

Actualizaciones en el Síndrome de Turner

por Juan Pedro López Sigüero

• Actualizaciones en el Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) se define como la combinación de una serie de hallazgos físicos característicos y la ausencia total o parcial de un cromosoma X con o sin líneas celulares en mosaicismo (líneas celulares diferentes). El primer criterio excluye a aquellas mujeres sin signos clínicos que pueden cumplir conceptualmente los criterios citogenéticos. Algunas personas pueden tener deleciones distales del brazo corto del cromosoma X incluyendo al gen SHOX, sin embargo no deben ser diagnosticadas de ST salvo que les falte la banda Xp22.3; también pueden ocurrir deleciones distales a Xq24 y que asocian fallo ovárico sin talla baja, estos pacientes tampoco deberían ser diagnosticadas de ST.

El ST afecta aproximadamente a una de cada 2000 mujeres recién nacidas, pero se estima que solamente el 1% de los fetos 45,X sobreviven hasta llegar a término ya

que la mayoría terminan en abortos espontáneos. Desde el punto de vista citogenético las alteraciones presentes en el cariotipo de leucocitos de sangre periférica son variables. En el 50-60% de los casos se demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45,X) siendo la mayoría de las veces el cromosoma X perdido de origen paterno. En un 20% de casos se encuentran alteraciones estructurales en un cromosoma X (monosomía parcial) como deleciones mayores, microdeleciones, isocromosomas o cromosoma en anillo. El 20% restantes son pacientes con la presencia de dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (mosaicismos) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X; el mosaicismo puede ser generalizado o estar limitado a un tejido lo que dificulta mucho su diagnóstico a no ser que se estudie el tejido afecto .

3

Diagnóstico Prenatal

Hoy día, cada vez con mas frecuencia, el ST se diagnostica antes del nacimiento por hallazgos en ecografía (aumento de radiolucencia en la nuca, higromas quísticos, o anomalías cardíacas), elevación de la alfafetoproteína, Beta-HCG o por resultados del cariotipo fetal en amniocentesis.



En relación con el establecimiento de un diagnóstico es importante resaltar que el 90% de los fetos con cariotipo en mosaico 45X/46XX o 45X/46XY y diagnóstico incidental, suelen tener un aspecto normal al nacer y, por tanto no es correcto el diagnóstico de ST . Existe una relación entre el cariotipo y el modo de diagnóstico y entre los hallazgos fenotípicos . El diagnóstico genético prenatal, así como las anomalías ecocardiográficas tienen una implicación importante en el consejo prenatal. La decisión de los padres en relación

con la continuidad del embarazo, varía considerablemente cuando las parejas reciben una información que enfatiza la variabilidad del fenotipo y el futuro a largo plazo. Los médicos y genetistas relacionados con el diagnóstico prenatal y con el consejo genético necesitan estar completamente informados sobre el pronóstico, complicaciones y calidad de vida de individuos afectados de ST, así como de los avances surgidos en los últimos años.

Se debería informar de que la relación entre los hallazgos genéticos y la apariencia son muy variables, y siempre es necesaria la confirmación del cariotipo después del nacimiento. También hablar de que la talla baja y el fallo ovárico tienen hoy día un tratamiento eficaz. Debería ser enfatizado que la mayoría de las mujeres con Turner tienen una inteligencia normal, aunque con algunas dificultades de aprendizaje. La habitual es que tengan una buena calidad de vida y sean independientes.

Aspectos clínicos

Las características somáticas del ST pueden ser clasificadas en cuatro grupos:

1) **Anomalías esqueléticas:** metacarpianos cortos, cubito valgo, deformidad de Madelung, paladar arqueado y cuello corto.

2) **Anomalías de tejidos blandos atribuibles a obstrucción linfática:** pterigium colli, inserción baja del pelo, linfedema, piel redundante y displasia de uñas.

3) **Anomalías viscerales:** coartación aórtica y riñón en herradura.

4) **Miscelánea:** múltiples nevus pigmentados.

La búsqueda de una relación fenotipo-genotipo (entre el aspecto clínico y las alteraciones genéticas) ha permitido localizar algunos genes o regiones génicas responsables de la clínica tales como el gen SHOX (short stature-homeobox) situado en la región pseudoautosómica de ambos cromosomas sexuales (PAR1) y responsable de anomalías esqueléticas y talla baja o el gen linfogénico, situado en la región Xp11.4.

La pérdida de material genético intersticial o terminal del brazo largo del cromosoma X puede producir talla baja y fallo ovárico y las deleciones distales al Xq21 parecen no tener efecto en la estatura. Sin embargo, la pérdida del brazo corto (Xp) implica un fenotipo Turner completo. El fenotipo en el ST se debe tanto al efecto de la pérdida de genes responsables de

anomalías específicas, como a los efectos no específicos causados por la aneuploidia (falta de un cromosoma).

Una cuestión de importancia y actualidad es la presencia de material genético del cromosoma Y y su relación con el desarrollo de gonadoblastoma (tumor de gónadas no diferenciadas). Se ha estimado que este riesgo puede ser de hasta un 30% en pacientes que porten determinados genes del cromosoma Y. La presencia de pequeños fragmentos del cromosoma Y detectados por PCR se sitúa entre un 6 y un 11% de las pacientes con ST, resultando con frecuencia oculto por estudios genéticos habituales. Sin embargo estudios epidemiológicos han cuestionado la alta incidencia de gonadoblastoma en esta población. La razón puede estar en que el material Y no contenga el gen del gonadoblastoma, que se encuentra cercano al centrómero del cromosoma Y. Un estudio reciente muestra la presencia de material Y en el 12,2% de pacientes con ST, pero con ocurrencia de gonadoblastoma tan sólo en el 7-10% de estas pacientes y concluye con que algunos sesgos puedan haber sobrees-



timado el riesgo. La evidencia clínica indica que el análisis molecular que investigue material Y debe realizarse sólo en aquellos pacientes con masculinización o que tengan un material no identificado. En todo caso la presencia de fragmentos del cromosoma Y que contengan la zona centromérica, obliga a la extirpación de la gónada.

En general el diagnóstico genético para descartar un ST debe ser considerado en cualquier niña con talla baja o retraso puberal de causa no explicada asociada o no a una serie de hallazgos como: edema de manos y pies, pliegues nucales, anomalías cardíacas izquierdas especialmente coartación aórtica, implantación baja del pelo y pabellos auriculares, mandíbula pequeña, talla baja, niveles elevados de FSH, cúbito valgo, hipoplasia ungueal con hiperconvexidad, múltiples nevus pigmentados, fenotipo facial característico, cuarto metacarpiano corto, paladar arqueado y otitis media crónica.

• Malformaciones y Anomalías Asociadas

Una vez se establece el diagnóstico de ST es fundamental iniciar una detección sistemática con carácter preventivo de alteraciones funcionales secundarias a malformaciones o a anomalías asociadas. Dada la complejidad de la patología incuida es fundamental la existencia de un equipo multicéntrico colaborativo, con la necesaria aportación de las asociaciones de pacientes con las que se puede compartir parte de la asistencia, especialmente la social y la psicológica. Sin embargo, en orden a no fragmentar la

asistencia a estas niñas, se recomienda una continuidad y organización de las exploraciones o revisiones, tal y como enfatiza la Asociación Americana de Pediatría (AAP) en un reciente informe.

Además de las recomendaciones de la AAP, existen excelentes revisiones de este tema que ayudan a conocer la sistemática a seguir. Pasamos a resumir alguna de las patologías más importantes y la conducta sugerida tras el diagnóstico.

5

Malformaciones cardiovasculares

La prevalencia de anomalías cardiovasculares en pacientes con ST varía en diferentes series entre el 20 y el 40% y la mayoría corresponden a defectos obstructivos del lado izquierdo del corazón, especialmente válvula aórtica bicúspide (30-50%) y coartación aórtica (30%) (foto falta). La dilatación de la raíz aórtica es más rara (alrededor de un 5%), pero sumamente grave si ocurre una ruptura. Otras anomalías menos frecuentes son: prolapso de la válvula mitral, drenaje venoso pulmonar anómalo y corazón izquierdo hipoplásico.

Los fetos con malformaciones cardiovasculares (CV) tienen casi siempre obstruidos los linfáticos yugulares que derivan en higromas quísticos nucales. Al nacer estas niñas tienen pterigium colli (cuello alado) como consecuencia de la resolución del higroma quístico. La hipótesis es que estos higromas son los que causan las alteraciones CV comprimiendo los tractos de salida de los vasos, aunque esta relación permanece por demostrar. Estudios recientes demuestran que el 11% de las mujeres con ST tienen coartación aórtica y el 16% válvulas bicúspides; ambas malformaciones son más frecuentes en pacientes con pterigium. Es importante aclarar que algunas coartaciones se diagnostican por estudios con RMN y no por ecografía. Las complicaciones asociadas a válvulas aórticas bicúspides son la endocarditis y la dilatación de la aorta ascendente con for-

mación de aneurismas y disección (separación de las capas) de la arteria con posterior ruptura.

Aproximadamente el 40% de pacientes con ST tienen hipertensión arterial especialmente nocturna, aunque en niveles límites de la normalidad. En la mayoría de los casos no se encuentra ninguna relación con malformaciones cardíacas o renales. El tratamiento debe ser agresivo, ya que su existencia se ha puesto en relación con la disección de aneurismas aórticos. Afortunadamente los factores de riesgo cardiovascular, como glucemia, niveles de lípidos, fibrinógeno y hábito tabáquico, no están aumentados en estas pacientes

Aunque no hay datos que relacionen a la Hormona del Crecimiento (GH) con la existencia de hipertrofia cardíaca en niñas sin malformaciones, no hay información suficientes de su uso en pacientes con estenosis aórtica con o sin válvula bicúspide.

Recomendaciones

Se recomienda una evaluación cardíaca completa a todas las mujeres con ST en el momento del diagnóstico, que incluya un examen físico, tensión arterial, electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma doppler color interpretado por un especialista. Las pacientes que hayan sido examinadas prenatalmente por ecografía también deben ser evaluadas en la vida postnatal. El cariotipo 45,X y el pterigium colli aumentan el riesgo de coartación de aorta. En caso de existir malformación cardiovascular el paciente debe ser controlado por un cardiólogo. También se recomienda la profilaxis antibiótica para la endocarditis bacteriana subaguda antes de cualquier procedimiento dental y monitorización periódica de la dilatación del arco aórtico dependiendo de la cardiopatía de base. En los pacientes que no se haya detectado malformación cardiovascular, el examen físico y ecografía debe repetirse en la adolescencia y posteriormente cada cinco años. Es necesario hacer un control anual de la tensión arterial y la realización de un estudio cardiológico seriado para detectar precozmente la aparición de dilatación del arco aórtico e instaurar medidas que eviten su libre evolución. Todas las niñas con ST deben ser examinadas con una RMN cardíaca (medidas de diámetros aórticos y existencia de válvulas bicúspides) cuando tengan una edad suficiente para ser hecha sin sedación, salvo que la necesidad obligue a realizarla antes. Si el electrocardiograma (ECG) muestra un QTc prolongado debe evitarse la medicación que pudiera prolongarlo.

El antecedente de una intervención quirúrgica cardiovascular o la presencia de una dilatación aórtica, válvula aórtica bicúspide o hipertensión sistémica deben ser consideradas cada una de ellas como contraindicación relativa de embarazo.

Malformaciones renales

Las malformaciones urinarias se manifiestan en un 30-35% de las pacientes con ST.

Incluyen alteraciones en el tejido renal, en el tracto urinario y en los vasos renales. Las más frecuentes son las anomalías estructurales de rotación (29%) (riñón en herradura, fusión de los polos renales) que se relacionan con el cariotipo 45,X y las malformaciones del sistema colector (duplicidad de pelvis y uréteres) frecuentemente asociadas a mosaicismos. Aunque en muchos casos estas malformaciones no tienen expresión clínica aumen-

ta el riesgo de hipertensión, infecciones urinarias e hidronefrosis.



Recomendaciones

Todas las pacientes con ST deben someterse a una evaluación renal ecográfica en el momento del diagnóstico y, si se detectan malformaciones, instituir el tratamiento apropiado para cada caso. En estas pacientes se recomienda efectuar ecografía de control y urocultivos cada 3 años, además de la monitorización al menos anual de la tensión arterial.

Trastornos de función secundarios a anomalías asociadas.

Audición

La pérdida de audición, tanto conductiva como sensorial, es muy frecuente en niñas y mujeres con ST. La otitis media es muy frecuente en niñas con ST pudiendo progresar a mastoiditis y colesteatoma. Ocurre particularmente entre el año y los 6 años de edad con una especial incidencia (>60%) alrededor de los 3 años.

La causa es desconocida; se cree que está relacionada con el retraso de crecimiento del hueso temporal, desarrollo anómalo de los huesos de la cara y de la base del cráneo, desplazamientos de la trompa de Eustaquio y consecuente alteración de la ventilación del oído medio. Se recomienda un tratamiento agresivo de los cuadros infecciosos considerando en ocasiones la colocación de drenajes timpánicos.

La pérdida auditiva conductiva o neurosensorial también es frecuente en el ST ya que pueden estar afectados el oído externo, medio e interno.

En mujeres adultas la alteración neurosensorial es la más frecuente (50-90%) con afectación en la franja 1.5-2 kHz y pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia. En las niñas esta alteración de la audición puede tener una influencia negativa en el desarrollo de la comunicación verbal y conducir a un fracaso escolar y aislamiento social. Las pruebas de audición deben formar parte del seguimiento habitual de los pacientes con ST a cualquier edad. Los problemas auditivos están relacionados con el cariotipo; la pérdida sensorial es más frecuente en mujeres 45,X y 45,X / 46,X(iXq) y aumentan con la edad.

La evaluación auditiva debe empezar sobre los 7-8 años con examen otoscópico, preferiblemente por otoscopia neumática, timpanometría o ambas y repetirlas anualmente.

7

Ortodoncia

Dentro de la conformación craneofacial en ST hay un ángulo craneal plano con marcada reducción de la base craneal posterior y una cara retrognática. El maxilar es estrecho con paladar arqueado, mientras que la mandíbula tiende a ser ancha y micrognática.

Esto lleva a diferentes maloclusiones molares con mordida cruzada lateral. Otras anomalías incluyen: erupción precoz de dientes secundarios, esmalte fino, menos dentina y raíces cortas.

Las niñas tienen un mayor riesgo de resorción de la raíz lo que puede llevar a pérdidas dentales, especialmente durante el tratamiento ortodóntico. Se recomienda una primera visita sobre los dos años y otra de ortodoncia sobre los 7 años.

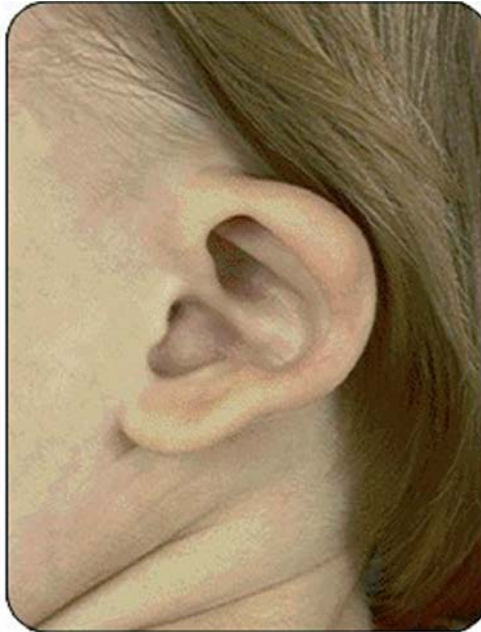
Tener en cuenta que la GH puede cambiar las proporciones craneofaciales.

Visión

Dentro de las manifestaciones oculares son frecuentes el estrabismo, ptosis palpebral (párpado caído), hipertelorismo (ojos separados) y epicantus (pliegue de piel en el ángulo interno del ojo). El estrabismo ocurre entre los 6 meses y 7 años con un pico de incidencia a los 2.5 años. De estos el 30-50% desarrollarán pérdida visual secundaria o ambliopía (ojo vago). La corrección del eje visual debe realizarse en un estadio precoz que permita el desarrollo de la visión binocular normal. En otras ocasiones se puede encontrar miopía, hipermetropía, cataratas o trastornos retinianos. Las anomalías de la cámara anterior son más frecuentes que en niñas de su misma edad y pueden presentarse como un glaucoma congénito. El examen ocular debe formar parte del seguimiento del ST, con la primera visita entre los 12 y 18 meses.

Anomalías craneofaciales

Considerar la cirugía plástica del cuello (pterygium), cara y orejas, antes de que la niña entre en el colegio. Recordar la tendencia a la formación de queloides, especialmente en la cirugía del cuello. Una mandíbula pequeña y la retrognatia contribuyen a la maloclusión y a otras anomalías dentales por lo que debería realizarse un examen ortodóntico sobre los 8-10 años de edad.



8

Enfermedades autoinmunes

Existe una incidencia aumentada de enfermedades autoinmunes. La tiroiditis de Hashimoto es la más prevalente y se estima que un 10-30% de las mujeres adultas presentan hipotiroidismo. Anticuerpos antitiroideos positivos se encuentran en el 37% de las mujeres, especialmente en los casos de isocromosoma del brazo corto, con una incidencia de 3,2% anual. Es necesario realizar una determinación de TSH y T4 libre al diagnóstico y cada año; más rara vez se puede encontrar un hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

La asociación de enfermedad celíaca y ST está situada entre 5-8%, y es a menudo asintomática por lo que se recomienda su despistaje particularmente al inicio del tratamiento con GH. Aunque algunas pacientes pueden tener un aumento de la intolerancia a la glucosa, la diabetes franca es rara por lo que no se recomienda la práctica de test de tolerancia a la glucosa de rutina.

Otras patologías autoinmunes que se han descrito con más frecuencia que en la población general son alopecia, vitiligo, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis idiopática juvenil.

Ortopedia

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

Obesidad y Diabetes

La obesidad, en general de predominio central, es un hecho frecuente en el ST y se piensa puede aumentar el riesgo de arteriosclerosis. Sin embargo la concentración de insulina es inesperadamente baja y por ello se aparta del concepto de síndrome metabólico. Una posible explicación es que las mujeres con ST tengan un defecto en la secreción de insulina y conlleve a un aumento de prevalencia de diabetes tipo 2 sin relacionarse con el aumento del tejido adiposo ni con el hipogonadismo.

El tratamiento con GH no parece aumentar la prevalencia de diabetes o de la intolerancia a la glucosa .

Osteoporosis

La osteoporosis y fracturas osteoporóticas son frecuentes en las mujeres con ST que no han recibido terapia estrogénica o en las que ésta se ha iniciado tarde . Sin embargo este aumento de fracturas puede estar presente de forma precoz en las niñas y tener relación con un defecto primario de la matriz ósea.

Debido al mayor riesgo de osteoporosis, ésta debe ser evaluada mediante densitometría ósea de forma periódica. Es importante reemplazar deficiencias hormonales, fomentar el ejercicio físico con alimentación rica en calcio y, si es preciso, administrar suplementos de calcio y vitamina D. El tratamiento con GH mejora la densidad mineral ósea de las niñas con ST.

9

Anomalías linfáticas

El lfedema que se presenta a veces al nacer se resuelve generalmente sobre los dos años sin tratamiento. Sin embargo puede reaparecer a cualquier edad y asociarse al inicio del tratamiento con GH o estrógenos. Algunas adolescentes pueden necesitar medias, tratamiento postural con elevación, fisioterapia descongestiva, masaje de drenaje linfático, etc...

Para una mayor información consultar en <http://www.lymphnet.org>.

Aspectos cognitivos y psicosociales

La mayoría de las niñas con ST tienen una inteligencia normal, excepto algunas pacientes portadoras de cromosoma X en anillo. Sin embargo, muestran un perfil neurocognitivo en el que las habilidades verbales son generalmente normales, mientras que el conocimiento espacial (viso-espacial, perceptual, viso-motor), memoria de trabajo y funciones ejecutivas (planificación, organización) están parcialmente alteradas. Los estudios neuroanatómicos han demostrado algunas diferencias en las regiones posteriores derechas, cortex prefrontal, núcleo caudado y región presilviana parietal izquierda. Estas deficiencias cognitivas pueden estar en relación con la ausencia de estrógenos,

andrógenos o por la haploinsuficiencia del cromosoma X. Algunas deficiencias han mejorado con tratamiento estrogénico. La administración de andrógenos (como la oxandrolona) durante dos años puede mejorar la memoria funcional o ejecutiva en pacientes adolescentes, aunque no está indicada su administración sistemática.

Estas niñas suelen tener problemas de inmadurez (a causa de la sobreprotección familiar) por lo tanto ante la aplicación de un estilo educativo adecuado pueden prevenirse este tipo de problemáticas, dificultades en la capacidad de concentración y aumento de actividad (hiperactividad). En adolescentes, además de la inmadurez, la ansiedad puede constituir un problema. A pesar de no tener retraso mental (excepto para las escasas pacientes con cromosoma X en anillo como ya hemos dicho), las pacientes tienen problemas en cuatro áreas de funcionamiento: organización visoespacial (conducción), habilidades sociales e Inteligencia emocional (fallo en apreciar claves sutiles), conocimiento no verbal (matemáticas) y deficiencias psicomotoras.



Las niñas y mujeres con ST pueden tener un riesgo aumentado de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Aunque tienen un patrón de identidad de género femenino, tienen menor competencia social lo que puede afectar a la interacción con iguales y formación de una futura pareja. También se observa una disminución de la autoestima que no parece estar en relación con la talla y sí con la disminución de la función ovárica y la esterilidad.

Esta situación obliga a desarrollar planes de cuidado psicológico y educacional preventivos en el contexto de ayudas que minimicen las dificultades y normalicen el proceso de desarrollo. Tanto los planes médicos como psicológicos deberían tener como objetivo aumentar la autoestima para asegurar que desarrollen sus actividades sociales, educacionales y laborales.

Consultar las páginas: www.turner-syndrome-us-org y www.magicfoundation.org.

• Crecimiento Y Tratamiento con GH

Uno de los signos clínicos más frecuentes en niñas con ST es la talla baja, que está presente en más del 90% de los casos y es una clave para el diagnóstico. El patrón de crecimiento de estas pacientes se caracteriza por cuatro aspectos básicos:

- 1) El retraso en el crecimiento se inicia en la vida intrauterina, y las recién nacidas con ST miden entre 2,5 y 3 cm menos que la población general.
- 2) Hasta los 2-3 años existe una deceleración del crecimiento, con una media de 1,8 SDS al año y medio, y una pérdida adicional a los 3 años.
- 3) Después de los 3 años continúa esta deceleración, y entre los 3 y los 13 años, las niñas se separan cada vez más de la curva de crecimiento normal.

4) Por último, no se produce el estirón puberal y siguen creciendo a una velocidad baja durante varios años más.

El resultado es una talla adulta de unos 20 cm inferior a la media normal correspondiente a su grupo étnico. La talla final en el grupo español fue de 142,9(5,8) cm y estuvo relacionada positivamente con la talla materna, talla en el momento del diagnóstico y el pronóstico de talla final.



La causa del hipocrecimiento es múltiple, implicándose factores como: étnia y talla de los padres, alteraciones genéticas, función gonadal e inicio de la terapia sustitutiva (con estrógenos), anomalías óseas, y la estrategia de tratamiento con GH.

Como han demostrado diversos modelos, la mayoría del crecimiento durante la niñez es dependiente de la Hormona del Crecimiento (GH), posteriormente en la pubertad, el estirón es dependiente de la interrelación entre la GH los estrógenos y los andrógenos.

La producción de GH en ST ha sido examinada en muchos trabajos mostrando resultados contradictorios, aunque en general no se han demostrado alteraciones de importancia. Dos estudios han demostrado una secreción normal hasta los 9 años de edad, pasado la cual disminuye por debajo de la de las niñas normales. Esto puede ser explicado por el aumento relativo de peso que presentan a partir de los 10 años. Sin embargo otros autores han encontrado una secreción normal. Durante la pubertad la producción de GH es baja, pero se normaliza con el

tratamiento estrogénico adecuado.

Estos hallazgos conducen a considerar no necesaria la evaluación de la secreción de GH (tanto espontánea como tras prueba de estímulo) en niñas con ST que no se aparten de su patrón normal de crecimiento. Antes sería conveniente descartar otras causas como la enfermedad celíaca o el hipotiroidismo, que también son más frecuentes en niñas Turner.

El uso de la GH en ST no se relaciona, por tanto, con una falta de secreción, sino más bien con una posible resistencia a la misma, que produciría una disminución de la fracción libre de IGF-I (factor de crecimiento dependiente de la GH). Esta resistencia se puede superar en parte aumentando la dosis de GH por encima de la habitual, sin superar ciertos límites que podrían producir complicaciones.

11

GH y ST

Desde hace 15 años hay evidencia que la GH con o sin esteroides anabólicos, puede acelerar el crecimiento en niñas con ST. Esto ha llevado a regular y aprobar su uso en muchos países para el tratamiento de la talla baja en ST. Estudios recientes demuestran que este estímulo del crecimiento lleva un aumento significativo de la talla adulta.

En los primeros años un pequeño número de pacientes fueron tratadas y los resultados no fueron muy alentadores, principalmente porque la edad de inicio del tratamiento era elevada y la dosis de GH baja.

Hasta la publicación del estudio americano de Rosenfeld en 1998 no se demostró su efecto en talla adulta. Las pacientes en tratamiento con GH sola ganaron unos 8 cm y las de tratamiento combinado con oxandrolona 10,3 cm de media. La edad de las

pacientes fue relativamente alta, unos 9 años. Otros estudios mostraron peores resultados, coincidiendo con una mayor edad al inicio del tratamiento.

A pesar del aparente efecto beneficioso de la GH en el crecimiento de niñas Turner, un número de cuestiones permanecen no resueltas y requieren mayor investigación. Estos temas incluyen: edad óptima de inicio del tratamiento, dosis de GH, eficacia de dosis variable aumentando al final del tratamiento, uso de oxandrolona y edad más apropiada de inicio de terapia estrogénica. Al parecer los factores que más influyen en la talla adulta son: la dosis de GH y los años de tratamiento antes del inicio de terapia estrogénica.

Los objetivos del tratamiento con GH han variado desde una talla adulta superior a 150 cm hasta los actuales, que son conseguir una talla cercana al percentil 50 (160 cm) si la paciente se ha diagnosticado precozmente. Para su logro es preciso un cumplimiento adecuado de las recomendaciones que se relatan a continuación.

Edad de inicio de tratamiento

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del ST publicadas en 2001 indican que el tratamiento con GH debería ser considerado tan pronto como la paciente descienda del 5º percentil de la gráfica de crecimiento para niñas normales. El tratamiento puede ser iniciado a partir de los 2 años de edad, aunque hay poca experiencia de uso en esta edad. El estudio Toddler Turner Study (con 88 niñas que iniciaron el tratamiento entre los 8 meses y los 4 años) se demuestra que el tratamiento es efectivo ya empezando a los 9 meses de edad.

El diagnóstico precoz es de esencial importancia en relación con detectar malformaciones asociadas (renales, cardíacas o autoinmunes) además de facilitar la monitorización del crecimiento y poder iniciar GH si fuera necesario.

12

Dosis de GH

La dosis de inicio de tratamiento es de 0,05 mg/Kg/día (equivalente a 0,35 mg/Kg/semana y a 1,05 UI/Kg/semana). El crecimiento se evalúa cada 3-6 meses y la dosis se modifica de acuerdo a la respuesta individual y a los niveles de IGF-I.

Los estudios realizados muestran un efecto dosis-respuesta, es decir, aumentando la dosis podemos aumentar la respuesta del crecimiento. Este efecto tiende a estabilizarse y el límite sería la dosis que podría producir complicaciones.

El único estudio que compara niñas tratadas y no tratadas, con selección al azar, mostró una ganancia media de talla en el grupo tratado de 7,2 cm, induciendo la pubertad a una edad prácticamente normal. La magnitud de la ganancia de talla difiere considerablemente entre individuos, y el factor más importante asociado con la talla adulta fue la edad de inicio de tratamiento. Esto implicó una ganancia de tan sólo 2,7 cm, cuando el tratamiento comenzó a los 13 años. Este dato es importante a la hora de presentar unas expectativas realistas del tratamiento y pone nuevamente de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz.

Inducción de la pubertad

Saenger¹³ recomienda que se determinen los niveles de gonadotropinas (FSH y LH) antes de iniciar el tratamiento con estrógenos, con el fin de excluir la posibilidad del desarrollo de pubertad espontánea. Si ésta no ocurre, la terapia estrogénica debería comenzarse cuando el crecimiento ha sido optimizado con GH y cuando la niña alcance un nivel adecuado de madurez emocional. Esta decisión requiere una explicación y

discusión con la paciente y su familia, además de una mediación entre ellos.

Es conocido que los estrógenos inducen fusión de las epífisis óseas y son un factor limitante para el crecimiento longitudinal del hueso, por lo que las recomendaciones actuales, siempre que el crecimiento sea una prioridad, indican no iniciar su uso demasiado temprano¹³.

El grupo colaborativo americano demostró que la introducción de estrógenos a los 15 años en vez de a los 12, mejoraba la talla adulta en 3,4 cm. Sin embargo otros autores han puesto de manifiesto que comenzando el tratamiento con GH a una edad precoz, la introducción de estrógenos entre los 12 y 13 años no empeora la talla adulta y afecta psicológicamente de forma positiva a la niña mejorando su capacidad de memoria, auto-percepción e integración con sus pares. Es decir, la duración del tratamiento con GH antes de estrógenos es la variable de mayor peso en la talla adulta. Los estudios más recientes demuestran que retrasar la pubertad no mejora la talla adulta.

La inducción tardía de la pubertad debería estar restringida a las pacientes con diagnóstico tardío con importante afectación y preocupación por la estatura, cuando el crecimiento es una prioridad y teniendo en cuenta que un desarrollo incompleto uterino puede comprometer la fertilidad .

La terapia estrogénica debe iniciarse a baja dosis (1/4 a 1/6 parte de la dosis del adulto) y aumentarla progresivamente a intervalos semestrales. Usaremos estrógenos tróficos (estrógenos conjugados, 17-Beta-estradiol, etinilestradiol) por vía oral o preferiblemente por vía transdérmica, ajustando a la respuesta (vigilando el tamaño uterino y desarrollo mamario), durante un período de 2 o 3 años.

Cuando ocurre sangrado uterino o en cualquier caso a partir de los 2 años, se debe añadir un progestágeno (como la medroxiprogesterona o progesterona micronizada) durante 10-12 días para establecer un ciclo menstrual.

13

Uso de oxandrolona

El uso de este esteroide anabolizante como coadyuvante con la GH (tratamiento combinado) para promover el crecimiento permanece controvertido. No hay datos consistentes que demuestren que este andrógeno no aromatizable añade crecimiento adicional al producido por la GH. Existe alguna evidencia que indica que el tratamiento combinado después de los 9 años, puede mejorar la talla final en 2 o 3 cm, si el suplemento con estrógenos se retrasa . Su utilización a baja dosis (0,05 mg/kg/día) podría ser racional como terapia sustitutiva, dado que a partir de la adrenarquia existe un defecto de andrógenos en pacientes con ST .

Sin embargo la utilización de oxandrolona conlleva a menudo efectos secundarios como, avance exagerado de la edad ósea, resistencia insulínica y virilización (20-30%). Estos problemas hacen que en la mayoría de los países europeos su uso es esté muy restringido.

Efectos secundarios

Aunque el tratamiento con GH es generalmente seguro, la dosis elevada utilizada en ST (por lo demás personas sin deficiencia) podría conllevar efectos adversos. En relación a este tema se han estudiado diferentes aspectos en pacientes con ST:

- **Resistencia insulínica:** Se ha comprobado que la resistencia insulínica es inducida con el tratamiento con GH en ST y que su efecto es reversible al suspender el tratamiento a pesar de haber utilizado altas dosis . La inducción de resistencia a la insulina es de especial preocupación dado que la prevalencia de diabetes tipo 2 en ST está

aumentada y que un período prolongado de hiperinsulinemia podría ser seguido de una diabetes, aunque hasta la fecha no se ha demostrado un aumento de incidencia en estas pacientes.

- **Efectos cardiovasculares:** El riesgo de dilatación aórtica y enfermedad coronaria está aumentado en las mujeres adultas con ST16. En el estudio holandés⁵⁰ (no hubo evidencia de hipertrofia ventricular izquierda ni de empeoramiento de la hipertensión arterial en relación con niñas normales. Sin embargo son necesarios estudios a largo plazo para poder descartar la influencia de la GH.

- **Efectos otológicos:** Dos estudios randomizados han demostrado que el riesgo de otitis media se dobla en pacientes en tratamiento con GH. Este asunto es particularmente importante, ya que los problemas otológicos fueron uno de los más fuertes predictores de calidad de vida percibidos por las mujeres con ST.

- **Efectos acromegaloides:** El aumento de la talla después de un largo plazo en tratamiento con GH por un aumento mayor del tamaño de los pies y en menor extensión, de las manos. Este aumento es más pronunciado en pacientes que reciben mayor dosis, por ello se postula una posible relación causal con la GH, aunque el tamaño grande del pie puede ser parte de los rasgos fenotípicos del síndrome .

- **Otros:** Los niveles elevados de IGF-I y bajos de IGFBP3 pueden estar asociados a tumores de mama y de colon. En estas pacientes las dosis altas de GH conllevan, a menudo elevaciones de IGF-I por encima del rango normal, aunque en general se asocian a niveles también elevados de proteínas transportadoras. Hasta el momento no se ha demostrado una relación causal entre los niveles elevados de factores de crecimiento y riesgo de cáncer, aunque son precisos estudios a largo plazo¹³.

Varios efectos adversos han sido descritos con el tratamiento de GH en ST como, exacerbación del edema y cifoescoliosis, elevación transitoria de enzimas hepáticas, pseudotumor cerebri, crecimiento de nevus melanocíticos, aumento de riesgo de otitis media, etc...

14

La escasa frecuencia de aparición de estos posibles efectos secundarios muestra que el tratamiento con GH en niñas con ST es seguro, pero sin embargo la posibilidad de aparición aconsejan que dicho tratamiento se aplique en servicios especializados en estos problemas y la monitorización frecuente de parámetros analíticos dirigidos a investigarlos.

Objetivos y resultados actuales del tratamiento con GH en ST

El objetivo del tratamiento con GH en el ST va dirigido obviamente a mejorar de una forma significativa la talla adulta y mejorar la calidad de vida. Se ha sugerido, aunque no está demostrado, que la mejoría significativa de la talla adulta aumenta su autoestima y les ayuda a tener mejores relaciones sociales y éxito laboral, aunque hasta la fecha no hay datos que apoyen un beneficio sobre parámetros psicosociales.

Recordemos que puede esperarse una ganancia media de unos 7 cm (a talla adulta) siempre que el tratamiento comience a una edad temprana, la dosis y el cumplimiento sean adecuados y la pubertad se induzca entre los 12 y 15 años, vía trasdérmica. Es muy importante aclarar estos aspectos desde el inicio del tratamiento y cuando sea prudente comentarlos con la niña.

Recomendaciones

- 1.- Diseñar estrategias para un diagnóstico precoz en ST.
- 2.- El tratamiento con GH debería ser iniciado cuando la talla sea inferior al percentil 3 de niñas normales, la velocidad de crecimiento inferior al percentil 25 o, en todo caso la paciente tenga más de 6 años.

3.- La dosis inicial debe ser de 33 mcg/kg/semana aumentando hasta 50 mcg/kg/semana según respuesta. Si la paciente tiene más de 10 años empezar con la dosis alta.

4.- La oxandrolona podría ser una opción en pacientes con diagnóstico tardío y siempre a baja dosis.

5.- La pubertad debería inducirse a una edad comparable a las demás niñas y no necesita retrasarse si el tratamiento con GH se ha optimizado. Se deben utilizar estrógenos transdérmicos o intramusculares.

6.- Todas las decisiones sobre el tratamiento serán explicadas y a veces consensuadas con las pacientes o sus padres.

• Plan de Seguimiento

De acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría resumimos brevemente a continuación los principales ítems a vigilar según la edad.

Visita Prenatal

- Detección de la anomalía cromosómica.
- Información a los padres realizada por el endocrinólogo pediátrico.
- Ecografía para detectar anomalías.
- Recordar que el 90% de los fetos con cariotipos en mosaico tienen al nacer un fenotipo normal.

Del nacimiento al mes de vida

- Confirmar el diagnóstico y revisar el cariotipo.
- Examinar la posible displasia de caderas.
- Examen de potenciales auditivos evocados.
- Consulta con cardiología (pulsos femorales y tensión arterial).
- Ecografía renal.
- Información sobre el lfedema.
- Posibilidad de problemas alimentarios.
- Contacto con el endocrinólogo.
- Información a otros miembros de la familia.

15

Del primer mes al primer año

- Medidas de peso y longitud.
- Pulsos femorales y tensión arterial entre brazo y pierna izquierdas.
- Evaluación oftalmológica.
- Vigilar otitis serosa y media, además de la audición (6 y 12 meses).
- Si existe cardiopatía, profilaxis de endocarditis.
- Si existe nefropatía, realizar cultivo de orina.
- Consejos ambientales para evitar otitis con posible consulta a ORL.
- Programar intervenciones sobre el desarrollo neurológico.

Del año a los 5 años

- Vigilar el crecimiento. Posible inicio de GH.
- Evaluar el lenguaje. Posible consulta al logopeda.
- Pulsos y tensión arterial en cada visita.
- Continuar con la exploración auditiva.
- Análisis de orina y cultivos si hay anomalías renales.

- Test de función tiroidea y anticuerpos (cada 1-2 años).
- Evaluar posibles dificultades de aprendizaje (percepción espacial).
- Proporcionar apoyo pedagógico preventivo.

De los 5 a los 13 años

- Discutir el diagnóstico con la niña.
- Control de crecimiento (GH y posibilidad de oxandrolona).
- Vigilar infecciones de orina.
- Pulsos y tensión arterial en cada visita.
- Otitis y función auditiva. Medidas protectoras.
- Vigilar maloclusión dentaria.
- Función tiroidea anual o bianual.
- Explorar existencia de escoliosis, cifosis o lordosis.
- Atención a problemas escolares.
- Ajuste social.
- Evaluar el nivel de comprensión y aceptación de su patología.
- Optimizar densidad mineral ósea (vitamina D y calcio).

De 13 a 21 años

- Examinar la presencia de nevus pigmentados.
- Pulsos y tensión arterial en cada visita.
- Medir perfil lipídico.
- Explorar audición.
- Explorar existencia de escoliosis o cifosis.
- Exploración cardiológica (calibre de raíz aórtica).
- Evaluar caracteres sexuales secundarios.
- Inicio de de terapia hormonal sustitutiva con hormonas sexuales.
- Medidas físicas para la terapia del linfedema.
- Asesoramiento y orientación profesional.
- Prevenir el absentismo escolar.
- Promover la autonomía.
- Vigilar aprendizaje y conducta.
- Discutir adaptación social.
- Información sobre opciones reproductivas y sexualidad.
- Facilitar transferencia a adultos.



• Transición a Unidades de Adultos

La mayoría de las pacientes se diagnostican durante la infancia y reciben un seguimiento intensivo por parte de los pediatras endocrinólogos. Aunque hay numerosas evidencias de que las mujeres con ST pueden tener problemas médicos y psicosociales importantes, se conoce poco de lo que sucede a estas pacientes tras la adolescencia. Un cuestionario realizado recientemente en Bélgica a 102 mujeres con ST de 23 años de edad media, mostró que los cuidados médicos tras la transición de la adolescencia a la vida adulta no son óptimos en ese país y aunque no existen datos, podría ser aún peor en el nuestro. Aunque un 40% de estas mujeres tienen problemas de salud, el 13% no consultan a ningún médico y el

15% no toman estrógenos a pesar de tener un fallo ovárico.

Las adolescentes deberían ser informadas sobre los aspectos previsibles de la vida adulta en relación con su patología y de la necesidad de aplicar medidas preventivas y efectuar un seguimiento médico estructurado. Un equipo multidisciplinar debería encargarse de este seguimiento (con un papel importante para el ginecólogo). El proceso de transición se inicia al comple-

tar la pubertad y duraría entre 2 y 3 años. Las claves de este período son: sexualidad y posibilidades de fertilidad, prevención o tratamiento de la obesidad, detección de alteración de parámetros de síndrome metabólico, osteoporosis y su prevención, enfermedades autoinmunes, pérdida auditiva, infecciones urinarias, problemas de conducta y falta de habilidades psicosociales y problemas educativos y de inserción laboral.

• Cuidado Médico para Mujeres Adultas con ST

Seguimiento médico y tratamiento de remplazamiento con estrógenos

Las mujeres adultas requieren un cuidadoso seguimiento médico que puede disminuir la morbi y mortalidad y mejorar su calidad de vida. En el proceso de transición, revisado anteriormente, se aconseja la intervención, además del endocrinólogo pediátrico un especialista de adultos, un ginecólogo y un psicólogo. Un equipo de apoyo multidisciplinar compuesto por especialistas en ORL, cardiología, ortopedia, ortodoncia, debería ser complementario.

Las mujeres deberían ser revisadas para una posible osteoporosis, hipertensión, diabetes, obesidad y dislipemia. Además de evaluar los problemas presentes desde la infancia, cardiovasculares, afectación tiroidea, enfermedad celiaca y pérdida auditiva.

17

Pruebas de laboratorio

Las pruebas se realizarán anualmente y comprenden: Hemograma, función renal, glucemia, lípidos, enzimas hepáticas y hormonas tiroideas. En la primera visita se debería evaluar el metabolismo óseo con una densitometría, que si es normal (atención al tamaño corporal) no recisa repetirse hasta los 40-50 años.

Fertilidad y Planificación familiar

Aunque algunas mujeres pueden tener embarazos espontaneos la mayoría son infértiles. Las mujeres con pubertad espontánea deben ser correctamente informadas por la posibilidad de un embarazo. En edad fértil debería de evaluarse la función cardiovascular, metabólica y tiroidea. En general no se recomienda un embarazo espontáneo por la frecuencia alta de embriopatías y alteraciones genéticas.

Los programas de fertilización en mujeres con ST tienen la misma eficacia que en mujeres con otras causas de infertilidad. Sin embargo hay que decir que puede haber una mayor incidencia de complicaciones maternas, mayor incidencia de cesáreas (pequeño tamaño materno), hipertensión, diabetes, riesgo de dilatación y disección aórtica. Etssa posibles complicaciones obligana que todas las mujeres que pretendan entrar en un programa de fertilidad, sean examnadas especialmente en el área cardiovascular (con ecografía y RMN), prueba de tolerancia oral a glucosa, función tiroidea, etc.

Ante la donación de ovocitos las mujeres requieren un remplazamiento hormonal adecuado 1-2 años antes de la trasferencia para aumentar el tamaño y flujo uterino.

Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt H, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld RG, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.

Ranke M, Saenger P. Turner syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309-314.

Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238.

Gunter DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport M and Quigley ChA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004;114:640-644.

Verp MS, Bombard AT, Simpson JL, Elias S. Parenteral decision following prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormality. *Am J Med Genet* 1988;29:613-622.

Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a mayor risk factor for aortic root dilatation in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2001;54:69-73.

Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4166-4170.

Vallejo Bolaños E, España López AJ, López Trujillo JM, López Sigüero JP. Índice de caries en el Síndrome de Turner. Comparación con un grupo de niñas normales. *Avances en Odontostomatología* 1998;14:449-454.

El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson Ch, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. *J clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-2135.

Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Hosseinzadeh MJ, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: oestrogen deficiency associated with hepatic adipose content.

Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Lin Luo M, Yanovsky JA, Nelson LM et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome

Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Boscolo I, Aimaretti G, Rigon F. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151:351-354.

Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:89-96.

Fernández A, Labarta JI, Mayayo E, et al. Talla final en síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994;41(suppl 2):26-30.

McDonnell CM, Coleman L, Zacharin MR. A 3-year prospective study to asses uterine growth in girls with Turner's syndrome by pelvic ultrasound. *Clin Endocrinol* 2003;58:446-450.

Stahnke N, Sëller E, Landy H, Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with lowdose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:129-138.

Gravholt C, Svenstrup B, Bennett P, et al. Reduced androgen levels in adult Turner syndrome : influence of female sex steroids and growth hormone status. *Clin*

Endocrinol 1999;50:791-800.

Caprio S, Boulware SD, Press M, et al. Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome. *J Pediatrics* 1992;120:238-243.

Sas TC, de Muink Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:769-775.

Gravholt CH, Naeraa RW. Referente values for body proportions and body composition in adult women with Turner's syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:403-408.

DIRECTORIO DE ASOCIACIONES:

ASOCIACION NACIONAL PARA PROBLEMAS DEL CRECIMIENTO

C/ Cuartel de Artillería 12 bajo
3002 MURCIA

TLF: 968 34 62 16

www.crecimiento.org

crecer@crecimiento.org

ASOCIACION NACIONAL CRECER MADRID

C/ Francisco de Rojas,9-5 izq.-5º Dpcho
28010 MADRID

TLF: 914468340

ASOCIACION NACIONAL CRECER BARCELONA

C/ Pere Vergés,Nº1-hotel Dèntitats La Pau,Oficina
10.13

08020 BARCELONA

TLF : 933145849

ASOCIACION NACIONAL CRECER SEVILLA

C/ Manuel Villalobos 41 bajo

41009 SEVILLA

TLF: 954350348

Somos una organización no lucrativa, de carácter social, que trabaja para conseguir que las personas con problemas de crecimiento tengan la asistencia mas adecuada tanto en el ámbito social y sanitario. Para ello trabajamos en la promoción de programas de investigación científica y social y en la obtención de métodos de prevención, diagnóstico y tratamientos correctos.

ASOCIACION ADAC

www.asociacionadac.org

TURNER SYNDROME SUPPORT SOCIETY.REINO UNIDO

www.tss.org.uk

ASOCIATION DES GROUPES AMITIE TURNER

www.agat-turner.org

TURNER SYNDROME SOCIETY OF CANADA

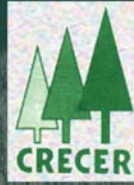
www.turnersyndrome.ca

THE TURNER CENTER DENMARK

www.aaa.dk/TURNER/ENGELSK/INDEX

TURNER SYNDROME ASSOCIATION OF AUSTRALIA

www.turnersyndrome.org.au



Colabora:

