de Turner: paladar ojival, cuello corto, implantación baja del cabello, cúbito valgo, tronco ancho con efélides, telarquia y pubarquia Tanner II y I respectivamente.

Genitales externos femeninos con morfología normal. A la auscultación cardiaca se objetivó un soplo sistólico. En la radiografía de mano no se observó acortamiento de 4º- 5º metacarpianos.

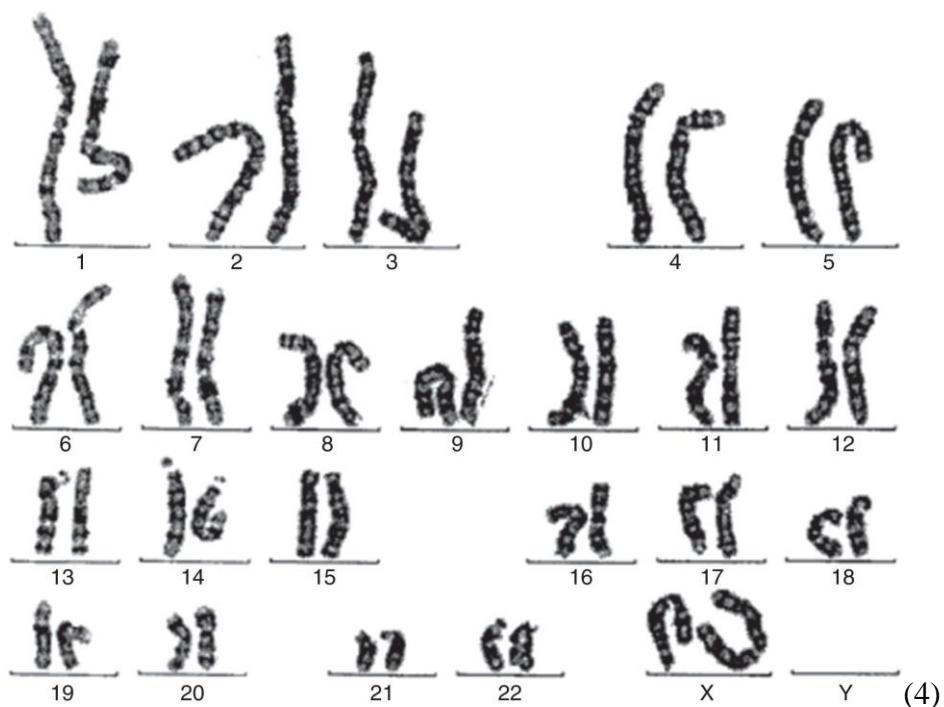
## 2.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tras la anamnesis y la exploración llevadas a cabo, por los rasgos fenotípicos nombrados y la baja talla asociada a retraso puberal, se solicitó analítica que incluyera niveles de gonadotropinas, obteniendo los siguientes resultados:

- Hemograma y bioquímica normales
- TSH 2,52 (rango 0,34-5,6), T4 libre 0,87 (rango 0,6-1,1)
- **FSH:** 105 mU/ml (rango en prepuberales 0,5-3,7), 17 beta estradiol 21,4 pg/mL
- Anticuerpos antitiroideos positivos
  - Antimicrosomas: 318,71UI/mL (rango 0-28)
  - Antitiroglobulina: 791,27 UI/mL (rango 0-70)
- Anticuerpos antitransglutaminasa positivos
- HLA DQ2, DR 17(3), DR 52, DR 53

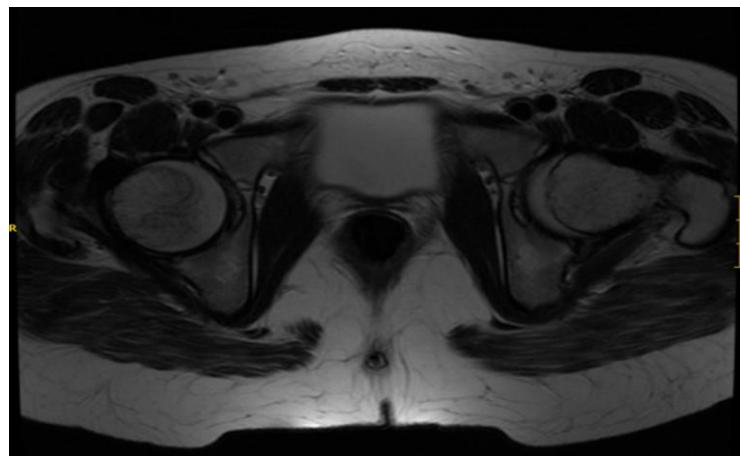
Para confirmar la sospecha de síndrome de Turner se indicó la realización del cariotipo. Mediante el estudio citogenético de linfocitos T tras el cultivo en sangre periférica y la aplicación de técnicas de hibridación “in situ” fluorescente (FISH) se observó el isocromosoma X dicéntrico de brazos largos: 46 X idic (Xq), una de las variantes cariotípicas del Síndrome de Turner. Así mismo descartó la amplificación del gen SRY (sex-determining region Y).

**Figura 1: Cariotipo con isocromosoma X.** Tomada de: Cuesta Hernández M, Rueda Valencia ME, Pérez Rodríguez O, López de Lara D. Isocromosomas X: diagnóstico tardío de síndrome de Turner. An Pediatría. Elsevier; 2015 Jan;82(1):e131–4.



Para valorar el aparato genital y nefrourinario, se indicó una ecografía abdominal. Los resultados fueron de normalidad estructural para el sistema urinario y poco concluyentes en cuanto a los órganos genitales, por lo que se solicitó una resonancia magnética (RM), en la que se objetivó un útero hipoplásico de 20 mm sin evidencia de estructuras anexiales.

*Figura 2: RM pélvica de la paciente*



Así mismo, tras el diagnóstico, la paciente fue remitida a control por:

- Cardiología: se detectó mediante ecografía un prollapso de válvula mitral con insuficiencia leve.
- Digestivo: dada la positividad de los anticuerpos antitransglutaminasa, se le realizó una endoscopia digestiva con confirmación biópsica de Enfermedad Celiaca estadio 3s de la clasificación de Marsh.
- Oftalmología: por la miopía de base de la paciente, se le remitió para el estudio de cámara anterior y se descartó glaucoma.

## 2.6. TRATAMIENTO

- Baja talla: tras la aprobación del “Comité Asesor del Servicio Aragonés para la utilización de hormona de crecimiento y otras sustancias”, se inició tratamiento con hGH (hormona de crecimiento recombinante), que se mantuvo hasta que la niña cumplió 16 años, momento en el que la edad ósea era de 14 años y la talla 154,9 cm.
- Retraso puberal: se inició mediante estrogenización progresiva combinada con progesterona a los 15,8 años de edad cronológica y edad ósea de 13,6 años.
- Celiaquía: Dieta exenta en gluten, que toleró bien y sin transgresiones.
- Osteoporosis: Calcio y vitamina D 1000 mg / 880 UI.
- Prolapso valvular mitral: Profilaxis de endocarditis.

## 2.7. SEGUIMIENTO

Conforme a las recomendaciones propuestas por las guías clínicas, además de las actuaciones pertinentes ya realizadas en el momento del diagnóstico (evaluación por cardiólogo, ecografía renal, valoración de audición y evaluación de crecimiento y pubertad), y la densitometría anual, se llevó a cabo un seguimiento anual de los ítems referidos en la siguiente tabla para la edad de 13 a 21 años:

**Tabla 1: Seguimiento.** Adaptada de: Barreda Bonis A. Síndrome de Turner [Internet]. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2014. p. 2.3.1–2.3.7.

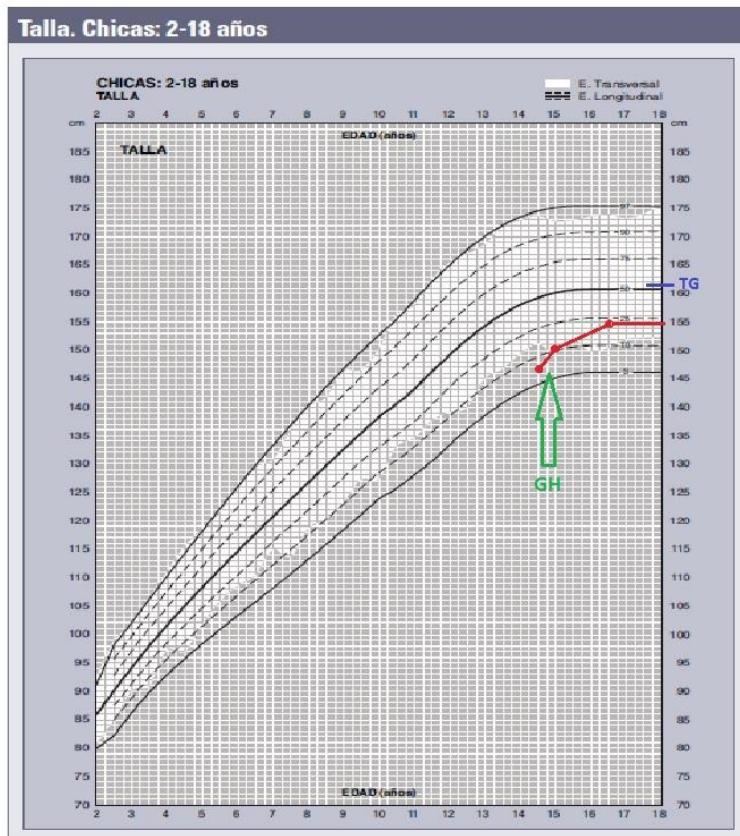
	PRENATAL	NEONATAL	INFANCIA					PREESCOLAR				6-13 años	13-21 años
			2m	4m	6m	9m	12m	2 años	3 años	4 años	5 años	anual	anual
ANTROPOMETRÍA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HTA / COARTACIÓN			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NEVUS												+	+
ESTRABISMO		S	S	O	O	O	O	O	OE	O	O	S	S
ORL		O	S	S	O	S	O	O	OE	S	S	SE	SE
MALOCLUSIÓN DENTARIA								+	+	+	+	+	E
DISPLASIA DE CADERAS		+	+	+	+	+							
ESCOLIOSIS Y CIFOSIS									O	O	O	O	
RETRASO PUBERAL												+	+
LINFEDEMA		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
DISFUNCIÓN TIROIDEA									+		+	+	
ENFERMEDAD CELIACA									+				
ENFERMEDAD HEPÁTICA									+	+	+	+	
INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA		+	+	+	+	+	+	+	E	+	+	+	+

S: subjetivo (por la historia clínica). O: objetivado mediante test de referencia, E: examen rutinario independientemente de la historia clínica

Respecto a las medidas antropométricas, el peso se mantuvo en el percentil inicial durante y, con la administración de hormona de crecimiento alcanzó una talla final de 154,9 cm, percentil 32 a -0,42 DS y sólo 6 cm inferior a su talla genética (160,9 cm).

**Figura 3: Curva de crecimiento de la paciente a partir de los 14 años.**

Adaptada de: “Curvas y tablas de crecimiento. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre.”



*GH: momento de instauración del tratamiento con hormona de crecimiento.*

*TG: Talla Genética (familiar)*

Como ya se ha comentado, se llevó a cabo el cribado de patología autoinmunitaria, siendo positivos los anticuerpos antitiroideos (con unos valores de TSH y T4 libre dentro de la normalidad) y los anticuerpos antitransglutaminasa que, junto con una biopsia compatible dieron el diagnóstico de enfermedad celiaca.

En la densitometría ósea se obtuvieron valores de normalidad, con posterior empeoramiento a los 19 años (contenido mineral óseo -3,4 desviaciones estándar para su edad).

El resto de ítems evaluados fueron anodinos, a excepción de la necesidad de intervenir quirúrgicamente el oído izquierdo a los 21 años, en el que se había formado un colesteatoma atical (se realizó exéresis del mismo y timpanoplastia).

## 2.8. REFLEXIÓN

Nuestra paciente, presentaba un cariotipo 46 X idic (Xq), que en diferentes estudios se ha relacionado con una mayor incidencia de hipoacusia y patologías autoinmunes, ambas presentes en el caso.

En contra de lo que cabría esperar por la ausencia total del brazo corto, la paciente alcanzó una talla casi normal (sólo 6 cm por debajo de su talla genética) (5). Lo habitual en casos de isocromosoma del brazo largo es que prevalezca la talla baja con desproporción entre el hemicuerpo superior e inferior. Los rasgos típicos pueden estar ausentes o ser menos manifiestos, conllevando en ocasiones un retraso en el diagnóstico (esto puede justificar que nuestra paciente no fuera estudiada hasta los 14 años)(4).

El cromosoma Y que, como ya se ha comentado supone un incremento del riesgo de padecer gonadoblastoma y, por su presencia sería indicación de exéresis profiláctica de las gónadas, no fue detectado en nuestra paciente.

Dada la aparente ausencia de gónadas en el estudio de imagen (RM), se asume que en el momento del diagnóstico sólo quedaban las cintillas ováricas, sin folículos. Aunque las técnicas de criopreservación folicular como opción para un futuro embarazo todavía se encuentran en estudio para las pacientes con ST, el estado atrófico de las gónadas hubiera implicado descartar de entrada esta opción. Dada la imposibilidad de tener descendencia propia, se plantearía la adopción llegado el momento. Aquí radica la importancia de un diagnóstico precoz respecto al potencial gestacional.

En resumen, nuestra paciente fue remitida a la consulta por otro motivo y tras la exploración se hallaron rasgos sugestivos del síndrome reforzando la sospecha con la talla baja y la patología otorrinolaringológica recidivante. Se realizaron las pruebas complementarias indicadas ante un diagnóstico de ST, que orientaron a la necesidad de remitirla a los distintos especialistas, llevando a cabo un manejo multidisciplinar adecuado.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Para llevar a cabo el diagnóstico de síndrome de Turner es necesario que confluyan los rasgos fenotípicos con la alteración cariotípica (ausencia parcial o completa o alteraciones estructurales del segundo cromosoma sexual con o sin mosaicismo) en una paciente mujer. Se excluyen por tanto los varones y aquellas mujeres que únicamente presenten un cariotipo 45, X (6).

En cuanto al cariotipo, pueden darse desde las formas clásicas como monosomía del cromosoma X hasta múltiples anomalías como mosaicismos, delecciones parciales o translocaciones con una clínica más leve y fenotipo menos marcado. Entre el 50 y el 60% de las pacientes presentan la forma clásica, el 30% mosaicismos (45, X / 46, XX o 45, X /46, XY) y el resto anomalías estructurales en uno de los cromosomas X con o sin mosaicismo (cromosoma X en anillo, isocromosoma X o delecciones) (7).

El análisis del cariotipo puede realizarse mediante citogenética convencional (de resolución estándar y de alta resolución, mediante análisis de los cromosomas en profase y en metafase) o de citogenética molecular con FISH. Los linfocitos de sangre periférica son el tipo de muestra de elección en términos de coste y efectividad, aunque si el resultado es negativo y hay un elevado índice de sospecha clínica debe repetirse el estudio del cariotipo de otro tejido como la piel (8).

Hasta el momento no se ha identificado con exactitud qué genes del cromosoma X son los responsables de los todos rasgos y características presentes en el síndrome de Turner, pero se conoce la repercusión que una haploinsuficiencia del gen SHOX (*Short Stature Homeobox-containing*, presente en el brazo corto del cromosoma X) incluyendo la banda Xp22.3 en la delección, tiene sobre el desarrollo de los huesos y el crecimiento. De dicha pérdida genética se derivaría por tanto una baja talla, presente en todas las pacientes, así como las

anomalías óseas estructurales (cuello corto, desproporción segmento superior/inferior (SS/SI), cúbito y genu valgo, acortamiento del cuarto metacarpiano, deformidad de Madelung, escoliosis, micrognatia, paladar ojival y mamilas hipoplásicas demasiado separadas). Los genes responsables del fenotipo turneriano se encuentran situados en el brazo corto del cromosoma X, probablemente en una región próxima al gen SHOX. Cuando la pérdida del brazo corto se extiende hasta la región Xp11, se ve afectada la función ovárica y, por el contrario, las delecciones aisladas en el brazo largo del cromosoma X implicarían una amenorrea secundaria, pero con talla normal y sin el resto de las características del Síndrome de Turner (9) (10).

**Tabla 2: Alteraciones derivadas del gen SHOX.** Adaptado de: Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008;86(1):77–93.

BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA X: Gen SHOX	NO DEMOSTRADA LA RELACIÓN CON GEN SHOX
Baja talla y desproporción de los segmentos corporales (SS/SI)	Malformaciones cardiovasculares
Acortamiento del 4º metacarpiano	Déficit estrogénico e infertilidad
Cúbito y genu valgo	Incremento de la mortalidad?
Deformidad de Madelung	Disfunción de las células beta pancreáticas?
Paladar ojival y micrognatia	Otros estígmas del síndrome?
Sordera neurosensorial	

(11)

La hipoplasia linfática que da lugar a linfedema, anomalías cardíacas y pterigium colli se han relacionado con un fallo en la inactivación del gen Xp11.3. La disgenesia gonadal se ha asociado a alteraciones en diferentes genes como: DFFRX (Xp11.4), ZFX (región distal del brazo corto del cromosoma X) RPS4X y DIAPH2 (12), dando infertilidad en la mayoría de los ST clásicos. Por el contrario, en las formas mosaico (45, X/46, XX) se produce con mayor frecuencia la pubertad espontánea y con ello la posibilidad de tener descendencia.

Respecto a la relación entre el fenotipo y el genotipo, se sabe que las formas clásicas, con cariotipo 45, X suelen ser las más graves y con un fenotipo más evidente, aunque resulta difícil establecer una relación clara con la que prever el fenotipo que puede presentar un feto diagnosticado prenatalmente de mosaicismo.

El isocromosoma i(Xq) consiste en la ausencia de brazo corto en favor de dos brazos largos en el cromosoma X, lo cual da una clínica muy similar a la de las monosomías. Los cromosomas en anillo 46, Xr (X) se forman por la pérdida de parte del brazo largo y del corto con su fusión posterior.

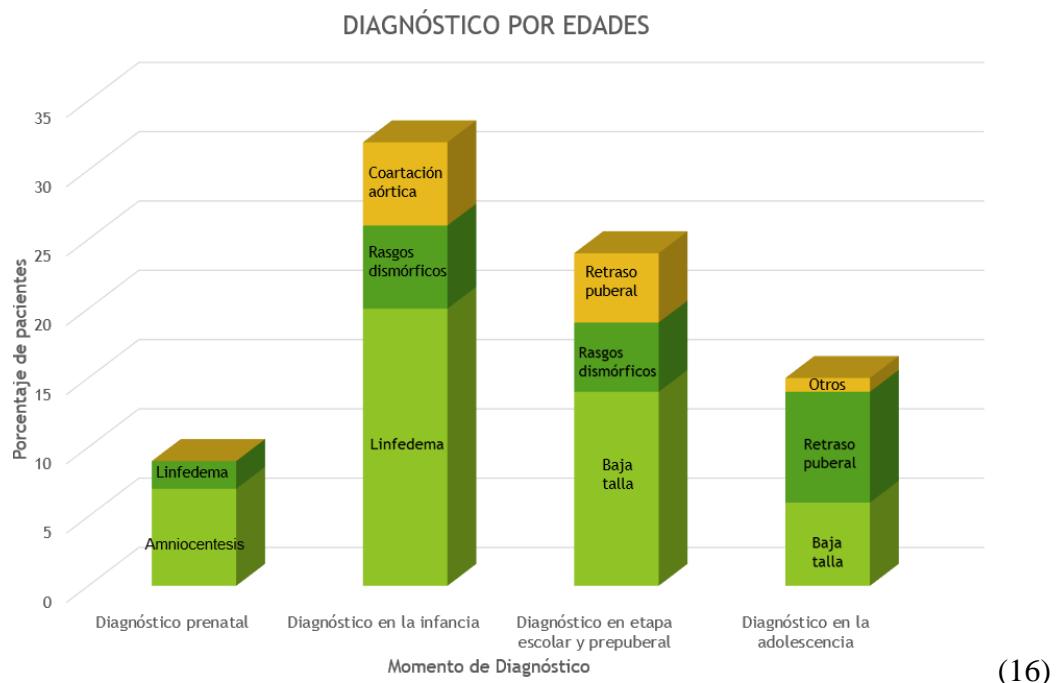
El isocromosoma se ha relacionado con más fuerza con la hipoacusia y las patologías autoinmunes, las alteraciones cognitivas con el cromosoma en anillo y el incremento de riesgo de gonadoblastoma con los genes GBY y TSPY (13). La prevalencia de diabetes mellitus es también mayor en las formas clásicas y en aquellas que presentan delecciones en el brazo corto del cromosoma X (sería una haploinsuficiencia, como en el caso de las alteraciones óseas y el gen SHOX). Así mismo se ha determinado que la prevalencia de diabetes mellitus se iguala a la de la población general en aquellas que presentan anomalías en el brazo largo del cromosoma X (14).

### **3.2. INDICACIONES DE CARIOTIPO EN LAS DIFERENTES ETAPAS**

En periodo prenatal es posible el diagnóstico en caso de higroma quístico nucal, lo que nos llevará a realizar un cariotipo mediante técnicas invasivas como la biopsia corial o la amniocentesis. Así mismo, son motivo de alerta el retraso del crecimiento intrauterino (CIR) y las malformaciones cardíacas izquierdas o renales, más frecuentes en cariotipo 45, X (11). De cualquier manera, este hallazgo ecográfico es poco frecuente, siendo lo más habitual el diagnóstico incidental por amniocentesis en 7 de cada 9 casos. Un elevado porcentaje de los casos en los que se diagnostica un mosaicismo en un cariotipo realizado por otro motivo presentarán unos rasgos menos evidentes así como menor afectación clínica que los detectados por cambios ecográficos o en la etapa postnatal (3).

Una vez realizado el diagnóstico y con el objetivo de que los padres tomen la decisión adecuada respecto a continuar o interrumpir el embarazo es necesario y éticamente correcto aportar un consejo prenatal basado en las posibilidades fenotípicas y la repercusión clínica que tiene el Síndrome de Turner, haciendo hincapié en el hecho de que la mayor parte de las pacientes son independientes en la edad adulta y en algunos casos incluso es probable que la única manifestación sea la baja talla con o sin infertilidad (15). Para completar el diagnóstico debe reevaluarse el cariotipo tras el nacimiento.

**Gráfica 1: Indicaciones de cariotipo por edades.** Adaptado de: Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000 Oct;137(4):455–9.



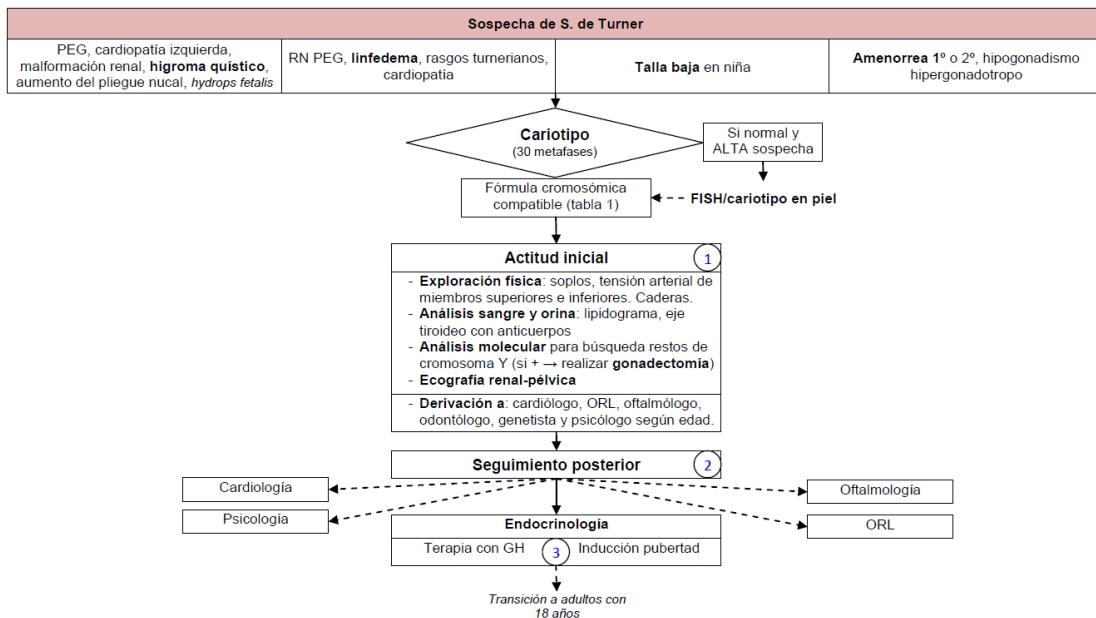
En recién nacidas y durante la infancia, el principal motivo de sospecha e indicación de cariotipo es el linfedema tanto de dorso de manos como de pies. Durante esta también es posible que se observe el cuello alado o pterigium colli, un exceso de piel remanente de la reabsorción de un higroma quístico voluminoso, aunque estos casos precisamente es más fácil diagnosticarlos en fase prenatal, donde el higroma no pasaría desapercibido en la ecografía. Otro signo de alarma es el soplo cardíaco propio de la coartación aórtica o de la válvula aórtica bicúspide, presentes en un 16 y 18% de las niñas con síndrome de Turner (1).

En la etapa escolar y prepupal, la clave para el diagnóstico es la baja talla, siendo la razón por la que acuden a la consulta en un 75% de los casos, superado en la adolescencia por un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En edad adulta puede llegarse al diagnóstico ante casos de infertilidad, alteraciones menstruales y baja talla.

Dado que la edad media de diagnóstico está en los 10,9 años y que un elevado porcentaje de ellas presentaron linfedema al nacimiento, con dos o más rasgos dismórficos, es importante mantener un elevado índice de sospecha ante estas circunstancias y realizar un cariotipo para confirmarlo, ya que el diagnóstico precoz es clave para un tratamiento óptimo (16).

Como resumen e independientemente del momento en el que se llegue al diagnóstico, para lograr una valoración completa y global y llevar a cabo un tratamiento idóneo, a todas las pacientes se les tendrá que hacer una ecografía renal y una audiometría y deberán ser remitidas al cardiólogo, al genetista, al endocrinólogo y al oftalmólogo. Se deberá hacer cribado de las patologías más prevalentes (ver apartado de seguimiento).

**Figura 4: Algoritmo del manejo inicial diagnóstico y terapéutico en el ST. Adaptado de: Barreda Bonis A. Síndrome de Turner [Internet]. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2014. p. 2.3.1–2.3.7.**



### 3.3. CLÍNICA

#### 3.3.1. FENOTIPO

Al margen de la baja talla y la disgenesia gonadal (presentes en un 100 y un 90% de las pacientes respectivamente) , que se comentarán en el apartado de endocrinopatías, los rasgos fenotípicos más frecuentes y que nos ayudan a identificar a estas pacientes consisten en una facies “de esfinge” (frente amplia, epicanto, ptosis, estrabismo y ambliopía, fisuras palpebrales hacia abajo, microretrognatia, filtrum largo, paladar ojival con la consiguiente maloclusión dental y baja implantación de los pabellones auriculares), implantación baja del cabello y cuello corto por hipoplasia de las vértebras cervicales, cuello alado o *pterigium colli*, cúbito valgo (ángulo entre el eje del brazo y del antebrazo superior a 15º), deformidad de Madelung o deformidad en bayoneta (acortamiento y arqueamiento de radio y cúbito, lo que conlleva una dislocación dorsal del cúbito distal y una movilidad limitada de muñeca y codo debido a un crecimiento desorganizado y fusión prematura de la epífisis del radio), displasia ungueal (pequeñas, estrechas e hiperconvexas), acortamiento de cuarto y quinto metacarpianos, genu valgo, piernas cortas y desproporción del cociente segmento superior/segmento inferior, tórax en escudo con incremento de la separación entre mamilas, dermatitis atópica y múltiples nevus (17)(1).

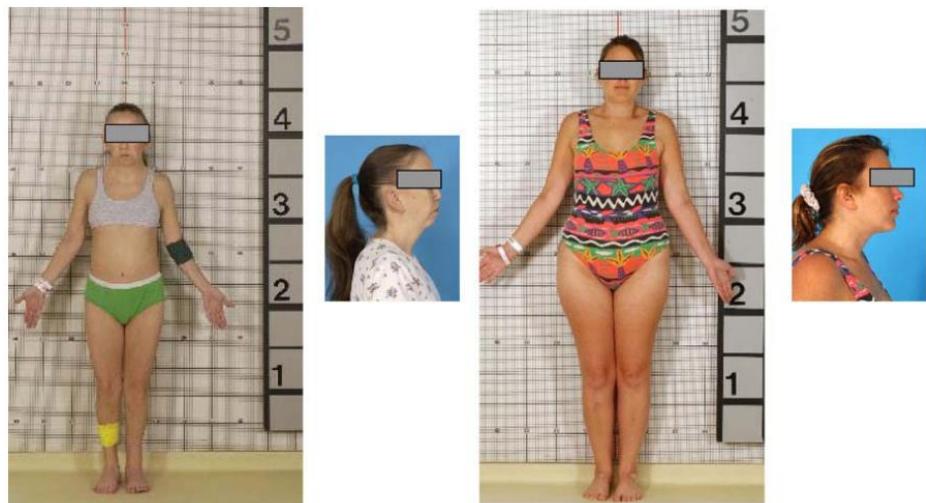


**Figura 5: Acortamiento del 4º metacarpiano. Tomada de archivo HCU**

El síndrome de Turner presenta una gran variabilidad interindividual en cuanto a la clínica, pudiendo manifestarse únicamente como un caso de talla baja o por el contrario con todo el cortejo fenotípico y asociando la

afectación de diferentes órganos o sistemas. Esta variabilidad se relaciona principalmente con el cariotipo, siendo normalmente más leves los casos en los que hay mosaicismo, aunque en ocasiones una monosomía pura puede no ser tan florida como se esperaba (18).

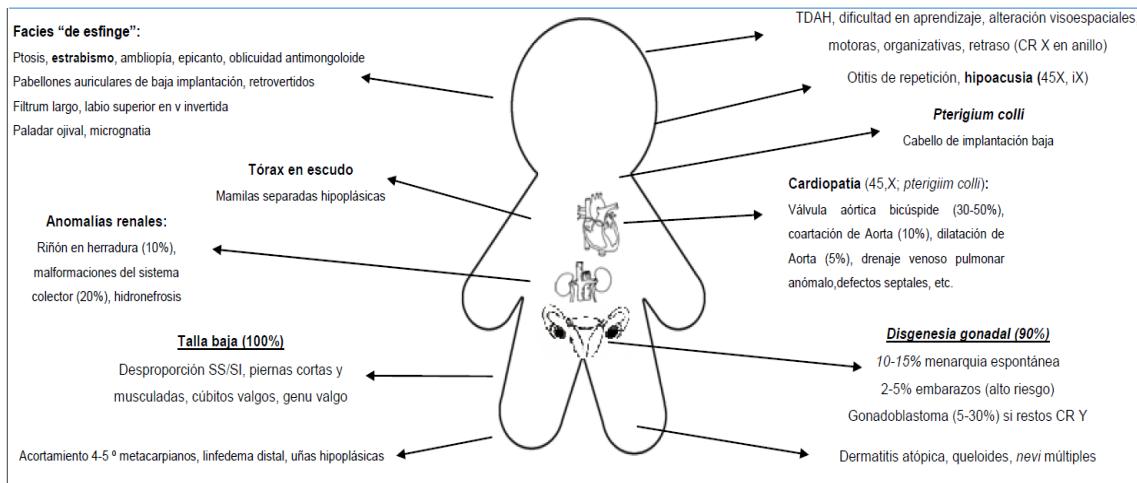
**Figura 6: Variabilidad en el fenotipo de dos mujeres 45, X.** La paciente de la izquierda fue diagnosticada al nacimiento por linfedema y coartación aórtica y la de la derecha fue diagnosticada en edad adulta por infertilidad.



(19)

En resumen, las manifestaciones clínicas ordenadas por orden de frecuencia serían las musculoesqueléticas (talla baja, desproporción SS/SI, mamilas hipoplásicas muy separadas, etc.), la displasia germinal (fallo gonadal e infertilidad) y las derivadas de la obstrucción linfática: linfedema de manos y pies, implantación baja del cabello, pterigium colli (pliegues cutáneos residuales tras la reabsorción del higroma quístico nucal), despegamiento de los pabellones auriculares, displasia ungueal (hipoplásicas, convexas y estrechas), ptosis palpebral y anomalías de la aorta (17). Aunque la tendencia del linfedema es a regresar tras el nacimiento, se han descrito casos en los que persiste o recidiva ante estrés o por terapias estrogénicas o GH (12).

**Figura 7: Esquema resumen de las manifestaciones del ST.** Adaptado de: Barreda Bonis A. Síndrome de Turner [Internet]. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2014. p. 2.3.1–2.3.7.



Otras manifestaciones que pueden aparecer en la edad adulta y que se desarrollarán en los siguientes apartados son la pérdida de pelo, hipotiroidismo, intolerancia a carbohidratos y elevación de las enzimas hepáticas.

La afectación hepática con incremento de las transaminasas, especialmente fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa, o con síndrome colostásico es de etiología desconocida, ya que se han hecho estudios que descartan una elevada ingesta alcohólica en estas pacientes. Algunos autores la relacionan con procesos autoinmunes y otros con un defecto en la estrogenización en el periodo intrauterino (13). Pese a que normalmente no se produzca un daño hepático importante, está indicado estudiar la función hepática previa a la instauración de aquellos fármacos que se metabolicen por esta vía y se ha propuesto la sustitución de la vía oral por la transdérmica del estradiol, evitando así el primer paso hepático (18).

La inteligencia en general estaría dentro de la normalidad, aunque es posible que presenten déficits en el área de la organización visuo-espacial y ciertas dificultades en el aprendizaje y el lenguaje. Son excepcionales las pacientes que presentan oligofrenia y terminan necesitando ayuda para las

actividades básicas en la edad adulta, representando menos del 10% las pacientes afectas de síndrome de Turner (casi todas ellas tienen cromosoma en anillo).

### 3.3.2. ALTERACIONES CARDIOLÓGICAS

La presencia de malformaciones estructurales es el principal determinante en el acortamiento de la esperanza de vida de las mujeres con síndrome de Turner, con especial relevancia en el feto y por la cual la mayor parte de las que presentan cariotipo 45, X terminan siendo abortos espontáneos (6). De las nacidas vivas, el 41% fallecen por cardiopatía isquémica o ictus, ya que a las malformaciones estructurales se añaden otros factores de riesgo como la hipertensión o la mayor tendencia al síndrome metabólico que la población general, además de una posible hipertrofia del ventrículo izquierdo de origen iatrogénico (por el tratamiento que siguen estas pacientes con hormona del crecimiento) (13)(17).

Tanto el higroma quístico como el incremento del diámetro torácico anteroposterior están relacionados con la presencia de anomalías estructurales (20) y se considera por tanto que son secundarias a la alteración de la función linfática intraútero (13).

Aproximadamente un 45% de las pacientes presentan alguna malformación cardiaca, de las cuales las más frecuentes son las que afectan a la aorta (elongación y/o dilatación del arco, válvula aórtica bicúspide en un 30-50% y coartación aórtica en un 30%), seguidas por anomalías de las venas sistémicas, como persistencia de la vena cava izquierda, alteraciones del septo ventricular, anomalías de las venas pulmonares e hipoplasia del ventrículo izquierdo o ventrículo único (21).

Estos porcentajes varían de un estudio a otro en función del tipo de prueba diagnóstica (la prueba de referencia sería la angio-resonancia, aunque está más extendido el uso de ecocardiografía) (22), pero en todos ellos aparecen como anomalías principales las que dificultan la eyeción del circuito sistémico (coartación aórtica y válvula aórtica bicúspide).

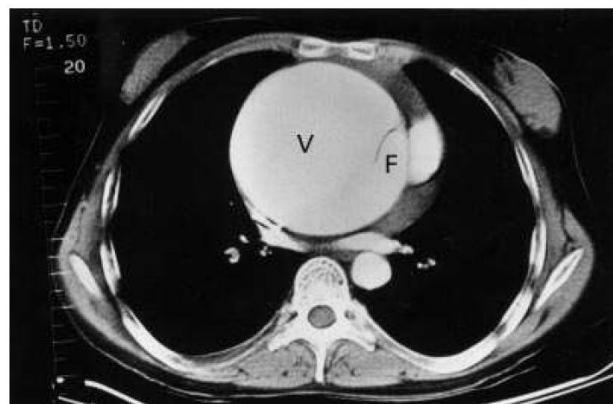
En aquellas que presenten coartación aórtica hay que realizar un seguimiento estrecho, ya que por el incremento de presión en el segmento proximal puede producirse un aneurisma y este a su vez complicarse con una disección aórtica (23). La disección aórtica es seis veces más frecuente que en la población general y además se presenta a edad temprana, por lo que el seguimiento debe ir acompañado de unas medidas que reduzcan en la medida de lo posible el riesgo cardiovascular que ya de por sí tienen estas pacientes (control estricto de la tensión arterial e incluso una cirugía profiláctica del aneurisma en dilataciones por encima de 2,5 cm o rápidamente progresivas). En cuanto a la etiopatogenia de la disección aórtica, se incluyen la hipertensión y la necrosis quística de la media como principales causas (8).

**Figura 8 (arriba): TC torácica con contraste de aorta ascendente disecada.**

V: luz verdadera. F: Luz falsa.

**Figura 9 (abajo): RM torácica paraaxial: extensión de la dilatación aneurismática de la aorta ascendente.**

Adaptadas de: Perea Egido JA, Rico Blázquez J, Aroca Peinado Á, Sobrino Daza JA, Marfil T. Dilatación y disección aórtica en un paciente con síndrome de Turner. Rev Española Cardiol. Elsevier; 1999;52(6):451-3.



Respecto a la tensión arterial, se encuentra aumentada en un 30% de las pacientes, siendo un factor independiente de las anomalías cardíacas y/o renales que puedan presentar, por lo que se considera como hipertensión idiopática o esencial. Es necesario recalcar la importancia de mantener los niveles de tensión arterial dentro de los rangos de normalidad por la repercusión que esta puede tener sobre un sistema cardiovascular alterado de base, al que se añaden otros factores de riesgo como la arteriosclerosis por hiperlipidemia e insulinorresistencia y la falta de protección estrogénica (24) (12).

### 3.3.3. ALTERACIONES NEFROUROLÓGICAS

Aproximadamente un 40% de los pacientes con síndrome de Turner presentan malformaciones del sistema urinario. La ecografía permite detectar estas malformaciones y es necesario realizarla siempre que se diagnostique un nuevo caso.

Las anomalías que aparecen con más frecuencia son las del sistema colector (20%), seguidas por los riñones en herradura (10%) y las malrotaciones. Las que afectan al sistema colector son más características de las pacientes con cariotipo mosaico y las anomalías renales son propias de las formas clásicas. Estas malformaciones pueden complicarse con cuadros de pielonefritis e hidronefrosis, así como con hipertensión, aunque esta última, como ya se ha comentado, suele ser independiente de la regulación renal, clasificándose como idiopática (6). Está indicado por tanto llevar a cabo un control ecográfico anual, así como la vigilancia de la función renal.

### 3.3.4. ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS

Además de las características fenotípicas (epicanto, hipertelorismo y ptosis), un tercio de las pacientes con síndrome de Turner presentan estrabismo. También son más frecuentes que en la población general las alteraciones de cámara anterior, hipermetropía, daltonismo, cataratas y queratocono. Para instaurar un tratamiento precoz, todas las niñas con

síndrome de Turner deben ser evaluadas por el oftalmólogo al año de vida, con las consiguientes visitas de seguimiento ya que el estrabismo suele aparecer entre el segundo y tercer año hay que corregir el eje para evitar que acabe desarrollando una pérdida de visión secundaria o ambliopía (25)(6)(26).

### 3.3.5. ALTERACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

Un elevado porcentaje de las pacientes con síndrome de Turner presentan alteraciones auditivas (50-80%), como otitis media, que a menudo se complica en forma de mastoiditis y/o colesteatoma.

La mayor incidencia se encuentra entre el primer y el sexto año de vida, con el pico máximo a los tres años. La etiología todavía está por resolver, aunque parece están implicadas las alteraciones óseas secundarias a la delección del gen SHOX, como el hipocrecimiento del hueso temporal, y las anomalías en los huesos de la cara y de la base del cráneo. Todo ello en conjunto da lugar a una trayectoria anormal de la trompa de Eustaquio que condiciona una alteración de la ventilación del oído medio con el consiguiente riesgo de infección.

Dado que nueve de cada diez niñas con síndrome de Turner acaban desarrollando una sordera neurosensorial temprana o presbiacusia por afectación de las tres partes del oído (interno, medio y externo) es crucial instaurar un tratamiento precoz y adecuado de los procesos infecciosos, así como realizar un seguimiento periódico con audiometrías. De este modo se evita el aislamiento social y el fracaso escolar que podrían derivar de ello (8)(12)(25).

### 3.3.6. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Entre las enfermedades autoinmunes, que se presentan con mayor frecuencia en el síndrome de Turner que en la población general, cabe destacar la el hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, que también da con menos frecuencia tirotoxicosis. Un 30% de las personas afectas de síndrome de Turner presentan alteraciones a nivel tiroideo y la incidencia anual es del 3,2% (27), por lo que está indicado el cribado precoz mediante TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos y su seguimiento dado el impacto que puede tener una función inadecuada del tiroides en el desarrollo de la niña (13). El seguimiento se ha de mantener a largo plazo ya que la mitad de las pacientes adultas presentan anticuerpos antitiroideos positivos, sobre todo aquellas con isocromosoma del brazo largo (28).

Es posible encontrar otras patologías autoinmunes como celiaquía y diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, alopecia, vitíligo, psoriasis y artritis reumatoide juvenil (12).

La prevalencia de celiaquía se halla entre el 5 y el 8% de las pacientes, respecto a un 0,5% en la población general. Es importante llevar a cabo el despistaje de enfermedad celiaca desde la etapa escolar y cada 2-5 años para evitar, entre otras complicaciones, un empeoramiento mayor del pronóstico de talla final secundario a la malabsorción de nutrientes. Hay que estar alerta ante la presencia de síntomas propios de la celiaquía (anemia crónica, distensión abdominal, enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, etc.), pero una cuarta parte pueden presentar cuadros atípicos o permanecer asintomáticas, lo que reforzaría la necesidad de realizar *screening* en todas las niñas con síndrome de Turner, particularmente previo a la instauración de tratamiento con hormona de crecimiento, para evitar una mala respuesta al mismo (29). El cribado se realiza mediante la determinación de gammaglobulina tipo Ig A, anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomisio.

La enfermedad inflamatoria intestinal y, más concretamente la enfermedad de Crohn, tiene una prevalencia del 3% en estas pacientes y hay que sospecharlas ante cuadros de diarrea crónica no atribuible a otra causa (13).

Anteriormente se ha desarrollado en el apartado de clínica la afectación hepática en pacientes con ST y su posible origen autoinmune.

### 3.3.7. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS

Todas las niñas con síndrome de Turner deben ser evaluadas psicológicamente desde una edad temprana y hay que ofrecer a los padres una información completa respecto a la inteligencia, las posibles dificultades en ciertas áreas del aprendizaje y la integración social.

Por norma general, la inteligencia estaría dentro de los rangos de normalidad, excepto en raras ocasiones en las que puede aparecer retraso mental en pacientes con cromosoma X en anillo, que por otro lado asocian con menor frecuencia los rasgos fenotípicos secundarios al linfedema intrauterino (30).

Cabe matizar que, pese a que la mayoría tienen una inteligencia preservada, es frecuente que presenten dificultades en áreas no verbales como las matemáticas y en las relacionadas con la percepción visuo-espacial, así como leves déficits psicomotrices (torpeza). También hay una mayor prevalencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Estas pacientes suelen presentar cierta inmadurez emocional, así como dificultad para las relaciones sociales, potenciado por una baja autoestima y percepción negativa de la propia imagen corporal. También asocian mayor tendencia a la depresión, ansiedad y anorexia nerviosa.

Se ha establecido una posible relación entre el hipoestrogenismo y estas alteraciones psicopatológicas, que a menudo se atenúan con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) (12).

### 3.3.8. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

En estas pacientes hay una mayor prevalencia de síndrome metabólico con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y aterosclerosis, incrementándose con la edad. La predisposición a desarrollar síndrome metabólico no se relaciona exclusivamente con el hipoestrogenismo sino también con la ausencia de un cromosoma X, equiparándose al de los varones como factor de riesgo aislado. Se ha demostrado mediante metaanálisis que las mujeres con fallo ovárico y por tanto con déficit estrogénico presentan un perfil lipídico menos alterado (niveles más elevados de HDL y menores de triglicéridos y LDL) que las que carecen de un cromosoma X o parte del mismo, en las que se combinan la carencia del cromosoma y el hipoestrogenismo, por lo que este segundo cromosoma X tiene un papel cardioprotector (31).

La secreción deficitaria de insulina y la consecuente intolerancia a la glucosa es típica de estas pacientes, aunque antes de la edad adulta rara vez implican el desarrollo de una diabetes subsidiaria de tratamiento, por lo que en el cribado se incluiría únicamente la determinación de glucosa en ayunas (reservando la sobrecarga oral de glucosa para casos dudosos) (32).

El tratamiento con hormona de crecimiento reduce el índice de masa corporal, con una disminución de la intolerancia a la glucosa y del perímetro abdominal por el efecto contrainsular, que promueve la lipólisis. Esta ventaja se mantendría incluso tras suspender el tratamiento con GH, ya que al administrarse durante la infancia evitaría la ganancia ponderal en una fase crucial (la infancia es el periodo de mayor potencial de replicación de los adipocitos) (33).

Con la intención de prevenir las complicaciones que podrían desarrollar, la obesidad debe ser tratada de manera precoz mediante medidas dietéticas combinadas con ejercicio físico, planteándolo como un juego en el cual la niña participe activamente y se interese, sin generar un

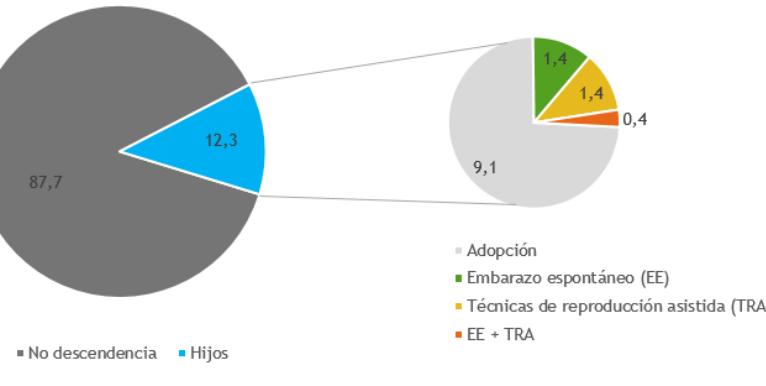
estrés sobreañadido. El objetivo sería mantener el índice de masa corporal (IMC) por debajo de 25 y la relación cintura/cadera por debajo de 0,80, lo que conllevaría una disminución del riesgo de diabetes, cifras altas de tensión y osteoporosis y una mejora en la función cardiaca y hepática (12).

### 3.3.9. ALTERACIONES GINECOLÓGICAS

#### 3.3.9.1. FALLO GONADAL E INFERTILIDAD

Al ser un síndrome clasificado dentro de las disgenesias gonadales, la mayoría no presentarán desarrollo puberal (70%), unas pocas (en torno al 12%) se desarrollarán con normalidad y terminarán con una amenorrea secundaria o excepcionalmente algunas (2-3%) lograrán incluso quedarse embarazadas sin técnicas de reproducción asistida, principalmente en aquellas con un cariotipo mosaico (34).

**Gráfica 2: Embarazo en mujeres con ST.** Adaptado de: 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. Elsevier Ltd; 2011;95(7):2251–6.



En un 96% de las pacientes con síndrome de Turner hay fallo gonadal y en un 99% infertilidad (17). De hecho este síndrome es una de las principales causas de fallo ovárico prematuro.

Los ovarios, sobre todo en las formas puras son cintillas de tejido conectivo, carentes de folículos o con unos pocos folículos atrésicos. Se han realizado estudios anatomo-patológicos que indican que esta disgenesia gonadal es el resultado de una apoptosis acelerada, dado que en los ovarios de fetos 45, X que no superaron las seis semanas de gestación se observaron folículos primordiales, que iban desapareciendo y siendo sustituidos por tejido conectivo en fetos de etapas gestacionales más avanzadas (35).

### 3.3.9.2. EMBARAZO Y CRIOPRESERVACIÓN FOLICULAR

En caso de que la mujer con síndrome de Turner desee quedarse embarazada, ya sea espontáneamente o mediante fecundación in vitro con ovocitos de donante o propios, es necesario hacer un estudio previo de la función renal y cardiovascular, ya que el embarazo potencia el riesgo de disección aórtica. Ante cualquier anomalía ecocardiográfica sugestiva de afectación cardiaca estructural estaría contraindicado relativamente el embarazo. Si se ha descartado un riesgo evidente, se puede llevar a cabo una gestación, siempre que se realicen controles más exhaustivos que en la población general ya que pertenecen al grupo de alto riesgo (36). Si se realizan técnicas de reproducción in vitro, se recomienda no implantar más de un embrión, por el riesgo aún mayor que conllevaría una gestación múltiple (37).

Además habrá que informar a la paciente de los riesgos para el feto (un 30-40% son abortos espontáneos y hay mayor tasa de malformaciones, anomalías cromosómicas como síndrome de Down y mortalidad perinatal) y para sí misma (mayor tasa de abortos por útero hipoplásico y anomalías cromosómicas fetales y complicaciones obstétricas como rotura uterina, hemorragia y preeclampsia). En conjunto, sólo un 38% tendrán un recién nacido sano (38)(17).

Dadas las características histológicas del ovario desarrolladas en el apartado anterior, es posible y se sigue investigando la criopreservación de tejido ovárico en aquellas pacientes en las que se

encuentra tejido ovárico funcionante (se obtendrían folículos inmaduros antes de que se produzca la fibrosis del estroma o se realizaría estimulación hormonal para obtener folículos maduros). Los resultados en cuanto a la tasa de embarazos en programas de fecundación in vitro serían similares respecto a los obtenidos en pacientes sin síndrome de Turner (38)(37).

Debido a la variabilidad interindividual que presenta el síndrome de Turner el momento de regresión ovárica es distinto en cada paciente por lo que es complicado establecer el momento óptimo en el que debe llevarse a cabo la criopreservación. Algunos autores recomiendan hacerlo en la pubertad y otros consideran que debe hacerse en etapas previas, ya que un elevado porcentaje de los folículos se han perdido en el momento del brote puberal (39). Así mismo, se han reportado casos de pacientes en las que al realizar una anexiotomía bilateral por gonadoblastoma se han extraído y criopreservado ovocitos del ovario sano (ante tumores de este tipo se extirpa profilácticamente el ovario contralateral) (40).

Para estimar la densidad folicular y elegir el momento óptimo para la obtención de ovocitos se miden en suero los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E2) en el tercer día de ciclo. Niveles elevados de estas hormonas ( $>15$  UI y  $>60-65$  UI respectivamente) se correlacionan con un agotamiento de la reserva ovárica, por lo que la laparoscopia-biopsia de los ovarios para la obtención de folículos debería llevarse a cabo antes de que esto suceda (41). Otros marcadores de que se han correlacionado recientemente con la reserva ovárica son la hormona antimulleriana (AMH) y el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF). La AMH estaría en rangos normales por encima de 1,1 ng/mL.

Por último, hay que tener en cuenta que la criopreservación en pacientes con síndrome de Turner todavía se encuentra en fase experimental. Además, para algunos autores supone un conflicto ético, ya que ante la elevada tasa de malformaciones y abortos por

aneuploidía, estaría indicada la selección de gametos mediante FISH previa a la implantación (38)(42).

### 3.3.9.3. POTENCIAL DE MALIGNIZACIÓN GONADAL

Como ya se ha comentado en el apartado de genética hay que estudiar la presencia del mosaicismo cromosoma Y o fragmentos del mismo ya que en estos casos estaría incrementado el riesgo de gonadoblastoma y por tanto la exéreisis profiláctica de las gónadas (de lo contrario un 7-10% de las pacientes desarrollarían gonadoblastoma a lo largo de su vida) (43). No está recomendada la hysterectomía completa ya que en el útero no hay un potencial de malignización superior al de la población general y es posible que la mujer tenga deseos reproductivos (mediante donación de ovocitos se podría lograr) (44).

### 3.3.9.4. OSTEOPOROSIS

Tanto el fallo ovárico como la haploinsuficiencia del gen SHOX aumentan el riesgo de presentar defectos de mineralización ósea, aunque en algunos estudios se ha demostrado que las pacientes en las que se ha instaurado un tratamiento hormonal sustitutivo adecuado y hormona de crecimiento tienen unas tasas de osteoporosis similares a los controles por debajo de los 45 años de edad. Dichos avances terapéuticos suponen una gran mejora en la calidad de vida ya que previamente se habían descrito casos de osteoporosis incluso en la infancia, con el consiguiente riesgo de fractura por fragilidad desde edades muy tempranas (45).

Además del remplazo hormonal y GH, hay que educar al paciente en la alimentación, que debe ser rica en calcio, así como el ejercicio físico, el cual por otro lado es necesario para evitar el síndrome metabólico. Si con estas medidas fuera insuficiente, se debería considerar la suplementación con calcio y vitamina D (12).

### 3.4. TRATAMIENTO

En el ámbito endocrinológico, el tratamiento de las niñas con síndrome de Turner debe estar centrado en el hipogonadismo y en el retraso del crecimiento.

Para conseguir una talla adulta mayor de lo que cabría esperar (142cm de media), se administra hormona de crecimiento recombinante humana (hGH) con o sin oxandrolona (esteroide de origen sintético derivado de dihidrotestosterona utilizado en aquellos casos de diagnóstico tardío o respuesta deficitaria a hGH aislada). El tratamiento con hGH debe iniciarse tan pronto como la niña entre en un percentil menor de 5 (suele ocurrir entre los 2 y los 5 años de edad) o si la velocidad de crecimiento está por debajo del percentil 10 durante 6 meses o más. Se administra a dosis elevadas (GHR 0,045-0,067 mg/kg/día ó 1.4 mg/m<sup>2</sup>/día SC), ya que han demostrado mejores resultados que las dosis bajas o las pautas escalonadas. El tratamiento debe finalizarse cuando la edad ósea alcance los 14 años o la velocidad de crecimiento se reduzca por debajo de los 2 cm anuales, momento en el cual se consideran prácticamente cerradas las fisis de crecimiento. En caso de añadir oxandrolona la dosis a utilizar no debe ser superior a 0,05 mg/kg/día para evitar efectos secundarios como virilización y aceleración de la maduración ósea (12).

Como ya se ha comentado, además de lograr una ganancia de 7-10 cm de talla final, la hGH tiene efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, ya que potencia la movilización de lípidos para su uso como combustible, reduciendo así el perímetro abdominal y además mejora las cifras de tensión arterial y de colesterol HDL. Como efectos secundarios, cabe destacar un aumento de la insulinoresistencia y de la hemoglobina glicosilada sin alcanzar rangos patológicos. También puede dar lugar a cifoescoliosis, epifisiolisis femoral e hipertensión intracraneal (46)(17).

Respecto al hipogonadismo, el tratamiento consiste en el reemplazo hormonal con estrógenos y progesterona hasta la edad estimada de la menopausia. La progesterona se asocia para prevenir el riesgo que implica una hiperplasia endometrial por exposición prolongada a estrógenos.

En la mayoría de las pacientes, entre un 70-90%, es necesario el remplazo hormonal para inducir la pubertad y en las que presenten pubertad espontánea (10-30%) se administra igualmente, ya que de lo contrario tienen pocas probabilidades de superar los estadios II-III de Tanner (6)(17).

Entre los objetivos del tratamiento cabe destacar una maduración ósea adecuada, favoreciendo el pico óseo y disminuyendo así el riesgo de osteoporosis prematura, la optimización de las funciones cognitivas y motoras y lo anteriormente mencionado al respecto de la inducción y el mantenimiento de la pubertad.

En lo referente al inicio del tratamiento hormonal, se debe esperar lo suficiente como para no comprometer en exceso la talla final, sin que sea demasiado tarde para lograr una masa ósea adecuada. Resulta complicado saber con exactitud el momento idóneo, pero se estima que estaría en torno a los 12 o 13 años, aunque el endocrinólogo pediatra debe individualizar en función de los valores de hormonas gonadotropas.

Se pauta de inicio una dosis diez veces menor que la que equivaldría al tratamiento hormonal sustitutivo en una mujer adulta, y se va incrementando progresivamente en los siguientes dos o tres años con el fin de inducir la pubertad de la manera más aproximada posible a cómo tendría lugar en una niña sana (6)(47). Con esta pauta progresiva se ha demostrado que el desarrollo mamario es algo mayor que iniciando tratamiento estrogénico a dosis máximas.

TIPOS DE ESTRÓGENOS	INICIO (12-13 años cronológicos, máximo 12 años de edad ósea)	ASCENSO / MANTENIMIENTO	ADULTO (estradiol)
Estradiol micronizado VO ( <b>17<math>\beta</math>-estradiol</b> )	5 ug/Kg/día x 6 meses ó 0.5 mg/día x 6 meses	Δ 5 ug/ Kg/ 6 meses ó Δ 0.5 mg/ 6 meses hasta 2 mg (dosis adulto): 0.5 - 1-1.5 -2 mg	Tras 2 años, telarquia IV, útero>40mm con línea endometrial visible, o sangrado recidivante, añadir progestágeno.
<b>Ethinilestradiol VO (medicación extranjera)</b>	5 ug /día x 6 meses	Δ 5 ug /6 meses hasta 20 ug (dosis adulto): 5-10-15-20 ug	- <i>Días 1-11: estrógeno.</i> - <i>Días 12-21: estrógeno. más progestágeno.</i> - <i>Días 22-28: descanso.</i>
Estradiol transdérmico ( <b>17<math>\beta</math>-estradiol</b> )	0.1 ug/kg/día o 6.25 ug/día a cambiar cada 3-4 días (2 veces por semana) x 4 meses	Δ 6.25 ug /4 meses hasta 50 ug: 6.25 – 12.5 - 25 - 37.5 - 50 - 75 - 100 ug	100-200 ug/día
Estradiol cipionato IM	0.2-0.4 mg/mes IM		
Estrógenos equinos conjugados VO	-	-	Preparados posibles: - combinado en comprimido único ( <b>17<math>\beta</math>-estradiol + norgestrel 0.5 mg</b> ) - por separado ( <b>17<math>\beta</math>-estradiol</b> oral o en parche + <b>medroxiprogesterona 5-10 mg</b> oral)
			1.25 mg/día

20 $\mu$ g de **ethinilestradiol** oral = 2 mg de **estradiol micronizado** oral = 100 $\mu$ g **estradiol transdérmico**= 1.25 mg de **estrógenos equinos conjugados**.

**Tabla 3: Dosis de la terapia con esteroides sexuales (17)**

### 3.5. SEGUIMIENTO

La tensión arterial, las medidas antropométricas, el sistema cardiovascular y la audición deben ser controladas estrechamente, por lo que se recomienda una evaluación anual desde el nacimiento y durante toda la vida de la paciente y con mayor frecuencia durante el primer año. Así mismo al nacimiento deberá descartarse la displasia de caderas y el linfedema.

En el inicio de la escolarización deben valorarse las dificultades que la niña pueda tener, tanto a nivel social como en el aprendizaje e instaurando un tratamiento de apoyo psicológico si está indicado.

A partir de los 4 años deben estudiarse las patologías autoinmunes que tienen una mayor incidencia en estas niñas como son la celiaquía y el hipotiroidismo. Se determinará la función tiroidea anualmente y se realizará un cribado de enfermedad celiaca cada 2-5 años y siempre ante la aparición de síntomas sugestivos. Así mismo, se valorará anualmente la función hepática y en cualquier fase previa a la instauración de tratamientos farmacológicos que se metabolicen por dicha vía. En la revisión anual deberá realizarse también un Test de Adams para el despistaje de escoliosis. Por último, en esta edad se realizará una valoración de la afectación bucodental (maloclusión secundaria al paladar ojival) y la necesidad de remitirla al ortodoncista.

Al cumplir los 10 años se continuará con el tipo de controles indicados en etapas previas, añadiendo una densitometría ósea y la consulta con el endocrinólogo pediatra para la monitorización de la pubertad espontánea mediante Tanner y niveles de FSH. En caso de que a los 12-13 años no hubiera desarrollo y la FSH estuviera elevada estaría indicado iniciar tratamiento con esteroides sexuales (ver apartado de tratamiento).

Las pacientes adultas con síndrome de Turner deberán ser controladas por su médico de atención primaria, que tendrá que hacer hincapié en los factores de riesgo cardiovascular, realizando anualmente un control de medidas antropométricas (con el objetivo de mantener el IMC por debajo de 25), tensión

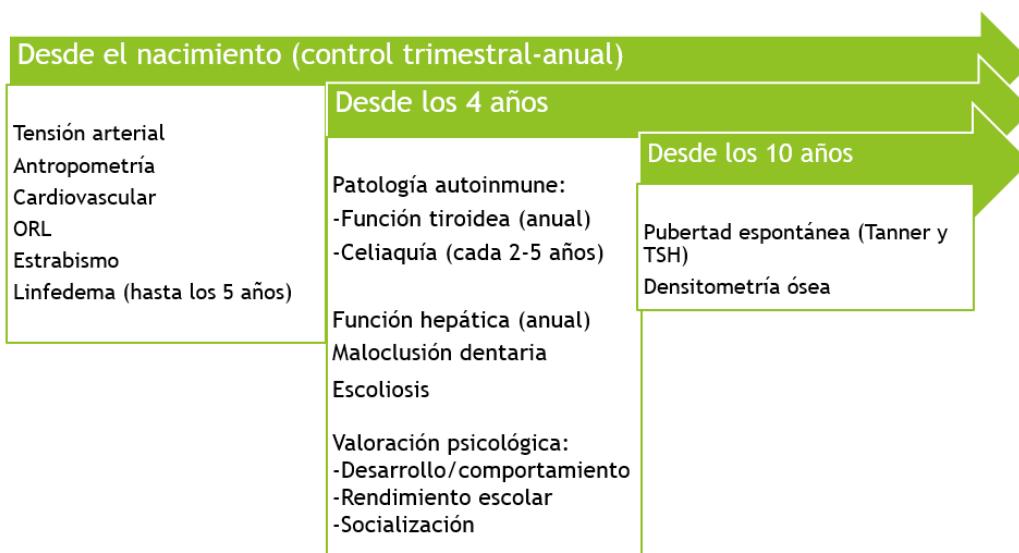
arterial, glucemia, perfil lipídico y función hepática. De igual manera deberá valorar la función tiroidea anualmente y, cada 3-5 años realizar un cribado de enfermedad celiaca mediante la determinación de anticuerpos, de la hipoacusia neurosensorial mediante audiometría y de la osteoporosis con densitometría (17).

En caso de presentar hipertensión, deberá ser tratada con  $\beta$ -bloqueantes o inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECAs) si es refractaria a las medidas higiénico dietéticas (restricción de sal en la dieta, pérdida de peso y ejercicio) para mantener las cifras dentro de la normalidad sobre todo ante pacientes con malformaciones cardiovasculares.

Para prevenir la osteoporosis se recomendará una ingesta 1200-1500mg/día de calcio y se insistirá en el efecto perjudicial que tabaco y alcohol tienen sobre la mineralización ósea.

El médico de atención primaria también debe prestar atención a las posibles dificultades psicosociales, así como investigar ansiedad, depresión y defectos de autoestima y solicitar colaboración con psicólogos o psiquiatras en caso de que esté indicado (17).

**Figura 10: Seguimiento por etapas.** Adaptado de: Barreda Bonis A. Síndrome de Turner [Internet]. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2014. p. 2.3.1–2.3.7.



Para finalizar el apartado de seguimiento, volvemos al inicio de la revisión, donde se comentaba el primer caso de ST descrito por Ullrich en 1930, esta misma paciente fue revisada la edad de 66 años y se publicaron los resultados, que fueron los siguientes: talla final de 144.5 cm, amenorrea primaria, defecto de la maduración de caracteres sexuales secundarios y una buena adaptación a la sociedad. Se confirmó así mismo un cariotipo 45, X. Este es un ejemplo de cómo las formas puras pueden llevar a cabo una vida relativamente normal, algo que se debe recalcar a los padres ante un diagnóstico prenatal. (48).

**Figura 11: Evolución fenotípica de la primera paciente descrita con ST.**  
Tomada de: Wiedemann H-R, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrom. Am J Med Genet. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1991;41(1):134–6.



## 4. CONCLUSIONES

El síndrome de Turner es una anomalía cromosómica con gran variabilidad interindividual respecto al fenotipo y la clínica. El cariotipo de las pacientes no siempre se relaciona con el grado de severidad del síndrome y ha de tenerse en cuenta que, incluso en las formas clásicas la mayoría de las pacientes pueden ser independientes y llevar a cabo una vida normal, integradas perfectamente en la sociedad.

Estas pacientes se benefician de un tratamiento precoz por lo que debe mantenerse un elevado índice de sospecha ante cualquiera de los rasgos o signos ya mencionados. El motivo de consulta por el que se indica la realización de un cariotipo varía en las diferentes etapas de la vida de la niña, siendo incidental el diagnóstico prenatal en la mayoría de las ocasiones (realización de amniocentesis por otro motivo), el linfedema durante la infancia, la baja talla en la etapa escolar, asociada al retraso puberal más adelante. El síndrome en sus variantes menos expresivas puede pasar desapercibido hasta la edad adulta, en la que las pacientes consultan por infertilidad.

En lo referente a la afectación de diferentes órganos y sistemas cabe destacar la presencia de malformaciones cardiovasculares en cerca de la mitad de las pacientes, que supone la principal causa de mortalidad precoz. Es esencial llevar un control estricto de la tensión arterial, así como un seguimiento estrecho por cardiología a lo largo de toda la vida de estas pacientes.

Finalmente, el caso clínico expuesto, sirve para resumir el algoritmo diagnóstico y terapéutico ante una sospecha de síndrome de Turner. Mediante este manejo multidisciplinar y partiendo de las limitaciones derivadas de un diagnóstico tardío se logró un adecuado control de las patologías de la paciente, así como la prevención de otras alteraciones que tienen mayor incidencia que en la población general.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos F. Síndrome de Turner: manifestaciones clínicas. In: Síndrome de Turner 9º Curso de formación posgrado, 2003 [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2004. p. 1–12. Available from: <http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/2003ST/9postgradoseep.pdf>
2. Albisu Y. Síndrome de Turner. Del genotipo al fenotipo. [Internet]. [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://www.svnp.es/sites/default/files/turner.pdf>
3. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):640–4.
4. Cuesta Hernández M, Rueda Valencia ME, Pérez Rodríguez O, López de Lara D. Isocromosomas X: diagnóstico tardío de síndrome de Turner. *An Pediatría*. Elsevier; 2015 Jan;82(1):e131–4.
5. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner Syndrome and Xp Deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5498–508.
6. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):10–25.
7. Morales-Hernández A, Gómez-Valencia L, Rivera-Angles MM, Briceño-González M de los R, Toledo-Ocampo E, Cornelio-García RM. Síndrome de Turner mosaico 45, X/46, XX/47, XXX asociado al síndrome de Klippel-Feil. *Bol Med Hosp Infant Mex. Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez*; 66(5):446–50.
8. Barrera A, Díaz RD. Diagnóstico, tratamiento y cuidado de la salud en niñas y mujeres con síndrome de Turner. Evidencias y recomendaciones. IMSS-570-12. Guía práctica clínica [Internet]. 2012; Available from: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
9. 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(2):145–59.
10. Ogata T. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Dec;15 Suppl 5:1289–94.
  11. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008;86(1):77–93.
  12. Labarta Aizpún JI, Alpera Lacruz R, Borrás Pérez MV, López Siguero JP, Martín Delgado I. Síndrome de turner [Internet]. [cited 2016 Mar 30]. Available from: <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap12.pdf>
  13. Bueno Lozano G. Otras anomalías asociadas al síndrome de Turner: su repercusión evolutiva. In: Síndrome de Turner 9º Curso de formación posgrado, 2003 [Internet]. 1st ed. Barcelona: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2004. p. 71–8. Available from: <http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/2003ST/9postgradoseep.pdf>
  14. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3289–96.
  15. Erica J. Sutton, Aideen McInerney-Leo, Carolyn A. Bondy, Sarah E. Gollust, Donnice King and BB. Turner Syndrome: Four Challenges Across the Lifespan. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(18):2106–12.
  16. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000 Oct;137(4):455–9.
  17. Barreda Bonis A. Síndrome de Turner [Internet]. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2014. p. 2.3.1–2.3.7. Available from: <http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/endocrinopedia.php>
  18. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;125(4):359–65.
  19. Bondy CA. New Issues in the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. C

- Rev Endocr Metab Disord. 2005;6:269–80.
20. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: Prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 2004;110(12):1694–700.
  21. 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(2):253–60.
  22. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res*. 2009;71(SUPPL. 1):52–6.
  23. Perea Egido JA, Rico Blázquez J, Aroca Peinado Á, Sobrino Daza JA, Marfil T. Dilatación y disección aórtica en un paciente con síndrome de Turner. *Rev Española Cardiol*. Elsevier; 1999;52(6):451–3.
  24. Nathwani NC, Unwin R, Brook CGD, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):371–7.
  25. Barreda Bonis A, González Casado I, Gracia Bouthelier R. Síndrome de Turner [Internet]. Protocolos de diagnóstico y terapéutica pediátrica. 2011 [cited 2016 Mar 30]. p. 218–27. Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18\\_sindrome\\_de\\_turner.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_de_turner.pdf)
  26. Denniston AKO, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye*. Nature Publishing Group; 2004 Jul 27;18(7):680–4.
  27. El-Mansouri M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2131–5.
  28. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome-the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Aug;55(2):223–6.
  29. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5495–8.

30. Collins AL, Cockwell AE, Jacobs PA, Dennis NR. A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring ( X ) cell line and 16 45 , X patients. 1994;(X):528–33.
31. Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2867–70.
32. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski J a, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3516–20.
33. 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(6):2109–14.
34. 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*. Elsevier Ltd; 2011;95(7):2251–6.
35. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of X0 human embryos and fetuses. *Obstet Gynecol Surv*. 1967 Jun;22(3):525???528.
36. Pfeifer S, McClure D, Catherino W, Cedars M, Collins J, Davis O, Goldberg J, Thomas M, Racowsky C, Widra E, Licht M, Gracia C, Rebar R LBA. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. United States; 2012 Feb;97(2):282–4.
37. Quispe J, Argollo B, Pommer R. Embarazo gemelar con ovodonación en un caso de síndrome de Turner. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2015;48(2):135–8.
38. Cabellos Mujica A. Función ovárica y embarazo en pacientes con síndrome de Turner. *Rev la Soc Chil Obstet y Ginecol Infant y la Adolesc*. 2013;20(1):8–13.
39. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Rafael Z Ben. Turner's syndrome and fertility: Current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):603–10.
40. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte Cryopreservation for Fertility Preservation in Postpubertal Female Children at Risk for Premature Ovarian Failure Due to Accelerated Follicle Loss in Turner Syndrome or Cancer Treatments. *J Pediatr*

Adolesc Gynecol. Elsevier Inc.; 2014;27(6):342–6.

41. Borgstro B, Hreinsson JG, Otala M, Fridstro M, Obstetrics D, Gynecology JGH, et al. Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner ' s Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;87(8):3618–23.
42. Miranda AR, Portella LN, Prieto AR. Infertilidad. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2015;56(5):237–48.
43. Gemmill RM, Pearce-Birge L, Bixenman H, Hecht BK, Allanson JE. Y Chromosome-Specific DNA Sequences in Turner-Syndrome Mosaicism. *Obstet Gynecol Surv*. 1988 Jan;43(1):51–2.
44. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with turner syndrome and Y chromosome material: A population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3199–202.
45. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(4):497–502.
46. Díaz Ortega M, Peña Torres E, Vanegas Escamilla E, Lammoglia J. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 30]. Available from: [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacion\\_Reportes/Reporte\\_Somatropina\\_Turner.pdf](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacion_Reportes/Reporte_Somatropina_Turner.pdf)
47. Gracia Bouthelier R, Oliver Iguacel A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatría*. Elsevier; 2003 Jun 19;58:35–40.
48. Wiedemann H-R, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrom. *Am J Med Genet*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1991;41(1):134–6.