



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN DEL GENOTIPO CON CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS DE NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS, CHIAPAS.

TESIS

Que para obtener el título de

PEDIATRA

Presenta

DRA. KARLA DEL ROCÍO AGUINZACA YAGUACHE

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO:

Dr. Roberto de Jesús Zuart Ruíz.

Endocrinólogo Pediatra



HOSPITAL ESPECIALIDADES  
PEDIÁTRICAS  
CHIAPAS

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a Julio de 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
RESIDENCIAS MÉDICAS  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

ASOCIACIÓN DEL GENOTIPO CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NIÑAS  
CON SÍNDROME DE TURNER DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PEDIÁTRICAS, CHIAPAS.

TESIS

Que para obtener el título de  
PEDIATRA

Presenta

**DRA. KARLA DEL ROCÍO AGUIZACA YAGUACHE**

**ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

Dr. Roberto de Jesús Zuart Ruiz  
Endocrinólogo Pediatra

FIRMA

**ENCARGADA DE LA DIRECCION DE PLANEACIÓN,  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

Dra. Mayra Ivette Lopez Ruiz

FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2023

## **Agradecimiento**

Debo agradecer de manera especial al Dr. Roberto de Jesús Zuart por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo, así como su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable en el desarrollo de esta tesis.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ellos, incluyendo éste. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis hermanos por su comprensión y estímulo constante, además de su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

A mis compañeros por que culmina esta maravillosa aventura y quiero agradecerles por su apoyo y constancia y por compartir horas de estudio.

## INDICE

	<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>I.</b>	<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
	<b>1.1 Epidemiología.....</b>	<b>6</b>
	<b>1.2 Etiología.....</b>	<b>7</b>
	<b>1.3 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>9</b>
	<b>1.4 Anomalías por aparatos y sistemas.....</b>	<b>12</b>
	<b>1.5 Diagnóstico.....</b>	<b>18</b>
	<b>1.6 Asociación del cariotipo con fenotipo.....</b>	<b>21</b>
	<b>1.7 Tratamiento.....</b>	<b>22</b>
<b>II.</b>	<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>25</b>
<b>III.</b>	<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>25</b>
<b>IV.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>25</b>
<b>V.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>26</b>
<b>VI.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>26</b>
<b>VII.</b>	<b>Diseño Metodológico.....</b>	<b>27</b>
	<b>7.1 Operacionalización de Variables.....</b>	<b>27</b>
	<b>7.2 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos.....</b>	<b>29</b>
	<b>7.3 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....</b>	<b>30</b>
<b>VIII.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>30</b>
<b>IX.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>X.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>39</b>
<b>XI.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>40</b>

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de Turner se caracteriza por ser un trastorno genético exclusivo del sexo femenino que se desarrolla en 1 de cada 2500 mujeres nacidas vivas, con fórmula genotípica cariotipo 45X0 o por la haploinsuficiencia del cromosoma X. Tiene una prevalencia mundial de aproximadamente 5%, en México se estima que existen alrededor de 28000 casos, según datos estadísticos. Su diagnóstico se realiza principalmente mediante la identificación de características clínicas específicas, asociadas y/o combinadas a un cariotipo que reporte la ausencia total o parcial del cromosoma X. La amplia variabilidad de su fenotipo en ocasiones dificulta el diagnóstico y desafortunadamente éste se realiza en etapas tardías de la vida. La variabilidad de la correlación entre el genotipo y el fenotipo se ha investigado ampliamente sin poder llegar a determinar dicha correlación. El motivo de este estudio es describir las principales características clínicas de pacientes con este síndrome y el cariotipo que presentan cada una de ellas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de corte transversal, haciendo revisión sistemática de los expedientes clínicos de las pacientes de la consulta externa de endocrinología del Hospital de Especialidades Pediátricas de enero 2009 a diciembre 2021. **Resultados:** Se estudió una población de 23 pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner por cariotipo, de las cuales el primer motivo de referencia fue la talla baja en 61%. De los cariotipos reportados sobresale la monosomía 45,X0 con un 60.66%. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las características clínicas del componente del síndrome de Turner en aquellas con monosomía 45,X0 vs con otros hallazgos en el cariotipo. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las comorbilidades observadas en grupo con monosomía vs el grupo con otros hallazgos en el cariotipo. **Conclusiones:** En nuestra población de estudio el 60.89% tenía un cariotipo 45,X0, sin encontrar asociación con características clínicas o comorbilidades asociadas al síndrome de Turner. El 91.3% tenían talla baja, pero solo el 63% de las niñas con síndrome de Turner fueron referidas a endocrinología pediátrica por talla baja, esto sirve para retroalimentar a los médicos de primer contacto acerca del abordaje de talla baja y detección oportuna. La principal limitante de nuestro estudio es la cantidad de pacientes incluidos.

## **I. ANTECEDENTES**

### **Síndrome de Turner**

El Síndrome de Turner es un trastorno cromosómico relativamente común, causado por una monosomía X completa o parcial, en algunas o todas las células. Hasta el 10% de los abortos espontáneos tienen un cariotipo 45,X0 y se ha estimado que solo alrededor del 1% de los fetos 45,X0 sobreviven a término.<sup>1</sup> La descripción de pacientes mujeres con síndrome de Turner (ST) fue publicada en 1938 por Henry Turner; sin embargo, desde 1930 el pediatra alemán Dr. Otto Ullrich, ya había reportado un caso de una niña de 8 años con signos sugestivos de ST. Por lo tanto, este síndrome también se denomina síndrome de Ullrich-Turner y fue hasta 1959 cuando Ford, Fracaro y cols. diagnosticaron la causa de estos signos y síntomas mediante el estudio del cariotipo, observaron tan solo un cromosoma X, demostrando así que el síndrome de Turner era resultado de un trastorno cromosómico numérico.<sup>2</sup>

#### **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Se estima que la incidencia de Síndrome de Turner a nivel mundial es de 1 por cada 2500 a 3000 recién nacidas. Esta cifra se basa en estudios de tamizaje en poblaciones de recién nacidos.<sup>1</sup> En México, existen pocos estudios epidemiológicos para la enfermedad, en los últimos 10 años el Departamento Clínico de Genética Médica de la UMAE CMN Pediatría Siglo XXI, ha otorgado alrededor de 300 consultas para atender a pacientes con síndrome de Turner, se ha registrado una frecuencia anual de 11 a 33 casos por año, con una mediana de 16.5. El número máximo de consultas por paciente es de 6 al año y las necesidades de hospitalización son bajas, principalmente por motivos quirúrgicos.<sup>3</sup>

En un estudio realizado sobre el panorama epidemiológico sobre alteraciones sexuales congénitas ligadas a cromosomas en México, se reportaron los casos de síndrome de Turner por año en los estados de la república mexicana (Cuadro 1).<sup>4</sup> No existe un registro de los casos con Síndrome de Turner en el estado de Chiapas.

**Tabla 1.** Epidemiología Nacional del Síndrome de Turner, 2009-2013.

	Casos		Casos
<b>2009</b>	<b>10</b>	<b>2012</b>	<b>18</b>
Guerrero	2	Guanajuato	2
Baja California	1	Distrito Federal	1
Hidalgo	1	Chihuahua	1
Jalisco	6	Durango	1
<b>2010</b>	<b>21</b>	Guerrero	1
Jalisco	2	Estado de México	1
Distrito Federal	7	Querétaro	1
Durango	1	Sinaloa	1
Guanajuato	2	Sonora	1
Estado de México	2	Tabasco	1
Nuevo León	1	Tamaulipas	1
Oaxaca	1	<b>2013</b>	<b>5</b>
Querétaro	1	Sinaloa	1
Sonora	1	Michoacán	1
Tamaulipas	1	Jalisco	1
		Sonora	1
		Tabasco	1

Adaptado de Secretaria de Salud. Panorama epidemiológico sobre alteraciones sexuales congénitas ligadas a cromosomas; México 2009-2013. México: SSA; s/f. <https://bit.ly/2VzEZx2>

## 1.2 ETIOLOGÍA

La etiología del Síndrome de Turner es debido a anomalías numéricas o estructurales de uno de los cromosomas sexuales.<sup>5</sup> Estas anomalías incluyen:

1. Ausencia o monosomía en línea pura (Figura 1)
2. Anomalía estructural a nivel de los brazos cortos o largos (Figura 2)

3. Mosaicismo cromosómico con una línea celular que tiene ausencia de un cromosoma sexual o al menos un cromosoma estructuralmente anormal (Figura 3).

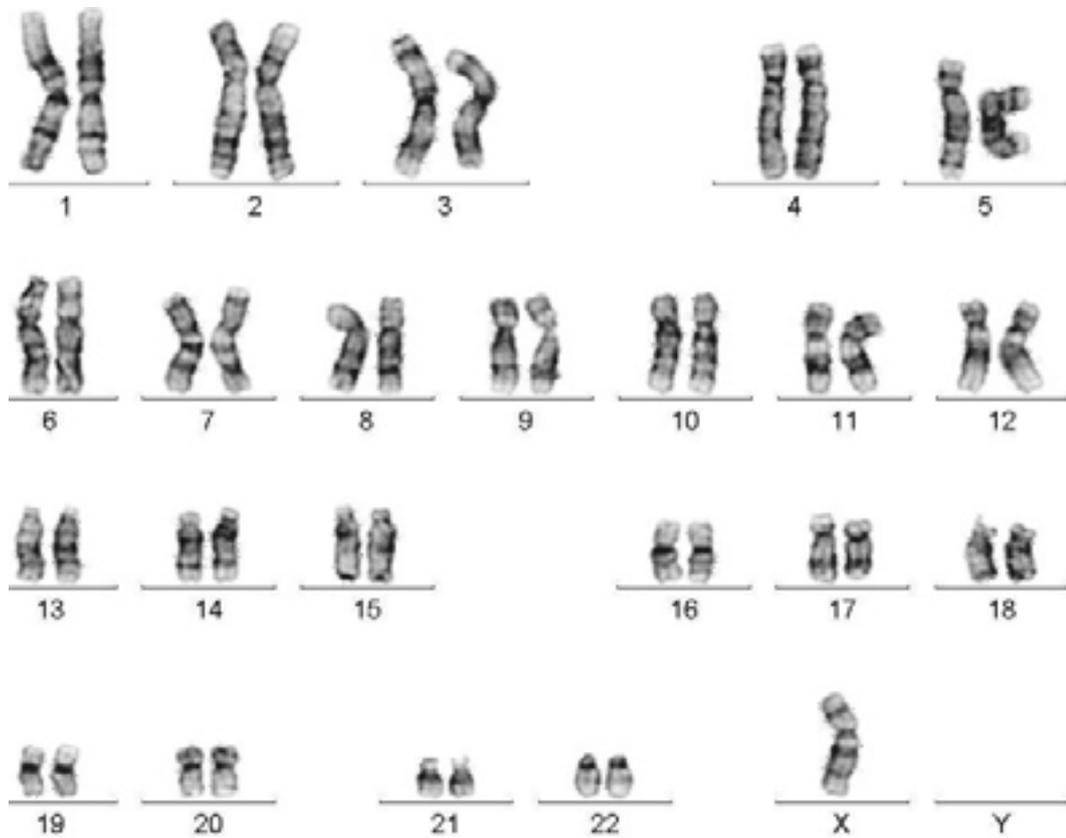


Figura 1. Adaptado de Su C, Andrew A, Karagas MR, Borsuk ME. Using Bayesian networks to discover relations between genes, environment, and disease. *BioData Min.* 2013;6(1):6. Published 2013 Mar 21. doi:10.1186/1756-0381-6-6

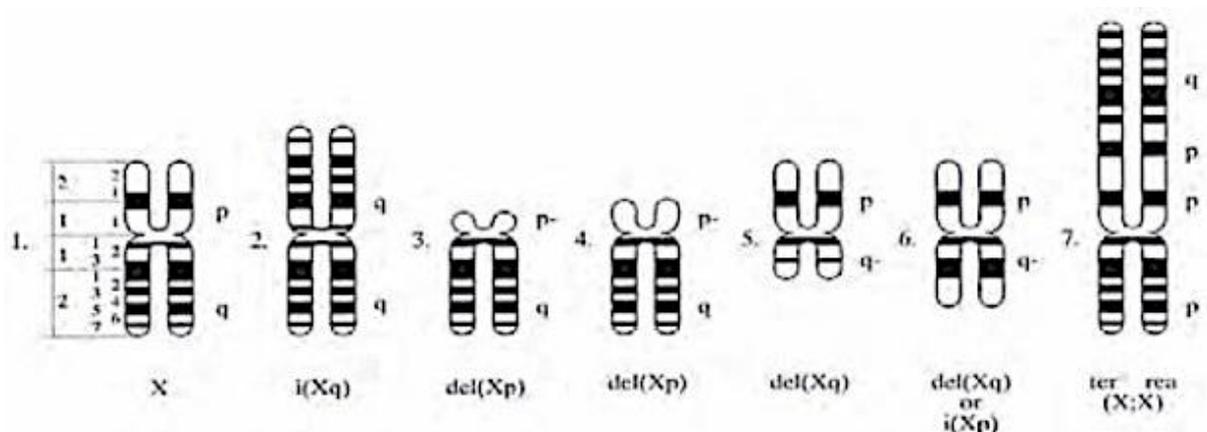


Figura 2. Adaptado de Catović A. Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci.* 2005;5(3):54-58. doi:10.17305/bjbm.2005.3271

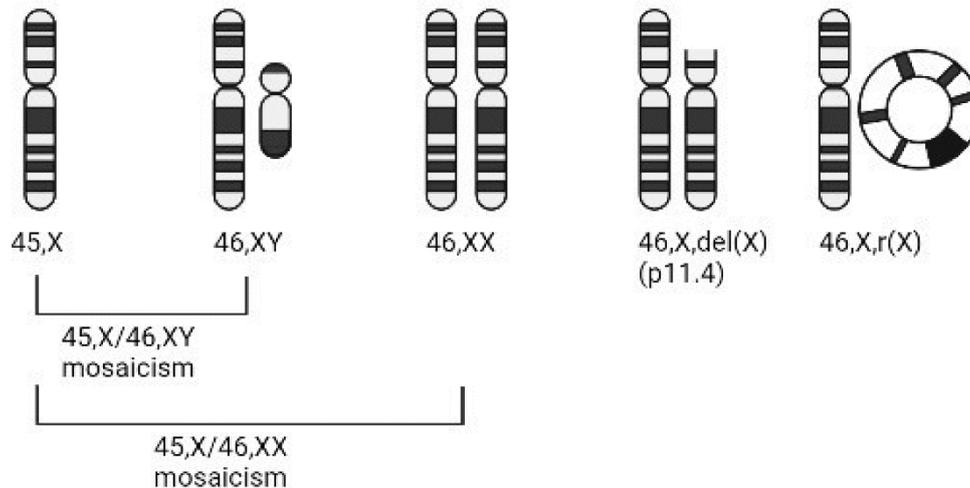


Figura 3. Adaptado de Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021; 8(11):138. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110138>

Los mosaicismos se deben a alteraciones en la disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto, pueden estar generalizados o limitarse a determinados tejidos, lo que puede ser fuente de error si para el diagnóstico se toma biopsia de un tejido no afectado. Si en una línea celular se encuentra el cromosoma Y, se incrementa el riesgo de desarrollar tumores gonadales, por lo que la búsqueda de este cromosoma, que puede encontrarse sólo en forma parcial, tiene gran interés terapéutico.<sup>6</sup>

### 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas asociadas al Síndrome de Turner están directamente relacionadas con la alteración genotípica y fenotípica de la enfermedad. Diversas alteraciones numéricas y estructurales asociadas al cromosoma X son responsables de una amplia gama de anomalías evidenciadas durante el desarrollo físico, neurológico y psicológico de los individuos que padecen dicha enfermedad.<sup>7</sup>

- **Perinatal:** Durante el embarazo es posible encontrar signos de sospecha de síndrome de Turner, especialmente en aquellas pacientes con cariotipo 45,X0. Entre ellos presentan crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas, renales y aquellas debidas a malformación de los vasos linfáticos: aumento del pliegue nuchal, hidrops fetal, y el clásico higroma quístico a nivel nuchal.

Es habitual que nazcan con 2 a 3 cm menos de lo estimado para su edad gestacional, así como con peso bajo (500 g menos). Es típico linfedema distal y algunos rasgos ya

pueden apreciarse al nacimiento, tales como paladar arqueado, cuello alado, orejas y cabello de implantación baja, mamilas separadas y uñas displásicas. En este punto es preciso descartar malformaciones asociadas, en particular las cardíacas. La luxación congénita de cadera también es frecuente. Ante hallazgos compatibles con Síndrome de Turner en la etapa neonatal es obligada la valoración cardiológica.<sup>8</sup>

- **Infancia:** El diagnóstico del síndrome de Turner se realiza fundamentalmente en el contexto de talla baja e infantilismo sexual debido a disgenesia gonadal. Los hallazgos comunes se presentan en la Tabla 2, la frecuencia descrita es inconsistente en los diferentes estudios reportados.

Se ha descrito que las manifestaciones clínicas en las niñas con síndrome de Turner dependen de la anomalía citogenética de cada individuo. En los mosaicos la ausencia se reparte a partes iguales entre el cromosoma materno y el paterno. El origen materno o paterno del cromosoma X presente, no influye en el fenotipo. No se ha hallado relación significativa entre el origen parental del cromosoma X presente y el peso/talla/edad gestacional, linfedema, pterygium colli, 4º metacarpiano corto, cúbito valgo, anomalías cardiovasculares/renales, distancia intermamilar, digénesis gonadal (Tabla 3). Otros hechos fenotípicos como el cuello alado, a menudo apreciado en pacientes con deleciones parciales, puede representar efectos aditivos o interactivos de la disminución del número de genes dispersos.<sup>9</sup>

**Tabla 2.** Lista detallada de anomalías más comunes asociadas con el síndrome de Turner y su prevalencia aproximada

Falla del crecimiento y talla baja adulta	95-100
Falla de medro durante el primer año de vida	50
<b>Endocrinopatías</b>	
Intolerancia a la glucosa	15-50
Diabetes tipo 2	10
Diabetes tipo 1	?
Tiroiditis e hipotiroidismo	15-30
Hipertensión	50
Composición corporal androide	?
<b>Trastornos gastrointestinales y hepáticos</b>	
Elevación de enzimas hepáticas	50-80
Enfermedad celiaca	8
Enfermedad inflamatoria intestinal	2-3
<b>Características fenotípicas</b>	
<b>Ojos</b>	
Epicanto	20
Estrabismo	20
Ptosis	15
<b>Oídos</b>	
Infección oído medio	10
Defectos auditivos	60
Deformidad del oído externo	30
<b>Boca</b>	
Micrognatia (hueso mandibular pequeño)	15
Paladar de arco alto	60
Desarrollo dental anormal	35
<b>Cuello</b>	
Línea de cabello posterior baja	?
Cuello ancho de apariencia corta	40
Pterygium colli (cuello alado)	40
<b>Tórax</b>	
Pecho ancho (pecho en escudo)	25
Pezones invertidos	30
<b>Piel, uñas y cabello</b>	
Linfedema de manos y pies	30
Múltiples nevus pigmentados	25
Hipoplasia/distrofia ungueal	25
Vitiligo	10
Alopecia	5
<b>Esqueleto</b>	
Edad ósea retrasada	5
Diminución del contenido mineral óseo	85
Cubito valgo	50-80
Acortamiento del cuarto metacarpiano	50
Genu valgum	35
Luxación congénita de cadera	35
Escoliosis	20
Deformidad de Madelung	10
<b>Corazón</b>	
Válvula aórtica bicúspide	5
Coartación de aorta	14-34
Aneurisma/dilatación aórtica	7-14
<b>Riñones</b>	
Riñones en herradura	3-42
Posición anormal ó duplicación de pelvis renal, uréteres o vasos	10
Aplasia renal	15
<b>Problemas cognitivos y psicosociales</b>	
Inmadurez emocional	3
Trastornos específicos del lenguaje (no verbal)	-40
Problemas psicológicos y de conducta	-40

Adaptado de Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Pautas de práctica clínica para el cuidado de niñas y mujeres con síndrome de Turner: actas de la Reunión Internacional de Síndrome de Turner de Cincinnati de 2015. Eur J Endocrinol. 2017 sep;177(3):G1-G70.

**Tabla 3.** Hallazgos clínicos en pacientes con Síndrome de Turner y su relación con el cariotipo

Hallazgo Clínico	Alteración del cariotipo				
	46,Xi(X)	46,Xi(X)	45,X46,XX	45 XO	45,X/46,XY
Cuello corto	X	X	X	X	X
Implantación baja de pabellones auriculares	X	X	X	X	X
Micrognatia	X	X	X	X	X
Tronco ancho	X	X	X	X	X
Hipertelorismo de mamas	X	X	X	X	X
Acortamiento de 4to metacarpiano	X	X	X	X	X
Uñas bicóncavas y estrechas	X	X	X	X	
Cubitus valgus	X	X		X	
Epicanto	X	X			
Paladar arqueado	X	X			

Adaptado de Ranke, Lenko y Park, Lippe. Estudio analítico de síndrome Turner. Datos estadísticos. Elsevier. Chile, 2016 noviembre:9-18. TESIS.

#### 1.4 ANOMALÍAS POR APARATOS Y SISTEMAS

- **Disgenesia gonadal, infantilismo sexual:** el 90% de los síndromes de Turner presentarán insuficiencia ovárica, con falta de aparición de caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria e infertilidad en la época puberal. No hay que confundir la aparición de pubarca con pubertad en estas pacientes, puesto que depende de los esteroides suprarrenales. No obstante, aquellas niñas con masa residual ovárica funcionando pueden presentar telarca en el 10-15% de las niñas con cariotipo 45,X0 y hasta el 30% de los mosaicos no suelen superar el estadio II-III de Tanner.<sup>10</sup>

Las concentraciones séricas de FSH están aumentadas en pacientes desde el día 2 de nacimiento hasta los 4 años, disminuyen después hasta niveles prepuberales normales durante la infancia (entre los 5 años y los 10 años) para aumentar a partir del inicio de la pubertad hasta concentraciones similares a las halladas en pacientes

con hipogonadismo. La evolución de los niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH) sigue un patrón bifásico, similar al de las niñas normales, pero con niveles más elevados. La evolución de las concentraciones de la hormona luteinizante (LH) es similar, aunque las concentraciones son aproximadamente entre un tercio y una décima parte de las de la FSH. El patrón de evolución de la respuesta a ambas gonadotropinas a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) sigue el mismo patrón bifásico de las concentraciones basales: antes de los 5 años de edad la respuesta a la GnRH está aumentada, entre los 5 y los 10 años de edad está menos aumentada y puede llegar a ser similar a las de las niñas normales, para ser nuevamente elevada.<sup>11</sup>

El estudio de los patrones de secreción espontánea de LH y FSH en niñas con síndrome de Turner entre los 5 y 17 años, demuestra que antes de los 9 años ya existe un patrón pulsátil para ambas gonadotropinas, aunque más marcado para LH, con concentraciones promedio superiores durante el día. A partir de los 9-11 años se detecta un aumento muy significativo de las concentraciones y de la amplitud de los picos secretorios con una inversión y predominio de mayores concentraciones durante la noche.<sup>11</sup>

Las pacientes que presentan inicio espontáneo del desarrollo mamario presentan concentraciones basales de LH y FSH significativamente inferiores a las que no desarrollan pubertad, tanto en edades prepuberales como en el momento del inicio del desarrollo.<sup>11</sup>

En la mayoría de las pacientes la disgenesia gonadal es prácticamente completa, los ovarios quedan precozmente reducidos a “cintillas fibrosas” sin función hormonal significativa y con escasas células germinales. La insuficiencia ovárica se manifiesta en el período neonatal por una hipergonadotropinemia muy alta, en edad puberal por la falta de elevación de estrógenos y por la ausencia de los cambios propios de la pubertad, y más adelante por la existencia de amenorrea primaria e infertilidad.<sup>11</sup>

El mantenimiento de la función ovárica está ligado a la existencia de genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, Xq26 (POF1) y Xq13-21 (POF2). Otros genes candidatos localizados en la región distal del brazo corto del cromosoma X mencionados en la falla ovárica son los genes *ZFX* y *DFFRX*. Solo deleciones

parciales y distales del brazo corto del cromosoma X (Xp) son compatibles con función ovárica normal.<sup>7</sup>

- **Trastornos cardiovasculares:** la prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en el Síndrome de Turner está estimada en un 30% y la mayoría corresponden a defectos obstructivos del lado izquierdo especialmente válvula aórtica bicúspide (30-50%) y coartación de aorta (30%); son menos frecuentes otros defectos como prolapso de la válvula mitral (5%), drenaje venoso anómalo parcial (2.5%) y ductus arterioso persistente (2.5%). Las mujeres con Síndrome de Turner tienen mayor riesgo de hipertensión arterial aún en ausencia de malformaciones cardíacas o renales y la mayoría de los casos es de origen desconocido. El estudio de Nathawi pone de manifiesto que el 30% de mujeres con Síndrome de Turner tienen una tensión arterial elevada (percentil 90-95) y el 50% mantienen un perfil de tensión diurno anormal; en el 24% y 42% de esta población se detectó una malformación cardíaca y renal respectivamente, sin que esta anomalía se relacionara con el aumento de la tensión arterial.<sup>12</sup>

La prevalencia de dilatación del arco aórtico, definida como el diámetro del arco aórtico mayor al percentil 95 para la superficie corporal determinado por ecografía, varía en función de las series entre un 8% y 42% sin bien no todas las dilataciones aórticas desembocan necesariamente en una disección aórtica.<sup>12</sup>

La mayoría de pacientes con Síndrome de Turner y dilatación del arco aórtico tienen un factor de riesgo asociado como hipertensión y/o anomalías aórticas (válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, estenosis aórtica, regurgitación aórtica) si bien en el 10% de casos no existe ningún factor predisponente pudiendo estar relacionado con un defecto primario del mesénquima de la pared vascular.<sup>12</sup>

- **Trastornos renales:** las malformaciones congénitas del sistema urinario se manifiestan hasta en un 38% de las pacientes con Síndrome de Turner e incluyen alteraciones en el tejido renal, en el tracto urinario y en los vasos renales. Las más frecuentes son las anomalías estructurales de rotación con un 29% (riñón en herradura, fusión de los polos renales) que se relacionan con el cariotipo 45,X0 y las malformaciones del sistema colector (duplicidad de pelvis y uréteres) frecuentemente asociados a mosaicismos. Aunque en muchos casos estas malformaciones no tienen

expresión clínica, si aumenta el riesgo de hipertensión, infecciones urinarias e hidronefrosis con el consiguiente riesgo de presentar daño renal crónico.<sup>12</sup>

- **Sistema endócrino:** Los ovarios presentan un número aparentemente normal de células germinales primordiales en la semana 6, desapareciendo progresivamente a medida que avanza la gestación por fenómenos de apoptosis con sustitución progresiva por tejido conectivo. Aproximadamente el 76% de las niñas con mosaicismos y el 24% de las que tienen cariotipo 45,X presentan ovarios detectables, aunque la falta del cromosoma X acelera la desaparición de las células germinales, de forma que a los dos años no existen prácticamente ovocitos y evolutivamente aparecen “cintillas” gonadales.<sup>13</sup>

La deficiente o inexistente secreción de esteroides gonadales por los restos gonadales disgenéticos provoca que no exista el normal retrocontrol negativo del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, de modo que tanto las gonadotropinas basales como su respuesta a la estimulación con GnRH están aumentadas en la primera infancia y a partir de la edad puberal.<sup>11</sup>

- **Sistema gastrointestinal:** además de los problemas de alimentación y reflujo en los primeros meses de vida, las pacientes pueden presentar hernias inguinales y abdominales, malformaciones vasculares como telangiectasias o hemangiomas intestinales. Las enfermedades intestinales inflamatorias, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, también han sido descritas en mujeres con síndrome de Turner, siendo en la mitad de los casos portadoras de un isocromosoma i(Xq).<sup>9</sup>

Se describe una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas especialmente la GGT, hasta un 20% pueden presentar hipertransaminasemia, generalmente a partir de los 7 años. Supone un trastorno autolimitado de etiología no aclarada relacionado más bien con la mayor frecuencia de trastornos autoinmunitarios y con el sobrepeso. Se debe vigilar la evolución pudiendo existir riesgo mayor de cirrosis hepática, aunque ello no está comprobado.<sup>12</sup>

El papel de los estrógenos en la alteración hepática es controvertido si bien como medida preventiva en aquellas pacientes con hipertransaminasemia, se prefiere utilizar estradiol transdérmico por su liberación directa a la circulación plasmática sin necesidad de pasar por el hígado.<sup>12</sup>

- **Alteraciones autoinmunes:** la tasa de alteraciones autoinmunes en el Síndrome de Turner no es despreciable, la más prevalente es la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto. Hasta un 30% de las pacientes desarrollan hipotiroidismo, con una incidencia anual de un 3%, y es raro antes de los primeros 4 años de vida. También son frecuentes otras inmunopatías, tales como la enfermedad celíaca (4-6%) con anticuerpos antitransglutaminasa, hasta en un 6% y riesgo entre 2-5 veces mayor según tasas de biopsia; la enfermedad inflamatoria intestinal (2-3%; más en 46,Xi (Xq)), la alopecia, el vitíligo, la artritis idiopática juvenil, etc.<sup>12</sup>

También se ha descrito una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a los carbohidratos, probablemente secundaria a un fenómeno de resistencia a la insulina. Las enfermedades endocrinas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves, se presentan con mayor frecuencia que en la población normal, con una prevalencia estimada de anticuerpos antitiroideos en los pacientes que oscila de 25 a 60%, en contraste con 1 a 2% de autoinmunidad tiroidea en la población general.<sup>12</sup>

- **Alteraciones otorrinolaringológicas:** las anomalías otorrinolaringológicas más comunes, con el 99% de los casos son: otitis media crónica o recurrente; paladar dismórfico; o la pérdida de audición neurosensorial. La otitis media recurrente, con experiencia en aproximadamente un 76% de los sujetos con síndrome de Turner, se cree que resulta de la interacción entre la anatomía anormal (por el pabellón auditivo, trompa de Eustaquio, el orificio de trompas, y la mandíbula) y un sistema inmune deficiente. La prevalencia de la pérdida auditiva neurosensorial en pacientes con síndrome de Turner es de aproximadamente 58 a 63%, mientras que el de la pérdida de audición conductiva es alrededor del 44%, y se explica por infecciones del oído medio ya que la pérdida y la otitis media crónica o recurrente de la audición en los mismos pacientes son comunes. Disparidades morfométricas también se han observado en los canales semicirculares.<sup>10</sup>

- **Área craneofacial:** se describe la “facies de esfinge”, con expresión melancólica debido a la oblicuidad antimongoloide de los ojos y el labio superior fino en V invertida. Pueden existir epicanto, ptosis y estrabismo. La nariz es recta y prominente. El filtrum largo y marcado. El paladar es ojival, y junto a la coexistencia con micrognatia, condiciona las dificultades en la alimentación y el fallo de medro que presentan estas

pacientes fundamentalmente en los primeros años de vida. Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto, debido a la hipoplasia de vértebras cervicales, con piel redundante formando el pterigium colli. El cabello se implanta bajo en la parte posterior del cuello. Las prevalencias de baja línea del pelo posterior, paladar dismórfico, pterigium colli, implantación baja de las orejas y micrognatia son 73%, 68%, 38%, 37% y 24%, respectivamente.<sup>8</sup>

- **Sistema musculoesquelético:** las pacientes con Turner presentan una displasia esquelética consistente en baja talla, displasia epifisaria leve y anomalías óseas características, especialmente el acortamiento de los cuartos metacarpianos y metatarsianos y el cúbito valgo que puede limitar parcialmente la movilidad de los codos. Otras anomalías se producen en el platillo tibial o en la rótula, que frecuentemente se disloca y da lugar a dolor crónico en las rodillas.<sup>12</sup>
- **Sistema visual:** los problemas oftalmológicos más habituales en niñas con esta patología son el estrabismo y la ptosis palpebral, menos frecuentes son el nistagmo y las cataratas. De todos ellos, los defectos refractivos son los más frecuentes (miopía, hipermetropía 20-50%). El estrabismo puede llegar a afectar hasta un 30% de las pacientes, sobre todo a los 2-3 años de edad, aunque puede aparecer desde los 6 meses hasta los 7 años de edad.<sup>8</sup>
- **Piel:** se describen nevi múltiples (25%), hemangiomas, pilomatricomas (2,6%), vitíligo (2,7-6%), mayor incidencia de dermatitis atópica y predisposición a la formación de cicatrices queloides (3%).<sup>8</sup>
- **Riesgo de tumores:** en la literatura no se ha demostrado un mayor riesgo intrínseco de malignopatías en el Síndrome de Turner, excepto por el riesgo de gonadoblastoma en aquellos casos de mosaicismos con presencia de cromosoma Y. Estas pacientes representan alrededor del 5 % del total de casos y su riesgo se acerca al 30 % a la edad de 30 años.<sup>12</sup>
- **Psiquismo:** la inteligencia suele ser normal, aunque tienen mayor tendencia a presentar déficits de aprendizaje, especialmente en las áreas no verbales: visoespacial, matemáticas, psicomotricidad, etc. Todo ello, sumado a la hipoacusia, puede condicionar dificultades de aprendizaje. En general, poseen poca capacidad de organización y de concentración, con riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención e hiperactividad (25%). Esto, sumado a las condiciones físicas (talla baja,

aparición infantil), provoca bajos niveles de autoestima y una dependencia hacia sus progenitores, con fracaso en la autonomía, depresión, ansiedad, etc. La terapia con rhGH no ha demostrado claros beneficios sobre las funciones cognitivas; sin embargo, la terapia sustitutiva con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal, el tiempo de procesamiento y motricidad, la satisfacción y la autoestima.<sup>8</sup>

- **Obesidad:** las niñas y mujeres con síndrome de Turner tienen una predisposición a la obesidad. El índice de masa corporal y la relación cintura/cadera están incrementadas. Generalmente la obesidad es de localización central y puede tener relación con una disminución de la sensibilidad insulínica. Esta obesidad puede ser en apariencia exagerada dada la talla baja y las extremidades inferiores relativamente cortas.<sup>11</sup>

El sobrepeso y la obesidad eventual son constantes y la resistencia a la insulina es también frecuente, sobre todo después de los 16 años y empeora con la obesidad y el tratamiento con GH. Por lo tanto, se produce hiperinsulinismo y la incidencia de Diabetes mellitus tipo 2 es elevada. Las concentraciones séricas de leptina son significativamente superiores en las pacientes con síndrome de Turner con normopeso y más aún con obesidad frente a niñas prepuberales con normopeso y obesidad. También las concentraciones de colesterol pueden estar aumentadas, independientemente de la edad y del índice de masa corporal. Además, se ha descrito una mayor incidencia de diabetes tipo I.<sup>11</sup>

## 1.5 DIAGNÓSTICO

El Síndrome de Turner es una cromosomopatía detectable tanto en el periodo prenatal como posnatal, siendo este último el periodo más frecuente del diagnóstico: el 20% de los casos se diagnostica en la niñez y la mayoría son diagnosticados en la adolescencia cuando se evidencia la talla baja, retraso de la pubertad o amenorrea primaria. Este diagnóstico puede ser retrasado aún más durante la etapa adulta (entre el 10% de los casos) cuando la mujer presenta amenorrea primaria, secundaria o infertilidad.<sup>7</sup>

- **Diagnóstico prenatal**

En la vida fetal, la expresividad del síndrome de Turner es variada; los hallazgos ecográficos más típicos son la translucencia nucal aumentada y el higroma quístico,

acompañados con frecuencia de edema subcutáneo, derrame de alguna cavidad serosa fetal o incluso de una hidropesía fetal, detectables todos ellos en la primera mitad de la gestación. La presentación fetal con hidropesía se acompaña de un pronóstico mucho peor y su mortalidad intrauterina desde el primer trimestre hasta el término de la gestación se encuentra próxima al 80-90%.<sup>7</sup>

Papp y colaboradores en el 2006, estudiaron a un grupo de 69 gestantes, demostraron mediante el uso de ultrasonografía la presencia de hallazgos ecográficos comunes observados en fetos de 12 a 27 semanas de gestación: higroma quístico (26,1%), hidrops fetal (11,6%), malformaciones cardíacas (13%) e incremento de la translucencia nucal (13%).<sup>7</sup>

Otros hallazgos ultrasonográficos sugestivos son coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide y defectos cardíacos derechos, taquicardia fetal en el primer trimestre, hipoplasia de cavidades derechas y retorno pulmonar anómalo hasta en un 26% de los casos. El polihidramnios, oligohidramnios, braquicefalia y restricción del crecimiento intrauterino son otros hallazgos ultrasonográficos posibles.<sup>7</sup>

Anormalidades en los niveles séricos del triple o cuádruple marcador materno ( $\alpha$ -fetoproteína, inhibina A, estradiol no conjugado y hormona gonadotropina coriónica humana), pueden ser sugestivas de síndrome de Turner. Se ha descrito que los fetos con síndrome de Turner tienen típicamente niveles de  $\alpha$ -fetoproteína ligeramente disminuidos, estriol libre marcadamente disminuida y gonadotropina coriónica humana aumentada, la fracción (beta) libre de la gonadotropina coriónica es probablemente el marcador sérico más efectivo.<sup>7</sup>

- **Diagnóstico posnatal**

El diagnóstico requiere la presencia de hallazgos fenotípicos característicos en población femenina asociados a la ausencia completa o parcial de uno de los dos cromosomas X, con o sin líneas celulares en mosaico.<sup>7</sup>

En todo individuo con alta sospecha clínica de síndrome de Turner debe solicitarse cariotipo en sangre periférica y si este resultara normal se debe solicitar otra muestra de cualquier otro tejido (por ejemplo, piel), según recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica, deben ser examinadas al menos 30 metafases, lográndose identificar aproximadamente el 10% de los mosaicismos, con una

sensibilidad del 95%.<sup>7</sup> Es importante recordar que la realización de un cariotipo en sangre periférica estaría justificada ante cualquier asociación de las siguientes condiciones clínicas (Tabla 4):

**Tabla 4.** Indicaciones de realización de cariotipo

<p><b>Como único rasgo clínico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Higroma quístico fetal o hidrops, especialmente en casos graves</li> <li>• Talla baja inexplicada</li> <li>• Cardiopatías congénitas izquierdas: típicamente válvula aorta bicúspide, coartación, estenosis aórtica (con/sin válvula bicúspide), anomalías de la válvula mitral y síndrome izquierdo hipoplásico</li> <li>• Pubertad/menarca retrasa inexplicadas</li> <li>• Infertilidad</li> <li>• Rasgos faciales característicos en una mujer: hendidura palpebral con desviación antimongoloide, epicanto, implantación baja de orejas, micrognatia, paladar estrecho, cuello corto y ancho/alado.</li> </ul>
<p><b>Al menos dos de los siguientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías renales (riñón en herradura, aplasia o hipoplasia)</li> <li>• Deformidad de Madelung</li> <li>• Problemas neuropsiquiátricos</li> <li>• Nevi melanocíticos múltiples</li> <li>• Uñas hiperconvexas o displásicas</li> <li>• Otras anomalías congénitas: drenaje venoso pulmonar anómalo, CIA, ostium secundum, CIV muscular o membranosa</li> <li>• Hipoacusia temprana (&lt;40 años) en presencia de talla baja.</li> </ul>

Adaptado de Barreda Bonis, González Casado. Síndrome de Turner. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico. 2019;1:267-83.

Ante la sospecha de mosaicismos no detectados mediante el cariotipo convencional, es indispensable la realización de Hibridación In Situ Fluorescencia (FISH) para confirmar el diagnóstico. Pruebas para análisis del cromosoma Y, deben ser realizadas en pacientes con cromosoma marcador (fragmento de un cromosoma sexual de origen desconocido, presumiblemente derivado de un cromosoma Y, en forma pura o mosaico). Estas consisten en estudios de ADN mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) o mediante FISH, utilizando sondas para la región centromérica, y de ser necesario para el brazo largo y el brazo corto del cromosoma Y. La presencia de material genético proveniente del cromosoma Y se asocia con riesgo aproximado de 10 % a 30% de padecer gonadoblastoma.<sup>7</sup>

## 1.6 ASOCIACION DEL CARIOTIPO CON FENOTIPO

El amplio espectro clínico del síndrome de Turner varía desde una apariencia clásica con muchas diferencias físicas hasta individuos que no tienen características observables aparentes o mínimas; la baja estatura tampoco es ubicua. Debido a esto, el síndrome de Turner puede diagnosticarse a lo largo de la vida. El cariotipo en síndrome de Turner varía desde 45,X0 completo hasta formas de mosaicismo en las que hay una línea celular normal (46,XX o 46,XY) o una segunda (o tercera) línea celular anormal en una mujer. El análisis comparativo de los cariotipos y fenotipos en síndrome de Turner es difícil, incluso en los estudios más grandes, debido a las diferencias en la edad de los pacientes, la variabilidad en la definición de las características clínicas y la incertidumbre general con respecto a la extensión del mosaicismo en diferentes tejidos. Se ha planteado la hipótesis de que todos los individuos 45,X0 que sobreviven hasta el nacimiento tienen algún grado de "mosaicismo críptico" para una línea celular normal en alguna parte del cuerpo, aunque esto no se ha probado de manera concluyente.<sup>14</sup>

Hay suficientes series de casos y experiencias anecdóticas que describen, en un paciente individual, el cariotipo específico no siempre predice el fenotipo. Sin embargo, se pueden hacer varias generalizaciones sobre los diferentes subgrupos de cariotipos. Comparado con pacientes con cariotipo 45,X0:

- El mosaicismo 45,X/46,XX se asocia con un fenotipo más leve, que incluye cardiopatías congénitas y anomalías linfáticas menos prevalentes y menos graves. El mosaicismo varía según el tipo de tejido y la edad del paciente.<sup>15, 16</sup>
- 45,X/46,XX y varias otras formas de mosaicismo tienen más probabilidades de tener embarazos espontáneos. Aunque son más fértiles, experimentan frecuentes abortos espontáneos tempranos.<sup>17, 18</sup>
- El mosaicismo 45,X/46,XX diagnosticado posnatalmente tiene una presentación más grave que cuando se identifica prenatalmente, ya que muchos de estos se encuentran incidentalmente debido al cariotipo para otras indicaciones, como por ejemplo, para la edad materna avanzada.<sup>19, 20</sup>
- El mosaicismo 45,X/47,XXX tiene un fenotipo más leve.<sup>21</sup>

- La presencia de un cromosoma Y detectado por cariotipo estándar o FISH (hibridación fluorescente in situ) se asocia con un mayor riesgo de gonadoblastoma.<sup>22</sup>
- Un cromosoma X en anillo a veces se asocia con una discapacidad intelectual variable, y cuando la discapacidad intelectual está presente, no siempre se correlaciona con la presencia de un anillo X pequeño o con la ausencia de XIST (transcripción específica inactiva de X).<sup>23</sup>

## 1.7 TRATAMIENTO

Al diagnóstico se evaluará crecimiento y pubertad (en función de la edad), presión arterial y examen cutáneo, y se derivará a Cardiología, Genética, Psicología (en función de hallazgos) y Endocrinología. Se realizará ecografía renal para despistaje de malformaciones urinarias, así como análisis de sangre con función tiroidea con anticuerpos, perfil lipoproteico (especialmente si se plantea inicio con hormona de crecimiento) y búsqueda de restos de cromosoma Y. Hacia el año de vida es pertinente la evaluación por Otorrinolaringología (ORL) y Oftalmología. La prevalencia de trastornos inmunitarios obliga a vigilar la función tiroidea anualmente y marcadores que descarten enfermedad celíaca a partir de los 2 años. Desde los 10 años se chequeará glucosa en ayunas con HbA1c, perfil hepático, desarrollo puberal y evaluación de salud ósea (vitamina D) y escoliosis, aunque en pacientes en tratamiento con rhGH es obligado durante todo su seguimiento (Tabla 5). En el adulto se realizará anualmente analítica de sangre (función hepática, renal, glucosa en ayunas y lipidograma) con función tiroidea. Cada 3-5 años se evaluará la función auditiva, densitometría ósea y salud cardiovascular de manera individualizada.<sup>8,14</sup>

**1.7.1 Talla baja:** el uso de hormona de crecimiento (rhGH) en las pacientes con Síndrome de Turner es una indicación aceptada y avalada por diferentes estudios multicéntricos. La libre evolución de estas pacientes origina talla baja (media de 142 cm) con una pérdida aproximada de 20 cm; con diferencias entre pacientes tratados y no de entre 0,5 y 1,5 desviaciones estándar (7-10 cm de mejoría). Un objetivo razonable de beneficio sería ganancia de >1 cm/año sobre lo esperado.<sup>7</sup>

**Tabla 5.** Seguimiento de las pacientes con síndrome de Turner

<b>Al diagnóstico, todas las pacientes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Valoración cardiológica por un especialista en cardiopatías congénitas</li><li>- Examen físico completo que incluya tensión arterial en todas las extremidades</li><li>- Ecocardiograma completo: imagen que incluya válvula aórtica, corazón, arco aórtico y venas pulmonares.<ul style="list-style-type: none"><li>- Ecocardiograma para niñas y escolares</li><li>- Resonancia magnética y ecocardiografía para adolescentes y adultas</li></ul></li></ul>
<b>Seguimiento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Pacientes sin aparentes anomalías cardiovasculares y cifras normales de tensión arterial<ul style="list-style-type: none"><li>- Reevaluación con imagen en los siguientes momentos<ul style="list-style-type: none"><li>- Transición al endocrinólogo de adultos</li><li>- Antes de iniciar un embarazo</li><li>- En un momento en que se detecte HTA</li></ul></li><li>- En cualquier caso, imagen cada 5-10 años (ecocardiograma y RMN)</li><li>- Control de TA, perfil lipídico, obesidad, síndrome metabólico</li></ul></li><li>- Pacientes con anomalías cardiovasculares detectada<ul style="list-style-type: none"><li>- Profilaxis de la endocarditis bacteriana cuando sea necesario</li><li>- Seguimiento por un especialista</li><li>- Discutir con la paciente las indicaciones de la TSH (beneficios/contras)</li></ul></li></ul>

Adaptado de Barreda Bonis, González Casado. Síndrome de Turner. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico. 2019;1:267-83.

El tratamiento con rhGH debe iniciarse cuando se constate un descenso de velocidad de crecimiento (ajustado a edad ósea) <P10, mantenido un mínimo de 6 meses a partir de los 2 años de vida. No debería demorarse más tarde de los 4 años, pues la mayoría de los pacientes es cuando alcanzan un percentil de estatura <P5, aunque los beneficios serán superiores si el inicio es anterior.<sup>7</sup>

La dosis inicial recomendada es de 0,045- 0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m<sup>2</sup>/día, pero es flexible y se admite hasta un máximo de 0,067 mg/kg/día en aquellos casos con inicio a edades tardías, con talla inicial muy baja o con respuesta inadecuada en el primer año de tratamiento. El tratamiento con rhGH ha de retirarse cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm durante el último año. La rhGH reduce la masa grasa e incrementa la masa magra, mejora la

presión arterial y los niveles de HDL-colesterol. Empeora la sensibilidad a la insulina, con cierta persistencia tras el cese de tratamiento (hasta 5 años).<sup>7</sup>

**1.7.2 Inducción de la pubertad:** la edad de inducción de la pubertad es un aspecto controvertido, ya que supone un avance en la edad ósea restando potencial de crecimiento, pero es necesaria para la adquisición del fenotipo femenino, reforzar la autoestima, la función cognitiva-motora y lograr una adecuada masa ósea. La mayoría de los autores coinciden en inducir la pubertad a partir de los 11-12 años cronológica, y no más allá de los 14 años.<sup>7</sup>

Existen diferentes pautas de estrogenización, una de ellas es el uso de dosis iniciales bajas de 50 ng/kg/día o menos de etinilestradiol oral, con aumento progresivo de la dosis en función de la respuesta clínica y la edad ósea, la administración de 17  $\beta$ -estradiol en parches cutáneos a dosis de 12.5 mcg dos veces por semana es más fisiológica que la del etinilestradiol oral, ya que se trata del estrógeno producido por el ovario y, como éste, pasa a la circulación general y a sus órganos diana sin tener que ser metabolizado y aromatizado por el hígado, favoreciendo la aparición correcta de caracteres sexuales secundarios.<sup>9</sup>

La terapia hormonal sustitutiva mejora el perfil cardiovascular al incidir en el estado pro-inflamatorio vascular presente en el fallo ovárico prematuro, reduciendo a su vez la aterogénesis, la obesidad central y la hipertensión arterial. Además, mejora la función cognitiva, la osteoporosis y los síntomas derivados del déficit estrogénico en adultos (flushes, sequedad vaginal, etc.).<sup>8</sup>

**1.7.3 Otros manejos:** existen tratamientos preventivos; en el sistema cardiovascular, es importante tener en cuenta que todas las anomalías cardíacas izquierdas, representan un factor de riesgo para endocarditis infecciosas, por eso es recomendable el uso profiláctico de antibióticos en caso de intervenciones quirúrgicas y dentales.<sup>8</sup>

En el sistema auditivo se recomienda remitir a un especialista en otorrinolaringología, el cual determinará cual procedimiento será el indicado, la colocación de un tubo timpánico, amigdalotomía y adenoidectomía. En cuanto al tratamiento de la enfermedad del oído medio y la otitis media, se recomienda un tratamiento agresivo con antibióticos y la colocación de tubos de miringotomía.<sup>8</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Turner es una cromosomopatía exclusiva del sexo femenino, la mayoría de los casos son diagnosticados en edad puberal, e incluso durante la etapa adulta, aumentando el riesgo de complicaciones que pueden poner en riesgo la vida de las pacientes. Al ser una cromosomopatía se acompaña de varias anomalías anatómicas. Este trastorno raro requiere un enfoque multidisciplinario de profesionales experimentados, sin embargo, el diagnóstico temprano no es sencillo, pues en muchas de estas pacientes no se descubren los rasgos fenotípicos a edades tempranas. Hay suficientes series de casos y experiencias anecdóticas que describen, en un paciente individual, el cariotipo específico no siempre predice el fenotipo, aunque se asume las pacientes con cariotipo 45,X0 presentan más componentes clínicos del síndrome de Turner y comorbilidades. Por ello surge la siguiente pregunta de investigación:

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la relación entre el genotipo 45,X0 con cada una de las manifestaciones clínicas en niñas con Síndrome de Turner del Hospital de Especialidades Pediátricas?

## **IV. JUSTIFICACIÓN**

El hospital de especialidades pediátricas de Chiapas, es un hospital de tercer nivel de atención, se atienden a pacientes referidos para diagnóstico de Síndrome de Turner, aun así, se desconoce la epidemiología de dicha población. Algunos grupos de estudio han intentado encontrar asociación del genotipo con las características clínicas componentes del síndrome de Turner y con las comorbilidades. Se describe en algunos estudios que las formas puras 45,X0 tienen una presentación clínica y comorbilidades más graves del Síndrome de Turner, aunque con inconsistencias en la literatura, al no haber estudios de asociación. En los pacientes con mosaicismos aún no se logra asociar con comorbilidades o alguna característica clínica en específico del síndrome de Turner.

Si se logra encontrar la relación de genotipo 45,X0 con alguna de las características clínicas o comorbilidades del síndrome de Turner, se podrían crear estrategias de intervención más temprana, para mejorar calidad de vida y evitar complicaciones.

## **V. HIPÓTESIS**

Las pacientes con síndrome de Turner con cariotipo 45,X0 tendrán más características clínicas del componente del síndrome y más comorbilidades que las pacientes sin cariotipo 45,X0.

## **VI. OBJETIVOS**

- **General**

Evaluar la asociación entre el genotipo 45,X0 con las características clínicas, y la asociación entre el genotipo 45,X0 con las comorbilidades, en niñas con Síndrome de Turner del Hospital de especialidades pediátricas.

- **Específicos**

- Describir la frecuencia de las características clínicas que presentaron al diagnóstico las pacientes con Síndrome de Turner.
- Describir la frecuencia de las comorbilidades asociadas al síndrome de Turner.
- Describir la frecuencia de los cariotipos de las pacientes con Síndrome de Turner.
- Comparar la frecuencia de las características clínicas y comorbilidades con cariotipo 45,X0 vs cariotipo con mosaicismos en las niñas con Síndrome de Turner.

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

- **Diseño de estudio**

Observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

- **Descripción del área de estudio**

Consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital de especialidades pediátricas.

- **Universo de estudio y/o tamaño de la muestra**

Con el criterio de búsqueda de “Síndrome de Turner” se identificaron en archivo clínico un total de 28 pacientes con dicho síndrome, de los cuales 23 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

- **Definición de las unidades de estudio**

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todas las pacientes con:

- a. Diagnóstico clínico de síndrome de Turner
- b. Cariotipo de Síndrome de Turner

Grupo 1 cariotipo monosomía 45,X0 Síndrome de Turner

Grupo 2 cariotipo otras variantes citogenéticas del Síndrome de Turner

### **Criterios de exclusión**

- a. Pacientes con sospecha clínica de síndrome de Turner, pero sin cariotipo diagnóstico.

### **Criterios de eliminación**

- a. Paciente con diagnóstico clínico y por cariotipo de síndrome de Turner, pero que no contaban con expediente completo.

- **Período de estudio**

El período comprendido entre enero 2009 a diciembre 2021

### **7.1 Variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento de medición</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente hasta el diagnóstico	Cuantitativa Continua	Nominal	0-18 años
<b>Sexo</b>	Características biológicas que clasifican a las personas en femenino o masculino	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
<b>Cariotipo</b>	Paciente con diagnóstico mediante cariotipo	Cualitativa Politómica	Nominal	45,XO Mosaicismos
<b>Talla al diagnóstico</b>	Estatura en centímetros, sin zapatos, en posición recta y la cabeza en plano de Frankfork	Cuantitativa Continua	Nominal	Centímetros
<b>Peso al diagnóstico</b>	Medida de masa corporal obtenida en kilogramo	Cuantitativa Continua	Nominal	Kilogramos
<b>IMC</b>	Relación entre el peso y la talla del paciente obtenido mediante la Fórmula de Quetelet. IMC = peso (kg) /altura (m2)	Cuantitativa Continua	Nominal	Kg/m2
<b>Alteraciones clínicas</b>	Alteraciones anatómicas características del síndrome de Turner presentes en algún momento de la vida de las pacientes	Cualitativa Politómica	Nominal	- Talla baja - Hipertelorismo - Teletelia - Nevos - Implantación baja de pabellones auriculares - Baja implantación de cabello - Pectum excavatum - Deformidades de la columna

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acortamiento de 4to y 5to metacarpiano</li> <li>- Deformidad de Madelung</li> <li>- Genu valgo</li> <li>- Cuello alado</li> <li>- Cuello corto</li> <li>- Micrognatia</li> <li>- Cubitus valgus</li> <li>- Clinodactilia</li> <li>- Genu varu</li> </ul>
<b>Comorbilidades</b>	Principales patologías coexistentes en las pacientes con síndrome Turner	Cualitativo Politómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipogonadismo</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Tiroiditis Hashimoto</li> <li>- Patología cardiaca</li> <li>- Patología audiológica</li> <li>- Patología otorrinolaringológica</li> <li>- Patología renal</li> <li>- Patología oftalmológica</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- Dislipidemias</li> </ul>

- **Consideraciones éticas**

Debido a que en el presente estudio solo se realizó la revisión de expedientes clínicos, se consideró de riesgo menor al mínimo. No se requiere una carta de consentimiento informado.

## **7.2 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos**

Se realizó una pesquisa de manera electrónica utilizando las palabras síndrome de Turner para la búsqueda y selección de los expedientes de los pacientes pediátricos atendidos en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. De los pacientes que resultaron con diagnóstico de Síndrome de Turner, se solicitaron los expedientes completos en archivo y con la hoja de recolección de datos se realizó la base de datos en formato Excel.

### **7.3 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.**

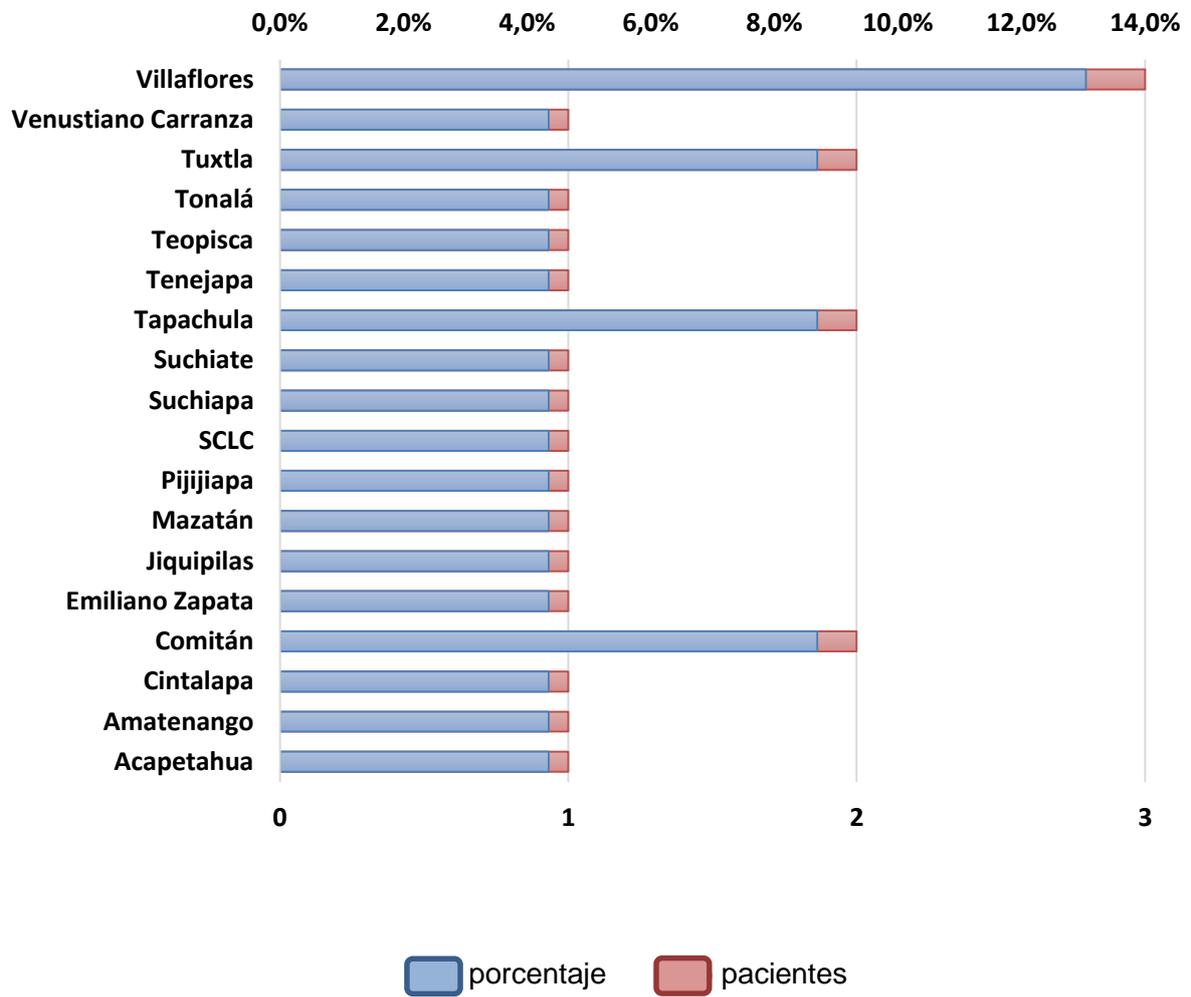
Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas (media y desviación estándar, si la distribución era normal). Para evaluar las diferencias entre los grupos, para las variables cualitativas se usó X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher, para las cuantitativas se utilizó t de Student o prueba U de Man Whitney, de acuerdo con la distribución de las variables. La significancia estadística se consideró con una  $p \leq 0.05$ . El programa estadístico empleado fue SPSS.

## **VIII. RESULTADOS**

Se obtuvieron 28 resultados de la búsqueda para “Síndrome de Turner” en el periodo comprendido 2009-2021 atendidos en el hospital de especialidades pediátricas de Chiapas, al revisar las notas de valoración de consulta externa de endocrinología pediátrica, se excluyeron 5 al no tener la información del expediente clínico completo, de acuerdo con los criterios de inclusión y eliminación, se corroboró que tuvieran el reporte de cariotipo impreso e interpretado por genética. Nuestra población de estudio resultó en 23 niñas con síndrome de Turner.

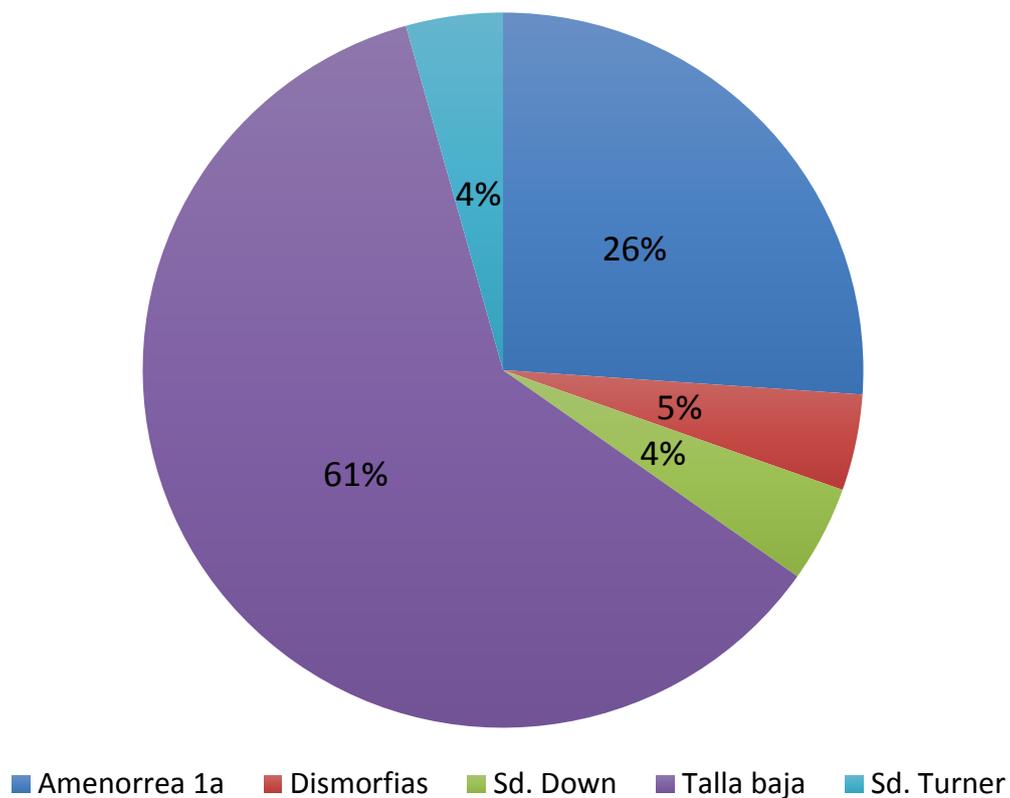
El periodo comprendido al diagnóstico del síndrome de Turner en los 23 pacientes, fue del 2010-2022. La procedencia geográfica registrada fue de 18 municipios diferentes del estado de Chiapas, la mayoría provenientes de Villaflores con 13% del total, le siguen Tuxtla Gutiérrez, Tapachula y Comitán de Domínguez con 8.7% de cada municipio, el resto proceden de Tonalá, Tenejapa, Teopisca, Venustiano Carranza, Suchiate, Suchiapa, San Cristóbal de las Casas, Mazatán, Pijijiapan, Jiquipilas Emiliano Zapata, Cintalapa, Amatenango, Acapetahua (Gráfica 1).

**Gráfica 1. Lugar de origen de niñas con Síndrome de Turner atendidas en el Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, 2009-2021.**



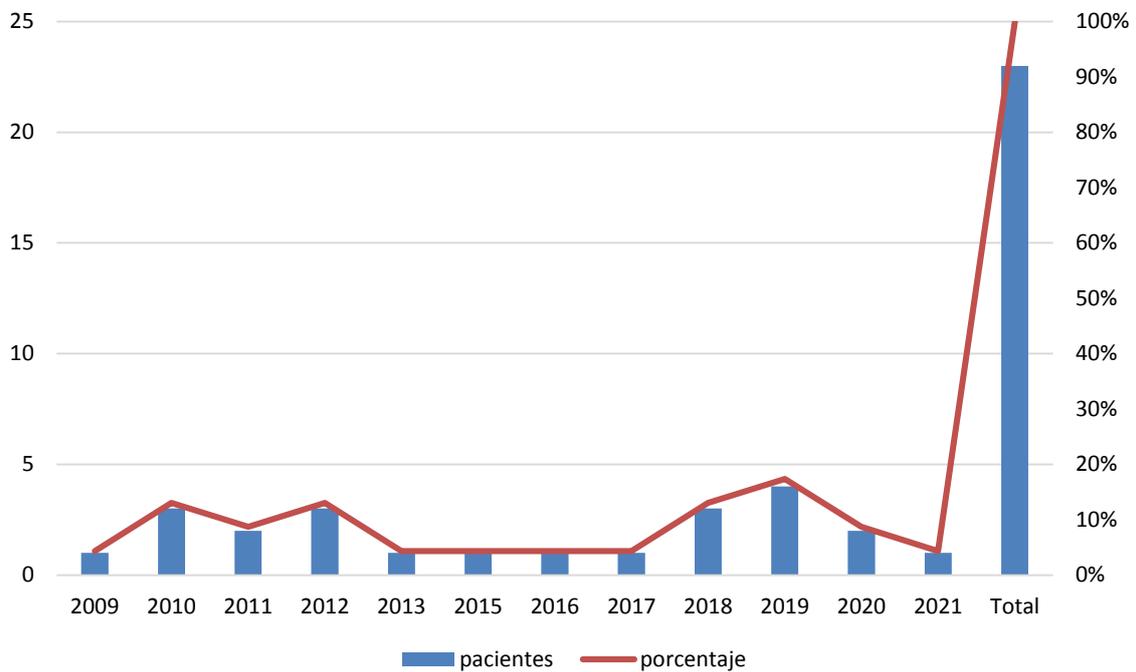
El principal motivo de consulta de referencia a la consulta externa de endocrinología pediátrica en el 61% de los casos fue por talla baja, el segundo más frecuente hasta en el 26% fue amenorrea primaria, seguido de dismorfias 5%, síndrome de Down 4% y síndrome de Turner 4% (Gráfica 2).

**Gráfica 2. Motivo de consulta referido a endocrinología pediátrica para descartar Síndrome de Turner, HEP 2009-2021.**



En el periodo del 2009 al 2021 se valoraron a los 23 pacientes con síndrome de Turner, se observan un mínimo de 1 y máximo de 4 nuevos casos por año valorados en la consulta externa de endocrinología pediátrica, entre el 2018 y 2019 se valoraron 7 pacientes de recién diagnóstico con un descenso para el 2020 y 2021 (Gráfica 3).

**Gráfica 3. Casos de Síndrome de Turner por año en el Hospital de Especialidades Pediátricas, periodo 2009-2021.**



De los resultados de cariotipos reportados se dividieron en 4 grupos monosomía, mosaicismo, mosaicismo completo (aquellos que además de mosaicismo presentaban defectos estructurales) y otros (que además de la monosomía del cromosoma X, tuvieron se deleciones del brazo corto o largo del cromosoma X, defectos del cromosoma X en anillo, aumento de la heterocromatina del brazo largo de cromosomas diferentes al X, translocaciones). Se observó en el 60.66% de los casos la monosomía 45,X0 siendo el cariotipo más frecuente, seguido de otros 21.75%, mosaicismo en el 8.69% y mosaicismo complejo 8.69% (Tabla 1). No se describen en la mayoría de los cariotipos las metafases analizadas.

**Tabla 1.** Frecuencia de los resultados citogénéticos en niñas con Síndrome de Turner del Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, 2009-2021.

<b>Cariotipo</b>	<b>n (%)</b>
<b>Monosomía</b> 45,X0	14 (60.86)
<b>Mosaico</b> 45,X/46,XX 46,XX/45,X/47,XXX	2 (8.69) 1 (4.35) 1 (4.35)
<b>Mosaico complejo</b> 45,X[25]/46,X,i(X)(q10)[5] 45X,9qh+,16qh+[34]/46,X,i(q10),9qh+,16qh+[6]	2 (8.69) 1 (4.35) 1 (4.35)
<b>Otros</b> 45,X,16qh+ 45,X,9qh+ 45,X[20] 46,X del(X)(q22) 46,X,i(X)(q10)	5 (21.75) 1 (4.35) 1 (4.35) 1 (4.35) 1 (4.35) 1 (4.35)

Acerca de las características clínicas al diagnóstico de las niñas con síndrome de Turner, en nuestra población de estudio la media de edad al diagnóstico fue de 11.07 años (intervalo de 1 a 16 años), la media de percentil de índice de Masa Corporal (pIMC) fue 50 (mínimo p5 y máximo p90) para edad y género, el estado nutricional de acuerdo el pIMC más frecuente fue normal en un 73.9% de los casos. La talla se encontraba con una media de - 3 desviaciones estándar (DE) para edad y género (mínimo -4.89 DE, máximo 0.7 DE). Dentro de las características clínicas que componen el síndrome de Turner, en nuestro grupo de estudio la más frecuente fue talla baja en 91.3%, seguida de cubitus valgus en un 65.2%, acortamiento del 4º y 5º metacarpiano en el 60.9%, implantación baja de cabello en el 39.1%, implantación baja de pabellones auriculares 34.8%, cuello alado 34.8%, teletelia 34.8%, múltiples nevos 30.4%, pectum excavatum 17.4%, hipertelorismo 13%, genu valgo 8.7% y genu varo 4.3%. Sin exploración de enfermedad de Madelung, ninguno reportado con clinodactilia. En el análisis bivariado, al comparar las características clínicas del

componente del síndrome de Turner en aquellas con monosomía 45,X0 vs con otros hallazgos en el cariotipo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2. Características clínicas al diagnóstico de niñas con Síndrome de Turner del Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, 2009-2021.**

	<b>Total n=23</b>	<b>Monosomía n=14</b>	<b>Sin monosomía n=9</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	11.07 (1,16)	12 (1, 16)	13 (6, 16)	0.51
<b>pIMC</b>	50 (5, 90)	50 (10, 90)	25 (5, 90)	0.27
<b>Estado nutricional</b>				0.16
Normal	73.9%	78.6%	66.7%	
Sobrepeso	8.7%	14.3%	0	
Desnutrición	17.5%	7.1%	33.3%	
<b>Talla Baja</b>	91.3%	85.7%	100%	0.36
<b>Talla, DE para edad y género</b>	-3.0 (-4.89, +0.7)	-3.6 (-4.89, +0.7)	-2.9 (-4.8, -1.59)	0.73
<b>Hipertelorismo</b>	13%	14.3%	11.1%	0.66
<b>Implantación baja de pabellones auriculares</b>	34.8%	42.9%	22.2%	0.29
<b>Implantación baja de cabello</b>	39.1%	50%	22.2%	0.18
<b>Cuello alado</b>	34.8%	42.9%	22.2%	0.29
<b>Pectum excavatum</b>	17.4%	14.3%	22.2%	0.51
<b>Teletelia</b>	34.8%	35.7%	33.3%	0.63
<b>Cubitus valgus</b>	65.2%	78.6%	44.4%	0.11
<b>Múltiples nevos</b>	30.4%	28.6%	33.3%	0.50
<b>Acortamiento 4º o 5º metacarpiano</b>	60.9%	64.3%	55.6%	0.50
<b>Genu Valgo</b>	8.7%	7.1%	11.1%	0.64
<b>Genu Varu</b>	4.3%	7.1%	0	0.60

Prueba exacta de Fisher

U de Man Whitney para muestras independientes

Con respecto a las comorbilidades asociadas al síndrome de Turner, en nuestra población se observa que el 60.9% de los pacientes fueron evaluados y reportados con audición normal. El 26.1% fueron valorados por otorrinolaringología, las

patologías descritas fueron hipertrofia adenoidea 4.3%, miringocele 4.3% y parálisis facial en el 4.3%. Ninguna paciente se reportó con diabetes mellitus, dislipidemia o vitíligo. El 17.4% presentaba hipotiroidismo, cardiopatía en el 39.1%, de las cuales la más frecuente fue coartación de la aorta descendente en el 8.7%, seguido de Co Ao descendente más comunicación interauricular 4.3%, CoAo más hipoplasia de la aorta transversa en el 4.3%, canal AV 4.3% pseudocoartación de Ao 4.3%, Insuficiencia Ao 4.3%, Estenosis de la válvula Ao 4.3% dilatación del anillo aórtico 4.3% y aorta bivalva 4.3%. agenesia renal derecha 6.25%, ectasia pielocalicial 6.25%, quiste parapléjico bilateral 6.25% y riñón en herradura 6.25%. En el análisis bivariado al comparar las comorbilidades observadas en grupo con monosomía vs el grupo con otros hallazgos en el cariotipo para síndrome de Turner, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 3. Comorbilidades asociadas al síndrome de Turner en niñas del Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, 2009-2021.**

	<b>Total n=23</b>	<b>Monosomía n=14</b>	<b>Sin monosomía n=9</b>	<b>p</b>
Hipotiroidismo	17.4%	14.3%	22.2%	1.0
Cardiopatía	39.1%	50%	37.5%	0.67
Aorta Bivalva	4.3%			
Canal AV	4.3%			
Coartación de la Ao descendente + Hipoplasia de Ao transversa. + CIA	8.7% 4.3% 4.3%			
Dilatación de anillo aórtico.	4.3%			
Estenosis válvula Ao.	4.3%			
Insuficiencia aórtica	4.3%			
PCA	4.3%			
Pseudocoartación de Ao/hipoplasia arco Ao transverso	4.3%			
Nefropatía	30.4%	50%	55.5%	0.425
Agenesia renal derecha	6.25%			
Ectasia pielocalicial	6.25%			
Quiste parapielico bilateral	6.25%			
Riñón en herradura	6.25%			

Prueba exacta de Fisher.

## IX. DISCUSIÓN

En un periodo de 12 años solamente se identificaron 23 pacientes con dicho diagnóstico, esto puede ser debido a que a pesar que el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chipas es un centro de referencia para el sureste del país, es probable que los pacientes de regiones lejanas a Tuxtla Gutiérrez no logren acudir, además del periodo de pandemia por la enfermedad emergente SARS-Cov2 con lo cual estuvo cerrada la consulta externa por confinamiento. Llama la atención que el origen demográfico más frecuente de las pacientes con síndrome de Turner es el municipio de Villaflores en un 14%, era esperado que fuera Tuxtla Gutiérrez en donde se localiza el Hospital, por lo que pudiera haber más pacientes de dicho municipio que no han sido captadas por múltiples razones. El motivo más frecuente de referencia a la consulta externa de endocrinología pediátrica fue talla baja en el 61% de las 23 pacientes de nuestro estudio, y amenorrea primaria en el 26%, lo anterior traduce que la sospecha del síndrome de Turner por los médicos de primer contacto resulta a edades poco óptimas para el estudio de comorbilidades y tratamiento oportuno, ya que para referir amenorrea primaria se requiere edad puberal tardía.

Los resultados de este estudio mostraron una diversidad de variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner. Generalmente las pacientes con monosomía del cromosoma X suelen presentar un fenotipo con mayores características clínicas que con mayor facilidad se sospecha y diagnostica el síndrome de Turner, como se presentó en esta cohorte monosomía 45,X0 en un 60.89%, similar a lo reportado en la literatura.<sup>24, 25, 26, 27</sup> Se ha demostrado que las pacientes que tienen monosomía 45,X0 tienen mayor riesgo de muerte antes del nacimiento.<sup>24, 28</sup> Más del 99% de los abortos asociados con ST presentan un cariotipo 45,X0 por lo que las niñas nacidas con monosomía del cromosoma X podrían presentar una variante citogenética en mosaico que permite llegar a término el embarazo y sobrevivir.<sup>29</sup> Los mosaicos que tienen una línea celular normal 46,XX o alguna otra línea celular que tenga dos cromosomas sexuales, aunque alguno de los cromosomas sexuales tenga un rearreglo estructural, llevan a cabo la inactivación del cromosoma X sin influir en la dosis génica de pacientes con ST y en consecuencia atenúan el cuadro clínico de las pacientes con este síndrome.<sup>30</sup>

Nuestros resultados revelaron que la edad de las pacientes al momento del diagnóstico ocurrió con mayor frecuencia durante edad puberal (media de edad 11.07 años, 1;16 años). Los datos de esta cohorte son similares a otros estudios donde la edad media de diagnóstico oscila entre 10.1 a 15.1 años.<sup>31, 32</sup> Es importante señalar que el rango de edad puberal en las cuales fueron diagnosticadas la mayoría de las pacientes de nuestra cohorte, es una edad en la cual el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana es menos efectivo para el tratamiento de la talla baja en comparación de iniciar tratamiento en edad escolar temprana.<sup>25</sup> En nuestra cohorte hasta el 91.3% de las pacientes presentaron talla baja, en contraste con un 63% de talla baja como motivo de referencia, ahí radica la importancia de la detección oportuna de talla baja en médico de primer contacto.

Es común que las pacientes con síndrome de Turner cursen con sobre peso/obesidad, en nuestra población solo el 8.7% se describió con un pIMC en sobrepeso, ninguna con obesidad, y hasta un 17% con desnutrición leve, lo anterior pudiera explicarse por que algunas de las pacientes provienen de comunidades rurales donde la base de la alimentación carece de aporte calórico-proteico. La frecuencia de las características clínicas del componente del síndrome de Turner reportadas como hipertelorismo, cuello alado, implantación baja de pabellones auriculares, teletelia, múltiples nevos, cubitus valgus, son similares a las reportadas a la literatura.

En el 39.1% se presentó algún tipo de cardiopatía congénita, en el 30.8% nefropatía y solo el 14% con hipotiroidismo. El porcentaje de cardiopatía y nefropatía es significativo, por lo que es de suma importancia la detección de síndrome de Turner a edades más tempranas diferente a la puberal. No encontramos diferencias entre el grupo con mosaicismo 45,X0 vs otras variantes citogenéticas, con respecto a las características clínicas o comorbilidades, muy probable por que la limitante principal de nuestro estudio es la cantidad de pacientes incluidas en el periodo del 2009-2021.

## **X. CONCLUSIONES**

En nuestra población de estudio el 60.89% tenía un resultado de cariotipo de 45,X0, sin encontrar asociación con características clínicas o comorbilidades asociadas al síndrome de Turner. Describimos que el 91.3% tenían talla baja, pero solo el 63% de las niñas con síndrome de Turner fueron referidas a endocrinología pediátrica por talla baja. Lo anterior es información que puede servir para realizar retroalimentación a médicos de primer contacto acerca del abordaje de talla baja y detección oportuna. La principal limitante de nuestro estudio es la cantidad de pacientes incluidos, se requiere incluir más pacientes para que la “n” sea representativa de la población.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Saenger P, Albertsson K, Conway G, Davenport M, Gravholt C, Hintz R, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. JCEM [Internet]. 2001[citado 20 marzo 2022];86(7):3061–3069.
2. Trovó-Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2015.[citado 20 marzo 2022];33(3):363–370.
3. Guía de práctica clínica. Diagnóstico, tratamiento y cuidado de la salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. Catálogo maestro de GPC: IMSS-470-12.
4. Panorama epidemiológico sobre alteraciones sexuales congénitas ligadas a cromosomas México, 2009-2013. [Internet].2013[citada 22 enero 2022]: [aprox. 77 p.]
5. Reya G, Martineza A, Keselmana A, Escobara M, Gryngartena M, Venara M, et al. Síndrome de Turner: variaciones en la constitución cromosómica y sus efectos en la expresión fenotípica. Rev. Hosp. Niños [Internet]. 2018. [citado 20 marzo 2022];60(270):230-235.
6. Ticona-Bedía JC. Respuesta inicial al tratamiento con hormona de crecimiento en un grupo de once pacientes con síndrome de Turner. [dissertation]. [Lima-Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003. 63 p.
7. López-Velandia WE. Revisión bibliográfica actualizada del síndrome de Turner. [dissertation]. [Bogotá-Colombia]: Universidad de ciencias aplicadas y ambientales; 2017. 72 p.
8. Barreda-Bonis AC, González-Casado I. Síndrome de Turner. Protoc diagn ter Pediatr [Internet]. 2019 [citado 2 julio 2023];1:267-83.
9. González-Martínez JT. Perfil epidemiológico y clínico de las pacientes con síndrome de Turner del hospital nacional de niños Benjamín Bloom. [dissertation]. [El Salvador]: Universidad de El Salvador; 2015. 64 p.
10. Baltodano-Martínez YV. Comportamiento clínico y epidemiológico del Síndrome de Turner en las pacientes atendidas en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período de enero del 2011 a diciembre del 2016. [dissertation]. [Nicaragua]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2016. 81 p.

11. Síndrome de Turner [Internet]. Sociedad española de endocrinología pediátrica; [2004; citado 23 enero 2022].
12. Alpera R, Borrás M, López J, Martín I. Síndrome de Turner. Sociedad española de endocrinología pediátrica [Internet]. 2002 [citado 21 enero 2022];(ap. 21 p.)
13. Cabrera-Miñan GJ. Malformación del aparato reproductivo en una paciente con síndrome de Turner: reporte de caso. Revista Ocronos. [Internet] 2021. [citado 04 abril 2022]: 4(9): 28.
14. Gravholt C, Andersen N, Conway G, et al. Pautas de práctica clínica para el cuidado de niñas y mujeres con síndrome de Turner: actas de la reunión internacional sobre el síndrome de Turner de Cincinnati de 2015. Eur J Endocrinol [Internet]. 2017[citado 20 marzo 2022];177(3):1-70.
15. El-Mansoury M, Barrenas M, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. Clinical Endocrinology [Internet]. 2007 [citado 03 julio 2023]; 66(5):744–751.
16. Denes A, Landin K, Wettergren Y, Bryman I, Hanson C. The proportion of diploid 46,XX cells increases with time in women with Turner syndrome – a 10-year follow-up study. Genet Test Mol Biomarkers [Internet]. 2015 [citado 03 julio 2023]; 19(2):82–87.
17. Bryman I, Sylven L, Berntorp K, Innala E, Bergstrom I, Hanson C, Oxholm M, Landin K. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. Fertility and Sterility [Internet]. 2011 [citado 03 julio 2023]; 95(8):2507–2510.
18. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac DLP, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Human Reproduction [Internet]. 2016;31(4):782–788.
19. Koeberl D, McGillivray B, Sybert V. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. Am J Hum Genet [Internet]. 1995 [citado 02 julio 2023];57(3):661–666.
20. Tokita MJ & Sybert VP. Postnatal outcomes of prenatally diagnosed 45,X/46,XX. AJMG [Internet]. 2016 [citado 03 julio 2023]; 170(5):1196–1201.
21. Sybert V. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. J Med Genet. [Internet]. 2002 [citado 03 julio 2023];39(3):217–220.

22. Schellhas H. Malignant potential of the dysgenetic gonad. Part 1. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 1974 [citado 03 julio 2023];44(2):298–309.
23. Leppig K, Sybert V, Ross J, Cunniff C, Trejo T, Raskind W, Disteche C. Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. AJMG [Internet]. 2004 [citado 03 julio 2023];128A(3):276–284.
24. Orbañanosa I, Vela A, Martínez-Indartb L, Grau G, Rodríguez A, Rica I. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. Endocrinol Nutr [Internet]. 2015 [citado 22 julio 2023];62(10):499-506.
25. Massa G, Verlinde F, De Shepper J, Thomas M, Bourguignon J, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. Arch Dis Child [Internet]. 2005[citado 22 julio 2023]; 90:267-268.
26. Sas T, Keizer-Schrama S, Stijnen T, Teunenbroek A, Leeuwen W, Asarfi A, et al. Bone Mineral Density Assessed by Phalangeal Radiographic Absorptiometry Before and During Long-Term Growth Hormone Treatment in Girls with Turner's Syndrome Participating in a Randomized Dose-Response Study. Pediatric reserch [Internet]. 2001 [citado 22 julio 2023]; 50:417-422.
27. Swauger S, Backeljauw P, Hornung L, Shafer J, Casnellie L, Gutmark-Little I. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population. AJMG. [Internet]. 2021[citado 22 julio 2023];185(11):3411-3417.
28. Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. Lancet. [Internet]. 1980 [citado 22 julio 2023]; 1(8161):167-9.
29. Hook E, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. Human genetics. [Internet]. 2014 [citado 22 julio 2023];133(4):417-424. Disponible: doi: 10.1007/s00439-014-1420-x.
30. Gravholt C, Viuff M, Brun S, Stochholm K, Andersen N. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. [Internet]. 2019 [citado 22 julio 2023]; 15(10):601-614.
31. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King T, Davies M, Conway G. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. Clin Endocrinol (Oxf). [Internet]. 2017 [citado 22 julio 2023]; 87(5):532-538.