

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO CLÍNICO -EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS PACIENTES AFECTAS CON SÍNDROME
DE TURNER EN EXTREMADURA.**

NATALIA BEJARANO RAMIREZ.

DEPARTAMENTO DEFENSA: CIENCIAS BIOMÉDICAS

2012

A mi familia, por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	6
INTRODUCCIÓN.....	12
SÍNDROME DE TURNER.....	14
ASPECTOS CLINICOS DEL SÍNDROME DE TURNER.....	15
COMPLICACIONES ASOCIADAS	20
DIAGNÓSTICO EN SÍNDROME DE TURNER	26
TRATAMIENTO	39
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	53
OBJETIVOS.....	56
Objetivo principal.....	56
Objetivos secundarios.....	56
HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
MATERIAL Y MÉTODOS	59
Diseño del estudio	59
Ámbito del estudio.....	59
Criterios de inclusión.....	59
Criterios de exclusión	59
Variables.....	60
Recogida de datos.....	63
Análisis de datos.....	66
BENEFICIOS	68
RESULTADOS	70
DISCUSIÓN.....	89
CONCLUSIONES FINALES.....	112
BIBLIOGRAFÍA	117

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento,

Al Dr. Enrique Galán Gómez, mi director de esta Tesis Doctoral, por su ayuda, su paciencia y dedicación, y por fomentar en mi el espíritu de la investigación.

Al Dr. Fco. Javier Arroyo y la Dra. Manuela Nuñez, por la colaboración en la organización de este proyecto.

Al Dr. Pablo Lapunzina y Dr. Julián Nevado, por su implicación en la realización de los estudios genéticos sin los cuales no hubiera sido posible finalizar esta investigación.

Al Dr. Francisco Javier Redondo, por su colaboración desinteresada en este trabajo, por su capacidad de estímulo y por creer que la investigación y la docencia son pilares esenciales en la formación de todo profesional.

Al Dr. Miguel Velasco, del departamento de Estadística de la UEX, por contribuir mediante la realización del estudio estadístico a poder obtener nuestros resultados.

A las niñas con Síndrome deTurner y a sus familias, sin las que este trabajo no hubiera sido posible.

ABREVIATURAS

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AEPed: Asociación Española de Pediatría.
- DC: déficit cognitivo.
- DFE: déficit función ejecutiva fina.
- DS: desviación estándar.
- DVE: déficit viso-espacial.
- Et al.: y colaboradores.
- F.esfinge: facies de esfinge.
- GH: hormona de crecimiento.
- H.gen: hipoplasia de genitales.
- IC: cociente intelectual.
- KIGS: Kiabi International Growth Study.
- Microg.: micrognatia.
- OR: odds ratio.
- P.soc.: habilidades sociales.
- R²: R cuadrado (coeficiente de determinación)
- RL: retraso del lenguaje.
- SHOX: Short Stature HomeobOX gene.
- S. Turner: síndrome de Turner.
- STRs: short tandem repeats.
- Vcrecto: velocidad de crecimiento.
- Xp: brazo corto del cromosoma X
- Xq: brazo largo del cromosoma X

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de los cromosomas sexuales son uno de los trastornos genéticos humanos más frecuentes, con una incidencia global de uno por cada 400 nacimientos.

Al igual que sucede en los trastornos de los autosomas, pueden ser numéricas o estructurales, y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico.

Los fenotipos asociados con estos defectos cromosómicos son, en general, menos graves que los asociados a trastornos comparables de los autosomas, ya que la inactivación del X y el bajo contenido en genes del Y minimizan las consecuencias clínicas del desequilibrio de los cromosomas sexuales.

Los defectos más frecuentes de los cromosomas sexuales en nacidos vivos y fetos son, con mucho, los numéricos. Principalmente, las trisomías (XXY, XXX y XYY). En cambio, la monosomía del X (Síndrome de Turner) es menos frecuente en nacidos vivos, pero es la anomalía cromosómica más habitual en abortos espontáneos.

Las anomalías estructurales son menos comunes. El defecto que se observa con más frecuencia es un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X, $X_{i(Xp)}$, que aparece en su forma completa o en mosaico en al menos 15% de las mujeres con S. de Turner.

Los mosaicismos son más comunes en las anomalías de los cromosomas sexuales que en las de los autosomas, y en algunos pacientes se asocian con expresión fenotípica más leve de la anomalía.

SEXO	TRASTORNO	CARIOTIPO
MASCULINO	S. Klinefelter	47,XXY; 48, XXXY, mosaicos
	S. 47, XYY	47, XYY
	Varones XX	46, XX
FEMENINO	S. Turner	45, X ; 46, X,i(Xq), otros
	Trisomía X	47, XXX
	Mujeres XY	46, XY

SÍNDROME DE TURNER

Las anomalías de los cromosomas sexuales son uno de los trastornos genéticos humanos más frecuentes. El Síndrome de Turner es una enfermedad cromosómica causada por una monosomía parcial o completa del cromosoma X.¹

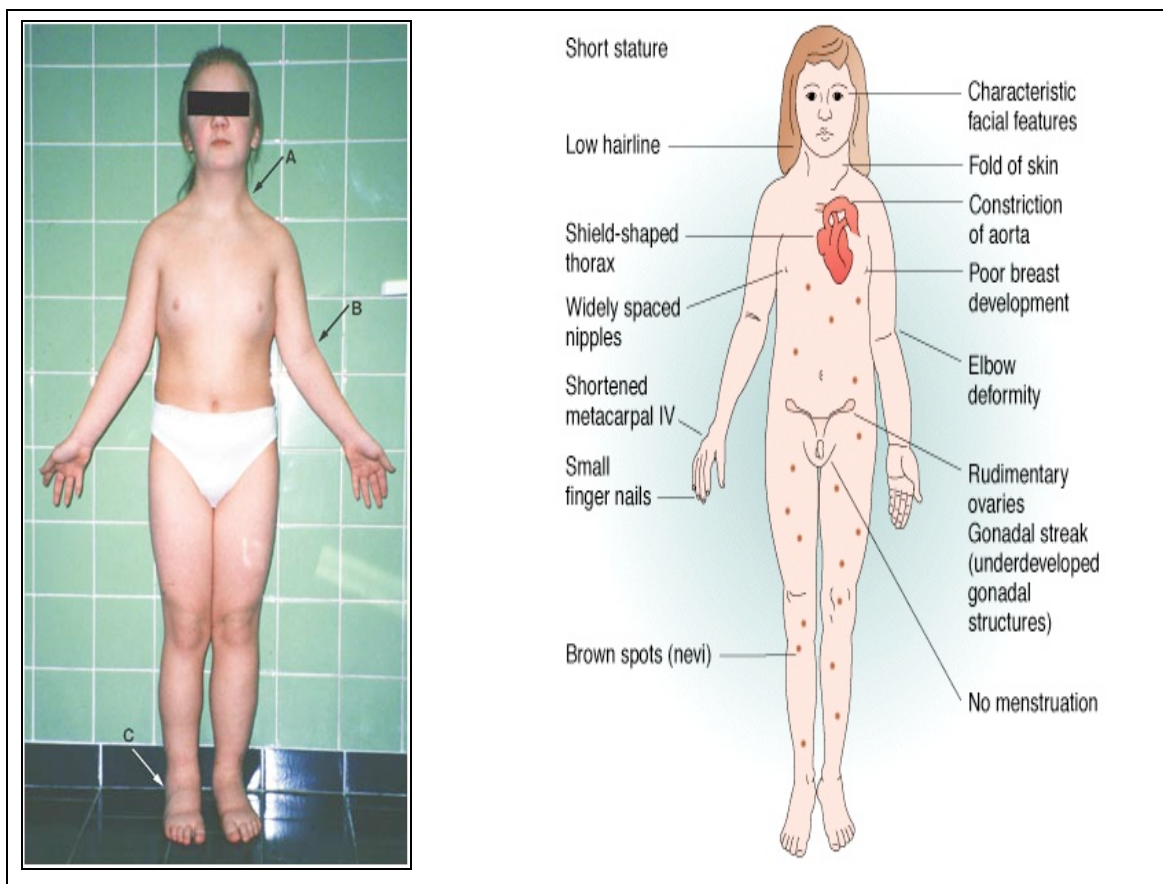
Desde 1768 existen informes descriptivos aislados que podrían orientar a pensar en esta patología.² Pero es Henry H Turner³ quién le da nombre cuando, en 1938, describió en 7 mujeres una enfermedad que se caracterizaba por la presencia de ciertos rasgos físicos tales como talla baja, ausencia de características sexuales femeninas, incremento de pliegues en la piel y de la región del cuello y cubitus valgus. Algunos de los rasgos característicos de este síndrome fueron descritos por Ullrich⁴ en 1930, pero no fue hasta 1959 cuando Ford et al.⁵ descubrieron que uno de los cromosomas X estaba ausente en este síndrome.

Hoy en día, el Síndrome de Turner o de Ullrich-Turner podría ser definido como la combinación de rasgos fenotípicos característicos y la ausencia completa o parcial de uno de los cromosomas X, acompañado frecuentemente de mosaicismos de las líneas celulares.⁶

Su frecuencia es de aproximadamente 1/2500 recién nacidos vivos, fenotípicamente niñas, aunque se ha estimado que sólo un 1% de los fetos 45,X llega a término y que hasta un 10% de los abortos espontáneos ocurridos en la población tienen un cariotipo 45,X.^{1,7}

ASPECTOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE TURNER

El diagnóstico se basa en las características clínicas y el estudio genético. Se caracteriza principalmente por fenotipo femenino, talla baja, infantilismo consecutivo a disgenesia gonadal, ausencia de pubertad y unos rasgos dismórficos característicos (facies de esfinge, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto, cubitus valgus)



La constitución cromosómica más frecuente es 45,X, sin segundo cromosoma sexual. Se ha descrito que el cromosoma X único que tienen las pacientes con síndrome de Turner generalmente es de origen materno, es decir, el error cromosómico se produce en la meiosis paterna. Se desconoce cuál es el origen de este proceso.

Otros cariotipos encontrados son mosaicismos 46,Xi(Xp) y 46,X,rX. Los mosaicismos ocurren cuando dos líneas celulares diferentes están combinadas (45,X/46,XX)⁷, estando también presente en estos casos la dismorfología característica de este síndrome². Cabe señalar que, cuando el diagnóstico se efectúa con técnicas citogenéticas tradicionales predominan las monosomías 45,X, pero cuando se hacen mediante investigación molecular la proporción de mosaicos aumenta.

El cromosoma X contiene la información genética necesaria para el desarrollo de los ovarios, el crecimiento longitudinal y otras características físicas.² Por tanto, el Síndrome de Turner se caracteriza principalmente por tres hechos:

- presentar anomalías en el aspecto externo y en algunos órganos internos.
- malformación de los ovarios, ocasionando hipogonadismo primario en la mayoría de los casos (80-90%).
- talla baja, siendo este último un rasgo constante y no atribuible a trastornos en la secreción de la hormona de crecimiento.⁷

La extensa variedad de características somáticas del síndrome de Turner nos hacen pensar que un número de genes diferentes localizados en el cromosoma X, son responsables del fenotipo de esta entidad. Ogata y Matsuo en una revisión de diferentes factores implicados en el desarrollo de los signos clínicos y de su frecuencia en función de las diversas fórmulas cromosómicas, en un intento de establecer una relación entre cariotipo y fenotipo, afirman que éste tiene un origen multifactorial.⁸

TABLA DE CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Trastornos del crecimiento esquelético

- Talla baja.
- Cuello corto.
- Segmento inferior corto.
- Cubitus valgus.
- Metacarpianos cortos (4º metacarpiano).
- Deformidad de Madelung.
- Escoliosis.
- Genu valgo.
- Micrognatia.
- Paladar ojival.

Obstrucción linfática

- cuello alado (pterygium colli).
- línea de implantación del cabello baja.
- linfedema de manos y pies.
- displasia ungueal.
- dermatoglifos característicos.

Otras características clínicas

- Ojos: estrabismo, ptosis, epicanthus.
- Tórax: en escudo, mamilas aparentemente separadas, hipoplásicas o invertidas, pectum excavatum.
- Nevus pigmentados.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	INCIDENCIA (%)
Talla baja	100%
Fallo gonadal	96%
Facies característica	60%
Cuello corto	40%
Cúbitus valgus	45%
Cuello alado	25%
Edemas manos/pies	20%
Anomalías cardiovasculares	55%
Malformación renal	30-40%
Nevus pigmentados	26-50%
Estrabismo	18%
Anomalías auditivas	50%
Hipotiroidismo/Tiroiditis	10-35%

La talla baja, es sin duda el signo más común⁹ y está caracterizada por un crecimiento intrauterino con retardo moderado, lento durante la infancia y sin brote puberal en la adolescencia. La talla final alcanzada espontáneamente se encuentra en rangos entre 139cm y 147cm, lo que representa un déficit en el crecimiento de alrededor de 20cm con respecto a la población no afectada de su respectivo grupo étnico.^{1,10}

En el fenotipo de talla baja ha sido implicado la pérdida del gen SHOX en Xp22.32 por causa de aberraciones estructurales del cromosoma X. El gen SHOX (Short stature Homeobox-containing gene) está localizado sobre la región pseudoautosómica del brazo corto de ambos cromosomas sexuales (Xp 22.32 e Yp.11.3) Las niñas con síndrome de Turner tienen haploinsuficiencia del gen SHOX debido a una alteración estructural del cromosoma X. Diversos autores relacionan las características fenotípicas con el cariotipo presentado,

así encontramos en la literatura, algunos autores que describen que pacientes con una delección del Xp tienen estatura corta y malformaciones congénitas importantes, mientras que las que tienen una delección del Xq suelen tener sólo una disfunción gonadal, con poca afectación de la talla. Conway et al. sugieren que la deficiencia de estrógenos en estas niñas podría actuar como papel protector contra el cierre prematuro de las epífisis.¹¹

En el síndrome de Turner debido a la disgenesia gonadal, el ovario queda reducido a una cintilla no funcionante, apareciendo un hipogonadismo hipergonadotropo debido a la insuficiencia ovárica primaria. Se objetiva una ausencia de pubertad con ausencia de caracteres sexuales secundarios y del estirón puberal, con amenorrea e infertilidad. Sin embargo, entre un 5-10% de los casos 45,X y 15-20% de los mosaicos, pueden presentar desarrollo mamario y menstruaciones espontáneas, aunque la mayoría tendrán ciclos irregulares y menopausia precoz.¹²

La obstrucción y la malformación linfática es la causa del edema que presentan estas pacientes. El cuello alado es consecuencia del higroma que presentan a nivel de la nuca.¹³

COMPLICACIONES ASOCIADAS

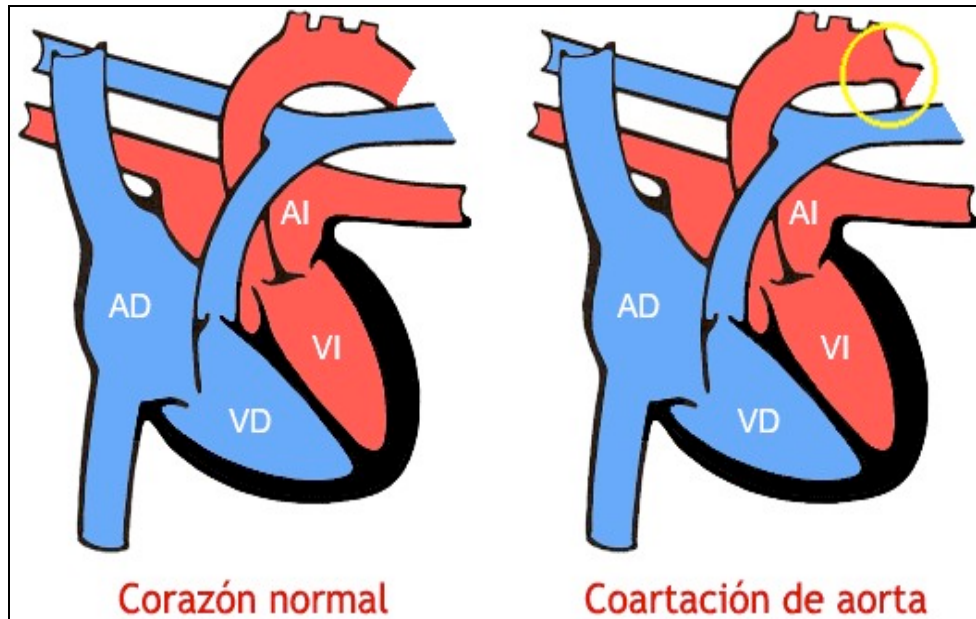
Las pacientes afectas con Síndrome de Turner tienen alto riesgo de presentar otras malformaciones congénitas asociadas, principalmente cardiovasculares y renales.

Las **malformaciones cardiovasculares** se describen en un tercio de las pacientes, y afectan principalmente al corazón izquierdo. Son más frecuentes en pacientes con cariotipo 45,X.

En orden de frecuencia se asocia: válvula aórtica bicúspide (30%), coartación de aorta (13%), arco aórtico hipoplásico, aorta ascendente dilatada, prolapso de válvula mitral, mesoversión cardíaca y defectos interauriculares.^{14-15_16_17}. Otros hallazgos son: interrupción de la vena cava inferior con continuación de la ácigos, retorno venoso pulmonar parcial anómalo, defecto septal ventricular, enfermedad valvular pulmonar y persistencia del ductus arterioso.

La presencia de aorta bicúspide y coartación de aorta se asocia con más frecuencia en pacientes con cuello alado, hasta en cuatro veces.

La presencia de cardiopatía congénita asociada se suele diagnosticar en la primera infancia debido a la gravedad clínica que conlleva.



Las enfermedades cardiovasculares son responsables de la mayor mortalidad entre las pacientes con síndrome de Turner. Además del diagnóstico, tratamiento y control de las cardiopatías congénitas, es importante prestar atención a las alteraciones funcionales (hipertensión, dislipemia, obesidad, tabaquismo) que aumentan el riesgo de patología cardiovascular adquirida. En comparación con la población general, las pacientes con síndrome de Turner tienen una tensión arterial significativamente más alta y hasta en un 50% de los casos, pueden presentar hipertensión clínica. La hipertensión se hace evidente en la adolescencia, pero se puede objetivar desde los 6-7 años según algunos autores.

En el síndrome de Turner se ha descrito la dilatación de la raíz aórtica hasta en un 40% de pacientes, y aunque no todas acaban en disección aórtica, la asociación con factores de riesgo como HTA, valvulopatía aórtica, malformación de cavidades izquierdas y cariotipo 45,X, incrementa el riesgo hasta un 60%.

En la actualidad, el síndrome de Turner per se, debe ser considerado un factor predisponente de disección aórtica.¹⁸

Reflejándose en algunos estudios que la expectativa de vida de las pacientes con Síndrome de Turner podría ser de 13 años menor que en la población general, debido principalmente, a las complicaciones cardiovasculares asociadas.

Se recomienda evaluación cardiológica especializada en el momento del diagnóstico, con re-evaluación cada 5-10 años. También está indicado realizar profilaxis de endocarditis bacteriana en aquellas pacientes con defectos valvulares y septales.

Las **malformaciones renales** aparecen en un 35-70% de pacientes, en función de serie revisada. Estas alteraciones raramente producen síntomas clínicos y no están necesariamente asociadas al desarrollo de la hipertensión arterial que suelen presentar estas pacientes. Encontramos: doble sistema pielocalicial, riñón en herradura, malrotación renal, agenesia renal, estenosis pieloureteral, riñón pélvico, quistes renales y vasos aberrantes^{19- 20-21}



Se ha descrito una alta frecuencia entre anomalías renales y la existencia de monosomía pura 45,X, situándose en torno al 53% de los casos.²²

En cambio, en los pacientes con cariotipos en mosaico, la prevalencia de malformaciones es mucho más baja, cifrándose entre 8-20% de los pacientes, y suelen ser malformaciones a nivel del sistema colector.

En general, las malformaciones urinarias son menos frecuentes cuanto menos pérdida existe de material en el cromosoma X.²²

El 50% de las pacientes tienen **enfermedad del oído medio**, que habitualmente comienza en la infancia y es causa frecuente de morbilidad. Los principales problemas son otitis medias supuradas recurrentes, otitis media serosa, perforación, hipoacusia de transmisión y la predisposición para la formación de colesteatomas. La frecuencia de otitis media decrece con la edad²³.

A nivel **oftalmológico** estas pacientes presentan más frecuencia de epicanto, estrabismo, defectos de refracción y en algunas, queratocono.

A **nivel craneofacial**, debido a la retromicrognatia y paladar ojival, suelen presentar maloclusión dentaria, mordida asimétrica y anomalías en la morfología y desarrollo dentario.

Dentro de las **alteraciones de la piel**, se objetiva que algunas presentan telangiectasias cutáneas, nevus pigmentario (habitualmente en cara y tronco), vitíligo, psoriasis y alopecia areata.

A nivel **digestivo** se han descrito: problemas de alimentación y reflujo durante primeros meses de vida, pueden también presentar hernias inguinales y abdominales, así como malformaciones vasculares como telangiectasias o hemangiomas intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), celiaquía.

A nivel **ortopédico**, se describe que pueden presentar: displasia de caderas, escoliosis y osteoporosis, que se agrava con la edad, debido al hipogonadismo hipergonadotropo.

La osteoporosis está considerada como un hallazgo común en el síndrome de Turner. Existe controversia en relación a si esta complicación es causada por la deficiencia, a lo largo de la vida, de estrógenos o si es debido a un defecto primario en la estructura ósea. (En la radiografía del carpo, se objetiva un patrón reticular). La osteopenia asociada con síndrome de Turner ha sido atribuida a varios factores; déficit de estrógenos, defecto intrínseco óseo y metabolismo alterado de la vitamina D.²⁴

También se describe una elevada incidencia de **enfermedades autoinmunes** asociadas. La razón de ello es desconocida. La más prevalente de estas enfermedades es la tiroiditis linfocitaria crónica^{25, 26}

La intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitas tipo 2, son comunes, a partir de la adolescencia. Existen factores sobreañadidos que seguramente estén asociados, como son; el exceso de peso y el incremento de los niveles de colesterol, que suelen acompañarse de hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

Generalmente no existe **déficit cognitivo** y el grado de inteligencia es normal, pero a menudo existe un déficit en la percepción viso-espacial,

trastornos en la organización motora perceptiva o en la ejecución motora fina. Como consecuencia de esto, el IC no verbal es significativamente más bajo que el verbal y muchas pacientes precisan apoyo educativo, sobre todo en matemáticas.

Las pacientes con S. de Turner tienen un elevado riesgo de alteraciones en la adaptación social, debido no solamente a su cariotipo, sino también a las complicaciones psicológicas asociadas a su menor estatura. Al comparar niñas 45,X con el X materno con las niñas con el X paterno, se evidenció que las primeras tenían peores habilidades sociales.^{27,28}

Aproximadamente hasta un 10% de las niñas diagnosticadas de Síndrome de Turner han presentado problemas psiquiátricos, como anorexia nerviosa, bulimia o enfermedad bipolar.

DIAGNÓSTICO EN SÍNDROME DE TURNER

El diagnóstico de síndrome de Turner requiere la combinación de unas características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X, en forma de monosomía X pura o como un mosaicismo. A las pacientes con anomalías citogenéticas pero sin manifestaciones clínicas asociadas, no se las considera como afectas de síndrome de Turner, como tampoco a las pacientes con una línea celular 45,X en mosaicismo y fenotipo masculino.

CARIOTIPO

El cariotipo convencional en sangre periférica debe ser el primer paso en el diagnóstico de estas pacientes, y debe incluir suficiente número de células (50-100) para excluir mosaicismo, aunque nunca puede excluirse un bajo porcentaje de mosaico.

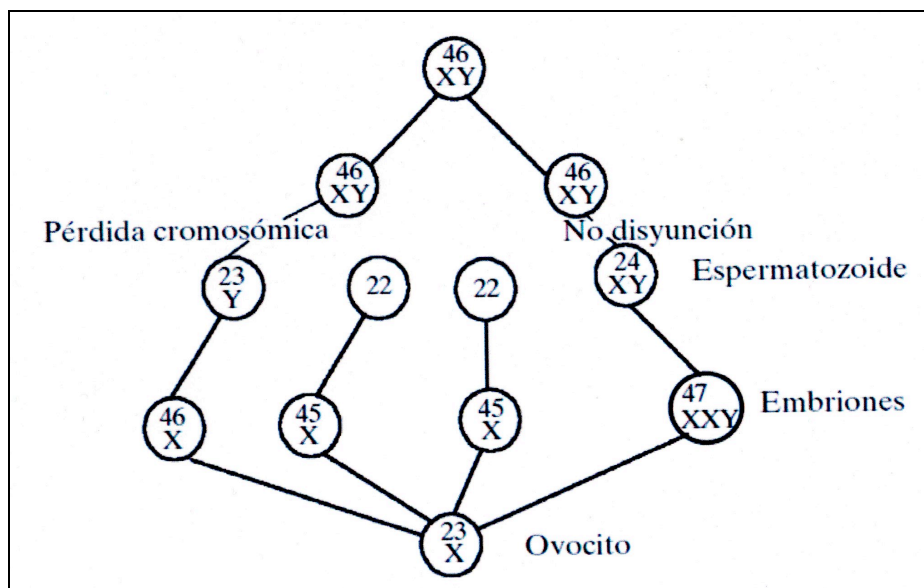
Las alteraciones numéricas son de fácil despistaje. En cambio, para el caso de anomalías estructurales será imprescindible la realización de un bandeo cromosómico de alta resolución para precisar el punto exacto de rotura, delección, formación de X en anillo...

La **anomalía cromosómica** responsable del síndrome de Turner más frecuente es 45,X, hasta en un 60% de las pacientes. Por orden de frecuencia le siguen los **mosaicimos**, 45X/46XX, 45X/47XXX y otros. Hay también un grupo de niñas con fenotipo de síndrome de Turner en las que se ha encontrado **alteraciones estructurales** de los cromosomas sexuales: delección de brazo corto (Xp-), de brazo largo (Xq-), isocromosoma de p o de q, cromosoma X en anillo... Estas anomalías pueden ser aisladas o formar parte de un mosaicismo.^{29, 30, 31}

CARIOTIPO		
Monosomía pura	45,X	43%
Mosaicos	45X/46XX	9%
	45X/46Xr(X)	9%
	45X/46Xi(Xq)	7%
	45X/47XXX	3%
	Otros	8%
Anomalías estructurales	46XXp-	6%
	46Xi(Xq)	4,5%
	46XXq-	3,5%
	Otros	7%
	Isocromosomas	16%

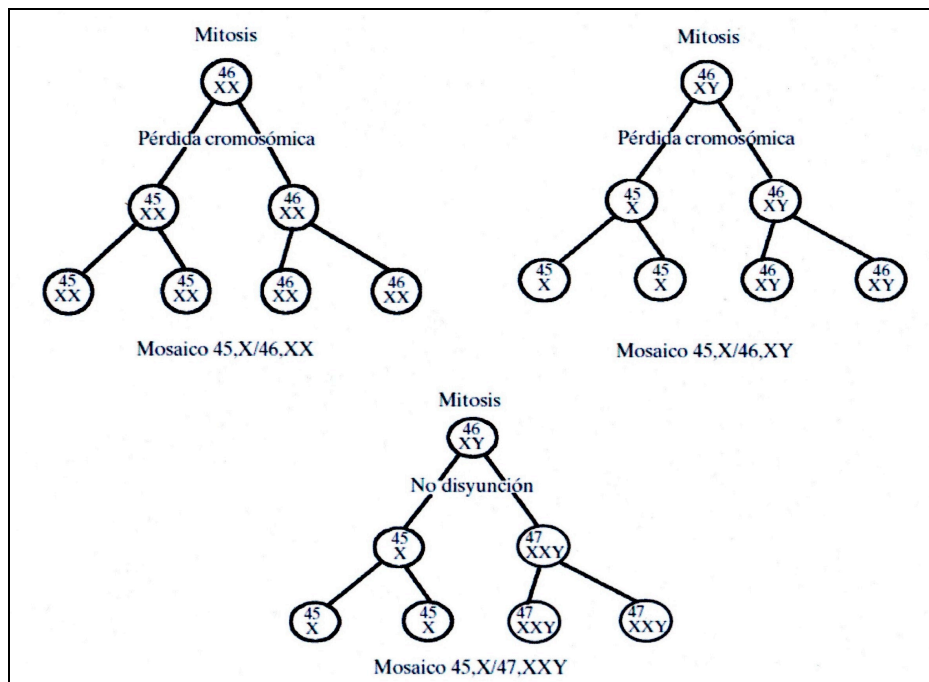
Gracia Bouthelier, R. Revisión S. Turner: casuística durante últimos 20 años en el Hospital de la Paz. Madrid 2006.

La aneuploidía 45,X se produce por la no disyunción de los cromosomas sexuales en la meiosis paterna o materna, o por pérdida cromosómica en la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del embrión.



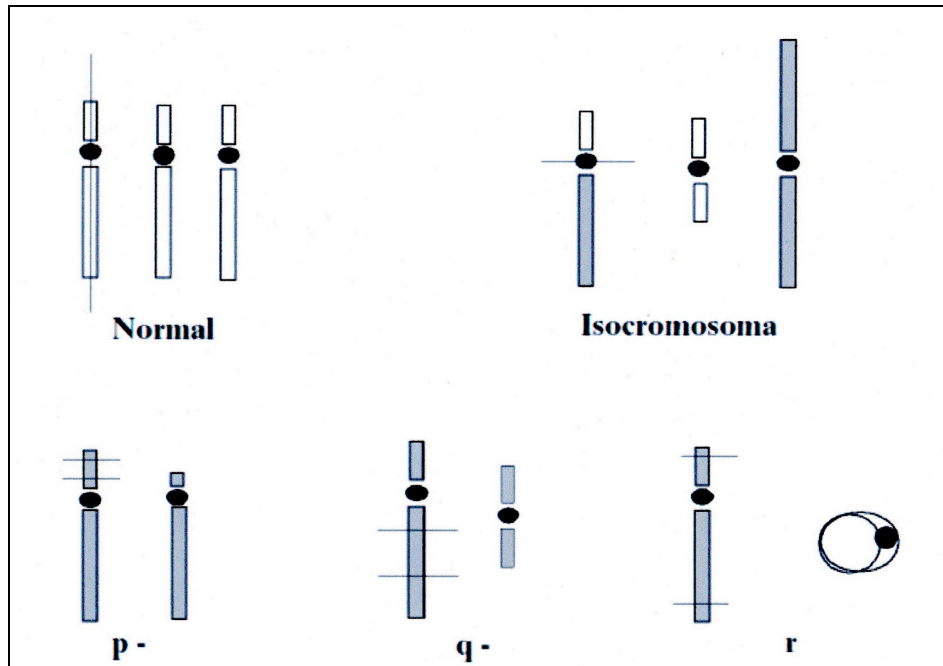
En el 70-80% de los casos, el cromosoma ausente es el paterno, habiéndose comprobado que no existe ninguna relación entre la no disyunción y la edad paterna.

El **origen del mosaicismo** está en una falta de disyunción en las primeras divisiones del cigoto, con dos o más clones celulares supervivientes.



Las deleciones Xp- o Xq- son consecuencia de roturas durante la gametogénesis, con la consiguiente pérdida del fragmento pequeño que, al carecer de centrómero, no es estable y se pierde.

Los **isocromosomas** se deben a la disposición del cromosoma X transversalmente en el huso cromático, por lo cual se duplicaran ambos brazos cortos o ambos largos, eliminándose los otros. El cromosoma X en anillo surge de la producción de una doble rotura con la unión secundaria de los dos extremos.

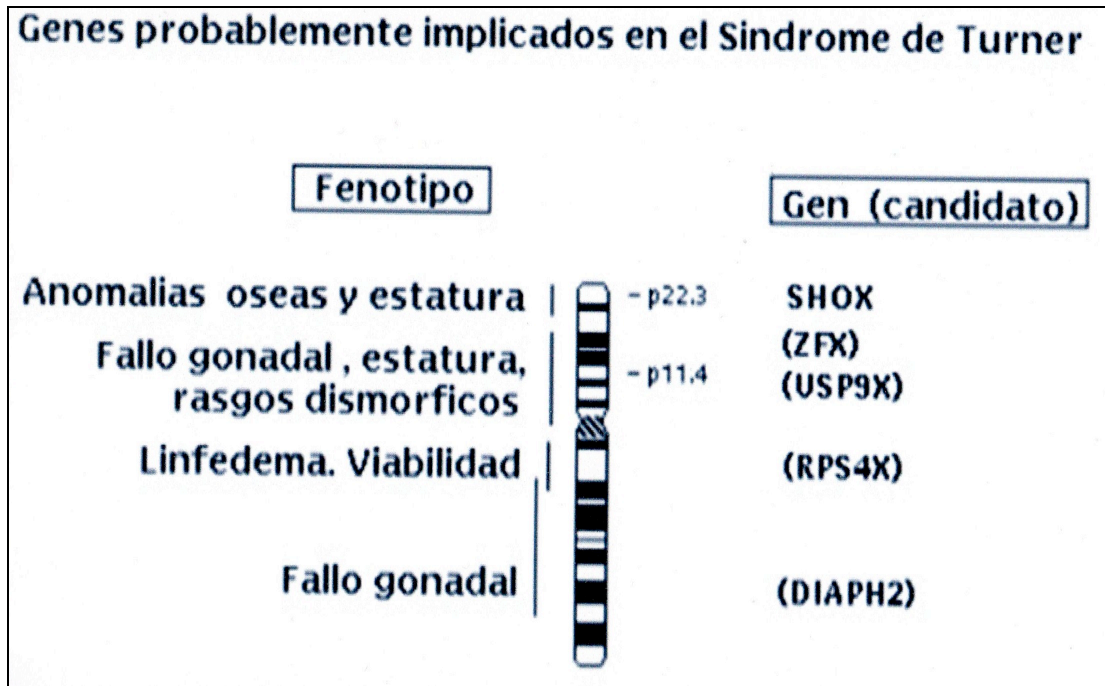


GENÉTICA MOLECULAR

Las técnicas moleculares se dirigen al estudio de genes o de regiones concretas del genoma, por lo que resultan de interés no sólo para el propio diagnóstico del síndrome de Turner, sino en la optimización del diagnóstico y en el establecimiento de las bases moleculares de este síndrome.

El diagnóstico del Síndrome de Turner se ha venido realizando mediante el cariotipo, puesto que éste permite detectar alteraciones cromosómicas de tipo numérico o estructural.

Las técnicas moleculares aplican abordajes de tipo bioquímico en que se analiza la propia secuencia del DNA, por lo que tienen gran sensibilidad y especificidad, y son útiles en la detección de micromosaicismos; en la definición de la procedencia materna o paterna del cromosoma X presente; y en la detección de líneas celulares que presenten cromosoma Y o fragmento del mismo (por el riesgo de desarrollar gonadoblastoma).



La patogenia del fenotipo del síndrome de Turner es compleja. Según algunos autores, se puede explicar por los siguientes fenómenos:

- El estado de haploinsuficiencia de genes, que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales y que escaparían al proceso de inactivación.
- La ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación de un cromosoma X.
- Fenómenos de impronta que modifican la expresión de determinados genes en función de su procedencia, materna o paterna.
- La aneuploidia y las consecuencias derivadas del desequilibrio cromosómico.³²

Mecanismos patogénicos

Estado de haploinsuficiencia

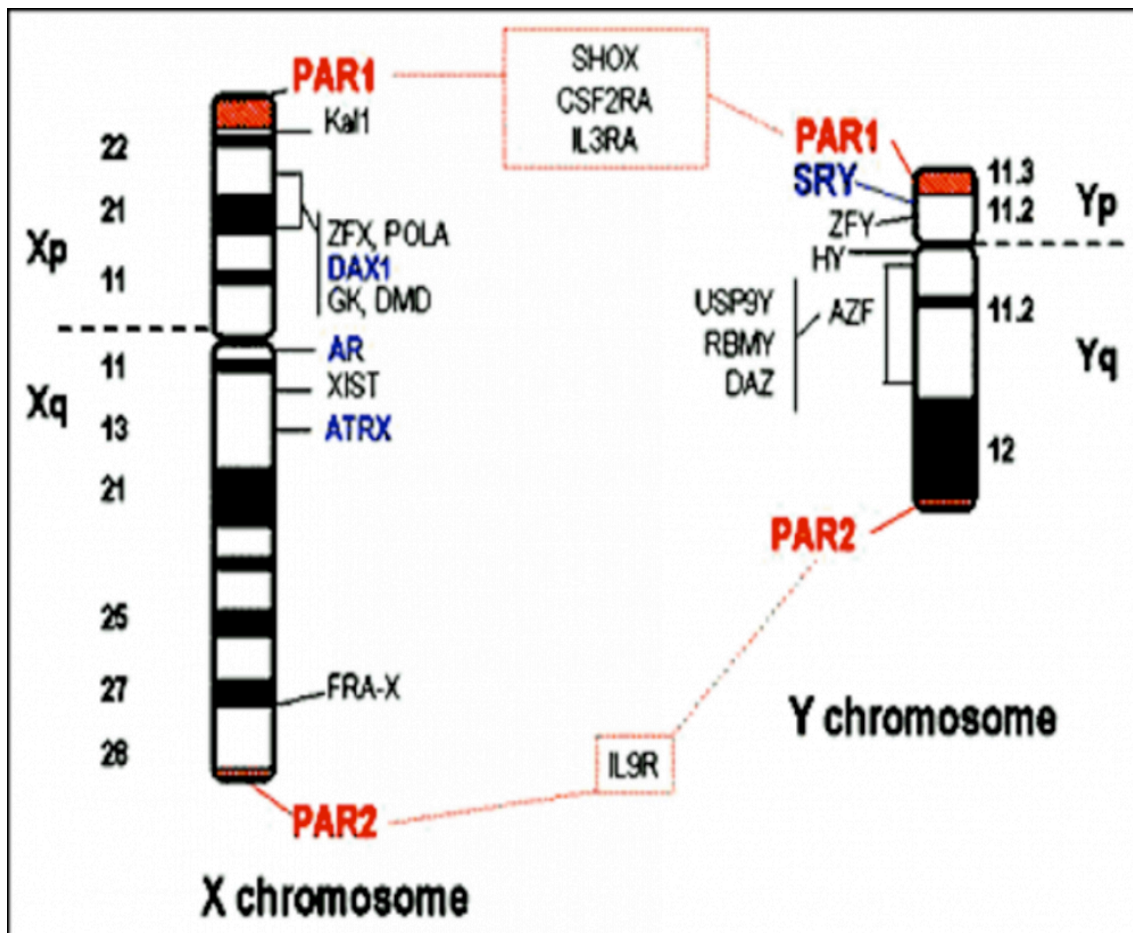
Presencia de una sola dosis de los genes, cuando ambas son necesarias para un correcto desarrollo. Podría constituir la base patogénica de la talla baja, anomalías del comportamiento y otras anomalías anatómicas de estas pacientes.

Fenómeno de Inactivación de X

La base cromosómica de la determinación sexual (XX en mujeres, XY en varones) da lugar a una desigualdad del número de copias de genes y contenido entre varones y mujeres. En humanos el desbalance potencial de expresión génica de los dos cromosomas X en las mujeres, se resuelve inactivándose uno de ellos en todos los tejidos somáticos.

La inactivación del X requiere varios procesos acoplados: iniciación, diseminación y mantenimiento de la inactivación. Antes de establecerse la inactivación de una célula primitiva embrionaria detecta los cromosomas X existentes. Solamente uno puede permanecer activo, mientras que el otro (u otros, casos de XXY,XXX...) se inactivará.

Se han usado las traslocaciones del cromosoma X para inferir la existencia de un centro de inactivación (XIC) en Xq 13.3, el cual es responsable de la iniciación de la inactivación. Los cromosomas sin XIC no están sujetos a la inactivación.



Algunos genes, escapan a la inactivación, y en un trabajo para caracterizar tales genes, se identificó un único transcrito cuya expresión está restringida al cromosoma X inactivo llamado “X inactivation specific transcript” (ó Xist en el ratón). Numerosos estudios han demostrado su expresión con la iniciación de la inactivación. XIST mapea dentro de XIC y codifica un transcrito de 15-17kb conservado desde el ratón al hombre. El RNA de XIST/Xist está localizado predominantemente dentro del núcleo y está asociado con la masa de Barr del núcleo humano en interfase.^{33_34_35}

Importancia de la Aneuploidía

Ocasionaría un desbalance cromosómico con la consiguiente alteración del apareamiento de los cromosomas y, por tanto, de la meiosis.

Ausencia de uno de los cromosomas sexuales

La pérdida de un cromosoma X que podría llevar a la expresión fenotípica de locus del X sujetos a imprinting (marca del gen que permite diferenciar su procedencia parental).

Utilidades prácticas de la genética molecular

Detección de la procedencia parental

La determinación de la procedencia parental del cromosoma X y la detección de mosaicismos XX, mediante técnicas moleculares, se apoyan en el estudio de secuencias polimórficas (para sitios de restricción o de microsatélites) que con alta probabilidad son distintas en la pareja de cromosomas. La aparición de la señal de un segundo marcador permite detectar la presencia de líneas adicionales XX sobre la línea X.

La posibilidad de detectar con mayor sensibilidad los mosaicismos permite establecer con mayor rigor, el genotipo de estas pacientes y con ello, la correlación de los distintos tipos de anomalías estructurales, deleciones de diferente longitud... con los signos clínicos que presentan las pacientes. Así, se podría definir de forma más acertada la posible localización de los distintos genes implicados en los distintos signos del síndrome, y aproximar mejor el abordaje molecular.

Relación genes-fenotipo

Sería importante definir aquellos genes presentes en el cromosoma X que poseen estas pacientes, cuya haploinsuficiencia (presencia en una sola dosis, cuando ambas son necesarias para un correcto desarrollo) podría constituir la base patogénica de las alteraciones presentes en estas pacientes:

talla baja, anomalías anatómicas, infertilidad, alteración habilidades sociales y de comportamiento³⁷

Se describe en la literatura que también podrían existir otros mecanismos patogénicos en estas pacientes, además de la haploinsuficiencia, como:

- La propia aneuploidía, que ocasionaría un desbalance cromosómico, con la consiguiente alteración del apareamiento de los cromosomas y por tanto, de la meiosis.
- La pérdida de un cromosoma X, que podría llevar a la expresión fenotípica de locus del X sujetos a “imprinting” (marca del gen que permite a la célula diferenciar su procedencia parental).

Debido a la inactivación parcial que sufre uno de los cromosomas X en las células somáticas, cabe esperar que los genes implicados en el síndrome de Turner se expresen normalmente a partir de ambos cromosomas X y escapen, por tanto, a la inactivación. La región que determina la inactivación del cromosoma X ya ha sido definida, al igual que el gen cuya expresión la regula, gen Xist.

La haploinsuficiencia de genes concretos parece constituir la base de la talla baja y de las anomalías somáticas de estas pacientes. El desbalance cromosómico se ha relacionado con la disgenesia gonadal. Y las alteraciones del comportamiento y el retraso mental, se han relacionado con el imprinting y/o la adecuada inactivación del cromosoma X. Los problemas de tipo psíquico pueden verse acentuados por el infantilismo sexual derivado de la insuficiencia gonadal y la talla baja.³⁶⁻³⁷

Genes implicados en la talla baja y alteraciones somáticas

Los mecanismos implicados en el hipocrecimiento del síndrome de Turner no son bien conocidos. La haploinsuficiencia del gen SHOX (Short stature Homeobox containing gene) es uno de los mecanismos etiopatogénicos involucrados.

Los genes de tipo Homeobox, son genes implicados en morfogénesis y diferenciación. Este gen fue aislado a partir de la región mínima delecionada o reordenada en pacientes con talla baja y se localiza en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales³⁸ (Xp22.33 e Ypter-p11.2), por lo que tanto varones como mujeres tendrán dos dosis del mismo (expresión a partir de ambos cromosomas, X e Y en el varón, XX en la niña). Kosho y col. en 1999³⁹ muestran como la haploinsuficiencia para el gen SHOX causa, no sólo talla baja, sino también otras anomalías esqueléticas del síndrome como cúbito valgo, micrognatia, mesomelia, acortamiento de los metacarpianos, paladar ojival y deformidad de Madelung. Se ha observado que la talla final de los pacientes con haploinsuficiencia del gen SHOX no es tan baja como en las niñas con síndrome de Turner, por lo que se piensa que otros genes localizados en el brazo corto del cromosoma X contribuirían también al retraso del crecimiento. Así pues, la talla baja de las pacientes con síndrome de Turner no se debe a una mera deficiencia del gen SHOX; sino que ha de ser considerada como influida por la haploinsuficiencia de un número variable de genes localizados en Xp que escaparían a la inactivación y también debido a los efectos derivados de la aneuploidía celular. Algunos autores describen que pueden además existir locus adicionales del X implicados en la talla baja, por los que a mayor tamaño de deleción de Xp se asocia a fallo más severo del crecimiento.⁴⁰

Las características somáticas de estas pacientes se asocian con la haploinsuficiencia de genes localizados en la parte distal del brazo corto del X³². En esta región se localizan ZFX y RPS4. El primero, se ha objetivado que la abolición de su función se asocia a la aparición de fenotipo Turner. Respecto al segundo, hay estudios que lo ponen en duda.⁴¹

Un estudio familiar de Ogata que presentaba hemicigosidad y nulicigosidad para el gen SHOX permite reafirmar el concepto de que es la haploinsuficiencia de genes linfogénicos y la consiguiente compresión linfática la que contribuye a los rasgos fenotípicos craneofaciales y cervicales del síndrome de Turner que no aparecen en el síndrome de Leri Weill.⁴²

En la localización de los genes implicados en la linfogenia, un trabajo de Boucher centrado en el estudio de nueve pacientes con deleciones parciales de Xp, describe una nueva región crítica en Xp11.4.⁴³

En otro estudio de Ogata sobre 47 pacientes, se sitúan los genes linfogénicos entre el locus de la distrofia muscular de Duchenne y la monoaminooxidasa A.⁴⁴

Disgenesia gonadal

En lo que se refiere a la disgenesia gonadal, se conocen diversos locus y genes implicados en la función ovárica, pero todos ellos son de localización autosómica (gen de LH, FSH y de su receptor). Se conoce poco respecto a los genes localizados en cromosoma X, que pudieran estar implicados en la disgenesia gonadal.

Hoy en día, se establece que la propia monosomía puede condicionar un apareamiento inadecuado en la meiosis y una reducción de la viabilidad de los ovocitos, siendo ésta la que desencadene la disgenesia gonadal⁴⁵, y no la haploinsuficiencia concreta de determinados genes.

Los genes que habían sido propuestos como implicados en la disgenesia gonadal del síndrome de Turner, aislados de las regiones definidas en los estudios de correlación fenotipo/cariotipo y expresados a partir de ambos cromosomas X (que escaparan de la inactivación), fueron:

- DFFRX (proteasa específica de ubiquitina).
- ZFX (región de unión a DNA en forma de dedo, estabilizada por Zn existente en algunos factores de transcripción).
- RpS4 (proteína ribosómica S4).

Para estos genes existirían productos génicos específicos de X y de Y, por lo que su haploinsuficiencia podría contribuir al síndrome.

Algunos estudios posteriores (James et al, 1998), restaron importancia a algunos de estos genes, como fue el caso de DFFRX, que encontraron en estudio de 25 mujeres con deleciones del brazo corto de X; una sola copia de DFFRX es compatible con una función ovárica normal.

Genes implicados en la *diferenciación de la gónada masculina* son:

- en autosomas: WT1,SFY,SOX9,DMTI.
- en cromosoma Y: SRY.

Es muy importante la detección de material del cromosoma Y por el riesgo de desarrollar gonadoblastoma, que es un tumor in situ de las gónadas disgenéticas compuesto de células germinales y de células del estroma. El riesgo estimado de aparecer cuando se detecta material del cromosoma Y es del 30% (estudios más recientes refieren un 7-10% y algunos, indican que no siempre se relaciona su presencia con aumento del riesgo de aparición de gonadoblastoma). Por ello, ante la sospecha de material del cromosoma Y debería realizarse estudio molecular que confirmase o no su presencia y valorar gonadectomía profiláctica para evitar cualquier posibilidad de malignización.

Disfunción neurológica y alteraciones del comportamiento.

Algunos aspectos relativos al retraso mental y a déficits que afectan al comportamiento y la comunicación se relacionan con el centro de inactivación y la expresión del Xist (X-inactivation specific transcript)⁴⁶, como se ha objetivado en las niñas con síndrome de Turner que presentan X en anillo.

También se describe en la literatura, la relación entre determinados locus sometidos a imprinting y problemas de lenguaje y comportamiento en estas pacientes.⁴⁷

El “imprinting” es la marca o impronta del DNA que permite a la célula diferenciar la procedencia parental de los genes y afecta a un número limitado de genes. Esta marca genómica dirige la expresión monoalélica de algunos genes autosómicos de acuerdo con su procedencia materna o paterna. Los genes sometidos a imprinting se comportan de manera distinta dependiendo si han sido heredados del padre o de la madre. No sólo los genes ubicados en cromosomas no sexuales, o autosomas, se presentan en doble dosis, aquellos genes del cromosoma X que escapan a la inactivación y tienen su contrapartida en el cromosoma Y, también existen en dos copias.

Se ha sugerido que las pacientes que han heredado el cromosoma X del padre presentarían menos problemas de relación social que las que han heredado el cromosoma X de la madre.⁴⁸

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA TALLA

Existen numerosos estudios que demuestran que la GH es el tratamiento fundamental para mejorar la talla baja en el síndrome de Turner, no sólo por su acción sobre la velocidad de crecimiento, sino porque mejora la talla adulta.

Fisiopatología del retraso del crecimiento

La talla baja es una característica clínica casi constante (100% de casos 45,X y 85-90% de casos de mosaicismo). Es el motivo más frecuente y precoz, que suele llevar al diagnóstico de pacientes con Síndrome de Turner.

La causa del hipocrecimiento no está totalmente conocida y se han involucrado diferentes factores:

- factores genéticos relacionados con la aneuploidia cromosómica.
- factores óseos o del órgano diana representados por los diferentes rasgos dismórficos.
- factores hormonales relacionados con el hipoestrogenismo.

A nivel hormonal se han descrito diferencias en los patrones de secreción de GH en relación a la población normal. Se ha encontrado una menor secreción de GH en las edades puberales (a partir de los 10-12 años), que está condicionada por el peso y por el hipoestrogenismo.⁴⁹

Patrón de crecimiento

Clásicamente se han definido cuatro fases distintas en el crecimiento de estas niñas.

	Velocidad crecto	Peso/Talla	Edad ósea
Intrauterina	Baja	Normal	Normal
RN-3años	Normal-baja	Normal	Desaceleración
3-10años	Baja	Normal-alta	Normal
Mayor de 10 años	Baja	Alta	Desaceleración

Existe un moderado retraso del crecimiento intraútero. Hasta los tres años, existe un periodo de crecimiento que mantiene una velocidad de crecimiento normal con un retraso de la maduración ósea. Desde los 3 a los 10 años, hay un progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, la edad ósea progresa a un ritmo normal y la relación peso/talla se mantiene normal. A partir de los 10 años, hay un progresivo retraso de la edad ósea con fracaso del estirón puberal (por insuficiencia ovárica), la velocidad de crecimiento es lenta pero mantenida y se describe un aumento en la relación peso/talla con una clara tendencia al sobrepeso y la obesidad.⁵⁰

Edad ósea

El fuerte retraso de la edad ósea debido al hipoestrogenismo permite que el crecimiento termine en la población con síndrome de Turner más tarde que en la población normal, por ello muestran un crecimiento residual hasta los 18-20 años.

Velocidad de crecimiento

La velocidad de crecimiento tiene un patrón muy característico. Se dice que se mantiene normal hasta los 3 años de edad, posteriormente va disminuyendo hasta la adolescencia y finalmente muestra una tendencia hacia la recuperación que se mantiene hasta la segunda década de la vida.

La tendencia hacia la disminución de la velocidad de crecimiento a partir de la edad postnatal está interrumpida por dos pequeños “estirones” a la edad de 7-9 años y a los 12-14 años. El primero tiene lugar en la infancia, a la misma edad que las niñas normales. El segundo, ocurre en las edades puberales, pero no está relacionado con la actividad ovárica, aunque sí podría estarlo con mínimas cantidades de andrógenos o estrógenos suprarrenales. Esta discreta recuperación ocurre a la misma edad que el comienzo de la pubertad en las niñas de la población general.⁵¹⁻⁵²

Distintos estudios demuestran que estas pacientes presentan adrenarquia a la misma edad que la población general.⁵³ La aparición de vello pubiano, indicativo de la secreción de andrógenos suprarrenales, es más tardía que en niñas de la población general normal, no sólo en relación a la edad ósea, sino también en relación a la edad cronológica. El hecho de que la distribución del vello sea normal pero en menor cantidad y que se acompañe de un incremento leve en la velocidad de crecimiento, reflejaría una menor secreción de andrógenos suprarrenales.

Peso/talla

La relación peso/talla tiende a aumentar con la edad, alcanzando su mayor grado de significancia a partir de los 10 años. Este sobrepeso para la talla, debemos tenerlo en cuenta a la hora de estudiar la secreción de GH, ya que la obesidad se acompaña de una menor respuesta a los estímulos secretagogos de la GH.

Talla adulta

Todas las series encuentran una pérdida de 20 cm en las mujeres con síndrome de Turner en relación a la población control, oscilando la talla adulta entre 136,5cm (serie japonesa) y 147 cm (serie sueca).⁵¹⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷

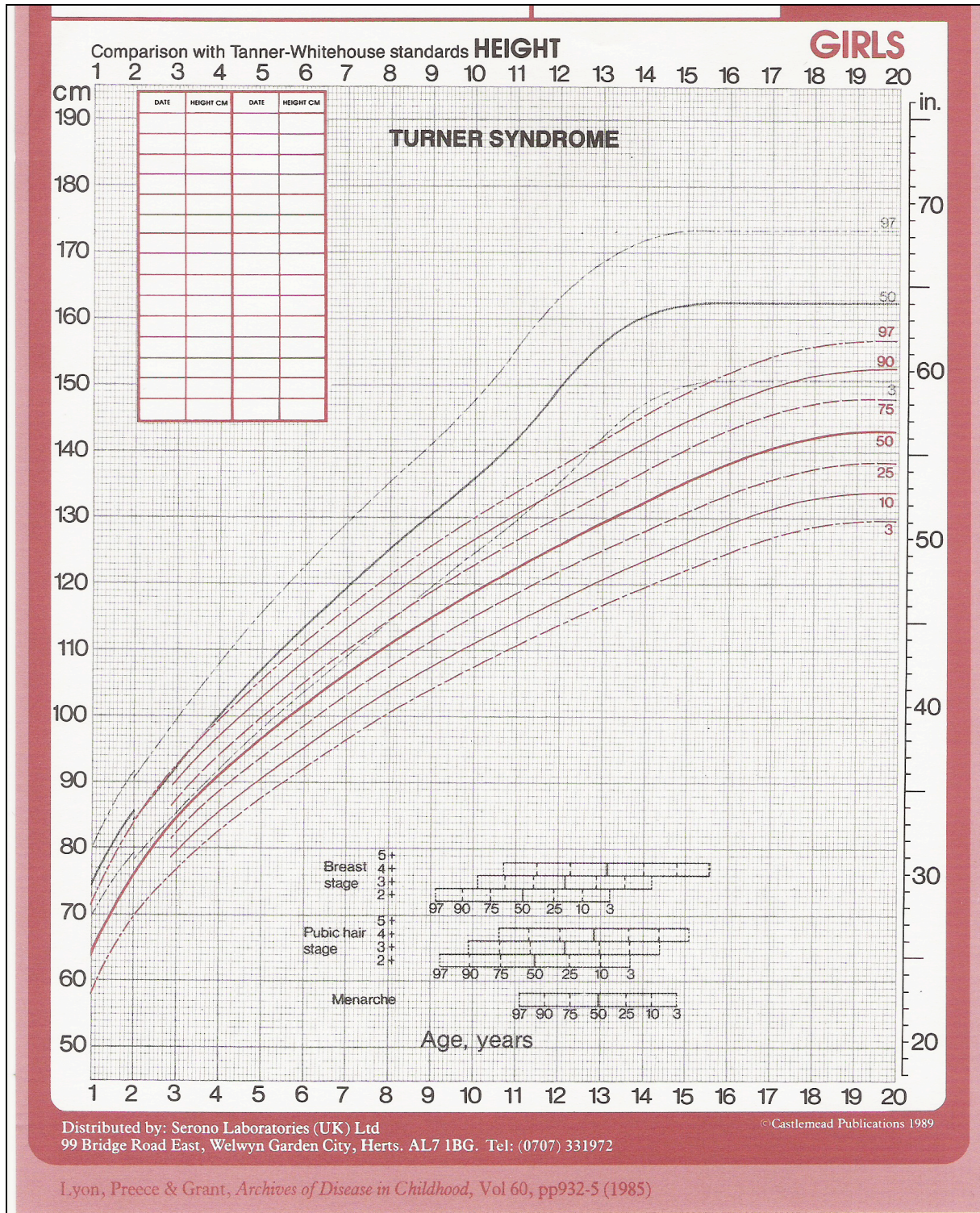
	S.Turner	Control	Diferencia
Suecia	147,2 cm	167,4 cm	20,2 cm
Dinamarca	146,8	166,8	20 cm
Alemania	146,8	169	22,2 cm
EEUU	142,3	163,8	21,5 cm
Japón	136,4	156	19,6 cm
España	142,9	162,6	19,7 cm

Gráficas específicas para niñas con Síndrome de Turner

A partir de los datos de Ranke, Lyon y colaboradores ⁵⁸, construyeron unas gráficas de crecimiento específicas para las pacientes con síndrome de Turner, expresadas en forma de media y desviación estándar. Se encontró una fuerte correlación ($r= 0,95$) entre la talla inicial en desviación estándar en el momento del diagnóstico y la talla adulta alcanzada, pudiéndose predecir así con fiabilidad la talla adulta, a partir de la talla a una edad temprana. Estos resultados han sido corroborados también por otros autores. ⁵⁹

En la actualidad se dispone de una serie de gráficas específicas par niñas con síndrome de Turner adaptadas a diferentes etnias y nacionalidades con las que comparar el crecimiento de estas pacientes. ^{58_59_60_61_62_63}

Gráfica para niñas con Síndrome de Turner.



Tratamiento con GH en Síndrome de Turner

Hasta la década de los ochenta, el tratamiento del síndrome de Turner, se limitaba a la administración, durante la infancia y adolescencia, de esteroides anabolizantes y a la terapia de reemplazamiento con estrógenos y progestágenos para la insuficiencia ovárica durante la pubertad.

El estudio de Rosenfeld ⁶⁴⁻⁶⁵ fue el primero en demostrar la capacidad de la GH para estimular el crecimiento en el síndrome de Turner. En los últimos años, se ha confirmado la capacidad de la GH, sola o asociada a esteroides anabolizantes (oxandrolona), para acelerar el crecimiento de las pacientes con síndrome de Turner, lo que ha determinado su aprobación para esta indicación en múltiples países. No obstante, su capacidad para mejorar sustancialmente la talla final ha sido muy cuestionada ⁶⁶, y sólo los estudios más recientes sugieren que, efectivamente, el tratamiento con GH, sobre todo si se inicia precozmente, sería capaz de mejorar la talla final e incluso acercarse a normalizarla en algunos casos. ^{67_68_69_70_71}

Tratamiento con GH y parámetros que influyen en talla final

El estudio internacional KIGS (Pfizer Kabi International Growth Study) evalúa la respuesta de un gran número de pacientes tratadas hasta la edad adulta. Se indica que la talla adulta depende, por orden de importancia y de manera significativa, de los siguientes factores:

- talla de inicio al tratamiento.
- respuesta en el primer año.
- talla genética.
- edad de inicio al tratamiento (negativo).
- dosis media semanal de GH.

Paralelamente, la ganancia de talla en cm depende de:

- edad de inicio de tratamiento (negativo).
- respuesta en el primer año.
- edad de inicio de la pubertad.
- talla genética.
- dosis media semanal de GH.
- peso al nacer.

Estos factores permiten explicar del 65 al 90% de la variabilidad de la respuesta al tratamiento en cuanto a talla adulta y ganancia de talla, respectivamente. El cariotipo no mostró ninguna influencia en los resultados de talla final.

La dosis y el grado de respuesta en el primer año de tratamiento, son los factores más determinantes de la respuesta durante la prepubertad. Posiblemente, los otros dos factores más relevantes son edad de inicio (cuanto antes, mejor) y la dosis de GH (ajustada de forma individual).

Inicio de tratamiento con GH

Consenso actual para inicio de tratamiento con GH recoge los siguientes puntos:

1. Diagnóstico temprano.
2. El tratamiento con GH debe iniciarse cuando la talla se sitúe -1.5 DS en relación a la población general o cuando la velocidad de crecimiento esté **por debajo del percentil 10 para su edad ósea**, y no antes de los 2 años de edad.
3. La dosis inicial recomendada es de 0.045mg/kg/día , hasta un máximo de 0.067mg/kg/día ajustada según respuesta.
4. Se deben monitorizar los niveles de IGF-1 y mantenerlos dentro de intervalos de normalidad, siendo especialmente necesario cuando se administren dosis altas.

5. El inicio precoz del tratamiento con GH permitirá comenzar la estrogenoterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad, siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla.
6. El tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cm/año.
7. Oxandrolona: en niñas mayores de 9-12 años, a dosis de 0,05mg/kg/día^{64_69_72}. Se hará siempre asociado a GH y exige vigilar la posibilidad de una rápida aceleración de la maduración ósea y la aparición de efectos secundarios (aumento de tamaño de clítoris, virilización e intolerancia a la glucosa).⁷³

Lo ideal es que la paciente sea tratada al menos, durante cuatro años, antes de iniciar la estrogenoterapia.

En el caso de fracaso de la talla, se les puede plantear el alargamiento quirúrgico de las extremidades, con el que se consigue un crecimiento de hasta 8 cm.

De los datos del estudio KIGS se demuestra la importancia de las dosis y del número de inyecciones semanales y existe unanimidad en la actualidad en utilizar una dosis ajustada a 1UI/kg/semana y fraccionada en siete inyecciones semanales.

El inicio del tratamiento será en el momento en que la paciente evidencie una pérdida de talla **por debajo de -1,5 DS**.

Ranke y col⁷⁴ a partir de la base de datos del estudio KIGS han elaborado un modelo predictivo de respuesta para las niñas con síndrome de Turner en tratamiento con hormona de crecimiento (GH), que se reflejan en términos de velocidad de crecimiento, tanto para el primer año de tratamiento, como para los años posteriores hasta el inicio de la pubertad.⁷⁵

Se considera que el modelo predictivo puede ser de gran ayuda para objetivar la evolución de estas pacientes, pero siempre habría que tener en cuenta que el tratamiento debe ser individualizado, ante una paciente y situación concretas puesto que las distintas variabilidades en la evolución, se entenderían en base a otros parámetros no recogidos en el modelo predictivo.

Efectos secundarios del tratamiento con GH

El tratamiento con GH se ha demostrado seguro y eficaz hasta la fecha ⁷⁶⁻⁷⁷, no obstante, se han comunicado una serie de efectos adversos en las pacientes tratadas:

- cefaleas y migrañas (hipertensión intracraneal idiopática).⁷⁸
- la escoliosis y epifisiolisis de cadera.⁷⁹
- hipertransaminasemia transitoria.⁸⁰
- alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁸¹
- modificaciones de las proporciones corporales (aumento de los pies).⁸²

El seguimiento de los niños tratados con GH en un estudio tipo KIGS es de vital importancia para conocer la seguridad de la intervención terapéutica.

Aunque son muchas las pacientes con síndrome de Turner tratadas internacionalmente con GH, el riesgo adicional de padecer tumores no está determinado. Swerdlow y cols⁸³ no encuentra incremento de la incidencia de cáncer en estas pacientes.

TRATAMIENTO DEL DESARROLLO PUBERAL

En las niñas con Síndrome de Turner se objetiva un fracaso ovárico prematuro que varía desde la ausencia total de ovarios, sustituidos por cintillas de tejido conjuntivo, a la hipoplasia ovárica o disgenesia propiamente dicha. El fallo ovárico determina una disminución o deficiencia de la secreción de B-estradiol y progesterona, con ausencia de pubertad.⁸⁴

Al nacimiento, en las niñas normales, el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal suele estar activado, mostrando niveles de FSH elevados que suele permanecer así durante el primer mes de vida, al cabo del cual baja a cifras prepuberales, mientras que en las niñas afectas de síndrome de Turner permanecen altos hasta los 2-4 años. Estas concentraciones elevadas de FSH pueden indicar que el ovario no funcionará de forma adecuada cuando lleguen a la pubertad.⁸⁵

Algunas pacientes con mosaicismos (se describe que hasta un 15%) tienen función ovárica normal, porque los ovarios aunque poco desarrollados, inducen la pubertad con moderado brote puberal de crecimiento e incluso menarquia⁸⁶, pero pronto una amenorrea secundaria indica el comienzo de una menopausia muy precoz⁸⁷. No obstante la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner no realizan la pubertad, por lo que es preciso inducirla.

Objetivo

El objetivo de la inducción puberal es intentar hacer el cambio de la niñez a la edad adulta lo más parecido a la normalidad, aprovechando el máximo potencial de crecimiento, para proporcionar la mejor talla final.⁸⁸

Medicación

La secreción de estrógenos durante la pubertad normal tiene un efecto sobre el crecimiento a través del aumento de la secreción de hormona de crecimiento y asimismo sobre el cartílago de crecimiento.

Se ha podido comprobar que los estrógenos tienen un efecto bifásico sobre el crecimiento, estimulándolo con dosis muy bajas pero inhibiéndolo con dosis altas.⁸⁹

Para el adecuado tratamiento con hormonas sexuales habrá que tener en cuenta los siguientes factores:

- Edad de administración.
- Asociación o no con hormona de crecimiento.
- Edad ósea/cronológica.
- Tipo de estrógeno administrado.
- Dosis de inicio, y aumento progresivo.

La **edad de la estrogenización** tiene un impacto en la talla adulta, y mientras que estudios clásicos indican que el retraso de la estrogenización mejora la talla adulta, trabajos recientes señalan que cuando el tratamiento con GH se inicia pronto y de manera optimizada, se puede contemplar una estrogenización a una edad más acorde con la normalidad y así facilitar que estas niñas adquieran unos caracteres sexuales secundarios a la vez que sus amigas.^{90_91_92}

Aunque no está bien establecida la edad cronológica a la que se debería empezar con este tratamiento, los últimos estudios recomiendan empezar en estas pacientes con tratamiento estrogénico entre los 11 y 12 años de maduración ósea (que generalmente corresponde con 13-14 años de edad cronológica), con dosis bajas, para completar el desarrollo sexual femenino en 2 o 3 años. La edad de inducción puberal dependerá pues de: la edad ósea,

talla conseguida hasta entonces, densidad mineral ósea y valoración psicológica de la paciente.

El inicio tardío de la terapia con estrógenos debería quedar limitado a aquellas pacientes estigmatizadas por la talla baja y cuando es retraso del crecimiento es muy grave, siempre consensuándolo con la paciente y la familia.

Se recomienda iniciar tratamiento con pequeñas dosis diarias, aumentándolas cada 6 meses, para posteriormente continuar con dosis cíclicas asociadas a progestágenos.

Se pueden utilizar como preparados: etinilestradiol, 17-βestradiol, estrógenos conjugados y valeriato de estradiol.

- etinilestradiol oral: 2,5mcg/día. 10mcg/día.
- estrógenos conjugados: 0.3-0,6-1.25mg/día
- valerato de estradiol: 1mg/día. 2mg/día
- 17βestradiol: 50-100mcg/día. 1mg. 2mg/día.

Los preparados transdérmicos se prefieren en aquellas pacientes de riesgo vascular, trombótico, hipertensión o hepatopatía.

La progesterona debe ser añadida a lo largo del segundo año de haber iniciado la estrogenoterapia a una dosis de 5-10 mg/día en forma de acetato de medroxiprogesterona, durante 10 días al mes. Si las menstruaciones no aparecen regularmente en tres meses, se aumentará la dosis de estrógeno.

Durante el tratamiento se deben controlar:

1. Cada 3-6 meses: talla y peso, velocidad de crecimiento, desarrollo puberal, TA, FSH,LH, estradiol.
2. Cada 12 meses: edad ósea, ecografía pélvica, transaminasas y perfil lipídico, curva de tolerancia a la glucosa, coagulación.

Se ha descrito que durante el tratamiento pueden aparecer cefaleas, ganancia de peso, sangrado uterino, como principales efectos secundarios. Es importante controlar las cifras de colesterol, transaminasas y función biliar, porque aunque de forma poca frecuente, también se objetivan alteraciones en las mismas.

FERTILIDAD

Aunque se han descrito embarazos espontáneos, la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner son estériles por fallo ovárico prenatal o postnatal, como hemos referido previamente. En mujeres con ovarios funcionantes, la criopreservación de ovocitos será la técnica inicial a tener en cuenta, antes de que se produzca el fallo ovárico prematuro. En cambio, se recurrirá a la donación de ovocitos y la transferencia de embriones en aquellas mujeres sin ovarios funcionantes, lo que permite dar una esperanza para la gestación en estas mujeres, con el mismo éxito que otras pacientes con fallo ovárico primario.⁹³⁻⁹⁴

Es necesaria la preparación del endometrio de estas mujeres, mediante un tratamiento hormonal (debido a la incapacidad para sintetizar estrógenos y progesterona). Se utilizará un tratamiento cíclico con estrógenos y progesterona natural, que tratan de imitar el ciclo ovárico normal. Generalmente, el tratamiento sustitutivo se iniciará 1 o 2 años antes de la transferencia embrionaria, para incrementar el tamaño del útero (mínimo espesor de 7mm) y mejorar su flujo sanguíneo. Se intentará únicamente transferir un solo embrión, para minimizar los riesgos asociados a los embarazos múltiples.⁹⁵

Durante la gestación presentan mayor índice de complicaciones maternas como diabetes, hipertensión y riesgo de dilatación y disección aórtica, por lo que antes de iniciar el embarazo conviene descartar estas situaciones.⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸ Como su pelvis es más estrecha, estas pacientes han de ser sometidas a cesárea.⁹⁹

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La frecuencia del Síndrome de Turner se estima en 1/2500 recién nacidas vivas. Se diagnostica mediante cariotipo, siendo la monosomía 45, X, el hallazgo más frecuente. La talla baja es el signo clínico principal en la mayoría de los casos. Como ya hemos comentado previamente, la comorbilidad asociada es frecuente, encontrándose así en estas pacientes; malformaciones cardiovasculares, renales, autoinmunes, alteraciones neurológicas y otras, que implican un tratamiento y seguimiento multidisciplinar.

De estos problemas principales que se enumeran, se deduce que estos pacientes requieren un control seriado estricto durante su desarrollo, con un elevado consumo de recursos sanitarios, económicos y sociales; así como una afectación importante en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Con objeto de favorecer una mejor atención a nuestros pacientes, es preciso conocer los problemas de salud predominantes en nuestro medio, así como las actividades específicas recomendadas para detectarlos, tratando de prestar una mayor calidad asistencial a los mismos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El estudio se encaminará a establecer el perfil clínico, epidemiológico y molecular de las pacientes con Síndrome de Turner.

Objetivo principal

1. Determinar las características epidemiológicas del S. de Turner en Extremadura.

Objetivos secundarios

1. Identificar el signo principal que orienta al diagnóstico y estudio de las mismas.
2. Conocer su patrón clínico.
3. Valorar la relación entre clínica y complicaciones, con cariotipo presentado.
4. Identificar a nivel molecular; la procedencia del gen X único y su relación con la expresión clínica en las distintas pacientes.
5. Valorar la utilidad de hormona de crecimiento en el tratamiento de talla baja en estas pacientes.
6. Conocer la proporción de pacientes con pubertad espontánea y su relación con edad ósea/cronológica.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. ¿Presentan nuestras pacientes un perfil clínico similar al descrito en la literatura?
2. ¿La frecuencia de complicaciones se asemeja a la reflejada en otras revisiones?
3. ¿Se asocia la monosomía 45,X a mayor afectación clínica ó complicaciones?
4. ¿Encontramos relación entre la procedencia del cromosoma X que poseen nuestras pacientes y mayor incidencia de complicaciones?
5. ¿Beneficia el tratamiento con GH a nuestras pacientes en el mismo grado que está descrito en otros estudios?
6. ¿Aparece la pubertad de forma espontánea en nuestros casos?

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y mediante entrevista personal con las pacientes afectadas de Síndrome de Turner y sus padres.

Pacientes diagnosticadas en Consulta de Genética, Endocrinología en Hospital Materno-Infantil de Badajoz o Consulta de Endocrinología en Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.

Ámbito del estudio

Comunidad Autónoma de Extremadura; Badajoz y Cáceres.

Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticadas de Síndrome de Turner en Extremadura desde enero de 1978 hasta enero de 2010. El diagnóstico de dichas pacientes se realizó en base a la sospecha clínica (fenotipo) y se confirmó mediante estudio genético (cariotipo).

Criterios de exclusión

Niñas con línea celular 45,X pero sin las características clínicas descritas para Síndrome de Turner. También se excluyen, aquellas que a pesar de tener cariotipo compatible con síndrome de Turner, son fenotípicamente hombre.

Variables

Socio-demográficas

- fecha de nacimiento.
- género.
- edad al diagnóstico.
- procedencia (consulta de genética, consulta de endocrinología pediátrica en Badajoz, o consulta de endocrinología pediátrica en Cáceres).
- antecedentes familiares de:
 - enfermedades genéticas.
 - enfermedades autoinmunes.
 - talla baja.

Clínicas

- motivo principal de consulta.
- clínica principal:
 - talla baja.
 - cabeza:
 - facies de esfinge.
 - micrognatia.
 - paladar ojival.
 - implantación baja del cabello.
 - cuello corto.
 - pterigium colli.
 - tórax ancho con mamilas separadas.
 - extremidades:
 - cubitus valgus.
 - displasia epifisaria.
 - linfedema dorso manos y pies.
 - genitales poco desarrollados.

- neurológico:
 - déficit o no cognitivo.
 - déficit viso-espacial.
 - déficit de la función ejecutiva fina.
 - dificultad en habilidades sociales.

Complicaciones asociadas

- cardiovasculares:
 - coartación aorta.
 - aorta bicúspide.
 - estenosis aórtica.
 - prolapso mitral.
 - drenaje pulmonar anómalo.
- renales:
 - riñón pélvico.
 - riñón en herradura.
 - duplicidad de sistema colector.
 - obstrucción unión uretero-pélvica.
- endocrinas:
 - tiroiditis autoinmune.
 - hipotiroidismo.
 - diabetes.
- gastro-intestinales:
 - colitis ulcerosa.
 - enfermedad de Crohn.
 - enfermedad celíaca.
- dérmicas:
 - vitíligo.
 - nevus pigmentado.
 - alopecia.

- anomalías ortopédicas:
 - displasia de caderas.
 - genu valgo.
 - escoliosis.
 - osteoporosis.
- alteraciones otorrinolaringológicas:
 - otitis media de repetición.
 - hipoacusia.
- alteraciones oculares:
 - disgenesia segmento anterior.
 - miopía.
 - estrabismo.
- alteraciones ginecológicas:
 - amenorrea.
 - insuficiencia ovárica.
 - neoplasia.

De diagnóstico

- cariotipo.
- estudio molecular:
 - procedencia gen único, X materno o paterno.

Evolución de la talla y necesidad de tratamiento

- edad al diagnóstico.
- talla al diagnóstico.
- velocidad de crecimiento inicial.
- inicia tratamiento con hormona de crecimiento.
- dosis de tratamiento inicial.
- velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento.
- talla a los 4, 6, 8, 10, 12, 14 años.
- tiempo de tratamiento con hormona de crecimiento.
- talla final.
- edad de talla final.

- talla diana.

Pubertad y necesidad de inducción

- pubertad espontánea o no.
- edad de inducción puberal.
- relación edad ósea-cronológica.
- estrógenos y anticonceptivos combinados.

De utilización de recursos sanitarios y no sanitarios

- diagnósticos
- hospitalización
- intervenciones quirúrgicas
- visitas al pediatra de atención primaria
- especialistas
- urgencias

Recogida de datos

Mediante revisión de historias clínicas y entrevistas personales con las pacientes y sus padres. Se valorará su adaptación a los protocolos de seguimiento establecidos para las niñas con Síndrome de Turner (publicados por la Asociación Española de Pediatría y de Endocrinología Pediátrica) y las tablas y protocolos indicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo para la utilización de la hormona de crecimiento en este tipo de pacientes.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

S. DE TURNER: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Nº de Identificación	Nombre	Primer apellido	Segundo apellido		
1	A				
Nº Historia	Nº S/Social	Sexo	Fecha nacimiento	Edad al diagnóstico	Procedencia
		M	24/03/1983	8,8	1
ANT. FAMILIARES					
Enfermedades genéticas <input type="checkbox"/>		Enfermedades autoinmunes <input type="checkbox"/>		Antecedente de Talla baja <input checked="" type="checkbox"/>	
CLÍNICA					
Alteración de talla					
1-Talla baja <input checked="" type="checkbox"/>					
Anomalías de la cabeza					
2-Facies de esfinge <input checked="" type="checkbox"/>		3-Micrognatia <input checked="" type="checkbox"/>		4-Paladar ojival <input checked="" type="checkbox"/>	
5-Cuello corto <input checked="" type="checkbox"/>		6-Pterigium colli <input checked="" type="checkbox"/>		7-Implantación baja de cabello <input checked="" type="checkbox"/>	
Anomalías del tórax					
8-Tórax ancho-mamilas separadas <input checked="" type="checkbox"/>					
Afectación de Extremidades					
9-Cubito valgo <input checked="" type="checkbox"/>		10-Displasia de uñas <input checked="" type="checkbox"/>		11-Displasia epifisaria <input type="checkbox"/>	
12-Linfedema manos <input type="checkbox"/>		13-Linfedema pies <input type="checkbox"/>			
Afectación de genitales					
Alteraciones neurológicas					
16-Retraso del lenguaje <input type="checkbox"/>		17-Déficit cognitivo <input type="checkbox"/>		18-Déficit viso-espacial <input type="checkbox"/>	
19-Déficit (f)x ejecutiva-fina <input type="checkbox"/>		20-Dificultad habilidades sociales <input checked="" type="checkbox"/>			
COMPLICACIONES ASOCIADAS					
Alteraciones cardiacas					
21-Coartación aorta <input type="checkbox"/>		22-Aorta bicúspide <input type="checkbox"/>		23-Estenosis aórtica <input type="checkbox"/>	
24-Prolapso mitral <input type="checkbox"/>		25-Drenaje venoso pulmonar anómalo <input type="checkbox"/>			
Alteraciones renales					
26-Riñón pélvico <input type="checkbox"/>		27-Riñón en herradura <input type="checkbox"/>		28-Duplicidad sistema colector <input type="checkbox"/>	
29-Obstrucción unión uretero-pélvica <input type="checkbox"/>					
Alteraciones endocrinas					
30-Tiroiditis autoinmune <input type="checkbox"/>		31-Hipotiroidismo <input checked="" type="checkbox"/>		32-Intolerancia a H de C <input type="checkbox"/>	
33-Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/>					

Enfermedades gastro-intestinales

34-Colitis ulcerosa 35-Enf de Crohn 36-Celaquía

Alteraciones dérmicas

37-Vitiligo 38-Nevus pigmentado 39-Alopecia areata

Anomalías ortopédicas

40-Displasia de caderas 41-Genu valgo 42-Escoliosis 43-Osteoporosis

Alteraciones O.R.L.

44-OMA de repetición 45-Hipoacusia

Alteraciones oculares

46-Defectos de refraccion 47-Queratocono 48-Estrabismo

Alteraciones ginecológicas

49-Amenorrea 50-Insuficiencia ovárica 51-Neoplasia germinal

Motivo ppal de consulta

1

CARIOTIPO

Monosomía 45, X Mosaico 45, X/ 46, XX Mosaico 45, X/ otra anomalía del X

Mosaico 46, XXq Mosaico 45, X/ 46, X,i(Xq) Otros mosaicos 45, X/?

ESTUDIO MOLECULAR

PROCEDENCIA CROMOSOMA X Gen único materno Gen único paterno

GENES INACTIVOS CROMOSOMA X

Gen XIST Gen SHOX Otros: No

ÁREAS METILADAS CROMOSOMA X

No áreas metiladas 1 área metilada 2 áreas metiladas 3 o más áreas metiladas

TRATAMIENTO

velocidad crecto inicial: 4 talla inicial: 115 desviacion estandar inicial: -3,2 edad talla inicial: 9,5

tratamiento con GH edad inicio GH: 9,5 fecha inicio GH: 28/08/1993 dosis de tto: 0,04 tiempo de tto: 5

talla con 4 años: talla con 6 a: talla con 8 a: talla con 10 a: 117,5 talla con 12 a: 126,5 talla con 14 a: 135,5

velocidad crecto: 4,5 Talla final: 144,5 Desviacion estandar: -2,7 edad talla final: 16 Talla diana: 160

PUBERTAD

Pubertad espontánea Edad inducción pubertad: 14 Edad ósea/cronológica: 2

Utilización estrógenos ACO combinados

Análisis de datos

Los datos obtenidos del cuestionario informatizado serán analizados con el programa estadístico SPSS 12.0.

Metodología Estadística

El análisis de los datos se ha llevado a cabo mediante el software estadístico IBM SPSS 19 (SPSS Inc, an IBM company) y R versión 2.12.0. De modo general ha consistido en el cálculo de estadísticos descriptivos (media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico para variables cuantitativas y tablas de contingencia para variables cualitativas), en la representación de los datos mediante gráficos adecuados (diagramas de barras, diagramas de sectores, gráficos de dispersión y box-plots o diagramas de caja) y en la aplicación de diferentes procedimientos de contraste de hipótesis. En concreto, la relación entre variables categóricas (i.e. el análisis de tablas de contingencia) se ha estudiado (realizado) mediante el test Chi-cuadrado de Pearson y, cuando no se daban las condiciones de aplicabilidad de éste, mediante el test exacto de Fisher. Como medidas de asociación se han considerado la razón del producto cruzado (Odds Ratio- OR) para tablas 2x2 y el Coeficiente de Contingencia para tablas de mayor dimensión. La relación entre variables cuantitativas se ha estudiado mediante modelos de regresión lineal simple y múltiple (en este caso con metodología backward de selección de variables). Para establecer la posible influencia sobre estas relaciones de variables categóricas se ha utilizado el análisis de la covarianza (ANCOVA). Todos estos análisis de modelos lineales han ido acompañados del coeficiente de determinación (R^2) como medida para valorar la bondad del ajuste del modelo. Finalmente la comparación de dos poblaciones a partir de muestras independientes se ha realizado mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon debido al reducido tamaño de las muestras. Todos los test de hipótesis realizados para establecer comparaciones entre las poblaciones han sido bilaterales, considerándose, en general, un resultado estadísticamente significativo si el p-valor, p , ha sido inferior o igual a 0,05.

Limitaciones del estudio

Principalmente, la posibilidad de pérdida de pacientes por falta de colaboración con el estudio, ya sea por no querer reflejar sus características clínicas o complicaciones, o la realización de estudio molecular.

También consideramos que al tratarse de un síndrome de diagnóstico a diferentes edades (en función de gravedad de afectación fenotípica), los valores de determinadas variables recogidas en el protocolo de estudio, son valores perdidos por no haber finalizado el crecimiento aún, según momento de diagnóstico.

BENEFICIOS

Se pretende conocer cómo se realizó el diagnóstico, así como el control clínico y tratamiento de las pacientes con Síndrome de Turner en Extremadura.

El mejor conocimiento de las mismas puede ser útil a la hora de la planificación de los recursos necesarios para su atención socio-sanitaria, intentando mejorar así no sólo la atención a nuestras pacientes, sino también su calidad de vida.

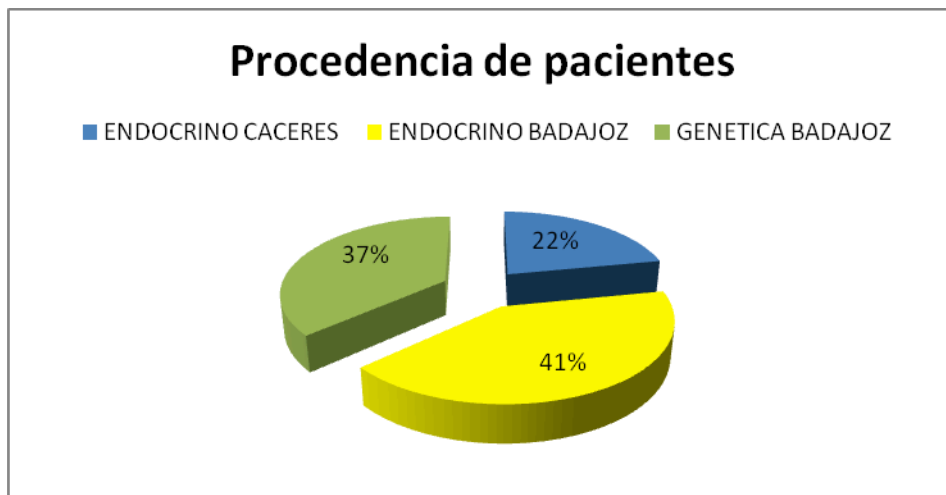
El resultado práctico último de la investigación, se traducirá en proveer a la Administración Sanitaria de información sobre las necesidades de estas pacientes, que serán útiles para la toma de decisiones al respecto.

RESULTADOS

RESULTADOS

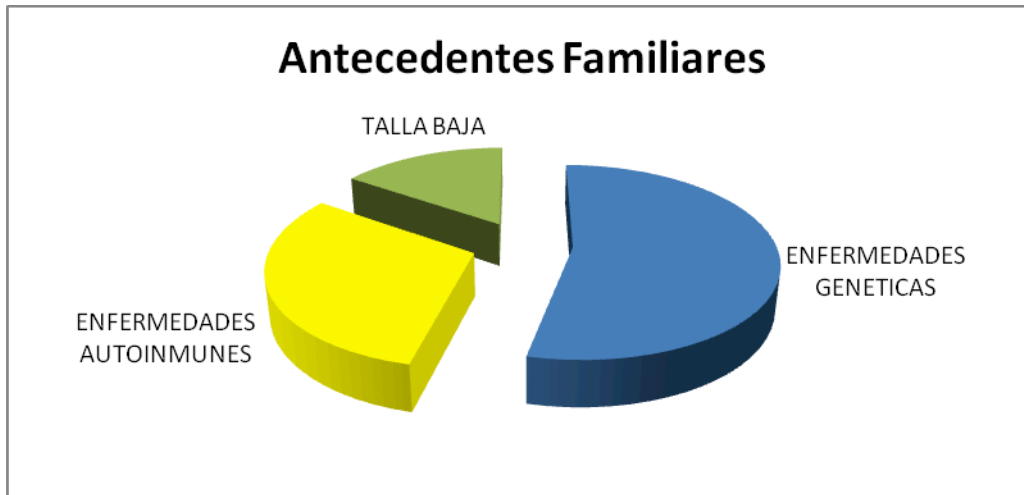
Se han revisado las historias clínicas correspondientes a 41 pacientes diagnosticadas de Síndrome de Turner desde enero de 1978 hasta enero de 2010.

Las pacientes **procedían** de Consulta de Genética de Badajoz, Consulta de Endocrino Pediátrica de Badajoz y Consulta de Endocrino Pediátrica de Cáceres.



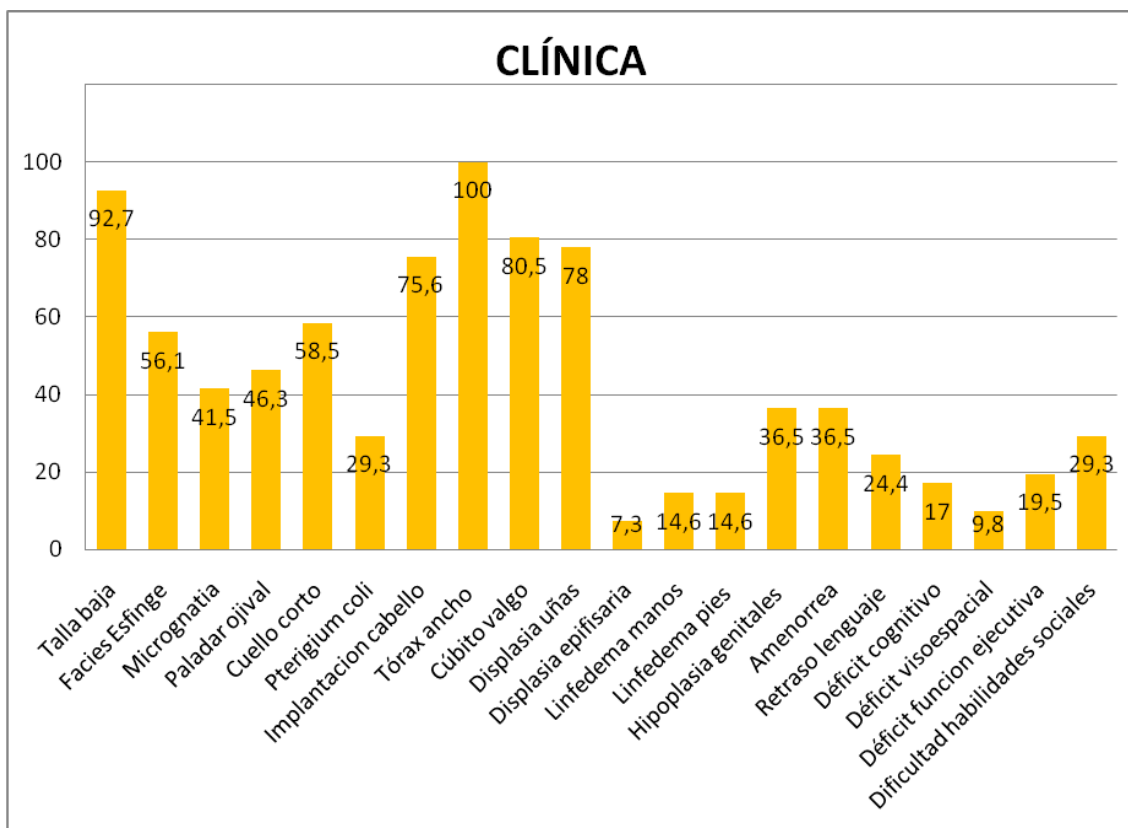
La procedencia de las pacientes fue la siguiente; 41 % se diagnosticaron en la consulta de endocrinología pediátrica de Badajoz, 37% en la consulta de genética de Badajoz y 22% en la consulta de endocrino pediátrica de Cáceres.

Valoramos como **antecedentes familiares** de interés, la presencia de enfermedades genéticas en la familia (anomalías numéricas- trisomía 21, abortos espontáneos en embarazos previos), enfermedades autoinmunes y la talla baja.



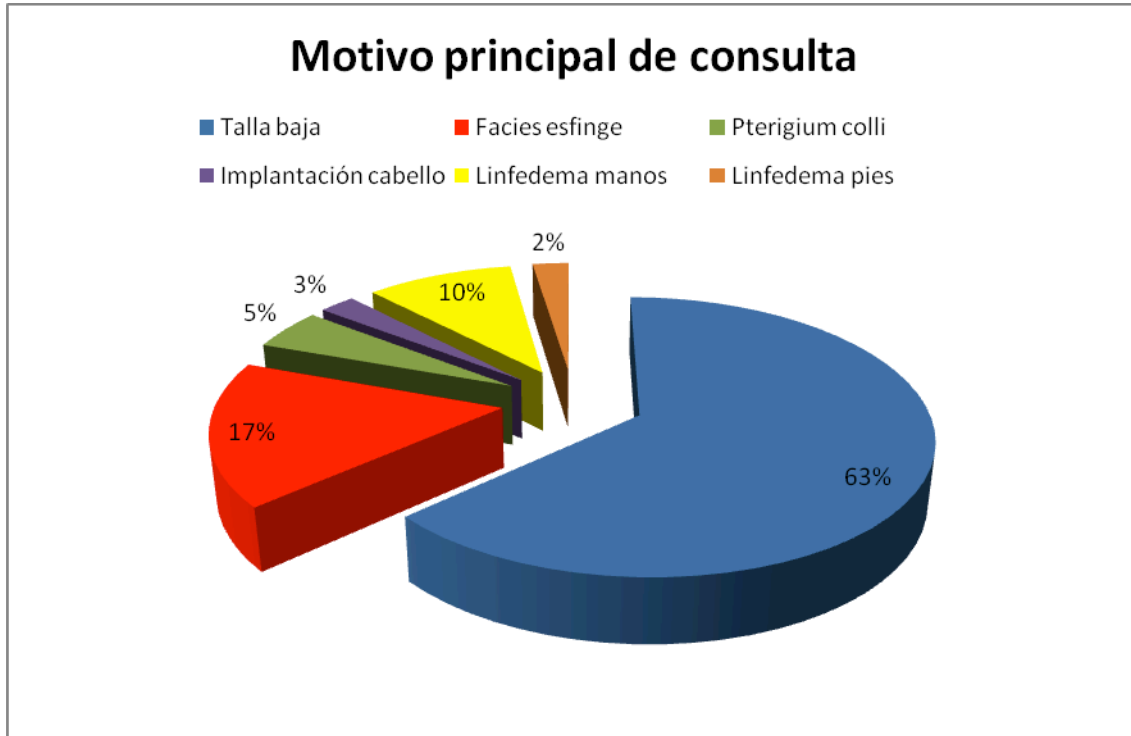
Encontramos, que el 34 % de nuestras pacientes presentaban antecedentes familiares de enfermedades genéticas, 19,5 % enfermedades autoinmunes (siendo la tiroiditis la más frecuente) y un 9,8% antecedente familiar de talla baja.

Respecto a la **clínica** encontrada en nuestras niñas,

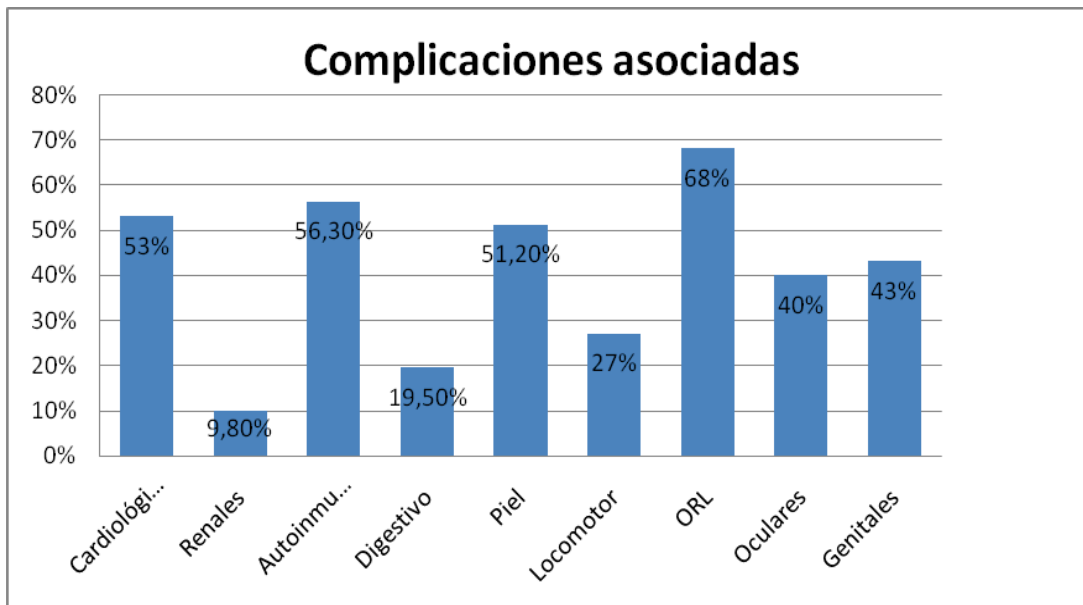


La *talla baja* estaba presente en el 92,7% de nuestras pacientes, las *anomalías craneofaciales* (facies de esfinge: 56,1%, micrognatia: 41,5%, paladar ojival: 46,3%, cuello corto: 58,5%, pterigium colli: 29,3%, implantación baja del cabello: 75,6%), el *tórax ancho* en todas las pacientes (100%), las anomalías del *sistema esquelético* (cúbito valgo: 80,5%, displasia de uñas: 78%, displasia epifisaria: 7,3%, linfedema mano y pies: 14,6%), en *aparato genital* (se valoró la hipoplasia de los genitales, que estaba reflejada en el 36,6% de las niñas), respecto a *valoración neurológica* (se valoró retraso del lenguaje: 24,4%, déficit cognitivo: 17%, déficit visoespacial: 9,8%, déficit de función ejecutiva fina: 19,5% y dificultad en habilidades sociales: 29,3% de los casos).

El **motivo principal de consulta** por el que las niñas fueron derivadas para estudio, fue la *talla baja* en un 63% de las niñas. Otros motivos de derivación y frecuencia de los mismos, los recogemos en siguiente gráfico.



Se valoraron las **complicaciones**, que según la literatura, se presentan en estas pacientes y observamos que;



El 53% de nuestras pacientes presentaban **complicaciones cardiológicas**, siendo la aorta bicúspide la más frecuente (41,5%), seguida de estenosis aórtica (14,6%), coartación de aorta (7,3%), drenaje venoso anómalo (4,9%) y ninguna presentaba prolapso mitral.

Las **complicaciones renales** estaban presentes en el 9,8 % de las niñas, presentando la mitad de ellas riñón pélvico y la otra mitad, riñón en herradura. No encontramos duplicidad de sistema colector, ni obstrucción de la unión uretero-pélvica.

Las **enfermedades autoinmunes** se reflejaban en el 56,3% de los casos, valorándose; tiroiditis autoinmune (22%), hipotiroidismo (22% asociado a tiroiditis, 17% aislado), intolerancia a los hidratos de carbono (7,3%) e hipercolesterolemia (9,8%).

Se valoró dentro de las **complicaciones digestivas**, la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) que

no se encontró en ninguna de las pacientes y la celiaquía, presente en el 19,5% de ellas.

Respecto a las **alteraciones de la piel** encontradas, se valoró la presencia de nevus pigmentado (48,8%), alopecia areata (2,4%) y ninguna presentó vitiligo.

En referencia al **aparato locomotor**, se registró la presencia o no de displasia de caderas (7,3%), escoliosis (26,8%), osteoposis (7,3%) y genu valgo (19,5%).

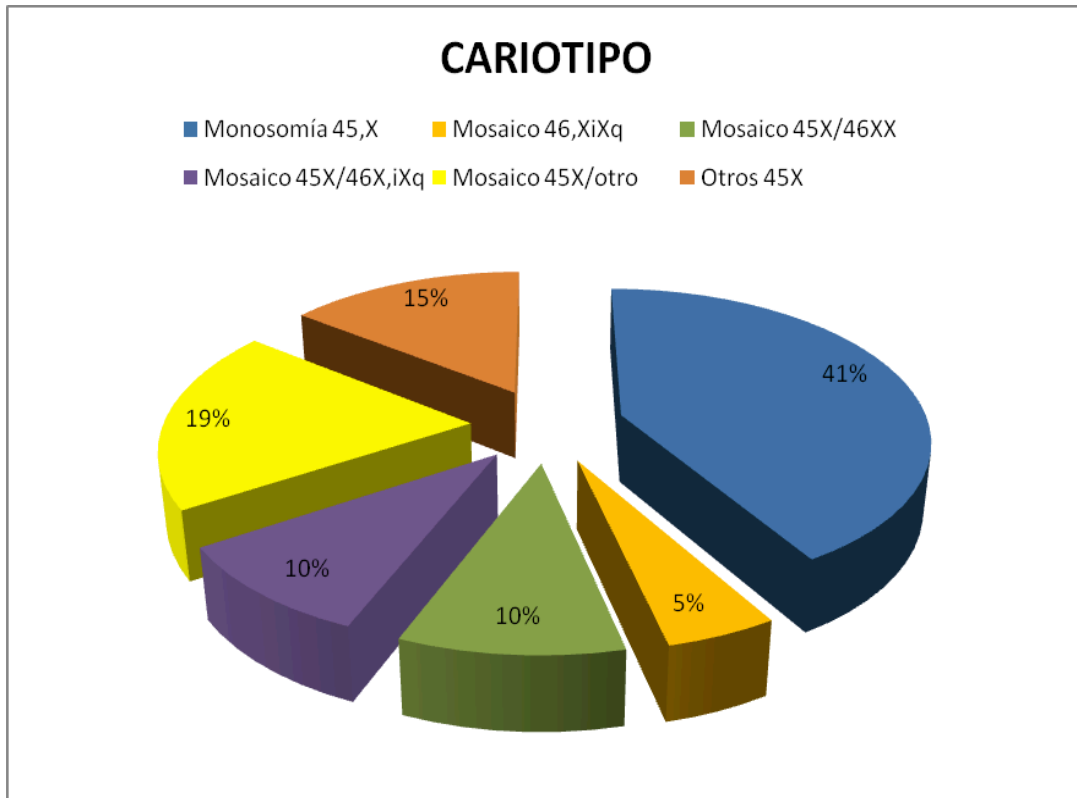
A nivel de **oído medio**, se valoró la presencia de otitis media de repetición (68,3%) y de hipoacusia(14,6%), que fueron niñas que previamente habían tenido otitis de repetición.

Como **complicaciones oculares**, se registró si presentaban miopia (31,7%), estrabismo (9,8%) y en ninguna se objetivo queratocono.

A nivel **genital**, se valoró la hipoplasia genital y sólo una niña tuvo riesgo de neoplasia germinal y se le realizó gonadectomía profiláctica (2,4%)

El **diagnóstico** de síndrome de Turner requiere la combinación de unas características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X, bien como línea celular o como un mosaicismo. El **cariotipo** convencional en sangre periférica debe ser el primer paso para el diagnóstico de estas pacientes.

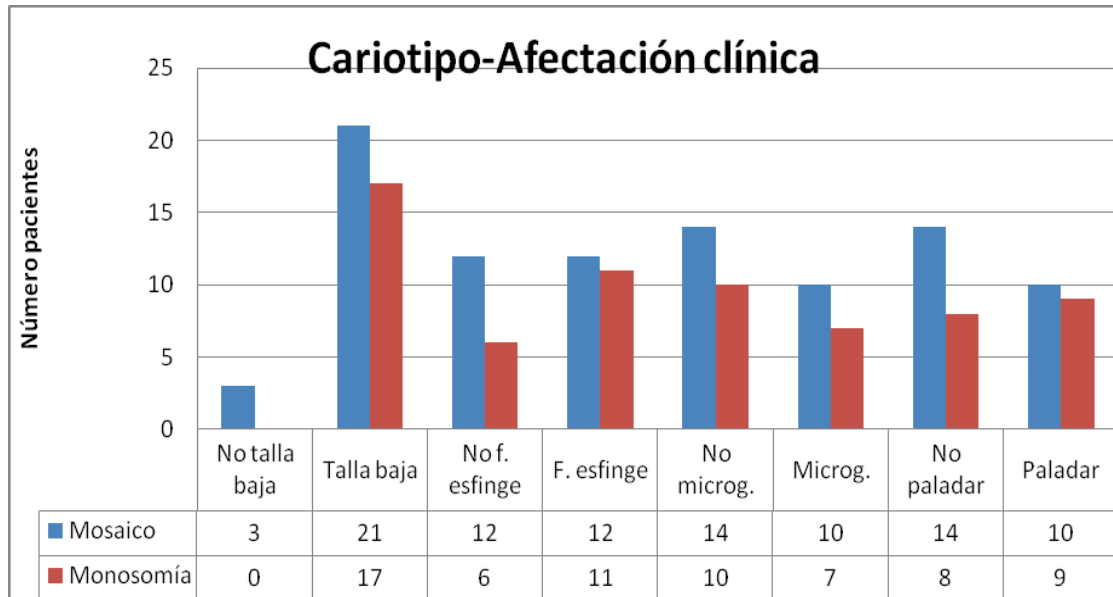
Los cariotipos observados en nuestra serie se distribuyeron de la siguiente manera.



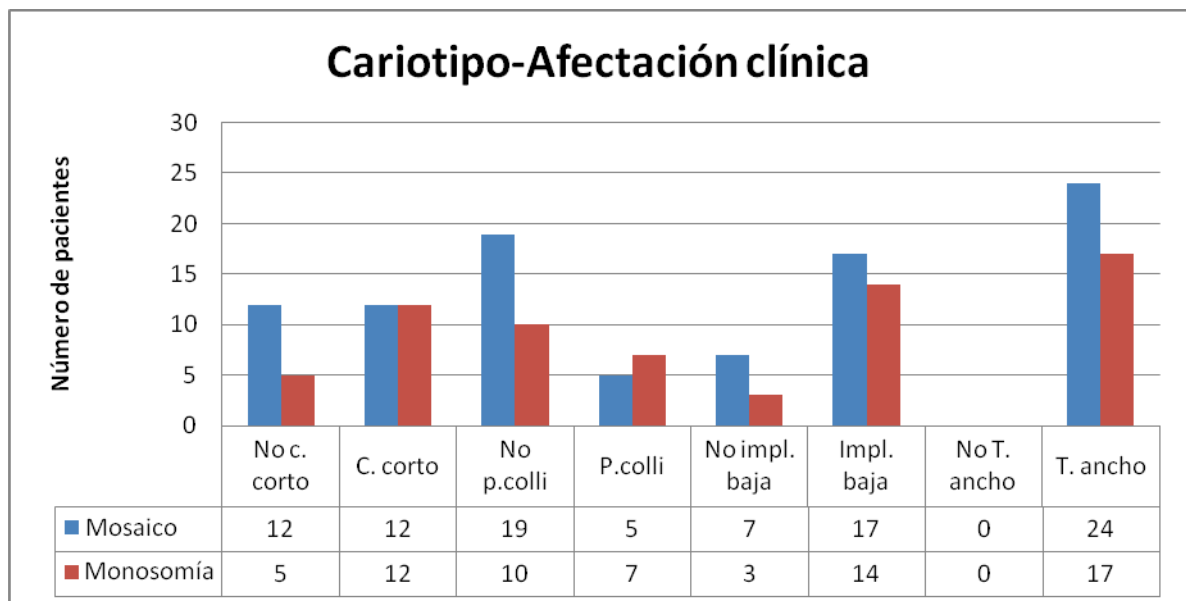
La monosomía 45,X que correspondería al síndrome de Turner “clásico”, fue el cariotipo más frecuentemente encontrado (41%) en nuestro estudio.

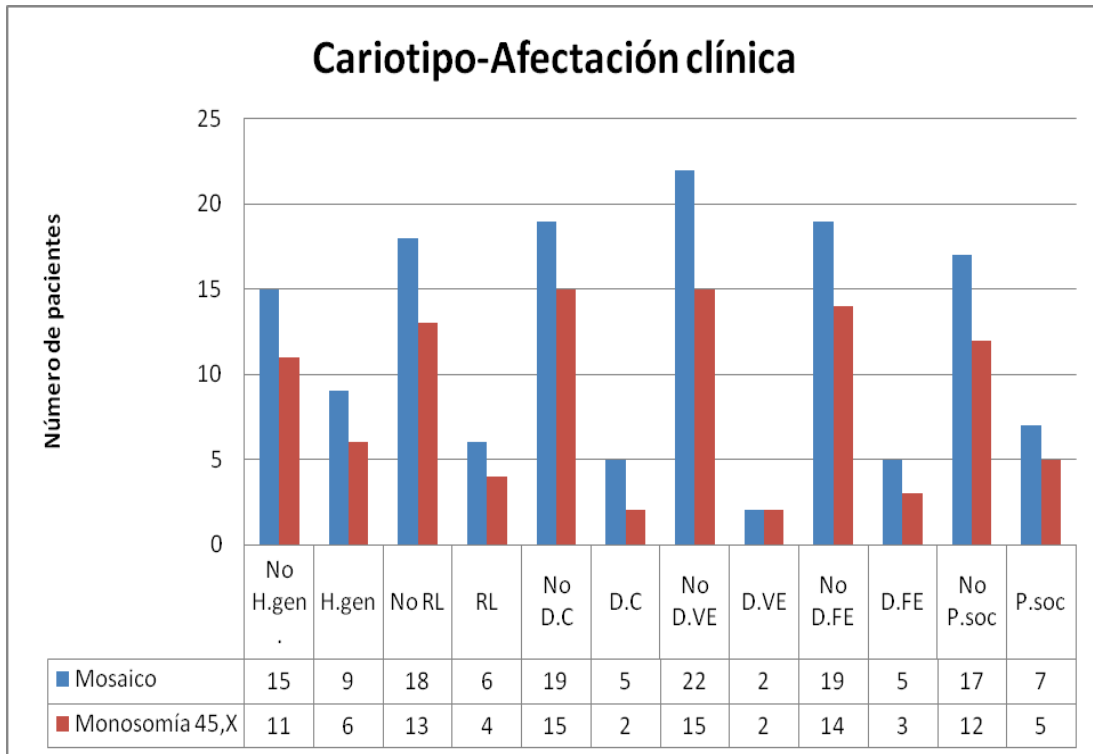
Se valoró la **relación** entre **monosomía pura**, cariotipo 45,X y **mayor afectación clínica** o **aparición de complicaciones**. Se hizo comparación entre monosomía y mosaicismo relacionados con: *afectación clínica* (talla baja, facies de esfinge, micrognatia, paladar ojival, cuello corto, pterigium colli, implantación baja del cabello, tórax ancho con mamilas separadas, cúbito valgo, displasia uñas, displasia epifisaria, linfedema manos, linfedema pies, hipoplasia genitales, retraso del lenguaje, déficit cognitivo, déficit viso-espacial, déficit función ejecutiva fina, dificultad habilidades sociales) y *complicaciones* (cardiológicas, renales, autoinmunes, digestivas, piel, locomotor, del oído medio, oftalmológicas, genitales).

Respecto a la **relación cariotipo-afectación clínica**, nuestros resultados fueron los siguientes:



No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre niñas con monosomía 45,X y niñas con mosaicismo, para la talla baja, anomalías craneofaciales (facies de esfinge, micrognatia, paladar ojival, cuello corto, pterigium colli, implantación baja del cabello) ni para tórax ancho con mamilas separadas.



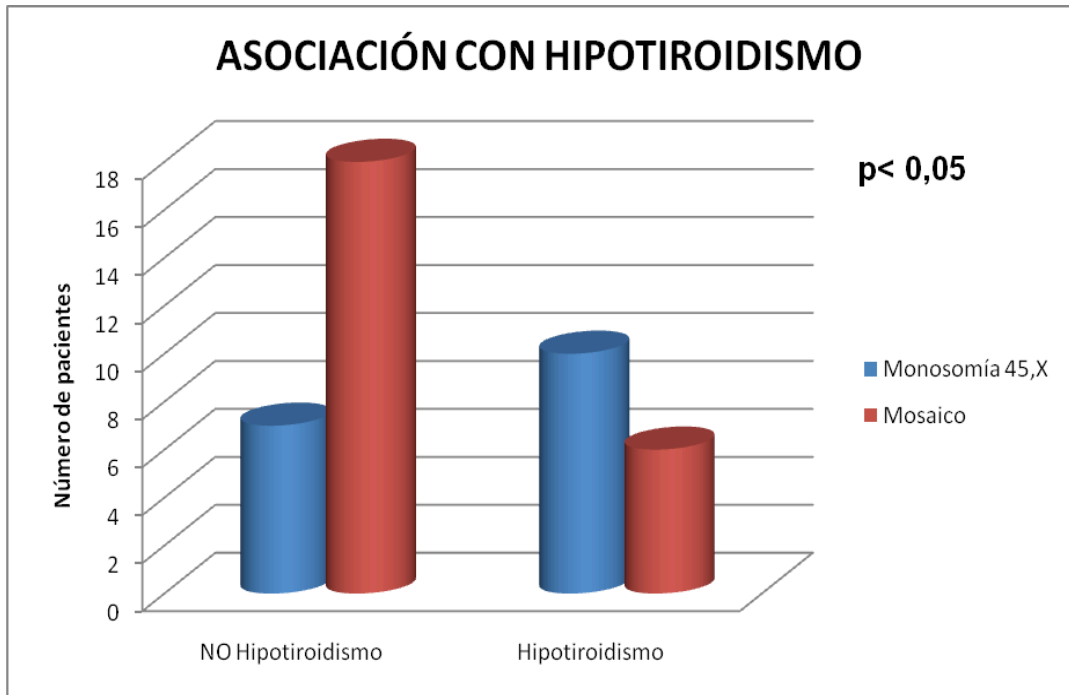


Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las niñas con cariotipo 45,X y niñas con mosaicismo en relación a: hipoplasia de genitales, retraso del lenguaje, déficit cognitivo, déficit viso-espacial, déficit función ejecutiva fina ni en relación a la dificultad para habilidades sociales.

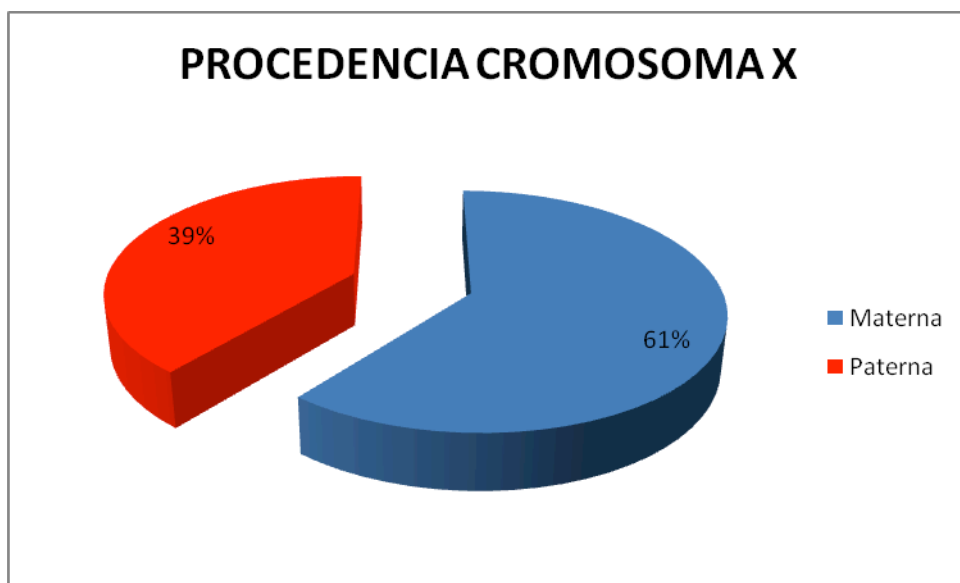
Respecto a la **relación cariotipo-aparición de complicaciones**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre un cariotipo u otro para la aparición de anomalías cardiovasculares, malformaciones renales, enfermedades digestivas, de la piel, afectación de aparato locomotor, complicaciones del oído medio, oftalmológicas ni genitales pero sí encontramos **diferencias estadísticamente significativas** para la relación cariotipo-hipotiroidismo. Objetivamos que las niñas con monosomía 45,X presentaban mayor incidencia de **hipotiroidismo**, con $p < 0,05$.

La frecuencia de hipotiroidismo en niñas con monosomía 45,X fue de 59% frente a un 25% en pacientes con mosaicismo. (Test exacto de Fisher $p=0,05$). OR: 4.29.

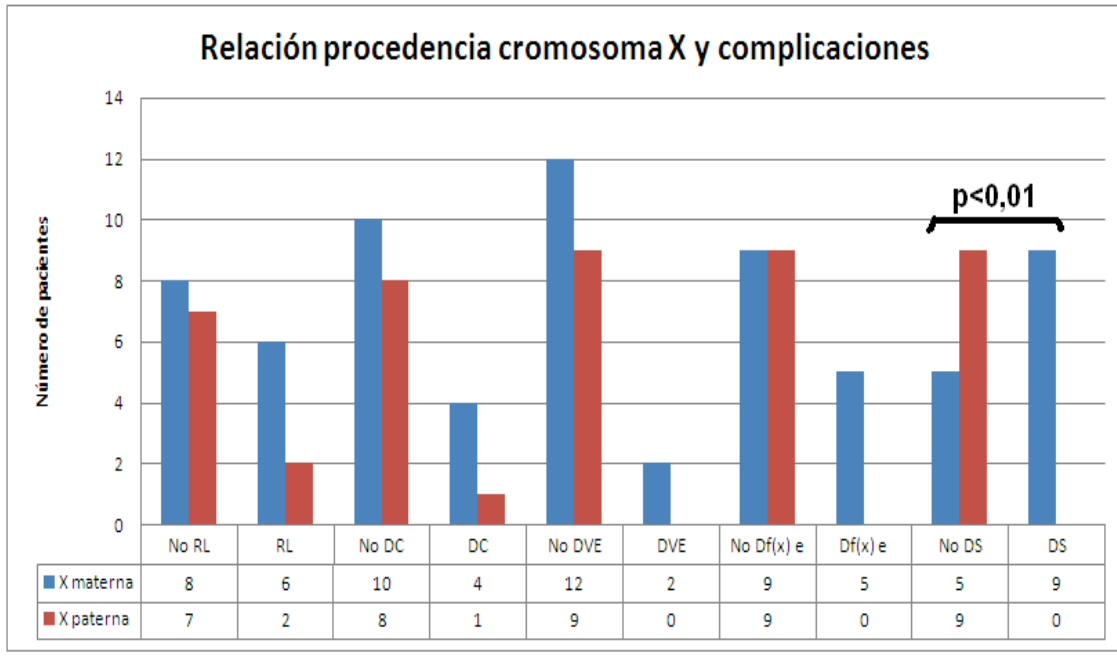
Ello significa que entre los individuos con monosomía 45,X, la razón entre las probabilidades de tener hipotiroidismo y no tenerlo, es 4.29 veces superior a la que se obtiene entre los individuos con mosaicismo.



Valoramos la **procedencia del cromosoma X** que poseen nuestras pacientes, materna o paterna. En este punto, sólo 23 pacientes y sus padres, accedieron a realizarse estudio molecular.



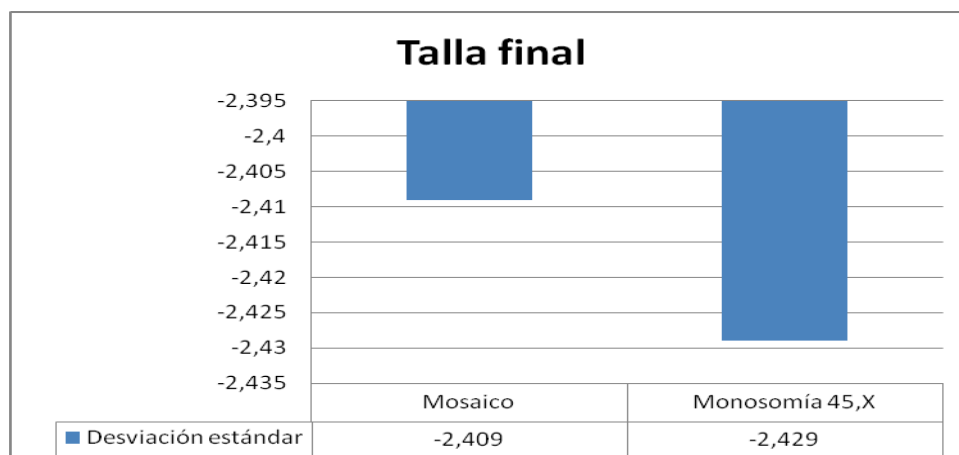
Quisimos conocer si la **procedencia** materna o paterna se asocia a mayor número de **complicaciones** en nuestras pacientes. Nuestro resultados fueron que;



(RL: retraso del lenguaje, DC: déficit cognitivo, DVE: déficit viso-espacial, Df(x)e: déficit función ejecutiva fina, DS: dificultad en habilidades sociales)

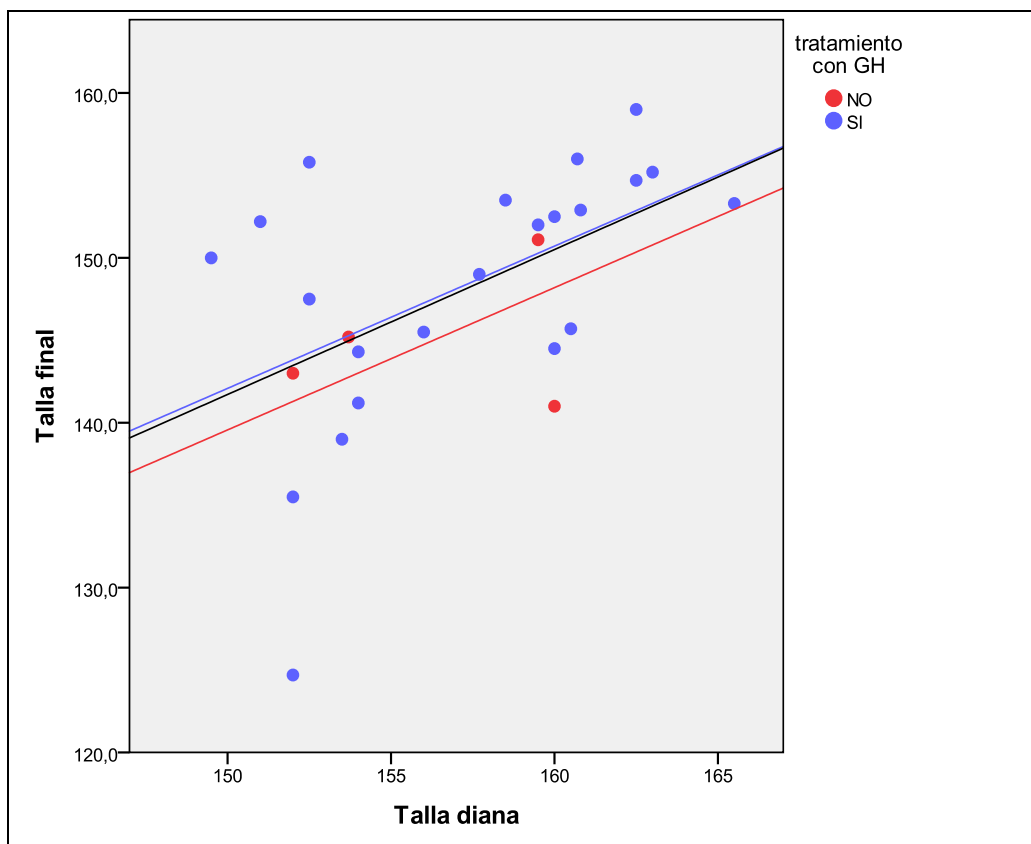
Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas para la relación procedencia materna de cromosoma X y peores habilidades sociales. (Test exacto de Fisher, $p = 0,003$).

Respecto a la **talla final** alcanzada por nuestras pacientes, objetivamos que no había diferencias entre aquellas que presentaban **cariotipo** 45,X y aquellas con mosaicismo.



Quisimos estudiar si el **tratamiento con GH** en nuestras pacientes, conseguía los mismos beneficios que los encontrados en otros estudios.

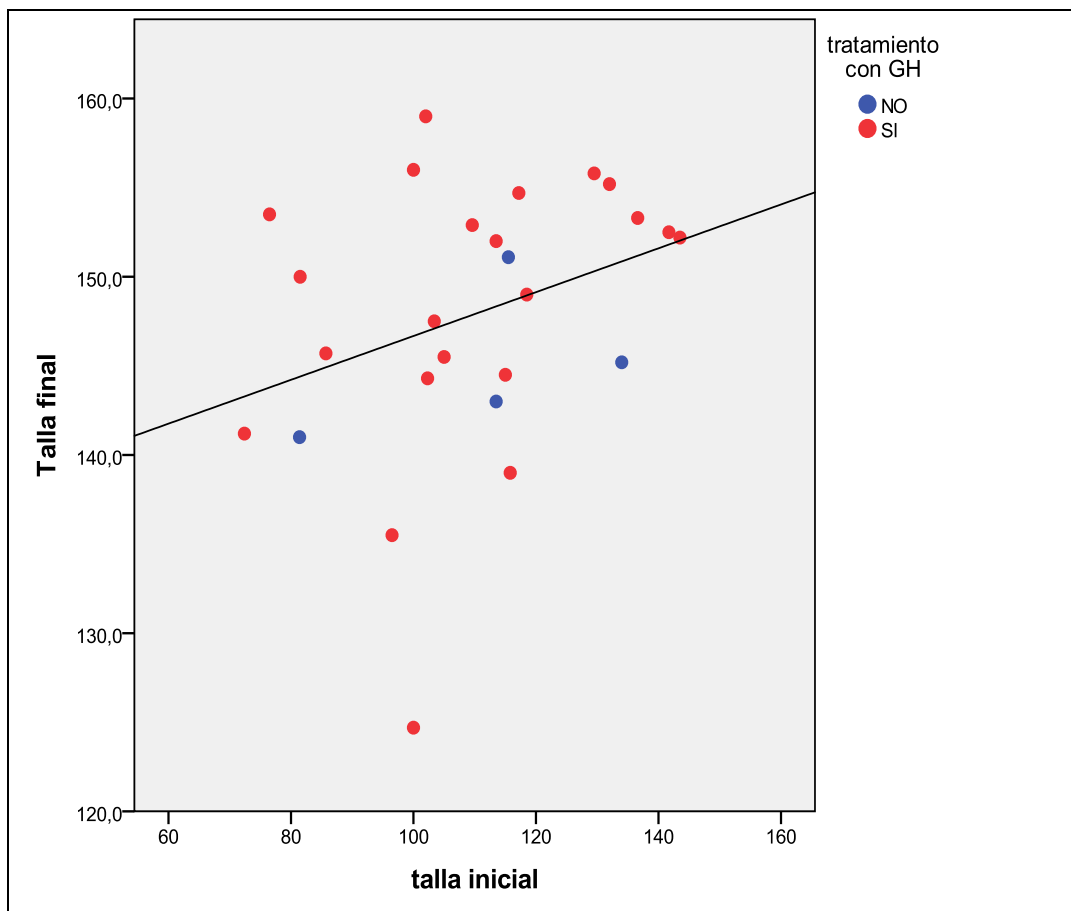
Para ello, incluimos en la estimación de la **talla final** los parámetros que según el estudio KIGS influyen en la misma (*talla diana, talla de inicio al tratamiento, velocidad de crecimiento* en primer año de tratamiento, edad de inicio (negativo), dosis de GH). En dicho estudio, se valoró también si el *cariotipo* presentado influía en talla final, no encontrando dicha influencia.



Se obtiene que la *talla diana (genética)* influye en la *talla final* de nuestras pacientes ($p=0,008$), aunque no se ha podido probar que influya en esta relación el hecho de haber recibido o no tratamiento con GH ($p=0.497$). R^2 ajustado: 0.28. De manera descriptiva indicar que las que no recibieron tratamiento presentaron, en promedio, una talla final 2.5cm inferior que las que sí lo recibieron (diferencia entre las **líneas azul** y **roja**, en la figura), aunque no se ha podido generalizar este resultado debido a que el tamaño muestral del grupo que no recibió tratamiento fue muy pequeño.

Finalmente, se ajustó un modelo de regresión lineal simple (prescindiendo de si se había recibido tratamiento o no), confirmando la influencia estadísticamente significativa de la talla diana en la talla final ($p=0.007$). (línea **negra** en la figura)

Talla inicial (antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento) y relación sobre *talla final* en pacientes con Turner con o sin tratamiento.

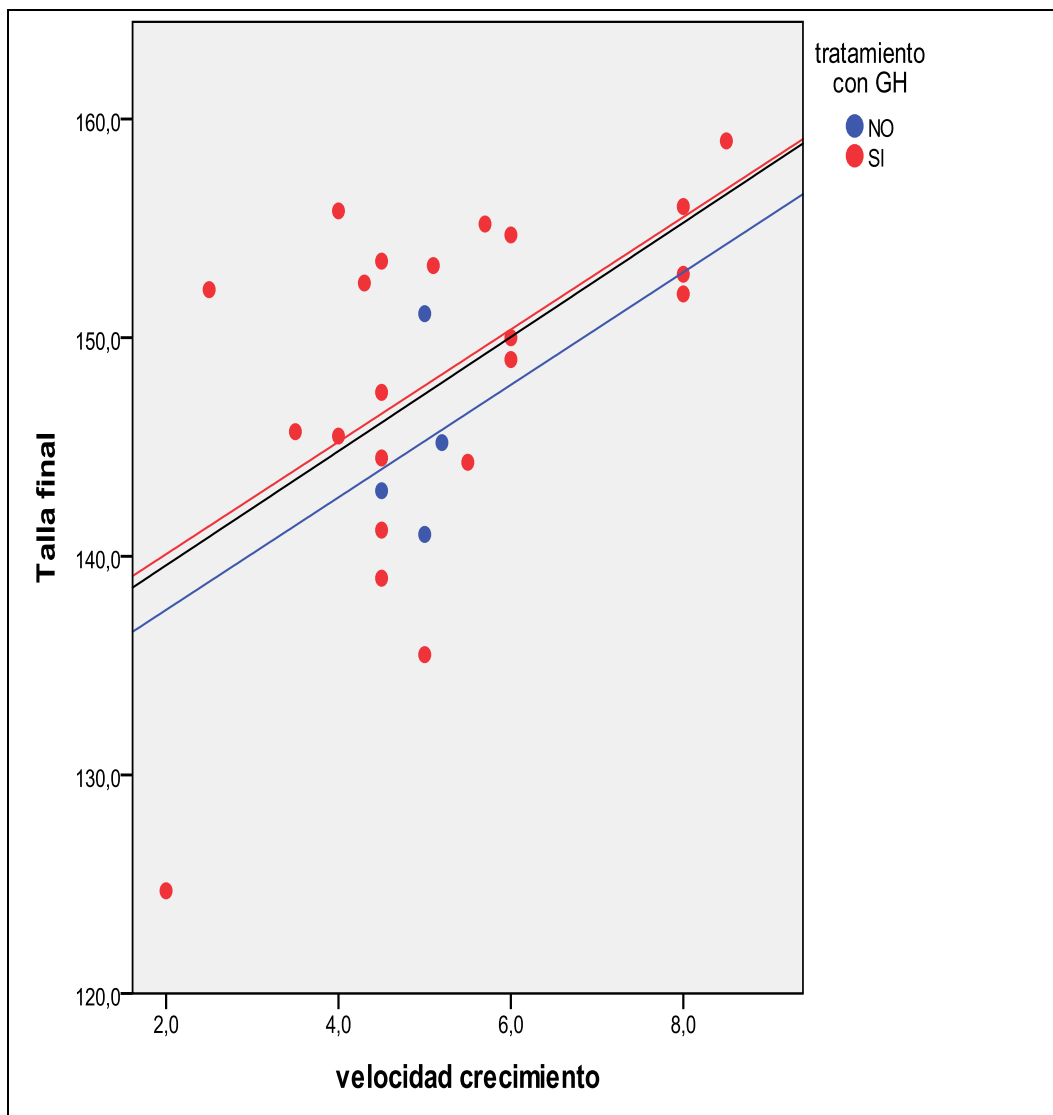


En el estudio de la relación entre la talla inicial y la talla final, distinguiendo entre si habían recibido tratamiento o no, se obtuvo que este último no influyó en la relación ($p=0.384$). El ajuste posterior de un modelo de regresión lineal simple no nos permitió establecer que exista una relación estadísticamente significativa ($p=0.108$) entre la talla inicial y la talla final. En este sentido debemos referenciar el estudio KIGS, donde la talla inicial sí aparece como uno de los factores que influye positivamente en la talla final alcanzada.

Velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento y talla final de nuestras pacientes.

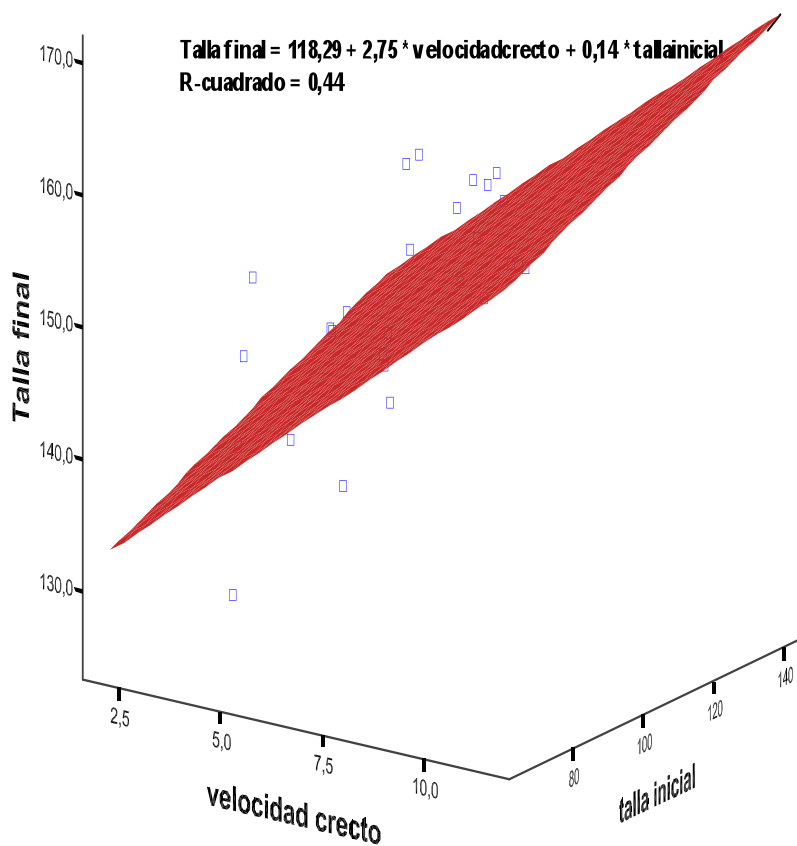
Ajustado a un modelo de análisis de covarianza, obtenemos que si bien, la velocidad de crecimiento en el primer año se asocia significativamente ($p=0,005$) con la talla final, la influencia de haber recibido o no tratamiento con GH, no es estadísticamente significativa ($p=0.48$) (diferencia entre línea azul y roja en la figura).

Prescindiendo de la variable tratamiento, el modelo de regresión lineal simple, confirma la asociación estadísticamente significativa entre velocidad de crecimiento y talla final ($p=0.004$) (línea negra en la figura).

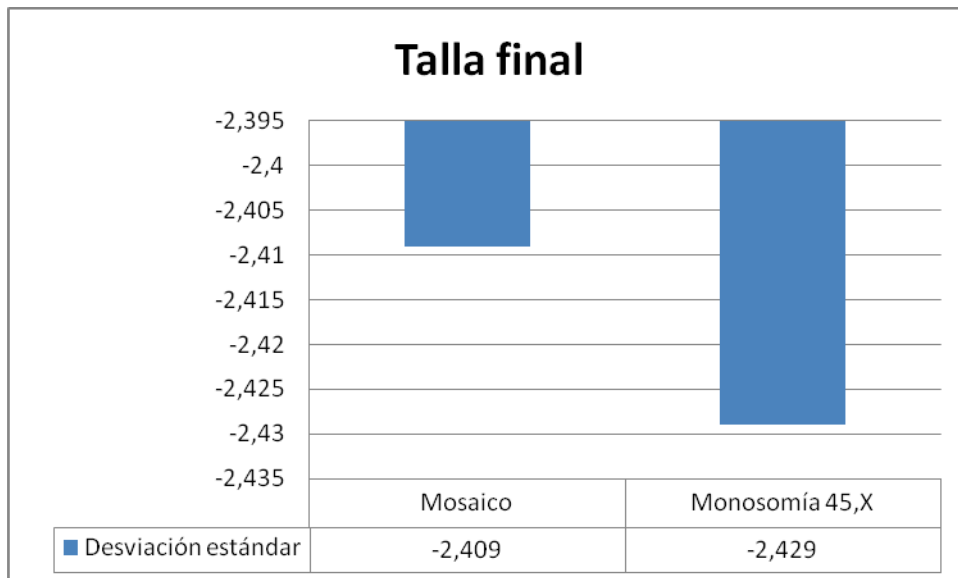


Si ajustamos un modelo de regresión lineal múltiple, con metodología “backward” para determinar la influencia de las variables cuantitativas en la respuesta (talla final) independiente de la influencia del tratamiento con GH, el **modelo final obtenido** mantendría como principales variables explicativas la *talla inicial* (antes del tratamiento) con $p=0,028$ y la *velocidad de crecimiento* con $p= 0,001$, explicando de manera conjunta un 44% de los resultados observados.

Re

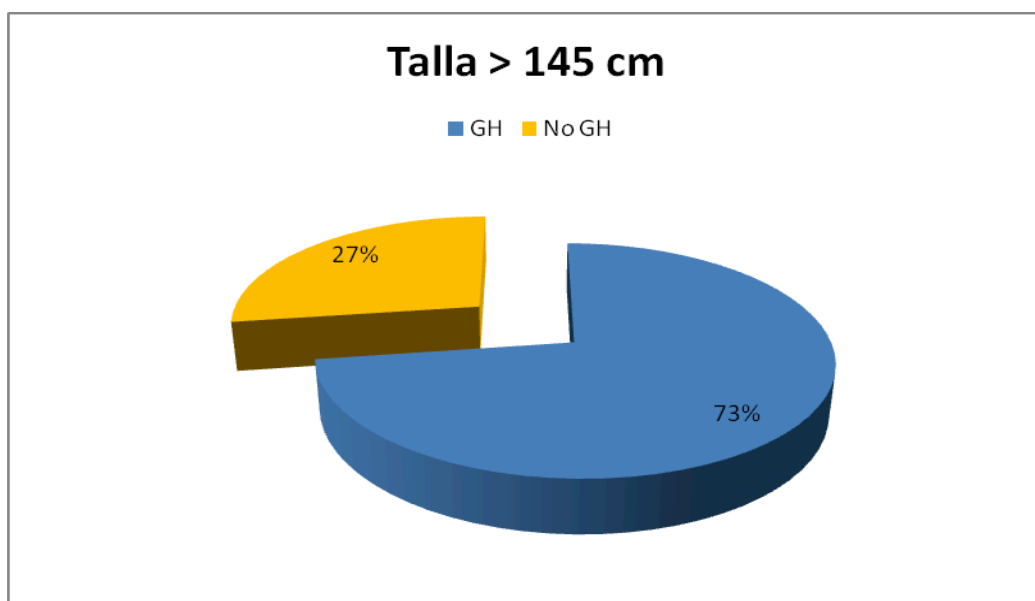


Estudiamos también, si como se dice en los estudios revisados en la bibliografía, el **cariotipo** no influye o sí, para la consecución de la **talla final**.



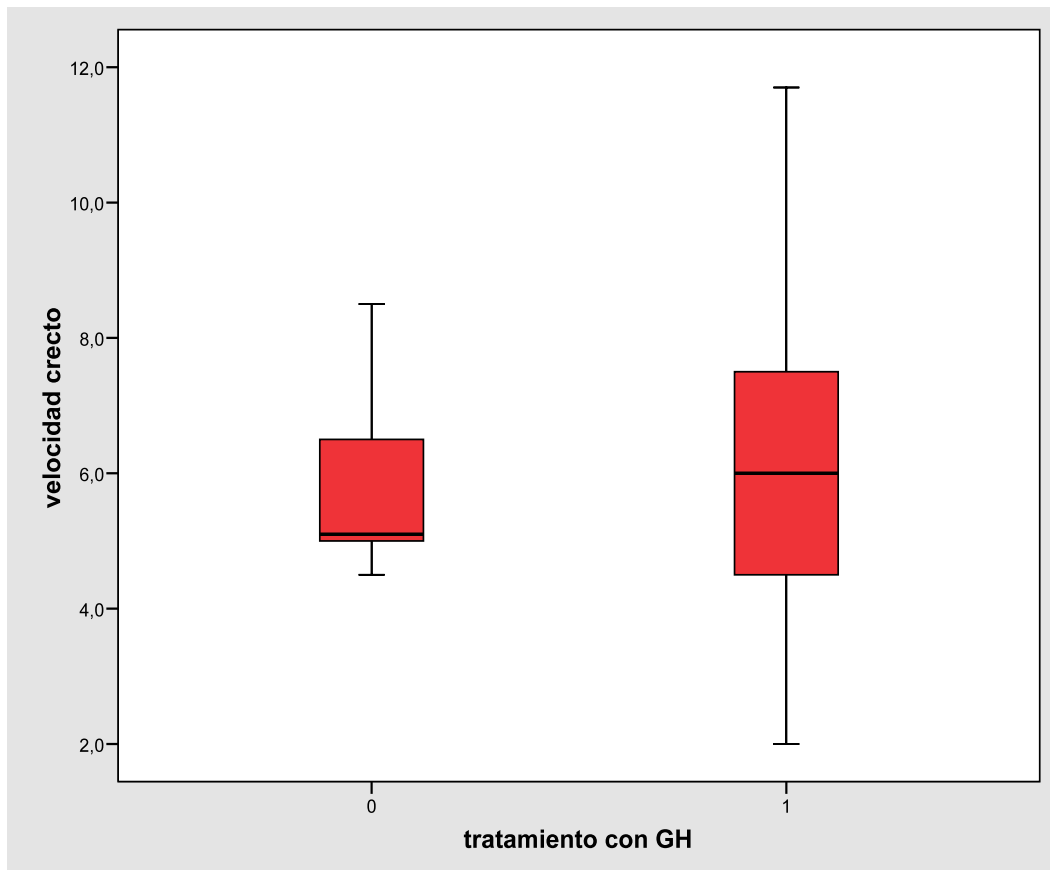
Objetivamos que, como se refleja en la literatura, no influye para alcanzar la talla final.

Quisimos conocer si nuestras pacientes alcanzaban una “buena talla final”, definiendo ésta como talla final >145cm, si recibían tratamiento con hormona de crecimiento.



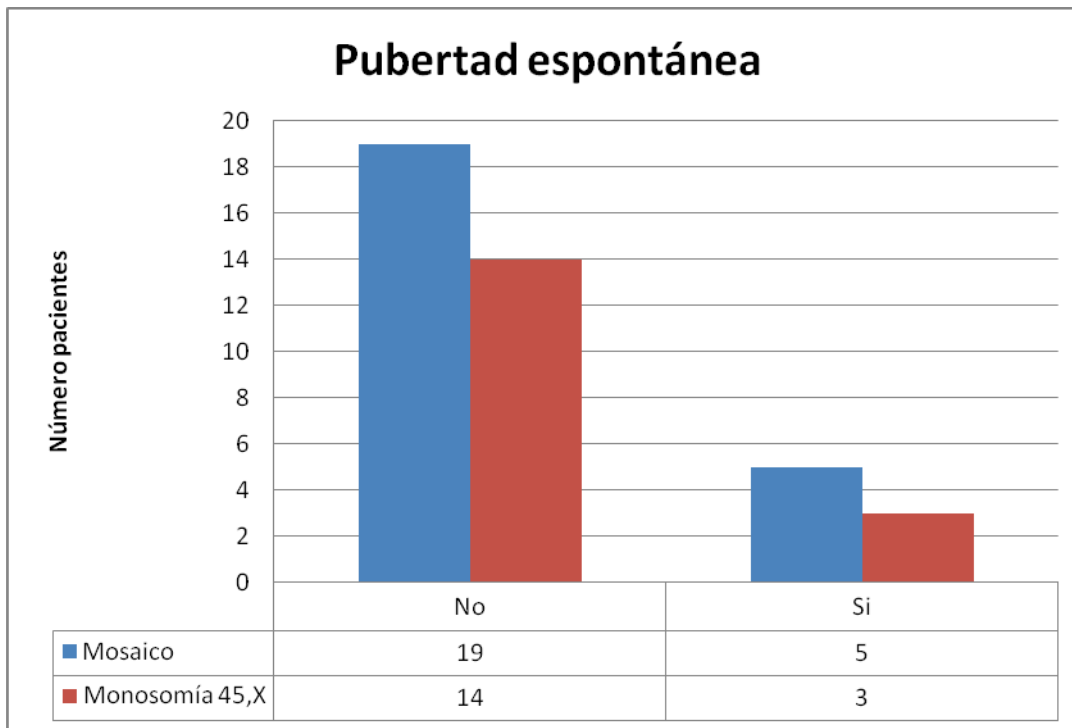
Objetivamos que el 73% de las niñas que recibían tratamiento con GH presentaban esa buena talla final (definida previamente).

En las niñas que teníamos quisimos comprobar la **diferencia en la velocidad de crecimiento** en primer año de seguimiento, según hubieran recibido o no **tratamiento** con GH.



Desde un punto de vista descriptivo, podemos ver que aunque la velocidad de crecimiento es mayor en el primer año en las pacientes que reciben tratamiento con GH (en pacientes sin tratamiento la mediana de la velocidad de crecimiento: 5,1 cm, en pacientes que sí reciben tratamiento, mediana de la velocidad de crecimiento: 6 cm), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. ($p=0.95$)

En nuestras niñas, ¿aparece la **pubertad** de forma **espontánea**?

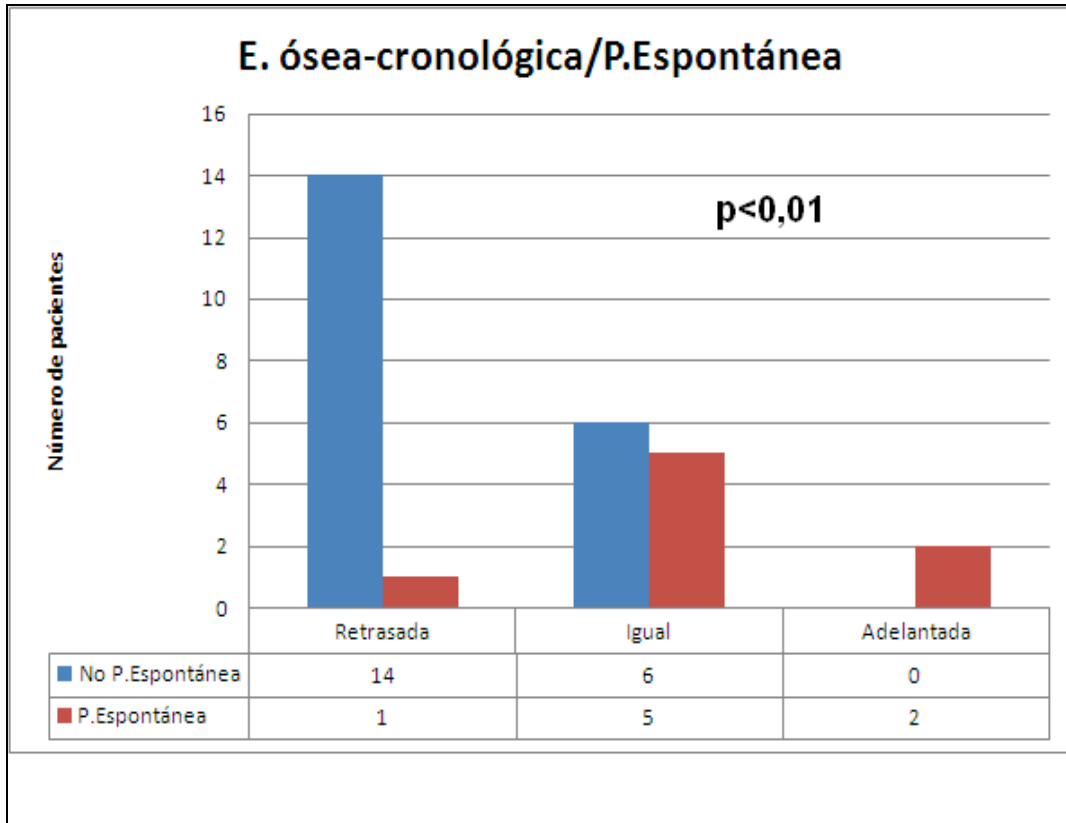


En el gráfico observamos que aquellas pacientes con cariotipo monosomía 45,X no suelen presentar la pubertad de forma espontánea, aunque un 17,6% (3 casos) de ellas sí la han presentado. Respecto a las niñas con cariotipo con mosaicismo, el 20,8% de las mismas (5 casos) presentan la pubertad de forma espontánea.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre un cariotipo (monosomía pura o mosaicismo) y la aparición de pubertad espontánea. ($p=0.9$)

Nos preguntamos la influencia de la relación **edad ósea-edad cronológica** en la aparición de la **pubertad**. Objetivamos que, era necesario inducir la pubertad en nuestras niñas cuando la edad ósea se encontrada retrasada respecto a la edad cronológica de la paciente. ($p=0.008$). Coeficiente de contingencia=0.514. Indica una relación moderada-fuerte entre las dos variables a estudiar (para una tabla de estas dimensiones el coeficiente de

contingencia se encuentra entre 0 (ausencia de relación) y 0.71 (relación máxima).



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El síndrome de Turner es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes. Tiene una **frecuencia** de 1/2500 recién nacidas vivas, aunque se estima que solamente el 1% de los fetos 45,X sobreviven hasta llegar a término.

En nuestro estudio, revisamos 41 historias clínicas durante el periodo comprendido entre Enero de 1978-2010. El número de nacimientos registrados en Extremadura fue de 193.967 niñas.

La **procedencia** de las pacientes fue la siguiente; 41 % se diagnosticaron en la consulta de endocrinología pediátrica de Badajoz, 37% en la consulta de genética de Badajoz y 22% en la consulta de endocrino pediátrica de Cáceres, lo que como luego comentaremos, pensamos que radica en función de la clínica principal presentada por nuestras pacientes y por la distribución poblacional de nuestra comunidad.

Como ya hemos referido previamente, el **diagnóstico** de Síndrome de Turner requiere la presencia de unas características fenotípicas específicas en niñas acompañado de una ausencia parcial o total de segundo cromosoma sexual, con o sin otra línea celular en mosaico. Las niñas con cariotipo 45,X pero sin anomalías clínicas no deberían ser consideradas dentro de este síndrome.

Respecto a la **clínica** de estas niñas, recordar que el espectro clínico es muy variable. Aunque ningún hallazgo aislado es específico, el conjunto de los mismos condiciona el fenotipo característico de estas pacientes.

Las características clínicas que nosotros encontramos en nuestras niñas fueron las siguientes:

La *talla baja* estaba presente en el 92,7% de nuestras pacientes, las *anomalías craneofaciales* (facies de esfinge: 56,1%, micrognatia: 41,5%, paladar ojival:

46,3%, cuello corto: 58,5%, pterigium colli: 29,3%, implantación baja del cabello: 75,6%), el *tórax ancho* en todas las pacientes (100%), las anomalías del *sistema esquelético* (cúbito valgo: 80,5%, displasia de uñas: 78%, displasia epifisaria: 7,3%, linfedema manos y pies: 14,6%), en *aparato genital* (se valoró la hipoplasia de los genitales, que estaba reflejada en el 36,6% de las niñas), respecto a *valoración neurológica* (se valoró retraso del lenguaje: 24,4%, déficit cognitivo: 17%, déficit visoespacial: 9,8%, déficit de función ejecutiva fina: 19,5% y dificultad en habilidades sociales: 29,3% de los casos.

Lo que se asemeja a lo referido en la literatura para este síndrome.⁹

El **motivo principal de consulta** por el que las niñas fueron derivadas para estudio, fue la talla baja en un 63% de las niñas. Otras causas de derivación fueron: facies de esfinge (17%), linfedema (12%), pterigium colli (5%), implantación baja del cabello (3%).

En la literatura se describe que la talla baja es el hallazgo más frecuente, como así lo hemos comentado antes en la clínica presentada por nuestras niñas, pero no se describe con qué proporción es el hallazgo o motivo principal de derivación para estudio.

Sabemos que, desde el nacimiento estas pacientes presentan ya una longitud 2-3 cm inferior a lo establecido. La velocidad de crecimiento se enlentece en los tres primeros años de vida, siendo la talla inferior al percentil 3 en aproximadamente un 75% de las afectas a los tres años y medio.¹⁰⁰ Pensamos que en aquellas pacientes con fenotipo más acusado y complicaciones asociadas, el diagnóstico se realiza de forma más temprana que en aquellas con menor afectación clínica-complicaciones, así pues, el linfedema lo objetivaremos en periodo neonatal, mientras que en niñas prepúberes suele ser el retraso de la talla el que orienta a la sospecha de este síndrome.

Respecto a las **complicaciones** presentadas en nuestras niñas, encontramos que: el 53% presentaban complicaciones cardiológicas, 10% complicaciones renales, 56,3% enfermedades autoinmunes asociadas, 19,5% afectación digestiva, 51,2 % afectación de la piel, 27% del aparato locomotor,

68% afectación otorrinolaringológica, 40% alteraciones oculares y 43% anomalías genitales.

En la literatura encontramos que la incidencia de complicaciones es de; cardiológicas (30%)¹⁰¹, renales (30-50%)¹⁰², enfermedades autoinmunes (30%)¹⁰³, afectación digestiva (10%), afectación de la piel (25-70%)¹⁰⁴, del sistema esquelético (20%), auditivas (50-85%), oculares (30-40%), genitales (35%).

Según podemos comparar, nuestras niñas presentaban más afectación cardiológica, menor afectación renal, similar respecto a enfermedades autoinmunes (puesto, que como luego detallaremos, incluyen la enfermedad celíaca que nosotros hemos considerado como afectación digestiva, dentro del apartado de complicaciones autoinmunes), similar respecto a afectación auditiva, ocular, de la piel y del sistema esquelético.

Describiendo estas complicaciones, por aparatos-sistemas, encontramos que;

En nuestras niñas, dentro de las **complicaciones cardiológicas**, la aorta bicúspide es la más frecuente (41,5%), seguida de estenosis aórtica (14,6%), coartación de aorta (7,3%), drenaje venoso anómalo (4,9%) y ninguna presentaba prolapso mitral.

Autores como Volk et al., Kim et al. , Sachdev et al. y Bondy et al., también reflejan en sus diferentes revisiones que, dentro de las cardiopatías que se presentan en estas pacientes, predominan las del lado izquierdo, siendo la aorta bicúspide lo más frecuente (30-50%), la coartación de aorta (10-15%) y drenaje venoso anómalo (10%).^{105_ 106_ 107_ 108 _ 109}

La prevalencia de dilatación aórtica (arco mayor de percentil 95 para superficie corporal determinado por ecografía) varía entre un 10-40%¹¹⁰, si bien, no todas las dilataciones aórticas terminan con disección aórtica, su diagnóstico obliga a un seguimiento más estrecho.^{111 - 112}

La **ecocardiografía** es el principal medio diagnóstico utilizado, pero en aquellos casos en los que se necesite conocer la severidad de la dilatación aórtica, se prefiere el uso de la RMN. ^{113_114_115_116_117}.

La mayoría de las pacientes con dilatación del arco aórtico tienen un **factor de riesgo** asociado: presencia de HTA o de anomalías aórticas (válvula bicúspide, coartación, estenosis, insuficiencia), aunque en el 10% de los casos no se ha encontrado ningún factor predisponente, pudiendo estar relacionado con un defecto primario del mesénquima de la pared vascular. ^{118_119}

Debemos destacar aquí, según lo referido en la literatura, que hasta un 25% de las niñas con síndrome de Turner presentan hipertensión arterial y este porcentaje aumenta, con la edad. La HTA es el factor de riesgo más importante para dilatación aórtica y riesgo de disección, susceptible de tratamiento en estas pacientes, y por tanto, ha de ser vigilada de forma estrecha durante el seguimiento de las mismas y tratada, cuando se detecte. ^{120_121_122}

Según los diferentes protocolos de seguimiento revisados, se establece que en pacientes sin anomalías cardíacas y normotensas, deberá controlarse la tensión cada 1-5 años. En cambio, en aquellas con malformación cardíaca o HTA, el control se establecerá en función de la anomalía detectada o de las cifras de tensión que presente.

Recordar que las pacientes con anomalías cardíacas, y sus padres, deben ser informadas sobre la necesidad de **tratamiento antibiótico** ante determinadas cirugías (riesgo de endocarditis bacteriana), sobre el **ejercicio-estrés** (realizar ejercicio aeróbico, de forma moderada) y sobre los riesgos posibles en **embarazos** (está descrito un aumento de disección aórtica fatal, e incluso debería contraindicarse el embarazo en aquellas pacientes con cirugía cardíaca previa, bloqueo AV completo, riesgo elevado de disección aórtica e HTA importante)¹²³

Algunos autores como Gravholt et al. refieren una asociación entre cariotipo 45,X y mayor riesgo de coartación de aorta, en nuestro estudio, no

hemos encontrado asociación estadísticamente significativa respecto a dicha relación.¹²⁴

Respecto a las **complicaciones renales**, en nuestra revisión estaban presentes en el 9,8 % de las niñas, presentando la mitad de ellas riñón pélvico y la otra mitad, riñón en herradura. No encontramos duplicidad de sistema colector, ni obstrucción de la unión uretero-pélvica.

Aunque nuestras pacientes presentaban menor incidencia de complicaciones renales que lo descrito por autores como Bilge et al. (9,8% respecto al 37,8%), la frecuencia reflejada de riñón en herradura es similar (5-10%) y de posición anormal de riñón (5%) también. En las series revisadas por Bilge et al., sí que muestran que hasta un 20% de las pacientes presentan malformaciones del sistema colector (duplicidad de pelvis, uréteres), que nosotros no hemos encontrado en nuestras niñas.¹⁰²

Bilge et al, también valoran si existe relación entre cariotipo presentado (monosomía pura o mosaicismo/anomalías estructurales del X) y patología renal asociada. Ellos describen que las pacientes con monosomía pura presentan malformaciones renales con mayor prevalencia ($p < 0,05$) que aquellas con mosaicismo o anomalías estructurales de cromosoma X, así como explican que encuentran asociación entre cariotipo 45,X con malformaciones renales estructurales (riñón en herradura, ectópico), mientras que las pacientes con mosaicismo presentan de manera más frecuente anomalías del sistema colector. **Nosotros no hemos podido demostrar** la presencia de esta asociación de forma estadísticamente significativa en nuestro estudio.

Autores como Chang et al. tampoco encuentran diferencias significativas entre malformaciones renales y diferente cariotipo presentado.¹²⁵

Es importante recordar que la presencia de estas malformaciones renales, aumenta el riesgo de hipertensión arterial, infecciones urinarias de repetición y daño crónico renal, por lo que se establece que en el seguimiento

de estas niñas, se realizará ecografía renal de control, con cultivo de orina cada 3 años y monitorización de la tensión arterial.

Las **enfermedades autoinmunes** se reflejaban en el 56,3% de los casos, valorándose; tiroiditis autoinmune (22%), hipotiroidismo (22% asociado a tiroiditis, 17% aislado), intolerancia a los hidratos de carbono (7,3%) e hipercolesterolemia (9,8%). Nuestros resultados son similares a los expresados por El Mansouri et al. en su revisión ¹²⁶ y a los de Livadas S et al. en su estudio de 84 pacientes sobre prevalencia, etiología, distribución de cariotipo y edad de aparición de patología tiroidea en pacientes con síndrome de Turner.¹²⁶

Las enfermedades autoinmunes son frecuentes en estas pacientes, y se presentan incluso a edades tempranas de la vida (casos descritos a partir de los 4 años). El hipotiroidismo es lo más frecuente, aunque suele ser subclínico.¹²⁷ La incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune aumenta con la edad y los anticuerpos antitiroideos positivos se encuentran en el 50% de las mujeres adultas, sobretodo, en los casos de isocromosoma del brazo corto.

En la literatura, autores como Mortensen et al. ¹²⁸ valoran la asociación de autoinmunidad con cariotipo, sin encontrar asociación entre monosomía 45,X con mayor prevalencia de autoinmunidad ($p=0,09$), anti-GAD-65 (anti-glutamic-acid-decarboxylase 65 inmunoglobulin) ($p=0,2$) o Autoanticuerpos CD (coeliac disease) ($p=0,04$). Otros como Wikiera B et al.¹²⁹ encuentran que las pacientes con isocromosoma (46,X, iXq y 45X/46X,i (Xq) presentan anticuerpos antitiroideos en mayor proporción con una relación estadísticamente significativa, aunque no encuentran diferencias en la proporción de hipotiroidismo entre los distintos cariotipos.

Nosotros objetivamos que en nuestra revisión, las niñas con **monosomía 45,X** presentaban mayor incidencia de **hipotiroidismo**, con **$p < 0,05$** .

En edad adulta, se ha descrito que las pacientes con síndrome de Turner tienen alto riesgo de aterosclerosis. La diabetes tipo 2 (por resistencia periférica a la insulina) es frecuente, así como la intolerancia a hidratos de carbono hasta en un 50% de los casos. La sensibilidad a la insulina, suele ser normal, pero está reducida en aquellas pacientes con obesidad y en aquellas con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 importantes.

Las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos suelen estar elevados. Se ha descrito que el tamaño de las partículas lipídicas es menor en las mujeres con síndrome de Turner comparado con otras mujeres con fallo ovárico por otro motivo, lo que sugiere que la ausencia de un cromosoma X per se, podría estar asociado también con la dislipemia.^{130_131}

Se valoró dentro de las **complicaciones digestivas**, la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) que no se encontró en ninguna de las pacientes y la celiaquía, presente en el 19,5% de ellas.

Autores como Heladas et al.¹³² refieren que la frecuencia de enfermedad celíaca en niñas con síndrome de Turner es de un 10% (la mitad, de lo encontrado en nuestra serie). Rodrigo L et al., en una revisión sobre “Síndrome de Turner y enfermedad celíaca del adulto” encuentran una proporción similar de pacientes afectas¹³³.

No hay relación con cariotipo presentado.

Se recomienda el despistaje de enfermedad celíaca en estas niñas, principalmente al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento. Si se determina el haplotipo HLA, aquellas pacientes que no presenten DQ2 o DQ8, no precisarían posteriores análisis para control de anticuerpos.^{134_135}

Respecto a las **alteraciones de la piel** encontradas, se valoró la presencia de nevus pigmentado (48,8%), alopecia areata (2,4%) y ninguna paciente presentó vitiligo.

Lowenstein y Zvulunov et al. describen que estas pacientes presentan un riesgo aumentado de nevus melanocíticos adquiridos, aunque no está aumentado el riesgo de melanoma.^{136_ 137}

Se describe mayor tendencia a formar queloides tras cirugía en estas pacientes que en pacientes sin síndrome de Turner.

En referencia al **aparato locomotor**, se registró la presencia o no de displasia de caderas (7,3%), escoliosis (26,8%), osteoposis (7,3%) y genu valgo (19,5%).

La talla baja es, sin duda, la anomalía clínica más frecuente en estas pacientes. El crecimiento asimétrico que suelen presentar estas pacientes, les confiere un fenotipo con cuerpo ancho, manos y pies grandes y talla baja.¹³⁸

Según Kim JY et al., las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de escoliosis (20%), cifosis y aplastamiento vertebral¹³⁹. La densidad de los huesos de la mano, suele ser normal durante la infancia. En la edad adulta, las pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de fracturas. Se ha objetivado, una disminución de la densidad mineral ósea en densitometría.^{140_ 141_ 142}

Se propugna un adecuado tratamiento con estrógenos, calcio y vitamina D. Los bifosfonatos no están recomendados para tratamiento de la osteopenia, puesto que no se ha objetivado que aumenten la dureza de la cortical en estas pacientes.

A nivel de **oído medio**, se valoró la presencia de otitis media de repetición (68,3%) y de hipoacusia(14,6%), que fueron niñas que previamente habían tenido otitis de repetición.

En la literatura encontramos que, las alteraciones auditivas son frecuentes e importantes (King et al. refieren alteraciones en 50-80% de pacientes, Dhooge et al. hasta en el 65% de pacientes), similar a lo encontrado en nuestra serie. Se describe la presencia de una hipoacusia de conducción inicial en niñas, que se agrava con la persistencia de otitis de repetición. Según Dhooge et al.¹⁴³,

hasta en 38% de las pacientes puede presentarse una hipoacusia neurosensorial. Se recomienda la valoración por especialista, ante la aparición de estos problemas, porque son candidatas a drenajes transtimpánicos y adenoidectomía. Hay estudios que relacionan la presencia de **afectación auditiva** con el **cariotipo**¹⁴⁴, autores como King et al. describen además que, cuando se realiza el seguimiento en estas pacientes de la pérdida auditiva en relación al cariotipo que presentan, se objetiva que el umbral para la audición que necesitan se eleva en aquellas pacientes con pérdida del brazo corto del cromosoma X.¹⁴⁵ **Nosotros no hemos encontrado diferencias** estadísticamente significativas entre la presencia de diferentes cariotipos y la afectación auditiva.

Como **complicaciones oculares**, se registró si presentaban miopía (31,7%), estrabismo (9,8%) y en ninguna se objetivó queratocono. En la literatura se describe que estas pacientes suelen presentar epicantero, ptosis, hipertelorismo entre otros. El daltonismo está presente en el 8% de las niñas. Denniston et al. describen que el estrabismo y la miopía pueden aparecer hasta en el 35% de las niñas, siendo por tanto, muy importante su diagnóstico para evitar otras complicaciones (como la ambliopía).¹⁴⁶ Estos resultados son similares a los encontrados en nuestras niñas.

El **diagnóstico** de síndrome de Turner requiere la combinación de unas características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X, bien como línea celular o como un mosaicismo. El **cariotipo** convencional en sangre periférica debe ser el primer paso para el diagnóstico de estas pacientes. Los cariotipos observados en nuestra serie se distribuyeron de la siguiente manera: monosomía 45,X (41%), mosaico 45X, 46X,iXq (10%), mosaico 45X, 46XX (10%), mosaico 46, XiXq (5%), mosaico 45 X, otro (19%), otros (15%).

Según diferentes autores como Wiktor et al y Ogata et al., nuestra frecuencia es similar a la observada en otras series, siendo la monosomía 45, X el cariotipo más frecuente. ^{147 - 44}

Cariotipo		
Monosomía pura		45,X
Mosaicismos		45,X/46,XX
		45,X/46,Xi(Xq)
		45,X/46,Xi(Xp)
		45,X/46,XXp-
		45,X/46,XXq-
		45,X/47,XXX
		45,X/46,XX/47,XXX
		45,X/46,XX/46, Xi(Xq)
Otros	Isocromosomas	46,Xi (Xq)
		46,Xi (Xp)
	Delecciones	46,XXp-
		46,XXq-
	Cromosoma en anillo	46,Xr(X)

Algunas revisiones han establecido que debería plantearse realización de cariotipo ante la presencia de determinados signos clínicos. En función de diferentes etapas, diferenciamos:

1. **periodo neonatal:**

- linfedema manos o pies.
- mamilas lateralizadas y tórax ancho.
- piel redundante en el cuello.
- cardiopatía congénita de lado izquierdo en niñas.
- pelo de implantación baja.

- orejas de implantación baja.
- retromicrognatia llamativa.
- moderado retraso de crecimiento intrauterino.

2. infancia:

- retraso de crecimiento progresivo.
- estigmas turnerianos: cúbito valgo, paladar ojival, cara triangular, hipoplasia ungueal, nevus pigmentados.
- otitis de repetición e hipoacusia.
- osteoporosis carpiana con aspecto reticular.

3. adolescencia:

- ausencia de desarrollo puberal o pubertad incompleta.
- maduración ósea retrasada.
- talla baja.

4. edad adulta:

- amenorrea.
- infertilidad.

Las alteraciones numéricas son de fácil despistaje con el cariotipo convencional. En cambio, para el caso de anomalías estructurales será imprescindible la realización de un bandeo cromosómico de **alta resolución** para precisar el punto exacto de rotura, delección, formación de X en anillo... e incluso, la utilización de **técnicas moleculares**.

Respecto a la **relación** entre **cariotipo** presentado y **afectación clínica**, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre monosomía 45,X u otro cariotipo y los distintos signos clínicos estudiados.

Hay autores como Ferguson, que refieren que anomalías como cromosoma X en anillo o Xq isocromosoma son frecuentes en pacientes con

síndrome de Turner clásico y que muchas de estas pacientes presentan fenotipo indistinguible de aquellas con monosomía 45,X.¹⁴⁸

Otros autores como Ross et al, describen la asociación de talla baja y anomalías esqueléticas, con bajo riesgo de fallo ovárico precoz en aquellas pacientes con pequeñas deleciones del brazo corto (Xp-) que incluyan gen SHOX.¹⁴⁹ En cambio, en aquellas con deleciones de región distal del brazo largo (Xp24) generalmente presentan amenorrea y menor afectación de la talla.¹⁵⁰

Estudiamos también la **relación** entre **cariotipo** y **complicaciones asociadas** en las pacientes. En nuestra revisión, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre un cariotipo u otro para la aparición de anomalías cardiovasculares, malformaciones renales, enfermedades digestivas, de la piel, afectación de aparato locomotor, complicaciones del oído medio, oftalmológicas ni genitales pero sí encontramos **diferencias estadísticamente significativas** para la relación cariotipo-hipotiroidismo. Objetivamos que las niñas con monosomía 45,X presentaban mayor incidencia de **hipotiroidismo**, con $p < 0,05$.

Respecto a las complicaciones cardíacas y su relación con el cariotipo presentado, hay autores como Miyabara S et al, que han estudiado el sistema cardiovascular en fetos 45,X, describiendo en estos mayor incidencia de malformaciones del corazón izquierdo.¹⁵¹, hecho que no hemos encontrado nosotros en nuestras pacientes.

Gotzsche C et al, describen la prevalencia de malformaciones cardíacas y su relación con cariotipo en 179 pacientes con síndrome de Turner diagnosticadas en Dinamarca. Encontraron malformaciones cardíacas en el 26% de las pacientes. Las anomalías principales detectadas fueron, aorta bicuspide (18%) y coartación de aorta (10%). Encontraron una diferencia significativa entre la prevalencia de malformaciones cardíacas y cariotipo (45,X – 38% respecto a mosaicismo- 11%). Las pacientes con anomalías

estructurales del cromosoma X (cromosoma X en anillo) no presentaron malformaciones cardiacas.¹⁵²

Sin embargo, también encontramos en la literatura, autores como Ruibal F et al.¹⁵³ y Poprawski K et al.¹⁵⁴ que no encuentran asociación estadísticamente significativa entre cariotipo y malformaciones cardiacas, aunque los tamaños de las muestras que estudian son relativamente pequeños (23 pacientes en el primero y 34 en el segundo). Este último autor, sí encuentra que las pacientes con cariotipo 45,X tienen más tendencia a obesidad, a HTA y a tener tabique interventricular más fino, que aquellas con mosaicismo.

Respecto a las complicaciones renales y su relación con el cariotipo, autores como Bilge et al. refieren asociación entre cariotipo 45,X con malformaciones renales estructurales (riñón en herradura, ectópico), mientras que las pacientes con mosaicismo presentan de manera más frecuente anomalías del sistema colector. Como comentamos antes, otros autores como Chang et al, no han encontrado dicha asociación de forma estadísticamente significativa. **Nosotros tampoco hemos podido demostrar** la presencia de esta asociación de forma estadísticamente significativa en nuestro estudio.^{102 - 125.}

En lo relativo a complicaciones auditivas y cariotipo, Barrenasa et al, describen mayor incidencia de anomalías auditivas (hipoacusia neurosensorial y frecuencia de enfermedades del oído medio) en niñas con cariotipo 45,X ($p < 0,05$), aunque sugieren que no sólo la delección del cromosoma X puede estar implicada, sino que deberían valorarse otras anomalías en la patofisiología del oído externo, medio e interno debidas a un retraso en el ciclo celular normal en estas regiones producido por conjunción de otras aberraciones cromosómicas. En nuestra revisión, nosotros no hemos encontrado tales diferencias entre los diferentes cariotipos.¹⁴⁴

Respecto a enfermedades autoinmunes y su relación con cariotipo, ya hemos comentado previamente que autores como Mortensen et al.¹⁵⁵ valoran la asociación de autoinmunidad con cariotipo, sin encontrar asociación entre monosomía 45,X con mayor prevalencia de autoinmunidad. En cambio, Wikiera B et al.¹⁵⁶ encuentran que las pacientes con isocromosoma (46,X,iXq y 45X/46X,i(Xq) presentan anticuerpos antitiroideos en mayor proporción con una relación estadísticamente significativa, aunque no encuentran diferencias en la proporción de hipotiroidismo entre los distintos cariotipos.

En nuestro estudio hemos objetivado que las niñas con monosomía 45,X presentaban mayor incidencia de **hipotiroidismo**, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En lo referente a la asociación de cariotipo con enfermedades oculares asociadas, enfermedades de la piel, afectación del aparato locomotor, no hemos encontrado estudios en la literatura que valoren su relación con la presencia de un cariotipo u otro.

Valoramos la **procedencia del cromosoma X** que tenían nuestras pacientes mediante estudio molecular.

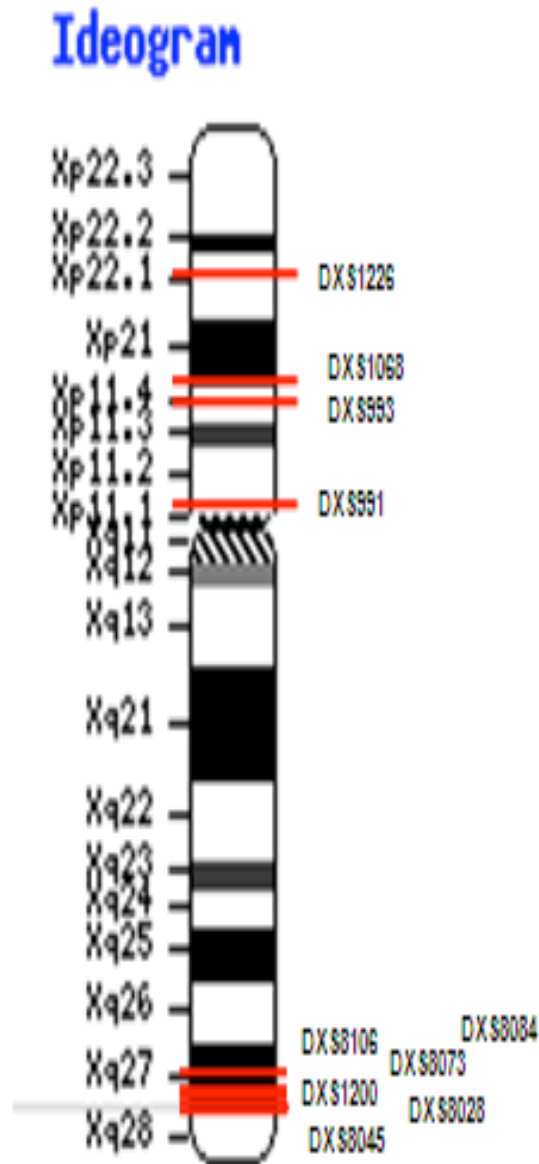
Para caracterizar y/o determinar el origen parental, en todas las pacientes en las que se identificó monosomía 45,X ó mosaicismo y en sus progenitors, se llevaron a cabo estudios moleculares analizando la herencia de STRs (Short Tandem Repeats) polimórficos.

Los STRs son secuencias de DNA cortas, con una longitud variable entre 2 y 5 pares de bases, que se repiten numerosas veces, una a continuación de otras. Pueden ser polimórficos si en una población de individuos existe diferente número de copias del elemento repetido (diferentes alelos).^{157_158_159_160}

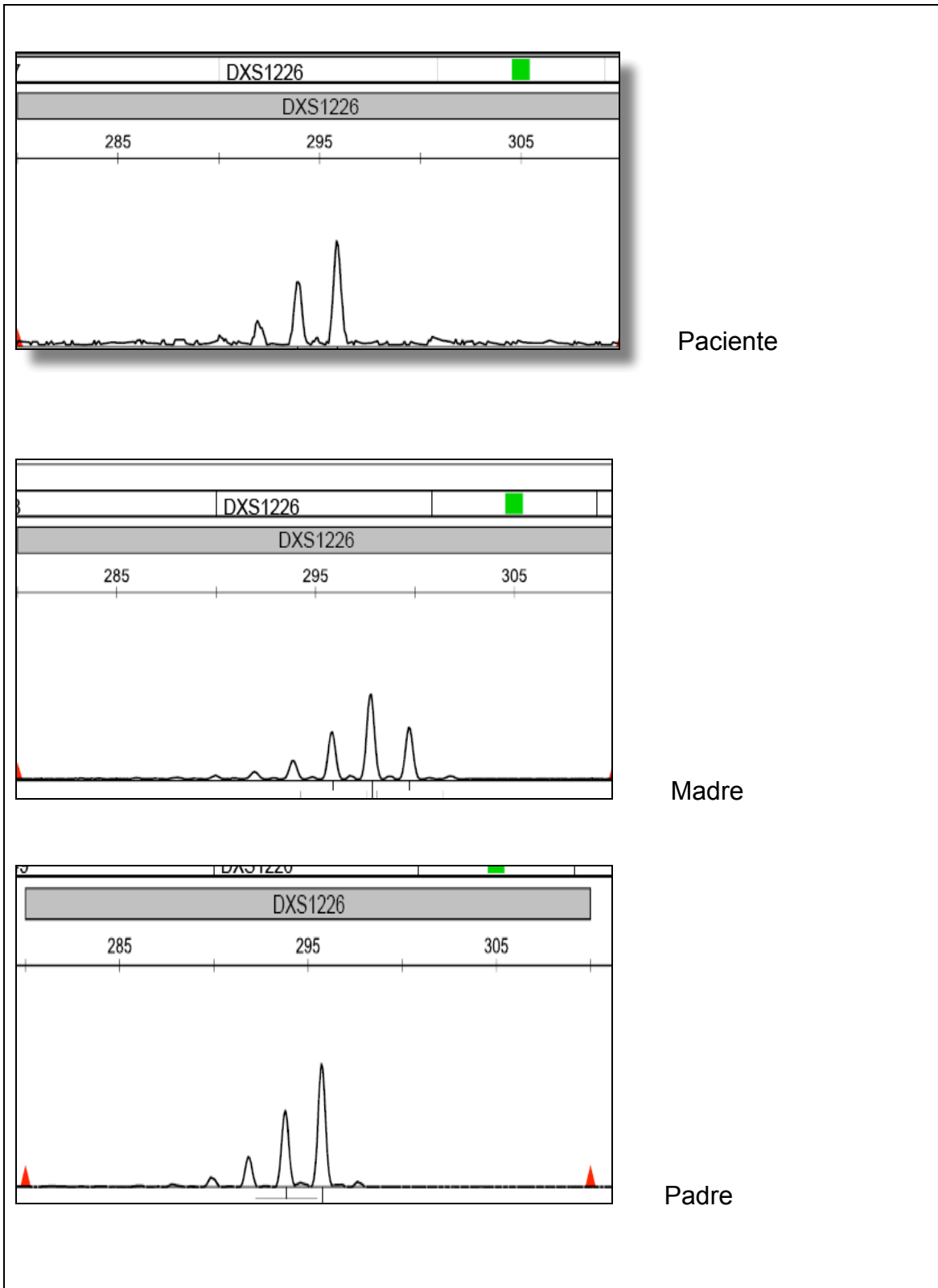
Para cada paciente patológico se seleccionó una serie de entre 3 y 6 STRs polimórficos para el cromosoma X, a partir de la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) ó del buscador genómico de la Universidad de California (<http://genome.ucsc.edu/>). La secuencia más corta de cada par de primers (cebadores o iniciadores) se marcó en el extremo 5' con los fluorocromos FAM o HEX. Los STRs se amplificaron mediante PCR bajo condiciones estándar. Los productos de la amplificación, se identificaron y cuantificaron en un secuenciador ABI 3100, empleando el software de GENESCAN.

Finalmente el análisis del patrón de segregación de los alelos en el paciente y sus progenitores, nos permitió estimar el origen paterno o materno de la misma.

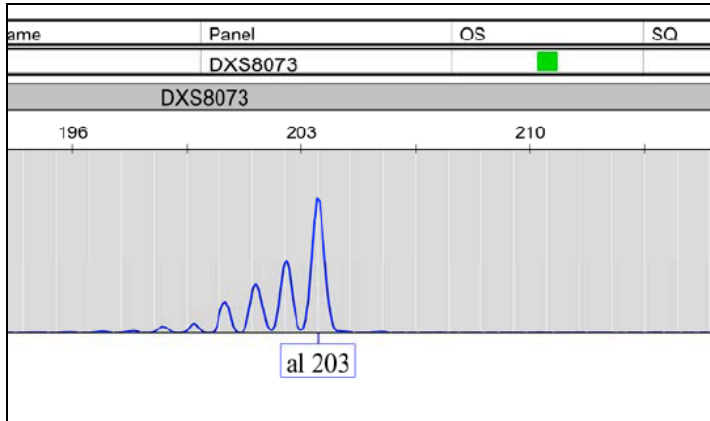
FIG. Representación esquemática de la localización cromosómica de los diferentes STS utilizados



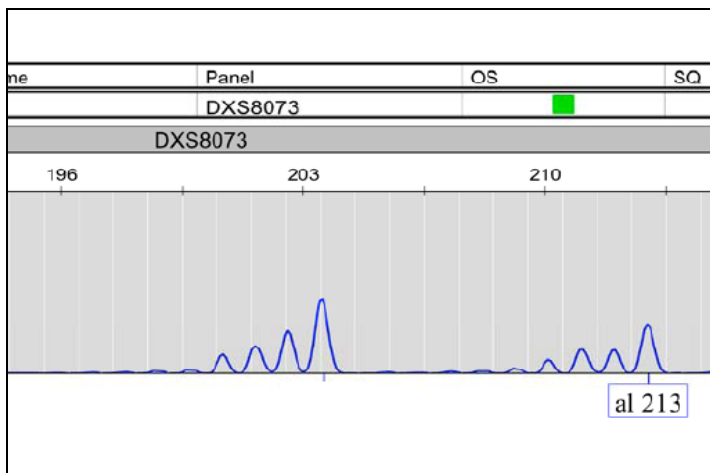
Monosomía X (pérdida de origen materno)



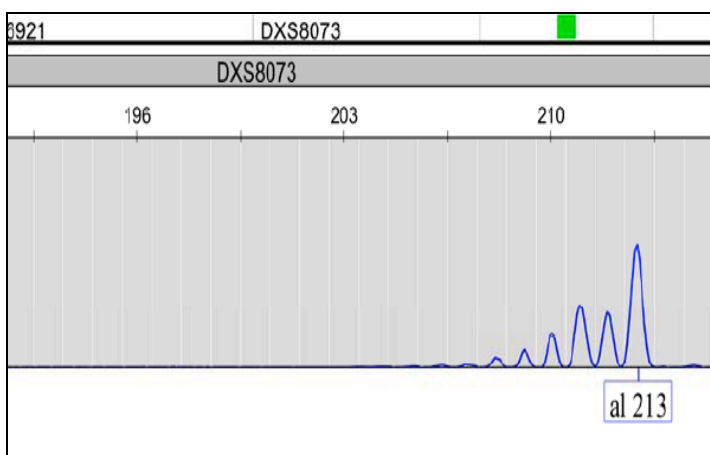
Monosomía X (pérdida de origen paterno)



Paciente



Madre



Padre

Teniendo en cuenta las limitaciones derivadas del pequeño tamaño muestral (sólo 23 pacientes y sus padres, accedieron a realizarse el estudio), encontramos que la **procedencia** del cromosoma X era materna (en 61%) de los casos y paterna (en 39%), que es algo inferior a lo referido por autores como Ranke et al.²⁷ (procedencia materna 80% de los casos, paterna 20% de las pacientes), pensamos que esas diferencias pueden deberse a nuestro tamaño muestral.

Analizamos también si esa **procedencia** de cromosoma X que poseen, se asociaba a más **complicaciones neurológicas** en nuestras pacientes. Esta descrito por autores como Rovet et al.¹⁶¹ que las pacientes con síndrome de Turner tienen un riesgo aumentado de retraso en áreas no verbales del desarrollo. Murphy et al.¹⁶² demostraron que presentaban dificultades en matemáticas, percepción visoespacial y función ejecutiva fina. Esto también fue valorado por Ross et al.¹⁶³ entre otros autores.

Obtuvimos que la relación procedencia materna de cromosoma X y peores habilidades sociales, presentaba una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,003$) en nuestras niñas. Esto ha sido descrito también por autores como Pagel¹⁶⁴ y Skuse D.¹⁶⁵

Respecto a la relación **talla final y cariotipo**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Autores como Mazzanti et al.¹⁶⁶ reflejan que aunque se pueden encontrar diferencias en la talla que presentan las pacientes, no son estadísticamente significativas. Es importante destacar que la mayoría de estudios que analizan la influencia del cariotipo dividen a las pacientes en dos grupos únicamente (monosomía 45,X o no monosomía) y ello incluye en el segundo grupo a diferentes variantes citogenéticas que podrían influir en la talla final, como refieren Low et al.¹⁶⁷ en su estudio entre crecimiento espontáneo en pacientes chinas y cariotipo (las monosomías y las pacientes con 46X,i(Xq), era más bajas que aquellas que presentaban otros cariotipos) ó Cohen et al.¹⁶⁸, quienes relacionan la talla final con la delección

de brazo corto o largo de estas pacientes (las niñas con delección de Xq fueron más altas que los otros grupos de pacientes).

El **tratamiento con hormona de crecimiento** exógena se ha convertido en la opción terapéutica utilizada en los niños con fracaso de crecimiento. Desde la aparición de hormona de crecimiento recombinante humana en 1985 (rhGH), un amplio abanico de patologías con fallo de crecimiento, entre las que se incluye el síndrome de Turner, han considerado su uso entre las opciones terapéuticas.

El tratamiento con hormona de crecimiento ha demostrado un crecimiento no sólo a corto plazo, sino también a nivel de talla final. Sin embargo, ha sido descrita una considerable variabilidad en la respuesta entre las diferentes patologías.^{169_170}

Esta variabilidad ha planteado nuevos estudios que valoren cuándo tratar con hormona de crecimiento, a qué edad debería iniciarse y cuál sería la dosis óptima para alcanzar el mismo efecto.¹⁷¹

Según lo descrito en el estudio KIGS, los parámetros que influyen para alcanzar la talla final son: talla diana, talla al inicio de tratamiento, velocidad de crecimiento en primer año, dosis de GH y edad al inicio de tratamiento (negativa).

Nosotros observamos que la talla diana (genética) influía en la talla final de nuestras pacientes con $p=0.008$, la talla inicial con $p=0.028$ y la velocidad de crecimiento en el primer año influía con $p<0.05$. No analizamos la edad al inicio de tratamiento ni la dosis de hormona de crecimiento utilizada.

Recordemos que la talla se afecta de una manera desigual en función de la fase de crecimiento de las pacientes. En general, se puede decir que el retraso del crecimiento es de aparición precoz y lentamente progresivo. Precoz, porque en la primera infancia existe ya una pérdida de talla importante (-2,-3DS). A lo largo de edades prepuberales la talla desciende lentamente, de

manera que la afectación máxima de la talla suele ocurrir entre los 13-14 años (-3,-4DS). Para finalmente, y hasta la talla final, presentar cierta tendencia a la recuperación, alcanzando edad adulta (talla -3DS)¹⁷².

Todas las series (sueca, japonesa...) encuentran una pérdida de 20cm en la talla final de las mujeres con síndrome de Turner en relación a la población control. Se encuentra una correlación muy alta y significativa entre la talla final de la población con síndrome de Turner y la talla adulta de la población control, lo que refuerza la influencia y el papel de factores étnicos y genéticos.^{173_174}

Es importante destacar que según el Grupo de Consenso para Síndrome de Turner, el tratamiento con hormona de crecimiento debería ser considerado tan pronto como se demuestre el fracaso a nivel de crecimiento y, los riesgos y beneficios de su inicio precoz deberían ser discutidos con la familia.⁴⁸

Quisimos conocer qué porcentaje de nuestras pacientes presentaban una “**buena talla final**”, definiendo ésta como talla final mayor de 145 cm. En la literatura, se objetiva que en España, la media de talla final para niñas con síndrome de Turner es de 142,9 cm. Obtuvimos que el 73% de las niñas que recibían tratamiento con GH presentaron una talla mayor de 145 cm.

Valoramos la **diferencia en la velocidad de crecimiento** entre las pacientes que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento y las que no lo hicieron.

Se ha descrito que la velocidad de crecimiento presenta una disminución progresiva a partir de la edad postnatal, y está interrumpida por dos pequeños estirones fisiológicos (a los 7-9 años y a los 12-14 años).

Como hemos comentado antes, la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento se considera una de las variables que influyen de forma positiva, para alcanzar una buena talla final.

Esto ha sido descrito así por autores como Lee et al.¹⁷⁵ y Bakker et al.¹⁷⁶

En nuestro estudio, observamos de forma descriptiva que la velocidad de crecimiento es mayor en las pacientes que reciben tratamiento con GH, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Quisimos conocer la **aparición o no de pubertad espontánea** en nuestras pacientes, encontrando que aquellas con cariotipo 45,X no suelen presentar la pubertad de forma espontánea, respecto a las pacientes con mosaicismo (que aparece hasta en un 20,8% de los casos). No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a un cariotipo u otro y aparición de pubertad espontánea.

Autores como Hibi et al. describen que entre un 10-21% de las pacientes pueden presentar pubertad y menarquia espontánea¹⁷⁷, siendo más típico en los casos de mosaicismo, aunque también puede aparecer en casos con monosomía pura.

Respecto a la **maduración ósea**, recordar que en la primera infancia existe un retraso de la edad ósea, situándose a los 3años y medio en torno a -1,5DS, va progresando lentamente hasta los 12-14 años, para luego presentar una progresiva desaceleración (a los 15años, en torno a -4DS). Debido al hipoestrogenismo, el cierre epifisario ocurre tardíamente, por lo que la talla adulta suele alcanzarse en torno los 18-20años.

Valoramos la influencia de la **relación edad ósea-cronológica** con la aparición de **pubertad**. Objetivamos que era necesario inducir la pubertad cuando la edad ósea se encontraba retrasada respecto a la edad cronológica ($p < 0,05$).

Autores como Ranke et al. valoran también los factores que influyen en el crecimiento puberal total (definido como el crecimiento hasta la aparición de pubertad (Tanner >B1 o testes >3ml)) en diferentes patologías con retraso del crecimiento, entre las que se incluyen las pacientes con síndrome de Turner. Concluyen que, la edad a la que se induce o aparece la pubertad, la edad ósea retrasada, la desviación estándar de la talla-talla diana y la dosis media de GH utilizada, son los factores predictivos que podrían explicar el crecimiento puberal total, siendo el más importante el primero de ellos. Describen que, en las pacientes con síndrome de Turner la pubertad aparecía a una media de edad de 13,2 años, cuando la altura estaba -1,4DS respecto a las tablas de talla de crecimiento. En un 77% de las pacientes, hubo que inducir la pubertad, con una media de edad de 13,5 +/- 1,4 años.

Bourguignon et al. destacan que al igual que en los niños normales (sin patología del crecimiento), el crecimiento puberal total está inversamente relacionado con la relación edad ósea-cronológica, así pues, la edad ósea retrasada permite mayor crecimiento en dichas pacientes.¹⁷⁸ Esta observación también ha sido descrita por Ranke et al.¹⁷⁹ en su estudio de crecimiento puberal total observado durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adolescentes con déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, pequeños para edad gestacional y talla baja idiopática.

Encontramos también autores como Massa et al, que comparan el crecimiento tras inducción de pubertad en niñas con síndrome de Turner, respecto a niñas con pubertad espontánea.¹⁸⁰ Nosotros no hemos podido valorar dicha comparación puesto que no todas nuestras niñas han alcanzado la pubertad.

CONCLUSIONES FINALES

El síndrome de Turner es una enfermedad cromosómica causada por una completa o parcial monosomía del cromosoma X. Su diagnóstico se basa en las características clínicas y el estudio genético.

Su **frecuencia** es de aproximadamente 1/2500 recién nacidos vivos, fenotípicamente niñas.

El **signo principal** que orienta a su diagnóstico en la mayoría de nuestras pacientes fue la talla baja (63%).

La **clínica** que presentan se asemeja a lo referido en la literatura. Así encontramos que, la *talla baja* estaba presente en el 92,7% de nuestras pacientes, las *anomalías craneofaciales* (facies de esfinge: 56,1%, micrognatia: 41,5%, paladar ojival: 46,3%, cuello corto: 58,5%, pterigium colli: 29,3%, implantación baja del cabello: 75,6%), el *tórax ancho* en todas las pacientes (100%), las anomalías del *sistema esquelético* (cúbito valgo: 80,5%, displasia de uñas: 78%, displasia epifisaria: 7,3%, linfedema mano y pies: 14,6%), en *aparato genital* (se valoró la hipoplasia de los genitales, que estaba reflejada en el 36,6% de las niñas), respecto a *valoración neurológica* (se valoró retraso del lenguaje: 24,4%, déficit cognitivo: 17%, déficit visoespacial: 9,8%, déficit de función ejecutiva fina: 19,5% y dificultad en habilidades sociales: 29,3% de los casos.⁹

Las **complicaciones** que aparecieron en nuestras pacientes fueron: cardiológicas (53%), renales (10%), enfermedades autoinmunes (56,3%), afectación digestiva (19,5%), afectación de la piel (51,2%), aparato locomotor (27%), afectación otorrinolaringológica (68%), alteraciones oculares (40%) y anomalías genitales (43%). Según lo referido en la literatura, nuestras niñas presentaban más afectación cardiológica, menor renal, similar respecto a

enfermedades autoinmunes, auditiva, ocular, de la piel y del sistema esquelético.

En la relación afectación **clínica y cariotipo**, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre monosomía 45,X u otro cariotipo y los distintos signos clínicos estudiados. Autores como Ross et al.¹⁴⁹ sí que describen mayor afectación de la talla cuando se trata de pacientes con delección del brazo corto (Xp-).

En la relación entre **cariotipo y complicaciones asociadas**, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para la aparición de anomalías cardiovasculares, malformaciones renales, enfermedades digestivas, de la piel, aparato locomotor, oído medio, oftalmológicas ni genitales. Hemos encontrado que las niñas con monosomía 45,X presentaban mayor incidencia de hipotiroidismo, con $p < 0,05$.

Esto concuerda con lo publicado por Ruibal et al.¹⁵³ para relación con malformaciones cardíacas y Chang et al.¹²⁵ para malformaciones renales. La relación entre cariotipo y autoinmunidad, ha sido estudiada por Mortensen et al. y Wikiera B et al., pero no encontraron diferencias en la proporción de hipotiroidismo entre los distintos cariotipos.

La **procedencia del cromosoma X** de las pacientes fue valorada mediante técnicas de genética molecular (STRs), encontrando en nuestra revisión que la procedencia era materna en el 61% de los casos y paterna en el 39%. Esto es inferior a lo referido por Ranke et al.²⁷

Obtuvimos que la procedencia materna del cromosoma X se asociaba a peores habilidades sociales ($p = 0,003$), al igual que lo referido en la literatura por Rovet et al.¹⁶¹, Murphy et al.¹⁶² y Ross et al.¹⁶³

En lo referente a la valoración de la **talla** de nuestras pacientes, estudiamos si existía relación entre talla final y cariotipo, no encontrando asociación estadísticamente significativa.

La **hormona de crecimiento** es el tratamiento utilizado para mejorar la talla en estas pacientes y se iniciará cuando la talla se sitúe $-1,5DS$ en relación a la población general o cuando la velocidad de crecimiento esté por debajo del percentil 10 para su edad ósea, y no antes de los 2 años

Según lo descrito en el estudio KIGS, los parámetros que influyen para alcanzar la talla final son: talla diana, talla al inicio de tratamiento, velocidad de crecimiento en primer año, dosis de GH y edad al inicio de tratamiento (negativa).

Nosotros observamos que la talla diana (genética) influía en la talla final de nuestras pacientes con $p=0.008$, la talla inicial con $p=0.028$ y la velocidad de crecimiento en el primer año influía con $p<0.05$. No analizamos la edad al inicio de tratamiento ni la dosis de hormona de crecimiento utilizada.

Quisimos conocer la **aparición o no de pubertad espontánea** en nuestras pacientes, encontrando que aquellas con cariotipo 45,X no suelen presentar la pubertad de forma espontánea, respecto a las pacientes con mosaicismo (que aparece hasta en un 20,8% de los casos). No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a un cariotipo u otro y aparición de pubertad espontánea. Autores como Hibi et al. describen una incidencia similar.

Valoramos la influencia de la **relación edad ósea-cronológica** con la aparición de **pubertad**. Objetivamos que era necesario inducir la pubertad cuando la edad ósea se encontraba retrasada respecto a la edad cronológica ($p<0,05$).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner Syndrome. The case of the missing sex chromosome. Trends Genet 1993, 9: 90-93.
- ² Delgado A, Galán E. Patología cromosómica. Grandes Síndromes en Pediatría. Vol 8. Bilbao 1998.
- ³ Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology. 1938; 23: 566-74.
- ⁴ Ullrich O. Uber typische kombinationsbilder multiples abartung. Z Kinderheilk 1930;49:271-6
- ⁵ Ford CE, Jones KW, Polani PE et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet, 1959; 4(1):711-713.
- ⁶ Marzuki NS, Anggaratri HW, Suciati LP et al. Diversity of sex chromosome abnormalities in a cohort of 95 Indonesian patients with monosomy X. Mol Citogenet 2011; 12: 4- 23.
- ⁷ Morgan T. Turner Syndrome: diagnosis and management. American Family Physician, 2007; 76(3):403-410.
- ⁸ Ogata T, Matsuo N. Turner Syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. Hum Genet 1995: 95;607-629.
- ⁹ Galán E. Síndrome de Turner. Madrid. Asociación Española de Pediatría. 2001
- ¹⁰ Naeraa RW, Nielsen J. Standars for growth and final height in Turner syndrome. Acta Paediatr Scand 1990; 79:182-190.
- ¹¹ Conway GS. Premature ovarian failure. Curr Opin Obstet Gynecol 1997; 9:202-206.
- ¹² Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev 2002; 23(1): 120-140.
- ¹³ Sureus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 264-267.
- ¹⁴ Gotzsche C.O, Krag-Olser B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristnsen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and associations with karyotypes in Turner's syndrome. Arch Dis Child 1994; 7: 433-436.

-
- ¹⁵ Cruceiro Gianzo JA, Pérez Cobeta R, Fuster Siebert M, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. S. de Turner y alteraciones cardiovasculares. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 242-244.
- ¹⁶ Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101:100-100.
- ¹⁷ Prandstaller D, Mazzanti L, Picchio FM et al. Turner's syndrome: cardiologic profile according to the difference chromosomal patterns and long-term clinical follow-up of 136 nonpreselected patients. *Pediatr Cardiol* 1999;20:108-112.
- ¹⁸ Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner's syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44:745-749.
- ¹⁹ Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:498-500.
- ²⁰ Rubial Francisco JL, Sanchez Burón P, Piñero Martínez E, Bueno Lozano G, Reverté Blanc F. Síndrome de Turner. Relación entre sus cariotipos y las malformaciones y algunos procesos asociados en 23 pacientes. *An Esp Pediatr* 1997; 47:167-171.
- ²¹ León González JS, García Mérida MJ, García Nieto V, Rodríguez I. Prevalencia de las alteraciones renales en pacientes afectas de síndrome de Turner. *Canarias Pediatría* 1999; 9:103.
- ²² Lippe B, Gefnner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1988; 82:852-56.
- ²³ Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnosis of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137: 455-9.
- ²⁴ Guarneri MP, Abusrewil SAS, Bernasconi S, Bona G, Cavallo L, Cicognani A et al. Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 2001; 14: 959-965.
- ²⁵ Lippe BM. Turner Syndrome. En: *Pediatr Endocrinology*. MA. Sperling ed. WB.Saunders Company. Philadelphia, 1996: 387-421.
- ²⁶ Del Valle CJ, Gómez AL. Disgenesias gonadales. En : *Actualizaciones en endocrinología*. McGraw Hill. Interamericana. Madrid: 2001; 89-104.
- ²⁷ Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001: 358:309-314.
- ²⁸ Ranke MB. Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141:216-7.
- ²⁹ Hook EB, Warbutow D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner síndrome: live-birth prevalence and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1993; 64: 24-27.

-
- ³⁰ Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46, XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 156-157.
- ³¹ Amiel A, Kidron D, Kedar I et al. Are all phenotypically-normal Turner syndrome fetuses mosaics? *Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 791-795.
- ³² Donalson MDC, Gault EJ, Tan KW et al. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006;91:513-520.
- ³³ Carrel L, Cottle AA, Coglein KC, Willard HF. A first generation X-inactivation profile of the human X chromosome . *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:14440-44.
- ³⁴ Lanh BT. Four evolutionary strata on the human X chromosome. *Science* 1999; 286:964-967.
- ³⁵ Schueler MG, Higgins AW, Rudd MK, Gustashaw K, willard HF. Genomic and genetic definition of a functional human centromere. *Science* 2001; 294: 109-115.
- ³⁶ Ross JL, Scott C, Martilla P, Kowal K et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5674-80.
- ³⁷ Ogata T, Muroya K, Sasaki G, Nishimura G et al. SHOX nullizygoty and haploinsufficiency in a Japanese family: implication for the development of Turner skeletal features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1390-94.
- ³⁸ Clement-Jones M, Schiller S, Rao E et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner Syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9:695-702.
- ³⁹ Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4613-4621.
- ⁴⁰ Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995; 95: 607-25
- ⁴¹ Omoe K, Endo A. Relationship between the monosomy X phenotype and Y-linked ribosomal protein S4 in several species of mammals: a molecular evolutionary analysis of RpS4 homologs. *Genomics.* 1996; 31: 44-50.
- ⁴² Ogata T. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15: 1289-1294.

- ⁴³ Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *JMed Genet* 2001;38:591-8.
- ⁴⁴ Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O et al. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5498-5508.
- ⁴⁵ Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev.*1998; 8: 322-7.
- ⁴⁶ Abd SE, Patton MA, Turk J et al. Social, communicational and behavioral déficits associated with ring X Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 88:510-516.
- ⁴⁷ Mannens M, Alders M. Genomic imprinting: concept and clinical consequences. *Ann Med* 1999; 31: 4-11.
- ⁴⁸ Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
- ⁴⁹ Tanaka T. Growth, growth hormone secretion and growth hormone treatment in Turner syndrome. *International Growth Monitor* 1992; 2: 34-39.
- ⁵⁰ Rongen-Westerlaken C, Corel L, Van de Broeck et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. *Acta paediatr* 1997;86: 937-942.
- ⁵¹ Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literatura. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81-88.
- ⁵² Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1988; suppl 343: 22-30.
- ⁵³ Teller WM, Homoki J, Wudy S. Adrenarche is dissociated from gonadarche-studies in Turner syndrome. *Acta Endocrinol* 1986;suppl 279: 232-240.
- ⁵⁴ Brook C, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45 XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1974; 49:789-795.
- ⁵⁵ Naeraa RW, Nielsen J. Standars for growth and final height in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:182-190.
- ⁵⁶ Rongen-Westerlaken C, Corel L, Van de Broeck et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner syndrome. *Acta Pediatr* 1997; 86:937-942.

-
- ⁵⁷ Sempé M, Hansson Bondalluz, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: french reference standars 1-22 years. Eur J Pediatr 1996; 155: 862-869.
- ⁵⁸ Lyon AL, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 1985; 60: 932-935.
- ⁵⁹ Lipple B, Plotnick L, Attie K et al. Growth in Turner syndrome: updating the United States experience. Basic and clinical approach to Turner syndrome: proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome. Amsterdam, Elvevier Science 1993, pp 77-82.
- ⁶⁰ Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. Acta Paediatr Scand 1988; 343: 22-30.
- ⁶¹ Rongen-Westerlaken C, Corel L, Van de Broeck J et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. Acta Paediatr 1997; 86: 937-942.
- ⁶² Suwa S. Standards for growth and growth velocity in Turner's syndrome. Acta Paediatr Jpn 1992; 34:206-221.
- ⁶³ Bernasconi S, Larizza D, Benso L et al . Turner's syndrome in Italy:familiar characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. Acta Paediatr 1994;83:292-298.
- ⁶⁴ Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J et al. GH therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. J Pediatr 1998; 132:319-324.
- ⁶⁵ Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ et al. Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial. J Pediatr 1986; 109: 936-943.
- ⁶⁶ Taback SP, Collu R, Deal CL, Guyda HJ et al .Does growth hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? Lancet 1996; 348: 25-27.
- ⁶⁷ Sas TCJ, De Muinck SM, Stijnet T 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.
- ⁶⁸ Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A et al. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. Eur J Endocrinol 2002; 147: 625-633.
- ⁶⁹ Stahnke N, Kellre E, Landy H and the Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 129-138.

⁷⁰ Van Pareren YK, De Muinck SM, Stijnen T, Sas T et al . Final height in girls with Turner syndrome in three dosages and low estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 119-125.

⁷¹ De Munich Keizer-Schrama et al. Growth hormone treatment regimens in girls with Turner syndrome. *Acta paediatr* 1999;443:126-129.

⁷² Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J et al. Timing of estrogen therapy in girls with Turner syndrome: the Swedish experiences and a review. En Saenger, Pasquino AM (eds) *Optimizing Health Care for Turner patients in the 21st century.5th international Turner Syndrome Symposium*. Amsterdam: Elsevier 2000, pp 185-197.

⁷³ Blizzard RM, Hindmarsh PC, Stanhope R. Oxandrolone therapy: 25 years experience. *Growth genetics and hormones* 1991; 7(1):1-6.

⁷⁴ Ranke MB, Lindberg A et al. Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. *Acta Paediatr* 1999;443: 122-125.

⁷⁵ Ranke MB. Prediction of response to GH: does it help to individualize therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 1999; 6: 93-99.

⁷⁶ Blethen SL, Allen DB, Graves D et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1704-1710.

⁷⁷ Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmaco-epidemiological survey . En Ranke MB, Wilton P (eds). *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience* . Heidelberg, Leipzig: Barth 1999, pp. 349-364.

⁷⁸ Rogers A, Rogers G, Bremer D et al. Pseudotumor cerebro in children receiving recombinant human growth hormone. *Ophthalmology* 1999; 106: 1186-1190.

⁷⁹ Blethen SL, Mc Gillivray MH. A risk-benefit assessment of growth hormone use in children. *Drug Saf* 1997; 17: 303-316

⁸⁰ Salerno M, Di Maio S, Ferri et al. Liver abnormalities during growth hormone treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 149-151.

⁸¹ Van Pareren YK, De Muinck SM, Stijnen T, Sas T et al. Effect of discontinuation of long-term hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5442-5448.

⁸² Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, Stijnen T et al. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating

in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4622-4628.

⁸³ Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormality: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 177-188.

⁸⁴ Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M et al. Follicles are found in the ovaries of adolescence girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3618-3623.

⁸⁵ Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Clin Endocrin Metab* 2002; 16:465-482.

⁸⁶ Cañete Estrada R, Gil Rivas RA, Landauro Comesaña C. Inducción puberal en el síndrome de Turner. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56:171-177.

⁸⁷ Kiess W, Conway G, Ritzen M et al. Induction fo puberal in the hypogonadal girls practices and attitudes of pediatric endocrinologist in Europe. *Horm Res* 2002; 57: 66-71.

⁸⁸ Kastrop KW y Turner Study Group. Oestrogen therapy in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 2:43-46.

⁸⁹ Rosenfield RL, Perovic N, Devine N et al .Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102:486-488.

⁹⁰ Page LA. Final Heights in 45, X Turner's syndrome with spontaneous sexual development. Review of European and American Reports. *J Pediatr Endocrinol* 1993; 6: 1538.

⁹¹ Ferrandez A, Labarta I, Calvo M et al. Síndrome de Turner. En Pombo M. tratado de endocrinología pediátrica, 3ª ed, Madrid. Mc Graw-Hill 2002; 780-803

⁹² Cañete Estrada R, Cifuentes Sabio V. Tratamiento del desarrollo puberal en el síndrome de Turner. En: Pombo Arias M, Vicens Calvet E. Barcelona. Hércu 2001: 81-85.

⁹³ King C et al. Two conceptions in a 45 XO woman. *Am J Med Genet*. 1980; 5: 338.

⁹⁴Boada M y col. Resultados del programa de fecundación in vitro del Institut Universitari Dexeus. *Progresos en Obstetricia y ginecología*. 1997; 40: 691-9.

⁹⁵ Abir R, Fisch B, Nahum R et al. Turner's syndrome and fertility: current status and posible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 603-610.

-
- ⁹⁶ Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmrek LS et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80:498-501.
- ⁹⁷ Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14: 532-535.
- ⁹⁸ Bodri D, Vernaeva V, Figueras F, Vidal R et al. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2006; 21: 829-832.
- ⁹⁹ Pool R, Leatherdale B. An audit of adult women with Turner's syndrome is surveillance for comorbidity adequate? *Clin Endocrinol* 2002; 56: 561-562.
- ¹⁰⁰ Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 40-46.
- ¹⁰¹ Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner Syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: E11.
- ¹⁰² Bilge I, Kayseili H, Emre S, Nayir A et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1111-1114.
- ¹⁰³ Livadas S, Xekoubi p, Fouka F, Kanaka-Gantembein C et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow up study and brief literature review. *Thyroid* 2005; 15: 1061-1066.
- ¹⁰⁴ Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M et al. Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 354-58.
- ¹⁰⁵ Volk TM, Degenhardt K, Koch A, Simm D et al. Cardiovascular anomalies in children and Young adults with Ullrich-Turner syndrome: the Erlangen experience. *Clin cardiol* 2005; 28: 88-92.
- ¹⁰⁶ Bechtold SM, Dalla Pozza R, Becker A, Meidert A et al. Partial anomalous pulmonary vein connection: an underestimated cardiovascular defect in Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 158-162.
- ¹⁰⁷ Kim H, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a Pediatric and Young adult population. *Am J Roentgenol* 2011; 196(2): 454-460.
- ¹⁰⁸ Sachdev MD, Matura R, Sidenko BA, Ho MD et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1904-1909.

-
- ¹⁰⁹ Bondy C. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 2-15.
- ¹¹⁰ Landin-Wilhemsen K. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4166-4170.
- ¹¹¹ Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1663-1670.
- ¹¹² Mortensen K, Hjerrild BE, Stochholm K, Andersen NH et al. dilatation of the ascending aorta in Turner syndrome- a prospective cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 28: 13-24.
- ¹¹³ Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick PT et al. Cardiovascular evaluation in Turner syndrome: utility of MR imaging. *Australas Radiol* 1992; 36: 204-209.
- ¹¹⁴ Castro AV, Okoshi K, Ribeiro SM, Barbosa MF et al. Cardiovascular assessment of patients with Ullrich-Turner's syndrome on Doppler echocardiography and magnetic resonance imaging. *Ar Qbras Cardiol* 2002; 78: 51-58.
- ¹¹⁵ Chalard F, Ferey S, Teinturier C, Kalifa G. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 323-326.
- ¹¹⁶ Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004; 110: 1694-1700.
- ¹¹⁷ Ostberg JE, Brookes JA, Mc Carthy C, Halcox J, Conway CS. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5966-5971.
- ¹¹⁸ Ostberg JE, Donald AE, Halcox JP et al. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5161-5166
- ¹¹⁹ Baguet JP, Douchin S, Pierre H, Rossignol AM et al. Structural and functional abnormalities of large arteries in Turner syndrome. *Heart* 2005; 91: 1442-1446.
- ¹²⁰ Elsheikh M, Casadei B, Conway CS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 69-73.

-
- ¹²¹ Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 371-377.
- ¹²² Gravholt HC, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes care* 1998; 21: 1062-1070.
- ¹²³ Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80: 498-501.
- ¹²⁴ Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 657-688.
- ¹²⁵ Chang P, Tsau YK, Tsai WY, Tsai WS et al. Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 796-798.
- ¹²⁶ Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long term follow-up study and brief literatura review. *Thyroid* 2005; 15: 1061-66.
- ¹²⁷ El Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C et al. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2131-2135.
- ¹²⁸ Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome-influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 205-210.
- ¹²⁹ Wikiera B, Barg E, Konieczna A, Glab B et al. The prevalence of thyroperoxidase antibodies and thyroid function in Turner's syndrome. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006; 12: 190-194.
- ¹³⁰ Cooley M, Bakalov V, Bondy CA. Lipid profiles in women with 45,X vs 46,XX primary ovarian failure. *JAMA* 2003; 290: 2127-2128.
- ¹³¹ Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2867-2870.
- ¹³² Heladas Ar, Banda MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 675-679.
- ¹³³ Rodrigo L, Fuentes D, Alvarez N, Riestra S. Síndrome de Turner y enfermedad celiaca del adulto. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 93-94.

-
- ¹³⁴ Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5495-5498.
- ¹³⁵ Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colleti RB et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
- ¹³⁶ Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 767-776.
- ¹³⁷ Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Influence of genetic and environmental factor son melanocytic nevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 138: 993-997.
- ¹³⁸ Gravholt CH, Weis Naaera. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 403-408.
- ¹³⁹ Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 765-766.
- ¹⁴⁰ Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L et al. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2798-2808.
- ¹⁴¹ Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome: importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 497-502.
- ¹⁴² Bakalov V, Chen M, Baron J, Hanton L et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003; 115: 257-262.
- ¹⁴³ Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in Turner syndrome. *Otol Neurotol* 2005; 26: 145-150.
- ¹⁴⁴ Barrenasa M, Landin-Wilhelmsenb K, Hansonc C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear Res* 2000; 144: 21-28.
- ¹⁴⁵ King K, Makishima T, Zalwski C, Bakalov V et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear and hearing* 2007; 28: 831-841.
- ¹⁴⁶ Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye* 2004; 18: 680-798.

- ¹⁴⁷ Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet* 2005; 138: 259-261
- ¹⁴⁸ Ferguson-Smith MA. Karyotyp-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2: 142-155.
- ¹⁴⁹ Ross JL, Scott J, Marttila P, Kowal K et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5674-5680.
- ¹⁵⁰ Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, Dainotti E et al. An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996; 97: 375-381.
- ¹⁵¹ Miyabara S, Nakayama M, Suzumori K, Yonemitsu N et al. Developmental analysis of cardiovascular system of 45,X fetuses with cystic higroma. *Am J Genet* 1997; 68: 135-141.
- ¹⁵² Gotzsche C, Krag-Olsen B. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner´s syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-436.
- ¹⁵³ Ruibal FJ, Sanchez BP, Pineiro ME et al. Turner´s syndrome. Relationship between the karyotype and malformations associated in 23 patients. *An Esp Pediatr* 1997; 47:167-171.
- ¹⁵⁴ Poprawski K, Michaiski M, Lawniczak M, Lacka K. Cardiovascular abnormalities in patients with Turner syndrome according to karyotype: own experience and literature review. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119:453-460.
- ¹⁵⁵ Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome-influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 205-210.
- ¹⁵⁶ Wikiera B, Barg E, Konieczna A, Glab B et al. The prevalence of thyroperoxidase antibodies and thyroid function in Turner´s syndrome. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006; 12: 190-194.
- ¹⁵⁷ Hancock J. Microsatellite and other simple sequence: genomic context and mutational mechanisms. En: Goldstein D, Schlotterer C. *Microsatellites evolution and applications*. Oxford University Press, NY, 1999, 1-10.
- ¹⁵⁸ Wagner V, Schild TA, Geldermann H. Application of polymorphic DNA sequences to differentiate the origin of decomposed bovine meat. *J Forensic Sci.* 1994; 64: 89-95.
- ¹⁵⁹ Giovambattista G, Ripoli MV, Liron JP et al. Aplicación de las técnicas de polimorfismo de DNA en identificación individual y determinación de paternidad. *Analecta Veterinaria* 2001; 21: 5-11.

- ¹⁶⁰ Aranguren-Méndez JA, Román Bravo R, Isea W et al. Los microsatélites, marcadores moleculares de ADN por excelencia para programas de conservación: una revisión. *Arch Latinoam Prod Anim* 2005; 13: 1-6.
- ¹⁶¹ Rovet FJ. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil* 1993; 26: 333-341.
- ¹⁶² Murphy MM, Mazzocco MM, Gerner G, Henry AE. Mathematics learning disability in girls with Turner syndrome of fragile X syndrome. *Brain Cogn* 2006; 61: 195-210.
- ¹⁶³ Ross J, Zinn A, Mc Cauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 135-141.
- ¹⁶⁴ Pagel M. Mother and father in surprise genetic agreement. *Nature* 1999; 397: 19-20.
- ¹⁶⁵ Skuse D. X-linked genes and mental functioning. *Hum Molec Genet* 2005; 14: 27-32.
- ¹⁶⁶ Mazzanti L, Nizzoli G, Tassinari D, Bergamaschi R et al. Spontaneous growth and puberal development in Turner's syndrome with different karyotypes. *Acta Pediatr* 1994; 83: 299-304.
- ¹⁶⁷ Low LC, Sham C, Kwan E, Karlberb J et al. Spontaneous growth in chinese patients with Turner syndrome and influence of karyotype. *Acta Pediatr* 1997; 86: 18-21.
- ¹⁶⁸ Cohen A, Kauli R, Pertzalan A, Lavagetto A et al. Final height of girls with Turner syndrome: correlation with karyotype and parental height. *Acta Pediatr* 1995; 84: 550-554.
- ¹⁶⁹ Pasquino AM, Passeri F, Municchi G et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1996; 46: 269-272.
- ¹⁷⁰ Ranke MB, Lindberg A. KIGS International Board. Height at start, first year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver Russel syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 259-266.
- ¹⁷¹ Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: S5-S8.
- ¹⁷² Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepuberal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1229-1237.

¹⁷³ Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994; 83:305-308.

¹⁷⁴ Isojima T, Yokoya S, Ito J et al. Trends in age and anthropometric data at start of growth hormone treatment for girls with Turner syndrome in Japan. *Endocrine Journal* 2008; 55: 1065-1070.

¹⁷⁵ Lee P, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program. *International Journal Pediatric Endocrinol* 2011: 6.

¹⁷⁶ Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 352-357.

¹⁷⁷ Hibi I, Tanae A, Tanaka T. Spontaneous puberty in Turner syndrome: its incidence, influence on final height and endocrinological features. *International Congress Series* 924. 1991: 75-81.

¹⁷⁸ Bouguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroids dosage: therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988; 9: 467-488.

¹⁷⁹ Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with Growth Hormone in adolescents with Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Turner Syndrome, Short Stature, Born Small for Gestational Age and Idiopathic Short Stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 423-432.

¹⁸⁰ Massa G, Heinrichs C, Verlinde S et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4168-4174.

