

OSTEOPOROSIS Y SÍNDROME DE TURNER. EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

M.I. GONZÁLEZ AGUDO*, M. DÍAZ CUIEL**, S. AZRIEL MIRA***
Y S. CIFUENTES SULZBERGER****

*SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN
DEL ROCÍO. SEVILLA. **SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ. ***SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. ****SERVICIO
DE GINECOLOGÍA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ. MADRID.

La osteopenia constituye un hallazgo frecuente de las pacientes con síndrome de Turner, aunque el mecanismo de su producción es controvertido. Presentamos el caso de una mujer de 38 años con síndrome de Turner, remitida para control del tratamiento de su osteoporosis. A propósito del caso, hemos revisado los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad ósea en el síndrome de Turner y la respuesta a los diferentes tratamientos.

Osteopenia is a common finding in patients with Turner's syndrome, although its production mechanism is controversial. We report the case of a 38-year old woman referred for therapy control of osteoporosis. The case prompted us to review the pathophysiological mechanisms involved in bone disease in the Turner's syndrome and the response to the different therapies.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Turner, osteopenia, estrógenos, terapia hormonal sustitutiva.

KEY WORDS: Turner's syndrome, osteopenia, estrogens, hormonal replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner se debe a la ausencia total o parcial de uno de los dos cromosomas X en algunas o en todas las células del cuerpo. Las alteraciones del cariotipo son muy variadas e incluyen: la ausencia completa de un cromosoma X (monosomía 45X) en un 50%-60% de los casos; alteraciones estructurales de un cromosoma X (deleciones, isocromosomas, cromosoma X en anillo) en un 20% y mosaicismos en otro 20% de los casos. La patogenia es discutida y posiblemente variada, no habiéndose identificado un gen responsable directo. Su incidencia es elevada (1 de cada 2.000-2.500 mujeres recién nacidas).

En la clínica se caracteriza principalmente por una disgenesia gonadal con déficit estrogénico y retraso del crecimiento con talla baja. Comprende otros síntomas y signos típicos, de frecuencia variable, cuyo conjunto confiere a la paciente un fenotipo característico¹. La osteopenia constituye un hallazgo habitual en el síndrome de Turner, incluso desde la infancia, según algunos autores. La prevalencia de la afectación ósea es variable en función de los

métodos diagnósticos empleados, desde un 60%-90% de las pacientes por evaluación radiológica cualitativa a un 20%-25% según los modernos métodos cuantitativos².

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad que acude a la consulta de Ginecología de la Fundación Jiménez Díaz para control de su osteoporosis. Había sido diagnosticada de síndrome de Turner a los 28 años, tras el estudio de una amenorrea primaria, con alteración cromosómica tipo mosaico (cariotipo 45X/46XX) y "cintillas ováricas" en la biopsia ovárica. Se inició en 1993 tratamiento hormonal sustitutivo (THS) con estraderm TTS-50 y progevera 5 mg/día del 1.º al 12.º día de cada mes y suplemento de calcio diario.

La paciente refería presentar dolores óseos de intensidad moderada, de ritmo mixto a nivel dorsolumbar, que se aliviaban con analgesia habitual desde hacía años. En la exploración física destacaba una mujer con una talla de 145 cm, un peso de 58 kg, un índice de masa corporal de 27,61 kg/m², con una tensión arterial de 130/70 mmHg. No presentaba estigmas del síndrome. Los genitales externos y mamas eran normales.

En el estudio metabólico óseo cabe reseñar: calcio en suero: 10,1 mg/dl (normal: 9,1 - 10,40); fósforo: 3,3 mg/dl (normal: 2,7 - 4,4); calciuria: 207 mg/24 horas (nor-

mal: < 250); fosfatasa alcalina: 5,7 UKA (normal: 2,3-10,3); fosfatasa-ácida tartrato-resistente: 7,8 UI/l (normal: 3,8-9,9); reabsorción tubular de fosfatos: 82,6% (normal: 75-90). El resto de la bioquímica y el hemograma fueron normales. Tanto la citología cervico-vaginal como la mamografía no mostraron hallazgos significativos.

La densitometría ósea realizada en octubre de 1993, previa al inicio de la THS, mostraba una densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar de 0,699 g/cm² (*T-score* = -3,37) (fig. 1) y una DMO en cuello de fémur de 0,671 g/cm² (*T-score* = -2,53) (fig. 2). Se practicó una nueva densitometría ósea tras seis años de tratamiento sustitutivo hormonal, objetivándose una significativa mejoría de la DMO, siendo los valores en columna lumbar de 0,873 g/cm² (*T-score* = -1,63), con un aumento anual del 4% (fig. 3) y en cuello de fémur de 0,671 g/cm² (*T-score* = -2,53), con un aumento anual de 1,35% (fig. 4).

Dada la buena respuesta obtenida al tratamiento hormonal desde el punto de vista óseo se decidió mantener el mismo, con recomendaciones en la dieta y otras medidas generales.

DISCUSIÓN

La osteopenia en el síndrome de Turner está bien documentada en numerosos trabajos¹⁻³, tanto en adolescentes como en adultas, siendo más prevalente en éstas³.

Correspondencia: M. Díaz Cuiel.
Servicio de Medicina Interna.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28041 Madrid.

Aceptado para su publicación el 11-IV-2000.

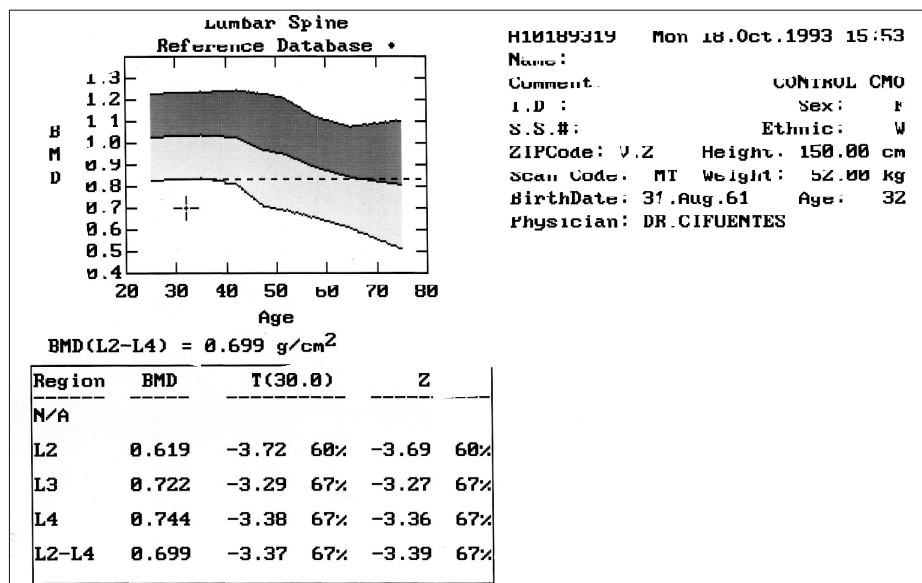


Figura 1. Densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar en paciente con síndrome de Turner. El valor está expresado en g/cm², y en número de desviaciones estándar en relación al valor de la masa ósea en la población general (T-score y Z-score).

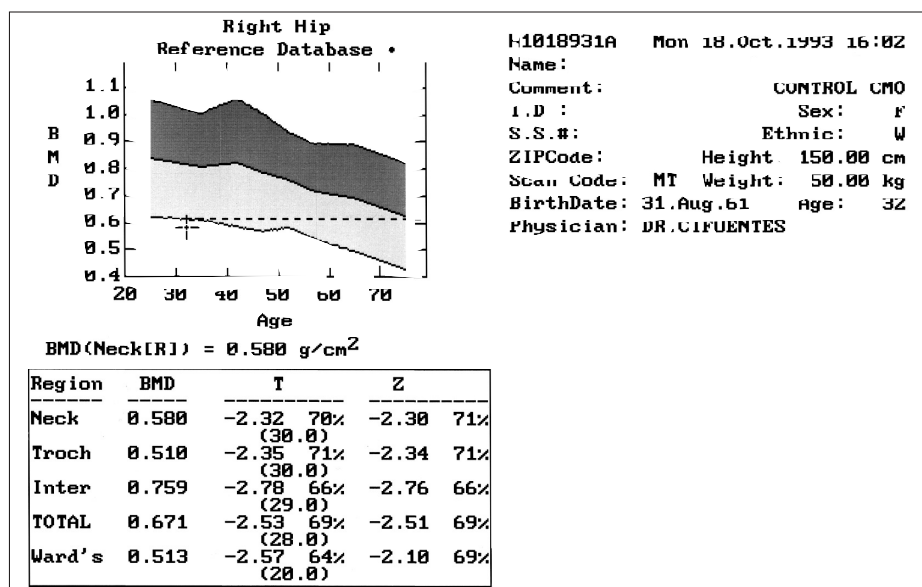


Figura 2. Densidad mineral ósea en cuello de fémur en paciente con síndrome de Turner. El valor está expresado en g/cm², y en número de desviaciones estándar en relación al valor de la masa ósea en la población general (T-score y Z-score).

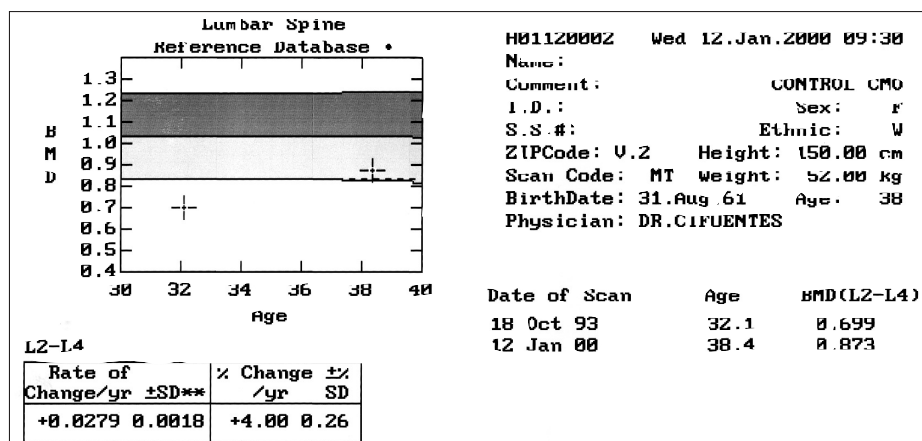


Figura 3. Cambios en la masa ósea en columna lumbar tras el tratamiento con THS en paciente con síndrome de Turner. El valor está expresado en cifras absolutas y en cambio porcentual anual.

Su patogenia ha sido motivo de controversia, planteándose como posibles factores etiológicos la deficiencia estrogénica, un defecto inherente de la estructura ósea como parte de otras alteraciones esqueléticas características de estas pacientes o una disfunción en la secreción de hormona de crecimiento (GH)^{4,5}. La producción reducida de esta hormona conllevaría una inadecuada adquisición de masa ósea durante la infancia y el período de crecimiento y, por tanto, un menor "pico de masa ósea". Aunque atractiva, esta teoría de alteración del eje GH-IGF-I no parece ser el factor decisivo en la patogenia de la osteopenia en el síndrome de Turner^{5,6}.

Parece claramente demostrado en diversos estudios⁷⁻⁹ que la disminución de la DMO a nivel lumbar y en cuello de fémur es similar a la objetivada en otras mujeres afectas de amenorrea primaria o secundaria con cariotipo normal, lo que confirma la teoría del hipogonadismo como factor patogénico clave. A diferencia de otras causas de amenorrea como las de origen hipotalámico, las secundarias a la anorexia nerviosa o al ejercicio excesivo, en las pacientes con síndrome de Turner no influye el contenido de grasa corporal en la instauración de la osteopenia, ya que presentan habitualmente un índice de masa corporal normal o discretamente elevado¹⁰.

En las radiografías simples de columna dorsolumbar de estas pacientes se ha observado la existencia de un adelgazamiento de las trabéculas transversales y del espesor cortical de las vértebras y un aspecto reticular de los huesos del carpo.

En cuanto a los resultados obtenidos al determinar la DMO hay discrepancias entre los distintos trabajos, con evidencia clara de disminución en algunos estudios o valores normales en otros. Este hecho podría explicarse por la utilización de diferentes métodos densitométricos (absorciometría fotónica simple frente a densitometría radiológica de doble energía), a una inadecuada selección de las controles al no tener en cuenta el tamaño corporal y el estadio puberal (al corregir para estos factores parece que en adolescentes con síndrome de Turner no hay diferencias significativas en la DMO frente a controles) o por la inclusión de pacientes tratadas con terapia sustitutiva (hGH y/o estrógenos) en algu-

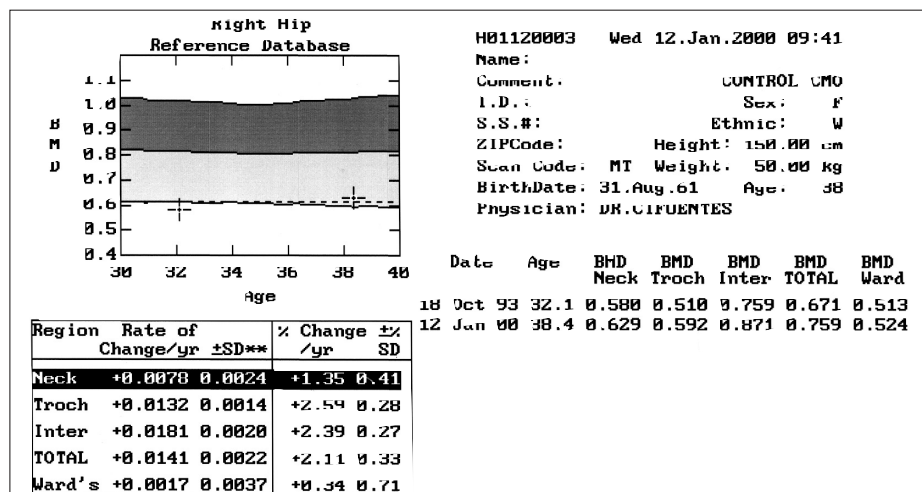


Figura 4. Cambios en la masa ósea en cuello de fémur, tras el tratamiento con THS en paciente con síndrome de Turner. Los valores están expresados en valores absolutos (g/cm²) y en cambio porcentual anual.

nos estudios mientras que en otros no recibieron tratamiento^{4,11}.

Los trabajos más recientes llevados a cabo en estas pacientes demuestran que no hay evidencia significativa de osteopenia en niñas y adolescentes con síndrome de Turner, por lo que se puede demorar el tratamiento estrogénico hasta la edad prepuberal, evitando así un cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento^{11,12}. Se recomienda la instauración precoz del tratamiento con hGH una vez confirmado el diagnóstico si un defecto de crecimiento manifiesto y estrogenoterapia a partir de los 15 años^{4,13}.

En estas pacientes la osteoporosis es más evidente a partir de la tercera década, debido en parte al insuficiente pico de masa ósea alcanzado y al estado de hipogonadismo crónico, inadecuadamente tratado en muchas ocasiones. La osteoporosis es más significativa a nivel de la columna lumbar, dado que el hueso trabecular se afecta en mayor medida en el déficit estrogénico¹⁴. En la serie del estudio de Lanes¹⁵ la media de los valores de DMO a nivel vertebral en las pacientes que realizaron THS fue de -2,3 DE (Z-score) frente a un valor de Z-score de -4,5 DE en las que no habían sido tratadas. Además la masa ósea a dicho nivel se correlaciona con la duración del tratamiento. Por otra par-

te, no hay diferencias en la prevalencia de osteoporosis según el cariotipo (entre la monosomía 45X y el mosaicismo)¹⁶.

En el caso clínico presentado, la paciente no recibió terapia hormonal sustitutiva hasta los 32 años, demostrándose entonces una osteoporosis importante, sobre todo a nivel lumbar. Tras realizar tratamiento con THS durante seis años se observó un aumento significativo de la masa ósea, difiriendo este resultado de los de otros trabajos en los que no se produce una recuperación sustancial del hueso. Estos resultados apoyan la hipótesis de la deprivación estrogénica como causa de la desmineralización ósea en el síndrome de Turner y la recomendación de un tratamiento estrogénico precoz para el mantenimiento de la masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Hierro F, Ballesta F. Disgenesias gonadales. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: EDIMSA, 1995; 633-641.
- Bachrach LK. Osteopenia in Childhood and Adolescence. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. Philadelphia: Academic Press, 1996; 785-800.
- Elsheikh M, Conway GS, Wass JA. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. Ann Med 1999; 31: 99-105.
- 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.
- Díaz Curiel M, Turbí C. Controversias en Osteología IX. Progestágenos y hueso. Rev Esp Enf Metab Óseas 1995; 4: 131-132.
- Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. Pediatrics 1998; 102: 481-485.
- Bergmann P, Valsamis J, Van Perborgh J, de Schepper J, Van Vliet G. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, procollagen-III N-terminal extension peptide, bone Gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1.461-1.467.
- Eriksen EF, Mosekilde L. Estrogens and bone. En: Heersche NM, Kanis JA, eds. Bone and mineral research/7. Amsterdam: Elsevier, 1998; 273-312.
- Shaw N, Rehan V, Husain S, Marshall T, Smith C. Bone mineral density in Turner's syndrome- a longitudinal study. Clin Endocrinol 1997; 47: 367-370.
- Davies M, Gulekli B, Jacobs H. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. Clin Endocrinol 1995; 43: 741-746.
- Levine Ross J, Meyerson Long L, Feuillan P, Cassorla F, Cutler G. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 355-359.
- Mora S, Weber G, Guarneri MP, Nizzoli G, Pasoline D, Chiumello G. Effect of estrogens replacement therapy of bone mineral contents in girls with Turner syndrome. Obstet Gynecol 1992; 79: 747-751.
- Højbjerg Grayholt C, Svenstrup B, Bennet P, Sandahl Christiansen J. Reduced androgens levels in adult Turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 791-800.
- Auchus RJ, Fuqua SAW. The estrogen receptor. Baillieres Clin Endocrinol Metabol 1994; 8: 433-449.
- Lanes R. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density. Fertil Steril 1999; 72: 896-899.
- Marcus R. New perspectives on the skeletal role of estrogen. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2.236-2.237.