

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SÍNDROME DE TURNER Y PUBERTAD ESPONTÁNEA,
REPORTE DE CASOS Y ASOCIACIÓN CON CARIOTIPO

PARA OBTENER RECONOCIMIENTO EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA CARRILLO GONZÁLEZ

TUTOR:

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

CO-TUTORES

DR. RAÚL CALZADA LEÓN

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme disfrutar todos mis años de formación médica.

Brindo un agradecimiento muy especial a mi familia, quienes nunca han dejado de apoyarme: mi papá desde el cielo ha continuado cuidando cada avance en mi vida. Mi mamá con su apoyo inigualable, me sigue dando ánimos en la vida. Mis hermanos, Cristina, Alfonso y Juan Gerardo, siempre me han brindado su cariño, ánimo y apoyo.

Mis tías quienes me han brindando su ayuda incondicional, en todos sentidos.

Mis amigos a lo largo de mi vida como residente: Iris, Froy, Ceci, Wilver, Lis, Gerardo, Ana, Rosa I., Alberto, Marisol, con quienes he compartido momentos felices y difíciles y de quienes he aprendido para ser mejor persona.

A mis maestros, aquéllos quienes me han compartido su conocimiento, durante los años de mi residencia: Dr. Robles, Dra. Bojorquez, Dr. Mora, Dra. Altamirano, Dr. Calzada, Dra. Barrientos, Dr. Galindo, Dra. Cortés, Dra. Mary Cruz, Dra. Balbuena, Dr. Urbina, Dr. De la Torre, Dr. Camacho, Dra. Gutiérrez, Carmelita, Blanquita, Horte, S. Amalia, P. Pedro, P. Miguel A.

Y a todos aquéllos niños, mis pacientes, siguen siendo los protagonistas de estos últimos años de mi vida; los mejores profesores del mundo.

ÍNDICE GENERAL	Página
Antecedentes.....	1-15
Pregunta de Investigación.....	16
Justificación.....	17
Objetivos.....	18
Descripción de Casos.....	19-25
Discusión.....	26-29
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31-32

INDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1.....	4
Cuadro 2A.....	5
Cuadro 2B.....	6
Cuadro 3.....	9
Cuadro 4A.....	11
Cuadro 4B.....	11
Cuadro 4C.....	12
Cuadro 5.....	14
Cuadro 6.....	15
Cuadro 7.....	23
Cuadro 8.....	24
Cuadro 9.....	24

Cuadro 10.....	25
Cuadro 11.....	28

Síndrome de Turner y pubertad espontánea, Reporte de casos y asociación con cariotipo

ANTECEDENTES

El síndrome de Turner es la alteración cromosómica más frecuente que se presenta en niñas, afectando a 1:2,500 recién nacidas vivas. Ocurre como resultado de la ausencia de un cromosoma X o la presencia de un cromosoma X estructuralmente anormal.[1]

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1768 por el anatomista Giovanni Morgagni; él reportó los hallazgos post-mortem de una mujer con talla baja, quien tenía malformaciones renales y disgenesia gonadal. En 1902, Funke describió a una niña de 15 años con disgenesia gonadal, talla baja, pubertad ausente, linfedema congénito y cuello alado. En 1930, Ullrich dió la descripción definitiva de las características clínicas del síndrome de Turner y el diagnóstico fue confirmado por cariotipo 57 años después. En 1938 un endocrinólogo de Oklahoma Henry Turner, describió siete mujeres con fenotipo de dicho síndrome. Él enfatizó la presencia de la disgenesia gonadal y fue el primero en iniciar terapia de reemplazo con estrógenos. [1]

Los cariotipos descritos que pueden encontrarse en pacientes con síndrome de Turner son:[2]

- 45,X
- 46,X,i(Xq)
- 45,X/46,X,i(Xq)
- 45,X/46,X,rX
- 45,X/46,X,+mar
- 45,X/46,XY o 46,X/ Yvar o Ydel
- 45,X/46,XX/47,XXX

- 45,X/46,XX
- 45,X/47,XXX
- 46,X,X,p (deleciones del brazo corto)
- 46,X,Xq (deleciones del brazo largo intersticial)

En cerca de dos tercios de las mujeres con síndrome de Turner, el cromosoma normal X es de origen materno. La monosomía X resulta de la no disyunción como resultado de una insuficiencia de las cromátides sexuales para separarse durante la meiosis en el gameto paterno o en las primeras divisiones embriónicas. Cuando sucede tardíamente usualmente resulta en mosaicismo.[1]

Las características clínicas que conforman el fenotipo en pacientes con síndrome de Turner se pueden agrupar en cuatro grupos[3] [4]:

Esqueléticas:

- Talla Baja disarmónica
- Paladar alto y arqueado
- Micrognatia
- Pabellones auriculares de implantación baja.
- Cúbito valgo
- Deformidad de Madelung
- Acortamiento de 4º y 5º metacarpianos.
- Genu valgo
- Escoliosis
- Osteopenia

Linfáticas

- Cuello alado
- Implantación baja del cabello en la parte posterior del cuello
- Linfedema en manos y pies

Viscerales

- Coartación de la aorta
- Válvulas cardiacas bicúspides
- Riñones en herradura
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus tipo 2
- Disfunción tiroidea

Misceláneos

- Nevos pigmentados múltiples
- Tórax ancho
- Otitis media
- Defectos visuales espaciales
- Alteraciones de la conducta

Elsheik describe los hallazgos clínicos en pacientes con síndrome de Turner de acuerdo a frecuencia en la siguiente manera: [1]

Cuadro 1

Característica	Frecuencia (%)
Talla baja	98
Falla gonadal	95
Micrognatia	60
Cúbito valgo	47
Implantación baja de cabello	42
Cuello corto	40
Paladar alto arqueado	38
Acortamiento de 4º metacarpiano	37
Múltiples nevos	25
Cuello alado	25
Linfedema en manos y pies	22
Displasia ungueal	13
Escoliosis	11
Deformidad de Madelung	7

Elsheik 2002

El Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría publica en su reporte de supervisión de la salud de las niñas con síndrome de Turner las alteraciones Clínicas en el Síndrome de Turner ordenadas por frecuencia:[4]

Cuadro 2 A

Manifestaciones Clínicas *	Incidencia aproximada (%)
Talla Baja	100
Disgenesia gonadal	>90
Edema de manos y pies	>80
Tórax ancho con pezones invertidos o hipoplásicos	>80
Alteraciones en conductos auditivos	>80
Alteraciones maxilares y paladar	>80
Micrognatia	>70
Pliegues en canto interno	>40
Implantación baja de cabello	>80
Cuello alado	50
Cúbito valgo u otras alteraciones del codo	>70
Alteraciones de la rodilla, (exostosis de tibia)	>60
Acortamiento de metacarpianos o metatarsianos (usualmente del 4°)	>60
Displasia ungueal	>70
Nevos pigmentados	>50
Otitis Media Serosa	>40
Anomalías cardíacas: válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica, estenosis aórtica, prolapso de válvula mitral, aneurisma disecante de aorta	>20
Alteraciones renales, riñón en herradura, pelvis renal duplicada, riñón ectópico o malrotado, o anomalías vasculares	>60

* Modificado AAP 1995

Cuadro 2B

Alteraciones ocasionales *

Alteraciones en dermatoglifos

Displasia de cadera

Deformidad de Madelung

Escoliosis

Xifosis

Fusión vertebral

Ptosis

Estrabismo

Escleras azules

Catarata

Hemangiomas intestinales

Alteraciones tiroideas

Hipertensión idiopática

Diabetes mellitus

Intolerancia a glucosa

Enfermedad de Crohn

* Modificado AAP 1995

Debido a las múltiples alteraciones asociadas, que pueden encontrarse en las pacientes con síndrome de Turner hay guías de Cuidado de la Salud, que se han ido actualizando, aunque desafortunadamente, todavía no hay suficiente información apoyada en evidencia sino sólo en consensos.[5]

En un feto con cariotipo normal, el número de células germinales se incrementa progresivamente a 600,000 a los 2 meses de gestación, hasta llegar a un máximo de 7,000,000 a los 5 meses de gestación. El número de células germinales disminuyen hasta que al final de la gestación, solamente el 50% de estas células germinales permanecen.[1]

La evidencia histológica demuestra que un feto con cariotipo 45,X presenta una fase inicial de diferenciación hasta aproximadamente el tercer mes de vida intrauterina, seguida de una aceleración del proceso normal de pérdida de oocito

con una aceleración concomitante de fibrosis estromal que da paso a la formación de una estría gonadal.[6]

Se puede presumir con respecto a los mecanismos moleculares que involucran la aceleración de la apoptosis intrínseca del oocito, ésta se regula de manera defectuosa por miembros de la familia del gen *Bcl-2* y la caspasa de la familia de las proteasas. El proceso de pérdida del oocito y la fibrosis no son, ni absoluta, y tampoco inevitables. [7]

La falla gonadal primaria y la infertilidad subsecuente no son consideradas un evento inevitable en el síndrome de Turner. Los casos de desarrollo de pubertad espontánea han sido reportados en pacientes con líneas celulares con más de un cromosoma X (en las que no hay estría gonadal) y en pacientes con monosomía X, mismas que presentarán menopausia temprana. [8]

La región crítica para una función ovárica normal se encuentra en la parte proximal del brazo corto del cromosoma X (Xcen-Xp11). Las anomalías de esta región producen falla ovárica en una edad temprana, usualmente antes del inicio de la pubertad

La incidencia de pubertad espontánea en pacientes con síndrome de Turner se ha reportado en 5 a 10% y en algunas series hasta de 20%. El 5% de las pacientes con síndrome de Turner mantendrán ciclos menstruales [8-10]

Los datos de Pasquino demostraron un porcentaje de 16.1% de pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Turner que presentaron pubertad espontánea de manera completa. Tenían una población de pacientes que no tuvieron un desarrollo de telarca y pubarca incompleto las cuales representaban un 10.9% más, y otras pacientes más que no presentaron menarca eran un 6.5% tomando en cuenta lo mencionado sumarían 33.5% de estas pacientes reportadas por

Pasquino este porcentaje hubiera sido mucho más alto que lo reportado en la literatura mundial. [9]

Se define como pubertad a la fase crítica del desarrollo. Produciéndose cambios que afectan a gónadas y caracteres sexuales (adquisición de la capacidad reproductiva), crecimiento somático (estirón de la pubertad), maduración ósea (cierre de los cartílagos de crecimiento) y maduración psíquica (adquisición de la personalidad adulta), todo ello coincidiendo con modificaciones hormonales. [11]

En las niñas los cambios de pubertad espontánea, se manifiestan: con presencia de vello púbico, desarrollo mamario, e inicio de la menstruación.

Físicamente, la pubertad se caracteriza por cuatro rasgos distintivos:

a) aparición de los caracteres sexuales secundarios; b) crecimiento rápido de gónadas y genitales; c) aceleración del crecimiento estatural; y d) cambios en la composición corporal.

La maduración puberal de las niñas se determina en función del desarrollo de las mamas (telarca), aparición del vello púbico y axilar (pubarca) e inicio de los periodos menstruales (menarca). En general, se acepta como parámetro de la evolución de la pubertad el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios según los estadios descritos por Tanner. (Cuadro 3)

La menarca aparece cuando se alcanza una masa crítica corporal dependiente del músculo y la edad biológica, e independiente del peso, talla y edad cronológica. En mujeres mexicanas, la menarca sucede, en promedio , a los 12 años 5 meses± 13 meses.[12]

Cuadro 3

Estadios de Tanner	Mamario	Púbico	Axilar
Estadio I	Sólo se observa elevación de las papilas y no existe tejido glandular.	Ausencia de vello púbico	Ausencia de vello axilar
Estadio II	El tejido glandular inicia un proceso de crecimiento y se observa una ligera elevación del contorno de las mamas con diámetro >2.5 cm. El diámetro de la areola puede aumentar sólo un poco.	Hay crecimiento escaso de vello largo, fino y ligeramente pigmentado, que inicia en la parte interna de los labios mayores.	Vello presente escaso
Estadio III	Continúa el aumento del tamaño de la mama. El pezón se diferencia y adquiere una coloración más oscura que la de la piel circundante y la de la areola.	El vello es más pigmentado, denso y rizado. Se extiende hacia la sínfisis del pubis por la región central del abdomen.	Vello axilar adulto
Estadio IV	El volumen de las mamas muestra un crecimiento mayor. Se produce una notable hiperplasia e hipertrofia de la areola, la cual se pigmenta y aumenta de diámetro con rapidez y aparecen los corpúsculos de Morgagni.	El vello alcanza la sínfisis del pubis	

Adaptado de Brook (2005) y Dorantes (2005)

De acuerdo a los resultados de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III, (Ver cuadro 4) en la que por primera vez se dan datos para la población méxico-americana; resulta que nuestra población mexicana puede presentar el inicio de los cambios puberales antes que los

anteriormente aceptados y por tanto a los ocho años de edad un 25% tiene ya botones mamarios y 6% vello púbico inicial que a los nueve años alcanza también un 25%, aunque esto no necesariamente signifique que la menarca se presentará en forma adelantada. [13]

En pacientes con mosaicismo en el cariotipo (45,X/46,XX) la expresión clínica es menos intensa y correlaciona con la cantidad de células 45,X pudiendo incluso presentar desarrollo puberal normal y una estatura más cercana a la esperada para las características de los padres cuando este porcentaje es bajo, lo que dificulta su identificación durante la infancia.[3] . Con respecto a este punto, se reportó en Dinamarca los resultados de un estudio sobre prevalencia, incidencia, retraso en el diagnóstico, y mortalidad en el síndrome de Turner que el promedio de edad para diagnóstico en estas pacientes fue de 13, 14 y 19 años para los cariotipo 45,XO, isocromosoma Xq, o cualquier otro cariotipo, respectivamente. Sin embargo en cada población es diferente, citando a una población pediátrica en la que el retraso del diagnóstico era en un promedio de 7.7 años, y en aquellas pacientes en las que caían del percentil 5 de la poblacional, y se investigaba intencionadamente se encontraba una edad promedio de 5.3 años.[14]

Con respecto a la citogenética en el síndrome de Turner, presenta datos interesantes Elsheik y cols cuando menciona que las pacientes con monosomía 45,X es el cariotipo más común y está asociado con el fenotipo más alterado. Los mosaicos de Turner usualmente tienen un fenotipo menos alterado y más del 40% presentan pubertad espontáneamente antes de que se presente una falla gonadal. Mientras que considera que casi un tercio de las pacientes que tienen anillo del cromosoma X tienen menarca espontánea.[1]

Hay reportes de casos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner con mosaicismo, que presentaron embarazos, con previo desarrollo de pubertad espontánea, aunque con incidencia incrementada de abortos de repetición[15, 16]

Cuadro 4A

Edad de inicio de la telarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
8	11.4	27.8	25.4
9	15.8	49.4	24.5
10	45.1	71.5	69.8
11	94.0	85.7	85.5
12	92.5	97.8	99.2
13	100	100	100
14	100	100	100
15	100	100	97.7
Edad promedio	10.3	9.5	9.8
	IC 95%=10.0-10.5	IC 95%=9.3-9.8	IC 95%=9.4-9.9

Cuadro 4B

Edad de inicio de la pubarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
8	6.5	30.4	6.7
9	23.2	52.7	26.6
10	29.6	68.3	63.5
11	87.2	96.2	69.4
12	88.9	95	98
13	100	100	98.7
14	100	100	98
15	100	100	100
Edad promedio	10.5	9.5	10.3
	IC 95%=10.4-10.9	IC 95%=9.2-9.8	IC 95%=10.1-10.6

Cuadro 4C

Edad de inicio de la menarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
10	2.5	3.2	1.8
11	11.8	35.1	22
12	50.3	59.4	67.5
13	70.3	92.9	86.4
14	100	95.9	94.4
15	100	100	100
Edad promedio	12.7	12.1-12.3	12.2-12.5
Basado en dos métodos	IC 95%=12.4-12.8	IC 95%=12.0-12.5	IC 95%=12.3-12.6

Robles 2003

Bayardo en el año de 1983, reporta en su tesis para especialidad en Genética, titulada *Síndrome de Turner revisión clínico citogénica de 50 casos*, en el Instituto Nacional de Pediatría cita tres pacientes con presencia de menstruación espontánea, dos de ellas correspondieron al cariotipo 45,X y otra paciente a Xiq.[17]

Un grupo grande de 186 pacientes con síndrome de Turner del Grupo Belga de Estudio para la Endocrinología Pediátrica reportó en las niñas que presentaron pubertad espontánea la siguiente distribución con respecto al cariotipo: 45,X (n=10); 45,X/46,XX (n=14); 45,X/47,XXX (n=2); 45,X/46,Xi(Xq) (n=4); 46,Xi(Xq) (n=2); 45,X/46,Xr(X) (n=2); 45,X/46,XX/46,Xr(X) (n=1) y 46,X del (Xp) (n=3). En este estudio concluyeron que no se afecta la talla final en pacientes en quienes se administró Hormona de Crecimiento y presentaron pubertad espontánea o bien se indujo pubertad[18]

El diagnóstico de síndrome de Turner se puede hacer de manera tan tardía hasta en la etapa adulta, hasta en más del 10% de las mujeres. Esto es especialmente común en mujeres que presentaron pubertad espontáneamente y

subsecuentemente presentaron amenorrea (primaria o secundaria) o infertilidad. El diagnóstico se hace entonces con base al análisis de cromosomas. [1]

Se han reportado casos de embarazos en pacientes con síndrome de Turner, hasta en un 2-7 %.[19] Aunque con un esperado pronóstico adverso, con mayor riesgo de aborto por defectos fetales, alteraciones en la anatomía vascular de útero y ovarios, con baja perfusión e hipoplasia de útero y anomalías uterinas clínicas. [15]

Cools y cols. reportaron la presencia de cariotipo 45,X en madre e hija con Síndrome de Turner, discuten una hipótesis que consiste en la presencia de una segunda línea celular que puede estar presente en tan sólo unos órganos o tejidos, eventualmente no examinados, como por ejemplo placenta, uno o ambos ovarios. En este caso la madre tuvo un embarazo y parto espontáneo de una niña viva sin mosaicismo (45,X), producto del tercer embarazo, en el primer embarazo tuvo una niña con cariotipo normal 46,XX y el segundo embarazo resultó en un aborto espontáneo, del cual no se investigaron más datos. No se demostró mosaico, o una translocación o sobre expresión del material del cromosoma X de la madre, ni de su hija.[10]

Otro caso reportado por Sarantis y cols trata de una paciente de 26 años, con diagnóstico de síndrome de Turner desde los 13 años de edad, con cariotipo en 88% 45X, 5% 46XX, 5% 47 XXX, 2% XO+Fr, con tan sólo presentación de cuello alado y riñón en herradura. Con Tanner mamario a los 13 años de edad en estadio III y púbico en estadio I. Menarca a los 14 años. Se embarazó y el producto del embarazo fue una niña con cariotipo normal 46,XX. [19]

El caso muy particular presentado por Rizk y Deb de una mujer de 38 años con antecedente de 9 abortos previos, en la cual se realizó el diagnóstico de síndrome de Turner al realizar cariotipo que 45,X/46,XX; tuvo un embarazo normo

evolutivo aunque con una vigilancia muy estrecha y se obtuvo un varón sin malformaciones externas, con cariotipo normal 46,XY durante la etapa fetal.[15]

Cuadro 5

Características de pacientes reportadas en la literatura con presencia de pubertad espontánea

Autor de Reporte	Cariotipo	Fenotipo	Alteraciones asociadas	Edad menarca (meses)	Edad del diagnóstico	Talla final (cm)
Cools et al.	45,X	Talla baja, paladar alto, cuello corto, tórax ancho	Ninguna	153	8 años	148
Livadas et al.	45,X/46,XX/47,XXX	Talla baja, cuello alado	Coartación de aorta, riñones en herradura, tiroiditis de Hashimoto	168	13 años	152 +
Rizk y Deb	45,X/46,XX	Ninguna	Ninguna	192	38 años	158

+ *Uso de hormona de crecimiento recombinante humana*

Sólo hay algunos estudios en los que se ha buscado algún método por el cual se conozca de antemano quiénes de la pacientes puedan tener funcionalidad ovárica sin esperar a que tengan pubertad y/o embarazo espontáneos, por ejemplo Gravholt y cols. realizaron un estudio en el que demostraron que la inhibina A y B pueden ser detectadas en algunas niñas con síndrome de Turner, pero sin signos de función ovárica. De tal manera que pueden tener folículos viables presentes en más pacientes con Síndrome de Turner que los que se esperaban, partiendo del punto en el que se sugiere que la inhibina A puede ser usada como marcador de la calidad de los folículos y la inhibina B refleja el número de folículos presentes. [20]

Martin y cols, realizaron un estudio en el cual analizaron el curso de la adrenarca midiendo los niveles de dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) y la pubarca con la presencia de estadio de Tanner púbico II, en niñas con síndrome de Turner, con inicio de pubertad espontánea, y otro grupo con falla ovárica primaria, encontraron que las niñas con síndrome de Turner y falla gonadal primaria, se asocian con inicio temprano de adrenarca, pero pubarca retrasada. Esto sugiere una dependencia de la adrenarca en la función ovárica; de tal manera que la regulación de la adrenarca y el inicio de la pubarca requieren una actividad ovárica normal, para la conversión de DHEAS a andrógenos activos. Es de interés el reporte de la serie de pacientes, con pubertad espontánea con los siguientes cariotipos, en este mismo estudio de Marin y cols. [21]

Cuadro 6

Cariotipo	Grupo con FOP n=45	Pubertad Espontánea n=22
45,X	33	1
45,X/46,Xi(Xq)	8	2
45,X/46,XX	2	7
45,X/46,XdelXq	1	1
46,Xi(Xq)	1	0
46,XdelXp	0	5
46,XdelXq	0	1
45,X/46,XX/47,XXX	0	1
45,X/46,XanilloX	0	3
45,X/47XXX	0	1

FOP: Falla Ovárica Primaria

Martin 2004

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el cariotipo asociado a pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner que presentaron pubertad espontánea, en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de pubertad espontánea en pacientes con síndrome de Turner se ha reportado en 5 a 10% y en algunas series hasta de 20%.

Es una parte importante dentro de la evaluación de las pacientes con síndrome de Turner el determinar la falla ovárica y determinar pronóstico de función reproductiva. Las pacientes con síndrome de Turner que presentan pubertad espontánea y que son atendidas en un Centro de Atención Pediátrica podrían detectarse en edad prepuberal, al conocer el cariotipo.

De tal manera que se podría realizar una evaluación de dichas pacientes dirigida de manera específica considerando a futuro los beneficios descritos como la presencia de mejor adquisición de una adecuada masa ósea, atención específica según condiciones de fertilidad durante la edad reproductiva.

Aunque el reporte de casos en la actualidad tiene limitantes en aportar información nueva en el campo de la Investigación clínica, este trabajo pertenece a uno de los grupos que justifica el reporte de cinco casos que presentan una condición excepcional en la descripción de síndrome de Turner y que puede cambiar radicalmente el patrón conocido para el pronóstico de la función reproductiva y mejoría en la masa ósea en la etapa adulta.

El reporte de estos cinco casos, dará pauta para proporcionar información útil para planear estudios prospectivos sobre la pubertad espontánea en pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner.

OBJETIVOS

- Describir el cariotipo de las pacientes con síndrome de Turner que presentaron pubertad espontánea.
- Describir todas las características clínicas descritas en el expediente, que conformaron el fenotipo de cada una de las pacientes con síndrome de Turner en el momento del diagnóstico
- Describir el estadio de Tanner mamario y púbico durante la presencia de la menarca.

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Se revisaron los expedientes de cinco pacientes que habían presentado pubertad espontánea encontrando lo siguiente:

Paciente #1

Enviada al Instituto Nacional de Pediatría a los 5 años 5 meses de edad por talla baja y retraso en desarrollo psicomotriz. Producto de la segunda gesta obtenida por parto, de 40 semanas de edad gestacional. Con peso al nacer 2800 gr, talla al nacer 48 cm. Se le realizó cariotipo a la madre de la paciente el cual mostró 46,Xt (X;20), abuela materna con cariotipo normal. El cariotipo de la paciente fue 45,X/46,X, Xp- A la edad 5 años 5 meses con valoración en INP en la cual se encuentra:

Normocéfalo, frente pequeña con implantación baja de cabello, cejas arqueadas, epicanto interno bilateral, puente nasal aplanado, narinas anchas, filtrum largo, facies triangular, pabellones auriculares bien implantados, cuello ligeramente corto, con implantación baja de cabello en forma irregular, tórax, abdomen y genitales aparentemente normales. Con presencia de escoliosis. Nevos hiperpigmentados en cara, tronco y miembros inferiores. Con presencia de comunicación interventricular pequeña la cual se resolvió con cierre espontáneo.

A la edad de 8 años cursó con datos de hipotiroidismo y bocio por lo que se inició tratamiento con levotiroxina sódica.

A la edad de 12 años 10 meses con presencia de telarca; presencia de pubarca a la edad de 15 años. Y presencia de menarca a la edad de 16 años 7 meses, con un Tanner mamario IV y púbico 2. (Ver cuadros del 7 al 11)

A los 17 años con presencia de irregularidades menstruales, presentó amenorrea secundaria, se inició etinilestradiol 0.3 mg y drospirenona 3 mg.

Paciente #2

Acudió al Instituto Nacional de Pediatría a la edad de 12 años, por notar desde los 11 años de edad que tenía talla baja, le realizaron amigdalectomía con médico particular por atribuirle la talla baja a la presencia de hipertrofia amigdalina.

Producto de la segunda gesta obtenida por parto, con peso al nacer de 3100 gr, se desconoce talla al nacimiento. A su ingreso se identificaron las siguientes alteraciones esqueléticas, paladar alto y ojival, acortamiento de 4° y 5° metacarpianos, cúbito valgo. Se inició tratamiento con metformina a la edad de 17 años por presencia de datos clínicos de resistencia a insulina, así como obesidad.

Con presencia de telarca y pubarca a la edad de 10 años 6 meses. La menarca la presentó a la edad de 13 años 5 meses, con un Tanner mamario IV y púbico V. (Ver cuadros del 7 al 11). Después del primer año con ciclos regulares comenzó con oligomenorrea motivo por el cual se inició etinilestradiol 15 mcg y gestodeno 60 mg.

A la edad de 15 años 7 meses se inició metformina 250 mg dos veces al día, por presencia de obesidad, datos clínicos de resistencia a insulina, y también bioquímicos con índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) 3.09

Paciente #3

Paciente enviada al Instituto Nacional de Pediatría desde el periodo neonatal, ya que el diagnóstico de síndrome de Turner se hizo durante el periodo prenatal en Instituto Nacional de Perinatología en donde se realizó a las 27 semanas de gestación amniocentesis encontrando en una sola línea celular el cariotipo 45,XO.

Peso al nacer 2,925 gr, talla 45 cm. Con presencia de puente nasal ancho y plano, paladar alto, tórax ancho con teletelia. Permaneció hospitalizada ya que cursó con artritis séptica izquierda en el periodo neonatal, permaneciendo con

acortamiento de extremidad pélvica izquierda, el servicio de Ortopedia da seguimiento de esta secuela. En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó cariotipo en sangre periférica y en fibroblastos reportándose en ambos tejidos 47,XXX/45,XO. El cariotipo en sangre periférica de la madre de la paciente, 46,XX/45,XO/47,XXX, es decir con un mosaico de Turner.

La paciente utilizó durante 3 años aunque de manera intermitente por cuestiones económicas hormona de crecimiento recombinante humana con una ganancia de 22.5 cm en total durante dicho tratamiento. Su talla final fue de 135.3 cm.

A la edad cronológica de 9 años presentó telarca y pubarca. Al cumplir 10 años 10 meses de edad, contaba con una edad ósea de 12 años, por lo que se indicó la aplicación de acetato de leuprolide (análogo LHRH) durante tan sólo 4 meses ya que de la misma manera no pudo conseguir por cuestiones económicas el análogo LHRH por más tiempo.

La menarca la presentó a la edad de 10 años 8 meses, teniendo un Tanner mamario y púbico de III. (ver cuadros del 7 al 11). Tiene ciclos menstruales regulares.

Paciente #4

Se le diagnosticó Síndrome de Turner a la edad de 9 meses de vida, con determinación de cariotipo extra INP con reporte 45,XO y 47,XXX. Producto de la gesta 2, cesárea 2, con peso al nacer de 3,200 gr y talla de 52 cm. Tuvo datos de retraso de desarrollo motor con sostén cefálico a los 6 meses. Fue valorada por primera vez en este Instituto a la edad de 9 años 1 mes con presencia de implantación baja de pabellones auriculares, nevos en tronco y extremidades, implantación baja de cabello. El cariotipo realizado por el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría reportó 46,XX/45,XO/47,XXX. Desde la edad de 9 años 4 meses con datos de tiroiditis por lo que se inició tratamiento con levotiroxina sódica.

La telarca y pubarca iniciaron desde los 9 años de edad. La presencia de menarca fue a los 10 años, con tanner mamario de III y púbico de II.(Ver cuadros 7 al 10). Tiene ciclos menstruales regulares.

A la edad de 17 años se inició tratamiento con metformina 250 mg dos veces al día, por presencia de sobrepeso, datos clínicos y bioquímicos de resistencia a insulina. Alcanzó la talla blanco familiar ésta es de 159.1 cm y la paciente a la edad de 18 años 1 mes tenía una talla de 156 cm.

Paciente #5

Fue enviada al Instituto Nacional de Pediatría por presencia de talla baja. Producto de al gesta 3, obtenida por parto con 39 semanas de gestación; peso al nacer de 2,875 gr, y talla de 50 cm. Presencia de ictericia fisiológica resuelta espontáneamente. Con antecedente de reflujo vesico ureteral, presencia de doble sistema colector, por lo que se le realizó reimplante ureteral extra INP. En INP se realizó ultrasonido renal a la edad de 5 años 6 meses con prominencia de pirámides renales en forma bilateral en relación a antecedente de infección de vías urinarias. Se le realizó nueva cistouretrografía la cual resultó normal.

El único hallazgo a la exploración física fue el paladar alto.

Se realizó cariotipo por presencia de malformación renal, talla baja, el cual se realizó en Instituto Nacional de Perinatología el cual reportó un mosaico de Turner con 45,XO/47,XXX.

Presentó telarca a la edad de 10 años, y pubarca a la edad de 11 años 6 meses. La menarca la presentó a la edad de 12 años 2 meses con un tanner mamario IV y púbico III. (Ver cuadros 7 al 11). Tiene ciclos menstruales regulares.

Se le aplicó hormona de crecimiento recombinante humana durante cuatro años, logrando ganancia de 28 cm en total. Su talla blanco familiar es de 149 cm, mientras que la talla alcanzada fue de 139.6 cm a la edad de 16 años 7 meses cronológica, con edad ósea de 15 años, es decir con todos los cartílagos de crecimiento ya cerrados.

Cuadro 7

Cariotipos reportados

Pacientes	1ª línea celular	2ª línea celular	3ª línea celular
1	45,XO 10%	46,X,Xp- 90%	
2	45,XO/ 53%	46,X,rX 47%	
3	45,XO/ 84%	47,XXX 16%	
4	45, XO/ 48%	46, XX/ 36%	47, XXX 16%
5	45,XO/ 80%	47,XXX 20%	

Cuadro 8

Alteraciones clínicas	Pacientes n=5
Talla baja	5/5
Micrognatia	0/5
Cúbito valgo	1/5
Implantación baja de cabello	1/5
Cuello corto	1/5
Paladar alto	3/5
Acortamiento de 4º metacarpiano	1/5
Múltiples nevos	2/5
Cuello alado	0/5
Linfedema en manos y pies	0/5
Displasia ungueal	0/5
Escoliosis	1/5
Deformidad de Madelung	0/5
Hemivértebras dorsales	1/5
Alteraciones cardiovasculares (CIV)	1/5
Tórax ancho con teletelia	1/5
Tiroiditis	2/5
Resistencia a insulina	2/5

Cuadro 9

Características de Estadio Tanner y talla al presentar menarca, relación con talla blanco familiar

Paciente	Edad menarca (meses)	Tanner mamario	Tanner púbico	Talla (cm)	Puntuación Z de talla	Talla Blanco Familiar	Puntuación Z de TBF
1	199	III	II	126.5	-6.06	153.7	-1.66
2	161	IV	IV	135.6	-3.37	154.1	-1.60
3	140 + &	III	III	126.2	-2.34	156.8	-1.16
4	128	III	II	148.9	+0.74	163	-0.11
5	146 +	IV	III	131	-3.10	149	-2.45
Promedio	154.8			133.6		155.3	
	±27.41			± 9.3		± 9.89	

+ Uso de Hormona de Crecimiento recombinante humana

& Uso de análogo LHRH

Cuadro 10

Relación de Edad de presentación de menarca, telarca y pubarca

Paciente	Cariotipo	Edad menarca meses	Edad telarca meses	Edad pubarca meses	Edad menarca madre	Cariotipo madre	Edad menarca reportes de literatura
1	45,XO/46,X,Xp-	199	121	204	---	46,Xt(X;20)	
2	45,XO/46,X,rX	161	126	126	138	---	
3	45,XO/47XX	140	125	125	168	46,XX/45,XO/47,XXX	
4	45,XO/46,XX/47,XXX	128	109	109	---	---	
5	45,XO/47,XXX	146	120	138	---	---	
Promedio		154.8	120.2	140.4	---	---	171
DE		± 27.41	±6.76	±37.01			

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos reportados en la literatura de pacientes con síndrome de Turner que presentaron pubertad espontánea, son motivo de reporte en la literatura por haber presentado embarazo espontáneo. Sin embargo tomando en cuenta la descripción del fenotipo de dichos casos reportados podemos destacar lo siguiente, Cools et. al, han descrito las características del fenotipo de su paciente que fue diagnosticada desde los 8 años de edad, con talla baja, paladar alto, cuello corto, tórax ancho, en la cual a semejanza de las pacientes que presentamos, tuvo sólo algunas alteraciones con respecto a las que típicamente describen en el fenotipo de pacientes con síndrome de Turner.

En el reporte de caso de Livadas y cols., fue diagnosticada desde lo 13 años de edad, esta paciente sí tenía una alteración cardiovascular importante, que incluso se diagnosticó el síndrome de Turner, posterior a la cirugía por coartación de aorta. Su fenotipo es descrito por talla baja con una talla final de 152 cm, con una puntuación z de -1.95, aunque esta paciente recibió hormona de crecimiento durante 2 años, sin especificar de qué edad a qué edad. Y con la presencia de cuello levemente alado y riñón en herradura.

Sin embargo en el caso de Rizk y Deb, reportan una talla de 158 cm sin evidencia de fenotipo de síndrome de Turner.

Comparando el fenotipo de las tres pacientes descritas en la literatura por Rizk y Deb, Livadas y Cools en etapa adulta, una sin alteraciones fenotípicas aunque ciertamente no se describe la talla blanco familiar de ninguna de las tres. Nuestras pacientes han tenido como característica común la talla baja y en segundo lugar el paladar alto.

A dos de nuestras pacientes sí se les administró hormona de crecimiento pero de forma irregular por cuestiones económicas y ya se ha descrito por Massa

y cols, que no hay una influencia como tal para las pacientes que presentan una pubertad espontánea con respecto a su talla final y el haber usado hormona de crecimiento.

Con respecto al cariotipo de cada una de nuestras pacientes, todas tuvieron mosaicismo, el único que hubo en común en dos de nuestras pacientes fue 45,XO/47,XXX. Una de ellas es hija de madre con mosaicismo de síndrome de Turner con cariotipo 46,XX (85%)/45,XO (13%)/47,XXX (2%) y su hija, nuestra paciente, tiene el cariotipo 45,XO/47,XXX.

Cabe mencionar con respecto a este hallazgo en nuestras cinco pacientes, el reporte de caso de Cools y cols y a que la paciente y su hija tuvieron un cariotipo 45,X, en la madre se determinó en linfocitos de sangre periférica, fibroblastos de piel y fibroblastos de tejido ovárico y en su hija en amniocitos y linfocitos de sangre periférica; en las que no se evidenció mosaico, o una traslocación, o sobreexpresión del material de cromosoma X de ambas.

Tomando en cuenta la descripción que hicimos que la maduración puberal de las niñas se determina en función del desarrollo de las mamas (telarca), aparición del vello púbico y axilar (pubarca) e inicio de los periodos menstruales (menarca). En las cinco pacientes descritas hubo un promedio de edad en meses de aparición de la menarca de 150.2 meses (12.51 años), este promedio es similar con el grupo de Massa en el cual aunque su objetivo no era describir esta característica, tienen reportado una edad de 14.2 años \pm 1.9. De igual manera en dos de los casos de pacientes con síndrome de Turner en los que se reportó embarazo la edad de presentación de menarca fue de 12 años con 9 meses (Caso de Cools) y 14 años (Caso de Livadas); mientras que en el de Rizk y Deb no se describe el antecedente de la menarca de la paciente.

El promedio de edad de la telarca y pubarca es de 120.2 (10.01) y 140.4 (11.7) respectivamente

Si tomamos en cuenta las tablas de NHANES de la III encuesta y a descritas en los antecedentes tenemos que el promedio de aparición de telarca, pubarca y menarca de la población en general y en esta descripción de casos son similares, lo cual puede traducir que la maduración de la pubertad de las niñas con síndrome de Turner que presentan cambios puberales en forma espontánea, hasta el momento en el Instituto Nacional de Pediatría son semejantes a niñas sanas de la misma raza.

Cuadro 11 Promedios de edad del desarrollo puberal de los casos reportados y niñas mexico-americanas en NHANES III

	Edad menarca (años)	Edad telarca (años)	Edad pubarca (años)
NHANES niñas mexico-americanas	12.2 ± 6.8	9.8 ± 6.2	10.3 ± 6.9
Pacientes de INP con S. de Turner y pubertad espontánea	12.9±1.41	10.01 ±0.31	11.7±3

Cabe hacer mención que sólo tenemos la edad de menarca de dos de las madres de las pacientes, una de ellas con cariotipo que demostró mosaico de Turner, por cierto mosaico diferente del de su hija, en la paciente se presentó la menarca 28 meses antes con respecto a la edad de la menarca de la madre.

En dos de nuestras pacientes fue necesario iniciar hormonales por el hecho de presentar irregularidades menstruales, al respecto este punto es descrito únicamente por Pasquino et al, de la literatura encontrada, ellos describen que de 84 pacientes con síndrome de Turner, 32% con monosomía de X presentaron irregularidades menstruales, y de los mosaicos aquellas que tenían la segunda línea celular sin alteraciones estructurales presentaron irregularidades menstruales un 17.9% y un 11.1% en aquellas que sí tenían alteraciones estructurales en la segunda línea celular.

En el Instituto Nacional de Pediatría, existe una base de datos en el Servicio de Endocrinología de 1997 hasta la fecha, (datos no publicados), en la que están reportadas las siguientes pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner y que cuentan con los siguientes cariotipos correspondientes a mosaicos y en las que se tuvo que inducir pubertad:

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| a) Cuatro pacientes con cariotipo | 45,XO/ 47,XXX |
| b) Una paciente con cariotipo | 45,XO/46,XX/47,XXX |
| c) Cinco pacientes con cariotipo | 45,XO/46,XX |
| d) Una paciente con cariotipo | 45,XO/46, Xi |

Y las siguientes pacientes son mosaicos de síndrome de Turner que aún se encuentran con edad cronológica menor a 10 años, sin cambios aún que denoten brote puberal:

- | | |
|--------------------------------|--------------|
| a) Dos pacientes con cariotipo | 45,XO/46,XX |
| b) Una paciente con cariotipo | 45,XO/46, Xi |

Llama la atención que el único cariotipo que estuvo presente en dos pacientes, fue 45,XO/47,XXX, y que teniendo cuatro pacientes más en el Servicio de Endocrinología, éstas no hayan tenido pubertad espontánea. No hay nada descrito en la literatura para explicar cuál es la razón de la discrepancia en estos datos. Sin embargo Pasquino al describir su estudio de pubertad espontánea en pacientes con síndrome de Turner describe pacientes con desarrollo puberal incompleto con los mismos cariotipos. Probablemente sí haya algo relacionado según la fisiopatogenia descrita por Sperling sobre la regulación de la apoptosis de los oocitos de estas pacientes, que determinen la falla ovárica primaria posterior.

CONCLUSIONES

- Hay una semejanza en cuanto al fenotipo descrito en pacientes como mosaico de síndrome de Turner con alteraciones menos severas, ya que se encontraron menos alteraciones en las cinco pacientes descritas, al igual que lo reportado en la literatura, sin asegurar que haya un fenotipo exacto descrito para cada cariotipo. O que el cariotipo en su caso pronostique un fenotipo determinado.
- La edad de la aparición de la menarca, telarca y pubarca en estas pacientes que la presentaron de manera espontánea, es muy cercana a la descrita para niñas de población normal de acuerdo a la etnia.
- Aún no es posible saber la fertilidad por el momento de las pacientes descritas, para poder compararla con los casos descritos de embarazo en pacientes con síndrome de Turner.
- La trascendencia de este reporte de casos contempla las coincidencias y discrepancias, hasta ahora descritas en la literatura con respecto al suceso de la pubertad espontánea en un grupo de pacientes muy reducido dentro del contexto de esta patología.
- Este trabajo permite demostrar la importancia en una población pediátrica de conocer todas las características de las pacientes con síndrome de Turner. Enfatizando a aquellas pacientes que corresponden a mosaico de Turner, siendo de vital importancia para su calidad de vida en el futuro; y proporciona pautas para planear proyectos de investigación prospectivos que lleven a determinar estrategias diagnósticas y pronósticas que permitan mejorar la atención integral de estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elsheik M, D.G., Conway S, Wass J, *Turner's Syndrome in Adulthood*. Endocrine Reviews, 2002. **23**(1): p. 120-140.
2. Sybert VP, M.E., *Turner Syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**: p. 1227-1238.
3. Calzada-León, *Deficiencia de Hormona de Crecimiento y otras Alteraciones Hipotálamo-Hipofisarias*, ed. Intersistemas. 2005, México D.F.
4. AAP, *Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Turner Syndrome*. Pediatrics, 1995. **96**: p. 1166-1173.
5. Bondy, *Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 10-25.
6. Carel JC, E.C., Escosse E, Tauber M, Léger M, Cabrol S et. al, *Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome-Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population-Based Cohort Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**: p. 2972-2979.
7. Sperling, M., *Pediatric Endocrinology, en Cap.17 Turner Syndrome p 539*. 2002, Philadelphia: Saunders.
8. Gisli J, O.M., Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M et al, *Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner's Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2002. **87**: p. 3618-3623.
9. PasquinoAM, P.F., Pucarelli I, Segni M, Municchi G, *spontaneous pubertal development in turner's syndrome*. . J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**: p. 1810-1813.
10. Cools, M., Rooman R, Wauters J, Jacqemyn Y, Ducaju M, *A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter*. Fertility and Sterility, 2004. **82**(4): p. 923-925.
11. Cruz-Hernández, *Tratado de Pediatría*, ed. Ergon. 2001, Madrid.
12. Dorantes Cuéllar, B.U., *Endocrinología Clínica. Pubertad Normal y Patológica*. Manual Moderno, ed. 2a. 2005, México.

13. Robles Valdés Carlos, A.B.N., *Pubertad Precoz y pubertad retrasada, cuándo y cómo tratarlas*. Acta Pediatr Méx, 2003. **24**(2): p. 130-144.
14. Stochholm K, S.J., Juel K, Weis R, Gravholt H, *Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(10): p. 3897-3902.
15. Rizk D, P.D., *A Spontaneous and Uneventful Pregnancy in a Turner Mosaic with Previous Recurrent Miscarriages*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003. **16**: p. 87-88.
16. Tarani L, L.G., Raguso F et al, *Pregnancy in patients with Turner's Syndrome: six new cases and review of the literature*. Gynecol Endocrinol, 1998. **12**: p. 83.
17. Bayardo, F.J., *Síndrome de Turner revisión clínico citogenética de 50 casos*, in *Instituto Nacional de Pediatría*. 1983, Universidad Nacional Autónoma de México: México, D.F. p. 30.
18. Massa G, H.S., Verlinde M, Thomas JP, Bourguignon M, Craen M et al., *Late or Delayed Induced or Spontaneous Puberty in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Does Not Affect Final Height*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4168-4174.
19. Sarantis, e.a., *Spontaneous pregnancy and birth of a normal female from a woman with Turner syndrome and elevated gonadotropins*. Fertility and Sterility, 2005. **83**(3): p. 769-772.
20. Gravholt C, W.R., Andersson AM, Sandahl C, Skakkebaek N, *Inhibin A and B in adolescents and young adults with Turner's syndrome and no sign of spontaneous puberty*. Human Reproduction, 2002. **17**(8): p. 2049-2053.
21. Martin, E.a., *The Early Dehydroepiandrosterone Sulfate Rise of Adrenarche and the Delay of Pubarche Indicate Primary Ovarian Failure in Turner Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1164-1168.