



Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta



Isabel Ríos Orbañanos^{a,*}, Amaia Vela Desoja^a, Lorea Martinez-Indart^b,
Gema Grau Bolado^a, Amaya Rodriguez Estevez^a e Itxaso Rica Echevarria^a

^a Sección de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 16 de febrero de 2015; aceptado el 16 de junio de 2015

Disponible en Internet el 19 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Turner;
Talla baja;
Fallo gonadal

Resumen

Introducción: El síndrome de Turner es definido por un conjunto de rasgos fenotípicos característicos resultantes de la alteración completa o parcial del cromosoma X.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se analiza el diagnóstico, la evolución y la situación actual de pacientes controladas en los últimos 40 años de síndrome de Turner en un hospital terciario (Bizkaia) mediante revisión de historias clínicas y encuestas telefónicas.

Resultados: Estudiamos 45 mujeres, con edad media actual de 22,95 años (rango 2-38) y edad media de diagnóstico de 4,71 años. El 63% presentaron mosaicismo en su cariotipo. El motivo de consulta más frecuente fue talla baja (54%), objetivándose un incremento de diagnóstico prenatal en los casos más recientes. Han recibido tratamiento con hormona de crecimiento el 72%, y el 26% además recibieron oxandrolona. En el 69% de las pacientes la talla final alcanzada fue baja. Han presentado fallo gonadal el 66%, recibiendo la mayoría tratamiento hormonal sustitutivo. Tres pacientes han tenido descendencia con óvulo de donante. El seguimiento de las 31 pacientes adultas es llevado a cabo fundamentalmente por endocrinología (37,5%) y/o ginecología (34,4%). En el ámbito psicosocial han precisado ayuda durante la escolarización el 22%, alcanzando el 80% estudios de nivel medio-alto. Dos pacientes han fallecido, una por disección de aneurisma aórtico y la otra paciente, con múltiples patologías, por insuficiencia respiratoria.

Comentarios: La talla baja es el motivo más frecuente de consulta en pacientes con síndrome de Turner. En la mayoría de los casos el cariotipo es mosaico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son talla baja y fallo gonadal. El 80% consiguen realizar estudios de nivel medio-alto. En la edad adulta el seguimiento es irregular y en ocasiones escaso, siendo claramente mejorable.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isarios05@hotmail.com (I. Ríos Orbañanos).

KEYWORDS

Turner syndrome;
Short stature;
Gonadal failure

Turner syndrome: From birth to adulthood**Abstract**

Background: Turner syndrome is characterized by a great variability of clinical manifestations caused by a total or partial loss of X-chromosome.

Patients and methods: A retrospective, descriptive study of the diagnosis, course, and current status of patients with Turner syndrome followed up at our section over the past 40 years, based on review of medical records supplemented with a telephone survey.

Results: Forty-five female patients with a current mean age of 22.95 years (range 2-38) and a mean age at diagnosis of 4.71 were included. Sixty-three percent of them showed a mosaic karyotype. Short stature was the most common reason for consultation (54%), with increased prenatal diagnosis in most recent cases. Seventy-two percent have been treated with growth hormone, together with oxandrolone in 26%. Final stature was short in 69% of patients. Gonadal failure was found in 66%; most of whom received replacement therapy. Three patients achieved pregnancy by oocyte donation. The 31 adult patients are mainly monitored by the endocrinology (37.5%) and/or gynecology (34.4%) departments. As regards psychosocial aspects, 22% required support during school, and 80% completed middle to high level education. Two patients died, one due to dissecting aortic aneurysm and the other one, who had multiple pathological conditions, from respiratory failure.

Conclusions: Short stature is the main cause of diagnosis in patients with Turner syndrome; most cases show genetic mosaicism. The most common clinical manifestations include short stature and gonadal failure. Eighty percent of patients complete middle or high education. In adulthood, follow-up is irregular, sometimes scarce, and clearly improvable.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es una enfermedad genética causada por la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo, que afecta aproximadamente a 1/2.500 recién nacidas con fenotipo femenino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son talla baja, disfunción gonadal, malformaciones cardíacas y renales, problemas óticos y oftalmológicos y determinados rasgos fenotípicos. La bibliografía demuestra que el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) es fundamental para mejorar la talla baja, y en las pacientes con insuficiencia ovárica es necesario el tratamiento con estrógenos¹. Retrasar la terapia estrogénica hasta los 15 años para optimizar la talla potencial, como se recomendaba previamente, parece desaconsejable, ya que infravalora la importancia psicossocial de una maduración puberal acorde con la normalidad. Van Pareren et al.² y Rosenfield et al.³ sugieren que iniciar la estrogenización a los 12 años permite una evolución puberal normal sin interferir con el efecto positivo de GH sobre la talla adulta final. Existen diversas formas de administrar los estrógenos, siendo la oral la más frecuente hasta ahora. Sin embargo, en la actualidad se considera que los estrógenos transdérmicos o los inyectables depot podrían ser más convenientes, por ser alternativas más fisiológicas⁴⁻⁶. Es fundamental educar a las pacientes en la importancia de mantener la terapia hormonal sustitutiva (THS) hasta la edad normal de la menopausia para mantener la feminización y prevenir la osteoporosis⁷.

Las mujeres con ST tienen mayor morbimortalidad, siendo la principal causa las enfermedades cardiovasculares. Tienen mayor riesgo de otras patologías como osteoporosis,

hipotiroidismo, diabetes y dislipidemia¹. El abordaje debe incluir a especialistas en pediatría, ginecología y obstetricia, endocrinología, cardiología, genética, patología otorrinolaringológica (ORL) y oftalmología, entre otros⁸. El desarrollo intelectual suele ser normal, salvo en las pacientes con un cromosoma X en anillo, que tienen mayor riesgo de presentar un déficit intelectual variable. Es habitual encontrar un perfil neurocognitivo específico con defectos en diferentes áreas del desarrollo relacionadas con la percepción visual y espacial, la comunicación no verbal, la coordinación motora, las habilidades perceptivas y la memoria visual⁹. En las guías internacionales recientes para el cuidado de las mujeres con ST se recomienda un control analítico anual que incluya glucemia, perfil hepático y lipídico y hormonas tiroideas, así como control de presión arterial (PA) frecuente, audiometría cada 2-3 años e imagen cardíaca cada 5-10 años⁷.

A continuación exponemos los resultados del estudio retrospectivo realizado para describir las características endocrinológicas y psicosociales de las pacientes con ST diagnosticadas en la sección de Endocrinología infantil del Hospital Universitario de Cruces en los últimos 40 años y su situación en la edad adulta.

Pacientes y metodología

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en las pacientes diagnosticadas de ST en el Hospital Universitario de Cruces en los últimos 40 años (tabla 1). La recogida de datos ha procedido de 2 fuentes: la revisión retrospectiva de las historias clínicas de la consulta de endocrinología

Tabla 1 Resumen de datos individuales de las 45 pacientes con síndrome de Turner

Cariotipo	Edad actual (años)	GH	Duración tto. GH	Oxandrolona	THS	Talla final (cm)	Talla diana (cm)	Manifestaciones clínicas
45X0(10%)/46XX	2	No	–	–	–	–	–	Ptosis palpebral
45X0(30%)/46XX	38	No	–	No	Sí	136,7	–	OMA, colesteatoma, riñón en herradura, osteopenia
45X0(34%)/46XX	8	No	–	–	–	–	–	CIV con cierre espontáneo. CI límite
46Xi(Xq)isocr.	37	Sí	1 A y 9 M	No	Sí	136,3	155,35	HTA, DM2, DL, osteoporosis
45X0(60%)/46XXr	28	Sí	7,5 A	Sí	Sí	152,7	151	Tratamiento psiquiátrico
45X0	26	Sí	9 A	Sí	Sí	145	154	Riñón en herradura. Válvula Ao bicúspide, estenosis Ao. Fallecimiento (26 años) por disección Ao
45X0(92%)/46delXq	36	Sí	1 A	No	Sí	142	161	–
45X0(30%)/46Xqis	36	Sí	4 A	Sí	Sí	152	155,75	–
45X0(17%)/46XX	19	Sí	6 A	No	No	144,6	152,1	–
46X,del(Xq12)	31	No	–	No	Sí	155,3	158,15	Epilepsia. Obesidad, DL
46x,is(Xq)	29	Sí	5 A	Sí	Sí	146,2	157,5	Hipotiroidismo (Ac–)
45X0(14%)/46XX	35	No	–	No	No	146	161,2	–
45X0(60%)/46X,is	31	Sí	4 A	No	Sí	152	–	ITU de repetición. Trastorno psicótico afectivo
46Xdel(Xp22pter)	29	Sí	3,5 A	No	No	164	170	Hipotiroidismo autoinmune. Osteopenia
45X0(55%)/46XX/XrX	35	Sí	4,5 A	No	Sí	147	150	Riñón en herradura. ITU
45X0(73%)/46XX	33	No	–	No	No	–	–	ITU. Colitis ulcerosa. Miocardiopatía dilatada. Obesidad. SAHOS. ACV por HTA. Retraso mental
45X0	30	Sí	8 A	Sí	Sí	147,1	148,25	Estrabismo. Hipotiroidismo autoinmune. Gestación y descendencia
45X0(7%)/46XX	31	Sí	5	Sí	Sí	155,3	153	Gestación y descendencia
45X0	27	Sí	8	No	Sí	153	156,8	OMA. Riñón en herradura
45X0(65%)/46XX	24	Sí	9	No	No	142	158,25	OMA. ITU. Pelvis bífida
45X0(32%)/46XrX	34	Sí	5	Sí	Sí	139	150,5	Hipoacusia. Sepsis
45X0(50%)/47XXX	33	Sí	3	Sí	No	141	146,5	–
45X0(80%)/46XrX	24	Sí	5	No	Sí	142,6	160,7	Estrabismo. Retraso mental

Tabla 1 (continuación)

Cariotipo	Edad actual (años)	GH	Duración tto. GH	Oxandrolona	THS	Talla final (cm)	Talla diana (cm)	Manifestaciones clínicas
45X0(10%)/46XX	32	No	–	No	No	149	148,5	Estenosis pulmonar leve
45X0	37	Sí	2 A y 6 M	Sí	Sí	144	148,5	OMA. Riñón en herradura
45X0(88%)/47XXX	33	Sí	2 A y 8 M	No	No	148,3	153,25	–
45X0(8%)/46Xi	35	Sí	5 A	Sí	Sí	143,1	158	–
45X0(57%)/47XXX	21	Sí	6 A y 4 M	No	No	145	156,3	Riñón en herradura. Obesidad. Meningitis
45X0(50%)/46XdelXp	31	Sí	5 A y 10 M	Sí	Sí	154	165	OMA. Válvula Ao bicúspide. HTA
45X0(80%)/47XXX	28	No	–	No	No	150,3	–	–
–	53	–	–	–	–	–	–	HTA. DM2. DL. Fallecida (53 años) por insuficiencia respiratoria
45X0	9	Sí	Continua	No	–	–	157,2	OMA. Estenosis e insuficiencia Ao
45X0	5	Sí	Continua	No	–	–	165	–
45X0(12%)/46XX	11	Sí	Continua	No	–	–	156,08	–
45X0(84%)/47XXX/46XX	8	No	–	No	–	–	158	–
45X0(27%)/46Xi(Xq)	8	Sí	Continua	No	–	–	–	Adoptada. ITU. Estrabismo. TDAH. Sepsis
45X0(56%)/46XXr	11	Sí	Continua	No	–	–	168	OMA
45X0(10%)/46XiX(q20)	11	Sí	Continua	No	Sí	–	162,5	OMA. Tiroiditis autoinmune
45X0(70%)/46X	10	Sí	Continua	No	–	–	172,5	Escoliosis
45X0(75%)/46Xdelq23	10	Sí	Continua	No	–	–	157,9	TDAH
45X0	2	Sí	Continua	No	–	–	158,8	–
45X0(55%)/46XY	9	Sí	Continua	No	–	–	160	PDA. Anexectomía bilateral. Dislexia
45X0(68%)/47XXX	8	No	–	No	–	–	163	OMA
45X0	36	Sí	3 A y 3 M	Sí	Sí	145,5	–	Ptosia. Alteración de glucemia en ayunas. Gestación y descendencia
45X0(20%)/46iX(q20)	16	Sí	4 A y 8 M	No	Sí	150,2	160,5	OMA, colesteatoma. Tiroiditis autoinmune

Ac: anticuerpos; ACV: accidente cerebrovascular; Ao: aórtico; CI: coeficiente intelectual; CIV: comunicación interventricular; DL: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ITU: infección del tracto urinario; PDA: persistencia del ductus arterioso; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Tabla 2 Características iniciales y de seguimiento de las pacientes con síndrome de Turner

<i>Pacientes</i>	45	< 16 años: 14 ≥ 16 años: 31
<i>Edad media al diagnóstico</i>		4,71 ± 4,33 años
<i>Edad media actual</i>		22,95 ± 11,7 años
<i>Motivo de consulta</i>	Talla baja	54%
	Fenotipo peculiar	17%
	Ambos	11%
	Diagnóstico prenatal	13%
	(< 16 años vs ≥ 16 años)	(36% vs 3%) (p = 0,008)
<i>Cariotipo</i>	Mosaico	63%
	45,X	26%
	Otras líneas celulares puras	9%
<i>Manifestaciones clínicas</i>	Talla baja	78%
	Fallo gonadal	68%
	Patología ORL	39%
	Patología nefrourológica	24%
	Patología cardiovascular	15,5%
	Patología oftalmológica	13%
	Patología tiroidea autoinmune	9%
<i>Pacientes adultas</i>	Talla media final	147,23 ± 6,14 cm
<i>Patología</i>	Dislipidemia	34,6%
	HTA	27,5%
	Alteración metabolismo HC	11,5%
<i>Seguimiento</i>	Endocrinología	37%
	Ginecología	34%
	Atención primaria	12%
<i>Tratamiento</i>		
<i>GH</i>	Pacientes	76%
	Dosis media	0,040 ± 0,006 mg/kg/día
	Edad media de inicio	9,48 ± 2,99 años
	Duración media	5,1 ± 2,32 años
<i>Oxandrolona</i>	Pacientes	26%
<i>THS</i>	Pacientes	65%
	Edad media de inicio	13,6 ± 1,43 años

pediátrica y la recogida actual de variables mediante una encuesta telefónica.

Hemos recogido los siguientes datos referentes a la etapa pediátrica: edad de diagnóstico, motivo de consulta, resultado del cariotipo, datos antropométricos (basales y evolutivos), escolaridad normal o con apoyo, tratamiento con GH asociada o no a oxandrolona, efectos adversos de esta terapia, existencia o no de fallo gonadal y tratamiento o no con THS, existencia de patología inmune, oftalmológica, ORL, renal y cardíaca.

Se ha completado la recogida de datos con una encuesta telefónica realizada en las pacientes adultas (mayores o igual a 16 años) para obtener la siguiente información: talla adulta; existencia o no de una planificación de transición desde pediatría a los especialistas de adultos; seguimiento médico actual o ausencia del mismo; tipo de especialista que les controla; conocimiento de que se les hayan efectuado desde el alta de endocrinología pediátrica algunas exploraciones complementarias (densitometría, perfil lipídico y glucídico, registro de PA); tratamiento o no con THS; existencia o no de descendencia; estudios académicos y posición social alcanzados; relaciones sociales, de pareja y posible fallecimiento.

Hemos clasificado a la muestra global de pacientes en subgrupos en relación con su edad actual (mayores de 30 años; de 16 a 30 años; menor de 16 años) para comparar algunas de las variables estudiadas, para destacar las diferentes tendencias terapéuticas a lo largo de los años y para ver su posible influencia en la talla final.

Metodología estadística

La comparación de 2 variables categóricas se ha realizado empleando la prueba estadística Chi-cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher. Para la comparación de medias se ha utilizado la t de Student o el test de ANOVA. Para la realización de estos cálculos se ha usado el programa estadístico SPSS vs 21.0

Resultados

Estudiamos a 45 pacientes con ST (tabla 2). Su edad media actual es de 22,95 ± 11,7 años (rango 2-38 años) y edad media al diagnóstico de 4,71 ± 4,33 años. El 61% son mayores de 16 años (n = 31). El motivo de consulta más frecuente ha

sido talla baja (54%), seguido por fenotipo peculiar (17%), ambas manifestaciones asociadas (11%) y diagnóstico prenatal (13%). Cabe destacar que comparando los 2 grupos de pacientes (pediátrico versus adultas) el diagnóstico prenatal por amniocentesis fue mayor en las pacientes jóvenes (36% vs 3%; $p=0,008$).

El cariotipo se ha determinado en linfocitos de sangre periférica, tras cultivo durante 72 h y diversos tratamientos, con el estudio al microscopio de un mínimo de 20 metafases, ampliado a 50 en el caso de mosaicismos. El 63% de las pacientes presentan mosaicismo (un caso 45,X/46,XY). Cabe destacar que el cariotipo de 5 de las 6 pacientes con diagnóstico prenatal es mosaico. De los casos restantes, el 26% son 45,X y un 9% otras líneas celulares puras: 46,Xi(Xq), 46,Xdel(Xq) o 46,Xdel(Xp).

La manifestación clínica más frecuente fue la talla baja, que aparece en el 78%. Todas estas pacientes menos una recibieron tratamiento con GH. La dosis administrada se encuentra entre 0,030-0,054 mg/kg/día, con una media de $0,040 \pm 0,006$ mg/kg/día. La edad media de inicio de tratamiento es de $9,5 \pm 2,99$ años. La duración del tratamiento fue muy variable (rango: 1-9 años), con una media de $5,1 \pm 2,32$ años. No se han registrado efectos secundarios a esta terapia.

En el 26% de los casos se asoció oxandrolona. La proporción de pacientes que recibió oxandrolona fue superior en el subgrupo de mayor edad (< 16 años 0%, 16-30 años 27,3%, ≥ 30 años 47,4%; $p=0,005$). La oxandrolona se suspendió en 3 pacientes por efectos adversos graves: hirsutismo leve en una y adelanto de la edad ósea en otras 2.

La media de la talla final alcanzada fue $147,23 \pm 6,14$ cm (rango: 136,3-164 cm), estando el 69% de los casos por debajo de percentil 3. La desviación media respecto a la talla diana es de $-8,22 \pm 6,45$ cm. No existen diferencias en la talla final alcanzada a lo largo del tiempo (mujeres con edad menor o mayor de 30 años: $148,7 \pm 6,4$ vs $146,3 \pm 6,0$ cm). Tampoco hemos encontrado diferencias al comparar las que han usado oxandrolona y las que no ($147,1 \pm 5,3$ vs $147,3 \pm 6,8$ cm). No existe diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con cariotipo 45X y el resto de cariotipos ($147,65 \pm 3,68$ vs $147,16 \pm 6,50$ cm).

El fallo gonadal está presente en el 68% de las pacientes. Todas las pacientes que lo padecieron, excepto un caso por negativa familiar, han recibido THS con una pauta inicial de 50 ng/kg/día de etinilestradiol por vía oral, aumentando las dosis cada 4-6 meses, hasta alcanzar en 18-24 meses 20 μ g/día. La edad media de inicio del tratamiento ha sido de $13,6 \pm 1,43$ años (rango: 11 y 16 años). Al comparar la edad de inicio de tratamiento entre los subgrupos de pacientes hemos objetivado que en los últimos años la terapia se indica a edades cada vez más tempranas (subgrupo < 16 años: $11,65 \pm 0,91$ años; subgrupo: 16-30 años: $12,55 \pm 0,42$ años; subgrupo ≥ 30 años: $14,33 \pm 1,43$ años; $p=0,004$). Tres pacientes han tenido descendencia con óvulo de donante.

Las siguientes manifestaciones asociadas son la patología ORL, prevalente en el 39% de las pacientes (otitis media de repetición, pérdida de audición leve-moderada y colestomatoma), la nefrourológica en el 24% (riñón en herradura o infecciones del tracto urinario) y la oftalmológica en el 13%. Respecto a la patología autoinmune, cabe destacar que 2 pacientes han desarrollado tiroiditis autoinmune y otras 2 presentan hipotiroidismo autoinmune.

En relación con la patología cardiovascular asociada, 6 pacientes han presentado problemas cardíacos congénitos: 3 alteraciones aórticas (válvula aórtica bicúspide y estenosis e insuficiencia aórtica leve), una comunicación interventricular, una estenosis pulmonar leve y un paciente con persistencia de ductus arterioso. Una séptima paciente ha sido diagnosticada en la etapa adulta de miocardiopatía dilatada. De las 45 pacientes, 2 han fallecido: una mujer de 26 años por un aneurisma y disección aórtica, y otra de 53 años por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de derrame pleural masivo.

Centrándonos en el subgrupo de las 31 pacientes adultas, la transición de endocrinología infantil a adultos se ha realizado tras alcanzar la talla final y con el desarrollo puberal completo, aunque no se ha realizado ninguna planificación de la transición. Actualmente son controladas de forma heterogénea: el 37% por especialistas en endocrinología, el 34% por ginecólogos y el 12% en atención primaria.

Disponemos de datos médicos completos en 26 pacientes. De ellas, el 34,6% presentan alteración del perfil lipídico, el 27,5% hipertensión arterial (HTA), y respecto al metabolismo de los hidratos de carbono, está alterado en 3 mujeres. A 6 pacientes se les ha realizado control ecocardiográfico en los últimos 5 años, aunque únicamente a una paciente se le ha realizado resonancia magnética. El 62% continúan con THS. De las 6 pacientes en las que se ha realizado densitometría, se ha detectado un caso de osteopenia y otro de osteoporosis.

A nivel cognitivo precisaron ayuda durante la escolarización el 22% de las pacientes, y 2 de ellas padecen un retraso mental importante, siendo una de ellas portadora de mosaicismo 45,X/46,Xrx. Hemos valorado el nivel socioemocional en 24 mujeres. La mayoría de ellas han alcanzado estudios de nivel medio-alto (80%). Respecto a la capacidad de relación, el 6% refieren tener escasas relaciones sociales y un 41% de las pacientes tienen o han tenido pareja en algún momento.

Discusión

En el ST, tanto la correlación entre el genotipo y el fenotipo como la edad del diagnóstico están sujetas a gran variabilidad. Cuando el diagnóstico se realiza por amniocentesis⁹ es difícil predecir el fenotipo del feto. Se ha demostrado que las mujeres portadoras de la línea celular pura 45X tienen mayor riesgo de muerte fetal o mayor expresividad clínica del ST¹⁰. En este estudio se observa un aumento de casos diagnosticados mediante amniocentesis comparando las niñas con las adultas, hecho que refleja la mayor proporción de amniocentesis que se realiza actualmente en nuestro entorno. El cariotipo más frecuente en este estudio es un mosaicismo, a diferencia de lo publicado previamente por otros autores, que encuentran una mayor prevalencia de cariotipo 45X. Una posible explicación para esta diferencia puede ser que los embarazos con alteración 45X se interrumpen voluntariamente en nuestro medio, hecho que no podemos demostrar.

En la serie publicada por Savendahl y Davenport¹¹ el 15% de los diagnósticos posnatales se realizó en la etapa neonatal y el 38% en la edad adulta, por lo que la edad media de 4,7 años de diagnóstico en nuestro estudio es aceptable.

Dado que el motivo de consulta más frecuente es la talla baja, remarcamos la importancia de incluir el cariotipo en el estudio de niñas con talla baja, de acuerdo con lo recomendado en la guía de práctica clínica del grupo de estudio del ST publicada por Bondy⁷ en 2007.

Está establecido que el tratamiento con GH es efectivo para aumentar la talla final¹² de estas pacientes, pero existe controversia respecto a la dosis y la edad óptima de su inicio^{8,13}. La talla media de esta serie es similar a la publicada en el estudio canadiense, que es el único estudio aleatorizado y controlado que mostró un beneficio medio de 6,5 cm con el tratamiento con GH en estas pacientes¹². En nuestro trabajo la dosis media se encuentra en el intervalo de la dosis recomendada^{7,9}.

La talla media de nuestra serie es inferior a la de otros trabajos, como el estudio multicéntrico norteamericano realizado por Rosenfeld et al.¹⁴ en el que las pacientes tratadas solo con GH alcanzan una talla final media de $150,4 \pm 5,5$ cm, mientras que las que reciben GH y oxandrolona alcanzan $152,1 \pm 5,9$ cm, con inicio precoz y duración prolongada del tratamiento.

En la guía clínica de Bondy⁷ se recomienda valorar dosis mayores de GH y asociar un esteroide anabólico no-aromatizable como la oxandrolona en pacientes con más de 9 años y/o con talla baja extrema. En nuestro estudio, el subgrupo de pacientes en el que se asoció oxandrolona no alcanzó mayor talla final, hecho por el que se dejó de asociar esta terapia hace 15 años.

En un estudio reciente, Menke et al.¹⁵ muestran que el tratamiento de GH combinado con oxandrolona a dosis bajas (0,03 mg/kg/día) aumenta moderadamente la talla final alcanzada, con un perfil de seguridad aceptable, excluyendo una pequeña deceleración en el desarrollo mamario.

Solo el 20-30% de las mujeres con ST presentan pubertad espontánea⁹. Acorde con este dato, el 69% de las pacientes de nuestra serie tuvieron un hipogonadismo primario y recibieron terapia estrogénica. La disminución de la secreción de estradiol tanto en niñas como en adultas jóvenes puede ocasionar una menor densidad mineral ósea (DMO). La THS es un tratamiento crucial para evitar un rápido descenso de la DMO, para inducir el máximo pico de masa ósea en las jóvenes con ST sin desarrollo puberal espontáneo⁷ y para el mantenimiento posterior de una adecuada masa ósea⁸. En esta serie solo se ha realizado densitometría a 6 de las pacientes, detectándose un caso de osteopenia y otro de osteoporosis. Tres de las pacientes han tenido descendencia con óvulo de donante. El embarazo en las mujeres con ST es una situación de riesgo por aumento de la morbilidad cardiovascular, hecho del que deben de ser informadas adecuadamente^{16,17}.

Una de las consecuencias más importantes de la haploinsuficiencia del cromosoma X son las anomalías cardiovasculares. La incidencia de lesiones cardiovasculares varía del 23 al 45% según las series^{18,19} y depende del tipo de exploración complementaria utilizada, siendo la angiografía la prueba que más lesiones diagnostica²⁰. Las anomalías más frecuentes son la válvula aórtica bicúspide (13-34%) y la coartación de aorta (4-14%). La prevalencia que hemos encontrado en este estudio ha sido inferior (13%). Matura y col. demostraron que las mujeres jóvenes con ST tienen un riesgo elevado de disección aórtica, y es preciso hacer un seguimiento estricto, con mediciones del tamaño

aórtico indexado^{17,21}. La prevalencia de HTA en nuestro trabajo ha sido del 27,5%, dato acorde con lo publicado en la bibliografía^{22,23}.

La prevalencia de alteraciones ORL, renales y oftalmológicas en este grupo de pacientes es concordante con lo publicado en otras series⁷⁻⁹. Llama la atención la escasa prevalencia que hemos encontrado de patología autoinmune a pesar del cribado anual realizado en todas las niñas, menor que la descrita por otros²⁴.

El control médico de las pacientes con ST en la edad adulta es heterogéneo y en muchas ocasiones insuficiente, dada la elevada morbilidad que presentan. Se recomienda que sean referidas a unidades especializadas en ST, y se ha de prestar particular atención a las mujeres con bajo nivel de educación y socioeconómico¹. Devernay et al.¹ objetivaron un seguimiento inadecuado en sus pacientes durante la fase de transición. En nuestro estudio la derivación de las pacientes a especialistas de adultos no se ha realizado de forma homogénea, hecho debido en parte al largo periodo de tiempo que abarca el estudio.

Las guías de práctica clínica más recientes del ST recomiendan un control y seguimiento multidisciplinar de estas pacientes realizando periódicamente: examen clínico (general, cardíaco y ORL), control de PA, estudio ecocardiográfico y/o angiorresonancia magnética cardíaca, audiometría, densitometría, control de THS y valoración psicosocial⁷. El especialista de endocrinología de adultos se ha propuesto como el más adecuado para integrar este seguimiento¹, siendo así en el 37% de las pacientes de esta serie. Dado que a la mayoría de las mujeres adultas no se les han realizado las exploraciones recomendadas por los expertos²⁵, es preciso mejorar la etapa de transición de estas pacientes y su seguimiento en la etapa adulta.

Estudios epidemiológicos revelan una tasa de mortalidad 3 veces superior en las pacientes con ST respecto a la población general en base a la prevalencia de HTA y de enfermedades cardiovasculares^{21,26,27}. Coincidiendo con lo publicado, en esta serie han fallecido 2 mujeres en edad temprana.

Según algunos autores^{9,28,29}, las mujeres con ST tienen dificultades en los ámbitos psicosocial y cognitivo: mayor riesgo de aislamiento social, inmadurez, trastornos relacionados con la ansiedad y dificultad para las relaciones en pareja, con retraso en el abandono del hogar paterno y con inicio sexual tardío. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con ST adquieren un buen nivel de educación y encuentran empleos retribuidos, como en nuestra serie.

Con este estudio queremos destacar la necesidad de mejorar tanto la fase de transición como el seguimiento en pacientes adultas, ya que muchas de ellas siguen un control insuficiente, sobre todo en el aspecto cardiovascular, precisando la realización de resonancia magnética en todas las pacientes. Además, creemos que la alta tasa de pacientes que alcanzan estudios de nivel medio-alto puede ser un dato optimista a la hora de informar a las pacientes y a sus familias.

Las limitaciones del estudio son debidas fundamentalmente a su naturaleza retrospectiva, así como a la dispersión temporoespacial de las pacientes, con seguimiento en distintos centros sanitarios y a lo largo de 40 años, lo que dificulta la recogida de datos y la homogeneidad de la muestra.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel J. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3408–13.
- Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1119–25.
- Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6424–30.
- Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3039–44.
- Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197–204.
- Nabhan Z, DiMeglio L, Qi R, Perkins S, Eugster E. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: A pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2009–14.
- 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.
- Hjerrild B, Havmand K, Gravholt C. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008;86:77–93.
- Labarta JI, Fernández A, Mayayo E, Calvo MT, Sanjuan MP, Cáncer E, et al. Síndrome de Turner. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4.ªed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2009. p. 551–68.
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. Monosomy X: A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet.* 1980;1:167–9.
- Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137:455–9.
- The Canadian Growth Hormone Advisory Committee 2005 Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3360–70.
- Baxter L, Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(Issue 1): CD003887.
- Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel A, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998;132:319–24.
- Menke L, Sas T, de Muinck Keizer-Schrama S, Zandwijken G, de Ridder M, Odink R, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1151–60.
- Hagman A, Källén K, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K, Barrenäs M, Wennerholm U. Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype. *Hum Reprod.* 2013;28:1961–73.
- Wong SC, Cheung M, Zacharin M. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome: What we know, what we are unclear about and what we should do in clinical practice? *Int J Adolesc Med Health.* 2014;26:469–88.
- Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome: Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr.* 1998;133:688–92.
- Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick PT, Rosenfeld RG. Cardiovascular evaluation in Turner syndrome: Utility of MR imaging. *Australas Radiol.* 1992;36:204–9.
- Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: Prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation.* 2004;110:1694–700.
- Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation.* 2007;116:1663–70.
- Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: From infancy to adult transfer. *Arch Dis Child.* 2006;91:513–20.
- Gravholt CH, Hanse KW, Erlandsen M, Ebbehøj E, Christiansen JS. Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. *J Hypertens.* 2006;24:353–60.
- Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: A long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid.* 2005;15:1061–6.
- Gawlik A, Malecka-Tendera E. Transitions in endocrinology: Treatment of Turner's syndrome during transition. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R57–74.
- Davenport M. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487–95.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: A national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4735–42.
- Burnett AC, Reutens DC, Wood AG. Social cognition in Turner's syndrome. *J Clinical Neurosci.* 2010;17:283–6.
- Ross JL, Zinn AR, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6:135–41.