

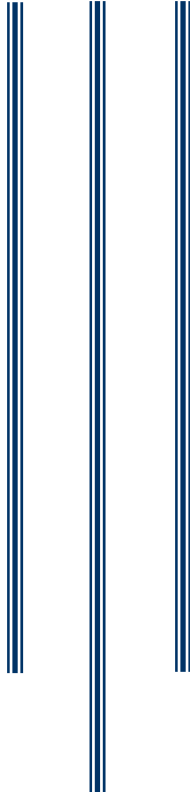


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE TURNER

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
SUBESPECIALIDAD EN:  
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA  
PRESENTA  
DRA. CLAUDIA LORENA MENDOZA GARCIA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud



ASESORES

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA  
DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

MEXICO, D.F. MARZO 2009



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

***ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME  
DE TURNER***

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. CLAUDIA LORENA MENDOZA GARCIA**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. NINEL COYOTE ESTRADA** \_\_\_\_\_  
Jefa del Departamento de Endocrinología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**ASESORA**

**M. en C. PATRICIA MEDINA BRAVO** \_\_\_\_\_  
Investigador en Ciencias Médicas A  
Departamento de Investigación en Salud Comunitaria  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**MEXICO, D.F.**

**MARZO 2009**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Gracias.....**

**A mis padres y hermanas por estar conmigo siempre brindándome su apoyo y amor para llegar a ser lo que soy**

**A mis adscritos por trasmitirme sus enseñanzas y ayudarme a crecer como profesionalista**

**A mis compañeros y amigos residentes con quienes viví experiencias buenas y malas que nunca olvidaré**

**A los niños, mis pacientes, por impulsarme a querer saber más día con día**

**A Dios por darme la vida y caminar siempre a mi lado**

**Vivir para dar**

**Caminar para encontrar**

**Sonreír para alegrar**

**Tener para compartir**

**Repartir para aliviar**

**Esperar para abrazar .....**

**Son actitudes que describen**

**La hermosa aventura de ser humano.**

*Rainer M. Rilke*

## INDICE

---

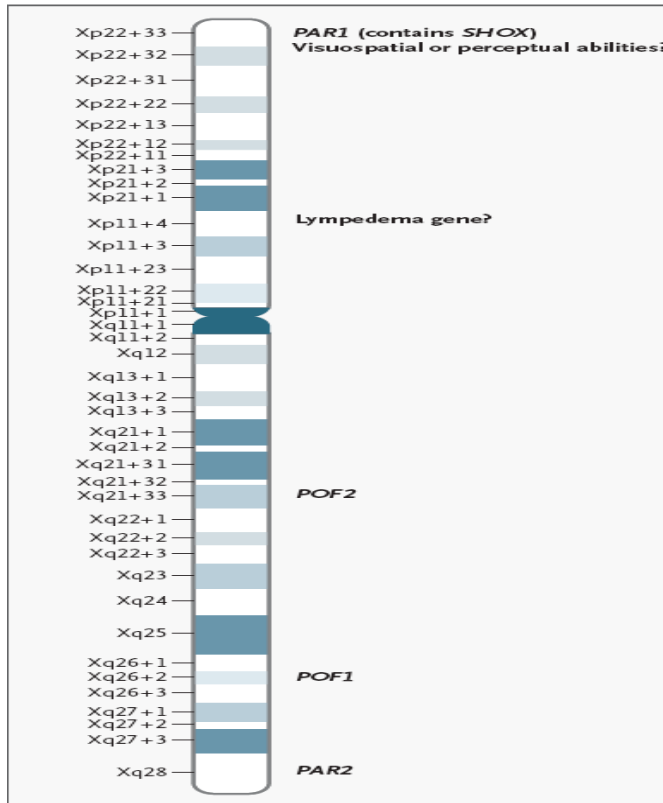
	PAGINA
<b>1. MARCO TEÓRICO</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Manifestaciones en lactantes y niños</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Alteraciones endocrinológicas</b>	<b>8</b>
a) alteración en la función tiroidea	8
b) alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos	9
c) alteraciones en la mineralización ósea	11
d) talla baja	12
e) insuficiencia gonadal	15
<b>1.3 Seguimiento</b>	<b>17</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>17</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>18</b>
<b>4. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>19</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>19</b>
5.1 Diseño del estudio	19
5.2 Sujetos de estudio	19
5.3 Obtención de datos	20
5.4 Definición de las variables	20
5.5 Análisis estadístico	26
<b>6. CONSIDERACIONES ETICAS</b>	<b>26</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>

## 1. MARCO TEÓRICO

El Síndrome de Turner (ST) fue descrito por primera vez en 1938, en un grupo de 7 mujeres que presentaban una serie de signos como infantilismo sexual, cuello alado y cúbitus valgus. Es la anormalidad de los cromosomas sexuales más común en el sexo femenino, reportándose una incidencia de 1 en cada 2500 recién nacidas vivas. . En 1959 Ford y cols., realizaron el primer análisis cromosómico de pacientes con ST y reportaron que todas presentaba haploinsuficiencia del cromosoma X. El ST es el resultado de una pérdida parcial ó completa de una de las copias del cromosoma X, defecto estructural ó mosaicos. Esto origina una serie de alteraciones que caracterizan al ST como disgenesia gonadal y estigmas físicos: linfedema congénito transitorio, pliegues laxos en piel de la nuca, orejas prominentes, cúbitus valgus, malformaciones renales (riñón en herradura, ausencia de riñón) y defectos cardíacos. La variabilidad en la expresión fenotípica, depende del cariotipo.<sup>1</sup> En el 50% de los casos sólo una de las copias del cromosoma X es heredada como resultado de la no disyunción durante la gametogénesis, lo que manifiesta un genotipo 45X, de las pacientes que no presentan esta monosomía, el 5-10% tienen un isocromosoma X, como resultado de la duplicación del brazo largo del cromosoma X, con pérdida del brazo corto (46,X, iso(Xq)), el resto presenta algún tipo de mosaico. <sup>1</sup> La alta frecuencia de abortos espontáneos y la relación de cariotipo mosaico para monosomía X en recién nacidas vivas, comparada con el cariotipo de los fetos abortados permite la especulación de que todas las

pacientes vivas son mosaicos para una línea celular.<sup>2</sup> En varios estudios se reporta que el análisis por PCR detecta 5% de material cromosómico Y en las pacientes con monosomía X en ausencia de algún marcador cromosómico por análisis citogenético<sup>3</sup>, la presencia del cromosoma Y incrementa el riesgo de gonadoblastoma (7-30%)<sup>3</sup>, disgerminoma y virilización. Las pacientes con cariotipo 45X son usualmente diagnosticadas más tempranamente en comparación con aquellas que presentan mosaicos debido a que los hallazgos físicos son más pronunciados.

Existe la hipótesis de que las manifestaciones fenotípicas del ST son debidas, ya sea a la ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación del cromosoma X ó a la haploinsuficiencia de genes dispuestos en regiones pseudoautosómicas del cromosoma X ó Y ó bien por aneuploidia *per se*. La pérdida de material distal del cromosoma Xq puede manifestarse como talla baja y falla ovárica primaria ó secundaria, la pérdida de material cromosómico Xp se manifiesta con el fenotipo florido, por estar implicado el gen *SHOX* (*short stature-homeobox gene*)<sup>4</sup>.



El ST se presenta en 1 de cada 1500-2500 recién nacidas vivas; pero la mayoría de los fetos 45X se abortan espontáneamente en el primer trimestre, cuando esto no sucede, durante el segundo y tercer trimestre presentan linfedema severo, higroma quístico ó hidrops fetalis con un alto índice de mortalidad. Muchos de los casos son detectados incidentalmente al realizar monitoreo prenatal como amniocentesis ó muestra de vellosidades coriónicas por otras razones, encontrando niveles anormales de alfa-feto-proteína, hormona gonadotropina coriónica humana (hGC) y estriol no conjugado; en el USG prenatal se encuentran como hallazgos típicos: engrosamiento del pliegue de nuca, alteraciones renales, alteraciones cardíacas, higroma quístico, acortamiento del fémur e hidrops fetalis.





N Engl J Med 2004; 351: 1227-38

## 1.1 Manifestaciones en lactantes y niños

En el periodo neonatal el diagnóstico se sospecha al encontrar clínicamente linfedema congénito manifestado por edema de manos y pies, debido a una alteración a nivel de los canales linfáticos, el cual se resuelve alrededor del primero y segundo año de vida; se deben buscar alteraciones en oídos ó corazón por lo que está indicado una vez realizado el diagnóstico evaluar la anatomía cardíaca mediante ultrasonido ó RM.

La frecuencia de alteraciones cardíacas congénitas se encuentra en el 17-45% de las pacientes<sup>4</sup>.

Se encuentra una incidencia de válvula aórtica bicúspide en el 8-9% y coartación aórtica en el 26-40%, en un porcentaje menor se encuentran las alteraciones estructurales y las no estructurales como estenosis, disección, regurgitación y ruptura de la aorta, hipertensión sistémica, defectos de conducción, prolapso de la válvula mitral y derrame pericárdico. Se debe realizar seguimiento ecocardiográfico cada 5 años para monitorizar el diámetro del anillo cardíaco.<sup>1,5</sup>

A nivel renal se encuentran también anomalías estructurales en el 25-43%, como ectasia renal, doble sistema colector, riñones en herradura, malrotación ó riñones poliquísticos, motivo por el cual se realiza ultrasonido al momento del diagnóstico.

Puede haber nevos melanocíticos en el 25-70%, con localización en cara, espalda y extremidades.

Dentro de las alteraciones auditivas se encuentran: disfunción anatómica de la trompa de Eustaquio la que se manifiesta clínicamente con cuadro de otitis

media de repetición, esto disminuye con la edad y con el desarrollo de las estructuras faciales, aunado a esto existe pérdida de la audición neurosensorial, la cual se presenta a los 6 años de edad y es progresiva razón por la cual el 5% de las niñas y el 25% de las mujeres necesitan aparatos auditivos. Además puede existir rotación posterior de los pabellones auriculares.

Aproximadamente un tercio de las pacientes presentan alteraciones oftalmológicas como son: estrabismo (18%), ambliopía, defectos de la cámara anterior, nistagmus, cataratas, escleras azules, defectos de acomodación, ptosis (13%), hipermetropía, epicanto bilateral.

Las manifestaciones musculoesqueléticas asociadas a ST están presentes en el 50% de las pacientes, siendo relativamente comunes las alteraciones en la mandíbula (micrognatia, prognatia, retrognatia y rotación posterior) y en la base del cráneo, la hipoplasia de las vértebras cervicales contribuye a la presencia de cuello corto y talla baja. El 5% presenta displasia congénita de cadera, lo que ocasiona en edades posteriores riesgo de artritis; displasias esqueléticas como incremento de los ángulos epifisarios, cúbitus valgus, 4to metacarpiano ó metatarsiano corto<sup>1</sup>. Otras de las alteraciones encontradas son distorsión de la cabeza troclear del cúbito lo que produce el hallazgo clínico característico de cúbitus valgus. Escoliosis, xifosis y lordosis se han encontrado en el 10%, son más comunes durante la adolescencia, por lo que deben monitorearse estrechamente para poder realizar las reducciones pertinentes en la edad adulta. Las alteraciones a nivel vascular mesentérico deben sospecharse ante la presencia de sangrado gastrointestinal de causa desconocida, existe mayor incidencia de CUCI y enfermedad de Crohn's, el 6%

presenta enfermedad celiaca (anemia, anorexia y retardo del crecimiento) y se encuentran niveles elevados de anticuerpos IgA antiendomiso e IgA antigliadina en el 2-10% de las pacientes<sup>4</sup>.

También se han encontrado una mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico y retardo del vaciamiento gástrico en algunas pacientes, así como dificultad para la alimentación secundaria a hipotonía de los músculos faciales y a alteraciones en los movimientos de la lengua.

En lo que se refiere a los hallazgos neurológicos, se encuentra que las pacientes tienen un nivel de inteligencia normal con un desarrollo académico adecuado, sin embargo un 10% presenta retardo significativo, las pacientes con un cromosoma en anillo tienen mayor riesgo de retraso mental (66 y 30% respectivamente), en las pacientes con mosaico o monosomía esto es menos frecuente, otro dato encontrado es que existe un mayor riesgo para desarrollar trastorno por déficit de atención e hiperactividad.<sup>1</sup>

Hasle et al, realizaron un estudio sobre la incidencia de cáncer en 597 pacientes con ST y no encontraron aumento de riesgo relativo de cáncer comparado con grupo control, pero se encontró un aumento del 6.9% del riesgo relativo de cáncer de colón respecto a la población general.<sup>1</sup>

## **1.2 Alteraciones endocrinológicas**

### ***a) Alteraciones en la función tiroidea***

La incidencia de hipotiroidismo autoinmune es de un 15-30%, se incrementa con la edad, presentándose en la mayoría de los casos después de los 10 años de edad, la edad promedio de presentación es entre los 15-27 años, sin embargo un 5-10% de los casos se presenta antes de la adolescencia.

En un estudio de 10 años de duración realizado en Taiwán por Chang y col, se analizaron 77 pacientes con una edad media de 10 +- 4.7 años y se encontró un incremento en la incidencia de enfermedad tiroidea de origen autoinmune en niñas con ST, por lo que se recomienda vigilancia regular con determinación de anticuerpos antitiroideos y de las pruebas de función tiroidea.<sup>6</sup>

También se han descrito alteraciones en el sistema inmunológico en estas pacientes, encontrando niveles bajos de IgG e IgM, así como de linfocitos B y T.<sup>7</sup>

Estudios recientes demuestran un incremento del receptor de FNT (factor de necrosis tumoral) y apoptosis mediada por CD95, con deficiencias leves de la inmunidad celular y humoral, lo que pudiera explicar el riesgo de enfermedad autoinmune<sup>8</sup>.

Tanto la enfermedad de Hashimoto como la de Graves son más comunes en pacientes con ST que en la población general, por lo tanto, se recomienda realizar determinaciones de perfil tiroideo después de los 10 años de edad cada 1-2 años en pacientes asintomáticas y antes si existe sintomatología tiroidea<sup>4</sup>.

## ***b) Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y lípidos***

La esperanza de vida de las pacientes con ST se reduce una media de 13 años respecto a las demás mujeres ya que se ha documentado en esta población un mayor riesgo de desarrollar arteriopatía coronaria debido a la mayor frecuencia de obesidad e hipertensión arterial.<sup>9</sup>

En un estudio danés reciente demostraron que diabetes mellitus tanto de tipo 1 como de tipo 2 es más común en el ST, teniendo un riesgo de 4 y hasta 12 veces mayor respectivamente, con respecto a la población general.<sup>10</sup> Las pacientes con ST que presenten un sobrepeso significativo, antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o acantosis nigricans deben someterse a monitorización regular de la glucosa sérica en ayuno y posprandial.<sup>11</sup>

Las pacientes con ST presentan elevación en las concentraciones de colesterol; esto puede atribuirse al estado hipoestrogénico y a la resistencia a la insulina (RI). El mecanismo mediante el cual se producen estas alteraciones es el hiperinsulinismo, el cual estimula la síntesis de lípidos en la pared arterial.<sup>12</sup>

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) reduce las lipoproteínas totales y las de baja densidad (LDL) y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes con ST.<sup>13</sup> El tratamiento sustitutivo con estrógenos, sobre todo el componente progestágeno, puede tener efectos adversos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

Gravholt et al, refieren la presencia de intolerancia a la glucosa y resistencia leve a la insulina en el 15% de las pacientes, principalmente al iniciar con la

terapia a base de hormona de crecimiento y esteroides anabólicos.<sup>1,5,14</sup> La resistencia a la insulina se relaciona con el IMC, ya que se ha reportado que las pacientes con ST tienen un IMC mayor respecto a grupos control (25.6+-1.3 Vs. 21.4+-0.6); asimismo la relación peso/talla y grasa corporal también es mayor. Es importante destacar que estas pacientes presentan una composición corporal androide, encontrándose un mayor acumulo de grasa a nivel visceral, lo cual se relaciona con un incremento en el riesgo de presentar RI, enfermedad cardiovascular, hipercortisolismo y disminución en las concentraciones de SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales), IGFBP-1 (proteína transportadora tipo 1 del factor de crecimiento similar a la insulina), LH (hormona luteinizante), HDL (lipoproteínas de alta densidad) y GH,<sup>15</sup> todas estas alteraciones pueden revertirse con la terapia hormonal de reemplazo<sup>8,16</sup>. Algunos autores proponen que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa no son secundarias a la obesidad ni al hipogonadismo, sino debidas a la haploinsuficiencia del cromosoma X que altera la función de las células  $\beta$  y predispone a diabetes mellitus (DM).<sup>10</sup>

Se ha reportado en la literatura que las pacientes con ST tienen concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias IL-6, IL-8 y FNT- $\alpha$ , en comparación con los grupos controles sanos; es decir existe un estado crónico de inflamación de grado bajo, lo cual se relaciona con síndrome de resistencia a la insulina, aunque el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura son los marcadores de obesidad y riesgo cardiovascular en estas pacientes.<sup>15,17</sup>

Es conocido que la terapia sustitutiva con estrógenos incrementa los niveles de proteína C reactiva (PCR), lo cual no es constante sobre los niveles de IL-6.

En un estudio realizado en Londres, en el cual se midieron marcadores inflamatorios de grasa corporal y riesgo cardiovascular, se encontraron niveles elevados de PCR e IL-6 en relación a la circunferencia de cintura. Los niveles de leptina, la cual se encuentra elevada en proporción al porcentaje de grasa abdominal, se reportaron bajos, esto probablemente está en relación a un porcentaje bajo de grasa subcutánea.

El síndrome metabólico típicamente está asociado a un estado de hiperleptinemia. Se concluyó en el estudio que las pacientes tuvieron niveles bajos de insulina así como de leptina en el contexto de gran obesidad (la concentración de leptina es regulada, en estado crónico por la insulina) siendo el defecto primario la secreción alterada de insulina, que produce concentraciones bajas de leptina, esto produce inhibición de los mecanismos de saciedad.<sup>17</sup>

### ***c) Alteraciones en la mineralización ósea***

La densidad ósea está disminuida, algunos estudios han observado una mayor frecuencia de fracturas y osteoporosis en estas pacientes, en vista de esto la terapia de reemplazo hormonal es crucial. La hormona de crecimiento es importante para la adecuada mineralización ósea durante la pubertad, ya que la densidad mineral ósea está reducida en pacientes deficientes de esta y es reversible al iniciar tratamiento sustitutivo, con aumento del diámetro cortical falángico.



Un estudio realizado en Alemania en pacientes con ST reportó un incremento en la densidad mineral ósea tras 7 años de tratamiento y a dosis altas de hormona de crecimiento.<sup>18</sup>

Gravholt et al, reportaron alteraciones en hormonas calciotrópicas en mujeres con ST.

En otros reportes la disminución de la densidad ósea, no se explica por la deficiencia ovárica, algunos defectos en el desarrollo esquelético observado en estas pacientes son atribuidos a la haploinsuficiencia del gen SHOX, el cual puede estar implicado en la formación del hueso cortical normal (alteración específica en niñas con ST).<sup>19</sup>

#### ***d) Talla baja***

La talla baja aunada a un tórax “cuadrado” son los hallazgos clínicos más comunes del ST. Esto debido a una tendencia de RCIU leve (1 DE por debajo de la media para la talla al nacimiento), así como disminución de la velocidad de crecimiento durante la infancia, tan precoz como a los 18 meses ó bien durante la pubertad con falta del “estirón puberal” y retraso importante del desarrollo puberal, resultando una talla promedio de 143cm.<sup>1,4,20</sup>

La causa de la talla baja aún no está bien dilucidada, se involucra el eje GH-IGF-1, genes de la región pseudoautosómica de Xp (PAR1), en esta región se encuentran uno ó más genes relacionados con la estatura corta, en especial el gen SHOX, la haploinsuficiencia de este gen debida a monosomía parcial ó completa del cromosoma X parece ser responsable de algunas de las

manifestaciones del ST como son la disminución del crecimiento longitudinal, cúbitus valgus, metacarpiano corto, paladar alto y cuello corto.

Se ha reportado una disminución del 50% en los niveles de GH comparado con controles sanos de la misma edad.<sup>1</sup> Sin embargo, en un estudio realizado en niñas con ST y edades comprendidas entre 2 y 8 años no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de GH, amplitud máxima o frecuencia máxima comparadas con niñas de la misma edad que no tenían ST. Sin embargo, en pacientes con ST de entre 9 y 20 años de edad, hubo un descenso significativo en las concentraciones medias de 24 horas, la amplitud máxima y la frecuencia máxima de secreción de GH, en comparación con mujeres sanas de la misma edad. Todas las pacientes con ST presentaron concentraciones séricas bajas de IGF-1 y edad ósea retrasada.<sup>21</sup>

El tratamiento con hormona de crecimiento sin necesidad de pruebas de estimulación de GH fue autorizado en Estados Unidos en 1996 para el tratamiento de la talla baja en pacientes con ST. Muchas de estas pacientes presentan respuestas normales a las pruebas de provocación de GH. La administración de GH aumenta la velocidad de crecimiento entre un 50% y un 150% respecto a la velocidad previa, durante el primer año de iniciado el tratamiento. Puesto que la secreción de GH es normal (al menos antes de los 9 años de edad), la dosis de GH utilizada es la farmacológica. La dosis estándar de GH para pacientes con ST es de 0.375 mg/ Kg /semana, administrada por vía subcutánea, 6 o 7 días por semana. Si se inicia el tratamiento con GH, deben monitorizarse regularmente las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3, regulando la dosis de GH con objeto de normalizar estos parámetros.<sup>12</sup>

El tratamiento con GH puede empezar desde los 2 años de edad. La ventaja de empezar el tratamiento a edades tempranas, es que el crecimiento más intenso se produce durante los primeros 2 años de iniciado el tratamiento. Por otra parte, el estrés de la inyección es mayor en pacientes de corta edad. Las pacientes que inicien precozmente el tratamiento con GH experimentarán un incremento mayor de la estatura. Si, en el momento de iniciar el tratamiento, la estatura está bastante mayor de un 5% por debajo de la media y la edad está entre 9 y 12 años , pueden combinarse con la GH esteroides anabolizantes como oxandrolona para acelerar el estirón del crecimiento. Si la edad ósea avanza excesivamente, debe interrumpirse el tratamiento con oxandrolona.<sup>22</sup>

La virilización, incluyendo vello facial y clitoromegalia, es un efecto secundario de los esteroides anabolizantes y debe ser objeto de vigilancia. Las opiniones de la familia y de la paciente son importantes a la hora de decidir la interrupción del tratamiento con GH. La terapia promotora del crecimiento con GH como monoterapia, ó bien combinada con agentes anabólicos como la oxandrolona se está utilizando como la terapia estándar. La HG debe ser iniciada tan pronto como las pacientes se encuentren con una talla menor a la p5 en la curva de talla, lo cual ocurre frecuentemente entre los 2-5 años, se inicia a una dosis de 1U/Kg/semana, en niñas de 9-12 años la terapia con oxandrolona a una dosis de 0.0625 mg /Kg /día es recomendada. Se debe monitorizar al paciente a intervalos de 3-6 meses, si se utilizan agentes anabólicos deben vigilarse datos de virilización, clitoromegalia e intolerancia a la glucosa.<sup>20</sup>

La terapia se continúa hasta una edad ósea de 15 años y disminución de la velocidad de crecimiento a 2cm/año. Generalmente se tiene una ganancia de 8-10cm en la talla después de 6 años de terapia, además se observa mejoría

de la densidad mineral ósea a 1 año de tratamiento, así como incremento en la masa muscular y disminución de la composición grasa (después de 2 meses de iniciado el tratamiento).<sup>18</sup>

### ***e) Insuficiencia gonadal***

El 90% de las pacientes presenta algún grado de disgenesia gonadal y requerirán terapia sustitutiva para iniciar pubertad y terminar crecimiento. Las células germinales en los fetos femeninos con ST tienen un desarrollo normal hasta las 18 semanas de gestación, momento en el cual inicia una degeneración acelerada por una apoptosis masiva del 50-70% de las células (siendo lo normal un índice de 3-5%); al nacimiento se encuentran ovarios fibróticos con estrías y útero hipoplásico, también puede existir vagina pequeña (causa de dispareunia en edades posteriores).

En algunos casos, generalmente en los mosaicos, el 30% manifiestan estirón puberal, así como desarrollo de caracteres sexuales secundarios y pueden presentar menarca espontánea un 2-5%, presentando ovulación por algunos ciclos antes de presentarse amenorrea secundaria ó falla ovárica prematura.<sup>1</sup>

La falla ovárica activa el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas ocasionando aumento de gonadotropinas (LH y FSH) después de la edad de 10 años, típicamente los pulsos de gonadotropinas en años prepuberales son normales debido a una función ovárica residual.

Otro aspecto importante es la edad de inicio de la terapia sustitutiva de hormonas sexuales, la mayoría de los autores comienza dicho tratamiento a la

edad de 14-15 años ó bien cuando comienza un incremento de gonadotropinas y ausencia de características clínicas de pubertad.

El tratamiento comienza con estrógenos naturales a dosis bajas (0.3mg de estrógenos conjugados ó 0.3mg de estrógenos esterificados), esta se va incrementando hasta 1.25mg (este régimen se ha visto con un mejor desarrollo mamario) para lograr una feminización completa en 1-2 años, además de requerirse para una adecuada maduración ósea. La terapia con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona) es adicionada mensualmente en el día 12 al presentarse la menarca ó bien en el segundo año de la terapia con estrógenos, para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma uterino.<sup>1,4,20</sup>

Las suprarrenales producen una cantidad adecuada de andrógenos manifestado por vello púbico y axilar en estadios Tanner II-III.<sup>1</sup>

En las pacientes con monosomía pura, existe disociación entre los niveles de DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato), adrenerca y pubarca, ya que estas pacientes necesitan elevar 1.8 veces más sus niveles de DHEA-S respecto a pacientes normales, o bien, con síndrome de Turner y función ovárica residual; para presentar pubarca.<sup>23</sup>

La presencia del gen SRY no incrementa el riesgo de virilización ó gonadoblastoma, sólo que se encuentre todo el cromosoma Y, en estos casos está indicada la gonadectomía.

### **1.3 Seguimiento**

Las pacientes con ST deben recibir además del reemplazo hormonal, calcio a una dosis de 1.2 g/día para evitar el deterioro óseo, así como un adecuado control del peso mediante un programa de ejercicio. Los progestágenos pueden indicarse de manera cíclica (5-10mg de acetato de medroxiprogesterona) ó bien continua en aquellas pacientes que no desean menstruación. En los estudios reportados se refiere una edad promedio de muerte a los 69 años, cerca del 50% secundaria a enfermedades cardiovasculares y 20% por enfermedades malignas.

## **2. JUSTIFICACION**

El ST es una de las anormalidades de los cromosomas sexuales más comunes en el sexo femenino. A nivel mundial se reporta una incidencia de 40 casos por 100,000 habitantes al año. El ST se asocia no solamente a malformaciones cardíacas y renales, sino a una serie de alteraciones endocrinas como talla baja, insuficiencia ovárica, dislipidemias, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y disminución de la mineralización ósea. La mortalidad secundaria a alteraciones nutricionales, metabólicas o endocrinas se ha incrementado en los últimos años. En nuestra institución se realizó un estudio en el año 2004, en el cual se determinó la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes con ST, documentándose que el 13.6% de las pacientes tenían resistencia a insulina. Estos datos son importantes, ya que a

nivel mundial se ha documentado que la diabetes mellitus es una causa frecuente de muerte en pacientes con ST.

Hasta el momento no existen estudios en nuestra Institución acerca de la frecuencia de alteraciones endocrinas en pacientes con ST, tales como dislipidemias, talla baja, insuficiencia ovárica e hipotiroidismo. El conocer la frecuencia con que se presentan dichas alteraciones en pacientes que acuden a nuestra institución, nos permitirá realizar una detección y tratamiento oportuno de las mismas y con ello tratar de disminuir la morbi-mortalidad en pacientes con ST.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel mundial se reporta que el ST no tratado produce talla baja severa, la talla final depende de factores étnicos o raciales; una serie japonesa reporta una talla final espontánea pobre, con una media de 136.4 cm, en tanto que las series alemanas y danesas reportan una talla final media de 146.8 cm. Otros estudios que han asociado varias series europeas, reportan una talla final media de 142.9 cm. En cuanto a la insuficiencia gonadal, se reporta que en un 75% de las pacientes, es necesario realizar una inducción de la pubertad e incluso el 25 % restante debido a la insuficiente reserva ovárica no tienen capacidad para completar el desarrollo puberal por lo que van a ameritar suplementación. En diversas series se ha documentado que se presentan alteraciones tiroideas hasta en el 30% de las mujeres con ST y que un 15-60% tienen alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Debido a que no

contamos con información sobre la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas en pacientes mexicanas con ST, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas: talla baja, hipotiroidismo, dislipidemia, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, disgenesia e insuficiencia gonadal en pacientes con síndrome de Turner que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez?

#### **4. OBJETIVO**

- Describir la frecuencia de talla baja, hipotiroidismo, dislipidemias, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, disgenesia e insuficiencia gonadal en pacientes con ST.

#### **5. MATERIAL Y METODOS**

##### **5.1 Diseño del estudio**

Estudio transversal, descriptivo.

##### **5.2 Unidad de estudio**

Pacientes con diagnóstico de ST que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 1990 a diciembre de 2007.



### **5.3 Obtención de datos**

Se revisaron 58 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de ST. La información se recabó en un formato de recolección de datos (anexo 1).

### **5.4 Definición de las variables**

#### **Edad**

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su inclusión en el estudio.

Escala de medición: cuantitativa continua

#### **Peso**

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua

#### **Talla**

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértex y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadímetro y ajustado al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **Índice de masa corporal (IMC)**

Definición operacional: índice que representa la proporción de grasa corporal, se expresa como el peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado, expresada en centímetros. Se categorizó de la siguiente manera

IMC >p95 para edad y sexo = obesidad

IMC >p85 - <p95 para edad y sexo = sobrepeso

IMC <p85 para edad y sexo = normal

Tipo de variable: numérica

## **Estadio de Tanner**

Definición operacional: escala de valoración clínica de la evolución de los caracteres sexuales secundarios, establecida mediante la escala de Tanner para sexo femenino.

Tipo de variable: categórica.

## **Obesidad**

Definición operacional: aumento del índice de masa corporal  $\geq p95$  ajustada para edad y sexo, tomando como referencia las tablas del CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica

## **Sobrepeso**

Definición operacional: aumento del índice de masa corporal  $\geq p85$  y  $\leq p95$  tomando como referencia las tablas del CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica

### **Peso normal**

Definición operacional: índice de masa corporal  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ajustado por edad y sexo, tomando como referencia las tablas del CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

### **Colesterol HDL (C-HDL)**

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática de punto final (452, 540, 700 nm)

Escala de medición: cuantitativa, continua.

### **Colesterol LDL (C-LDL)**

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad, calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

### **Triglicéridos**

Definición operacional: cantidad de grasa formada por una molécula de glicerol y 3 de ácidos grasos, determinados mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **Glucosa**

Definición operacional: cantidad de glucosa circulante en plasma, determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **Insulina**

Definición operacional: concentración sérica de insulina en uU/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **HOMA IR**

Definición conceptual: modelo homeostático para el estudio de resistencia a la insulina, calculado mediante la fórmula  $HOMA-IR = \text{Glucosa en ayuno (nmol/L)} \times \text{Insulina en ayuno (uU/ml)} / 22.5$ .

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **Hormona estimulante de tiroides (TSH)**

Definición conceptual: hormona glucoproteica producida en la adenohipofisis, determinada por radioinmunoanálisis en mU/mL

Escala de medición: cuantitativa, continua

## **Hormona tiroxina (T4)**

Definición conceptual: principal hormona producida por la tiroides, determinada por radioinmunoanálisis en ng/dL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Hormona triyodotironina (T3)**

Definición conceptual: hormona biológicamente activa, determinada por radioinmunoanálisis en ng/dL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Hormona tiroxina libre (T4L)**

Definición conceptual: proporción pequeña de la tiroxina total, determinada por radioinmunoanálisis en ng/dL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Hormona luteinizante (LH)**

Definición conceptual: hormona glucoproteíca secretada por adenohipófisis, determinada por radioinmunoanálisis en mU/mL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Hormona foliculo estimulante (FSH)**

Definición conceptual: glucoproteína con actividad gonadotrófica, determinada por radioinmunoanálisis en mU/mL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Estradiol (E2)**

Definición conceptual: principal estrógeno producido por el ovario, determinado por radioinmunoanálisis en pg/mL

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Dislipidemias**

Definición conceptual: patologías caracterizadas por alteraciones en la concentración de lípidos sanguíneos

Tipo de variable: numérica

### **Alteraciones en el metabolismo de la glucosa**

Definición conceptual: conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos

Tipo de variable: numérica

### **Talla baja**

Definición conceptual: talla por debajo de 2 DE (desviaciones estándar) para edad y sexo, tomando como referencias las tablas del CDC y gráficas de ST

Tipo de variable: numérica

### **Insuficiencia gonadal**

Definición conceptual: disminución de la función ovárica con disminución en la producción de estrógenos

Tipo de variable: numérica

### **5.5 Análisis estadístico**

Se realizó análisis descriptivo de los datos empleando medidas de tendencia central y dispersión, así como porcentajes.

### **6. CONSIDERACIONES ETICAS**

Para la realización del estudio no se requirió consentimiento informado de las pacientes, ya que los estudios de laboratorio y gabinete realizados son solicitados para su valoración endocrinológica integral.

## 7. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 58 pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México con diagnóstico de ST. En cuanto a las características demográficas la mediana de edad fue de 10 años, con una talla de 1.24 m. La talla al nacimiento fue normal, con una media de  $50.08 \pm 2.31$  cm. El 22.9% de las pacientes tenían sobrepeso y el 34% obesidad. El estudio citogenético revela monosomía X en la mayoría de las pacientes (86.2%) y al realizar la búsqueda intencionada de secuencias de material cromosómico Y, sólo en 8 pacientes (10.3%), resultó positivo el 75% (6 pacientes) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características antropométricas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Turner**

	<i>Pacientes con Síndrome de Turner (n= 58)</i>
Edad (años)	10.0 (2.0-18.0)
Peso (Kg)	36.10 (5.30-70.0)
Talla (m)	1.24 (64.0-1.48)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.33 (11.76-36.68)
Peso normal (%)	56.9
Sobrepeso (%)	22.9
Obesidad (%)	34.0
Talla al nacimiento (cm)	$50.08 \pm 2.31$
Cariotipo (45X /mosaico)	86.2 / 13.79
Secuencias del Y POSITIVAS (%)	10.3

**Los datos están expresados en medias  $\pm$  DE, medianas (valor mínimo-máximo) y porcentajes.**



En cuanto a las características del perfil hormonal en pacientes con ST, se encontraron datos de insuficiencia gonadal con niveles elevados de LH (mediana de 25.1 mU/mL) y FSH (87.8 mU/mL), con valores bajos de E2 (20.0 pg/ml). (Tabla 2).

En cuanto a la función tiroidea, se encontraron 14 pacientes con hipotiroidismo (27.6%), en 12 pacientes el hipotiroidismo fue adquirido y en 2 pacientes congénito. La mediana de las concentraciones de hormonas tiroideas se encontró dentro de límites normales. (Tabla 2)

**Tabla 2. Características del perfil hormonal en pacientes con Síndrome de Turner**

<i>Pacientes con Síndrome de Turner (n= 36)</i>	
LH	25.1 (11.0-42.1)
FSH	87.8 (39.0-160.0)
Estradiol	20.0 (20.0-21.0)
T3 total	182.5 (39.0-319.0)
T4 total	9.2 (1.40-13.80)
T4 libre	1.5 (0.9-2.0)
TSH $\mu$ UI/ml	2.9 (1.21-76.0)

*Los datos están expresados en medianas (valor mínimo y máximo)*

Respecto al metabolismo de carbohidratos, se encontró que la mediana de las concentraciones de glucosa de ayuno fue de 86 mg/dl y de 117 mg/dl a los 120 minutos posterior a carga oral de glucosa. La concentración de insulina en ayuno fue de 15.6  $\mu$ UI/ml, sin embargo se incrementó hasta 77.35 mg/dl a los 120 minutos. La mediana del HOMA-IR fue de 3.2. Las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, C-LDL y C-HDL se encontraron dentro de los límites normales (Tabla 3).

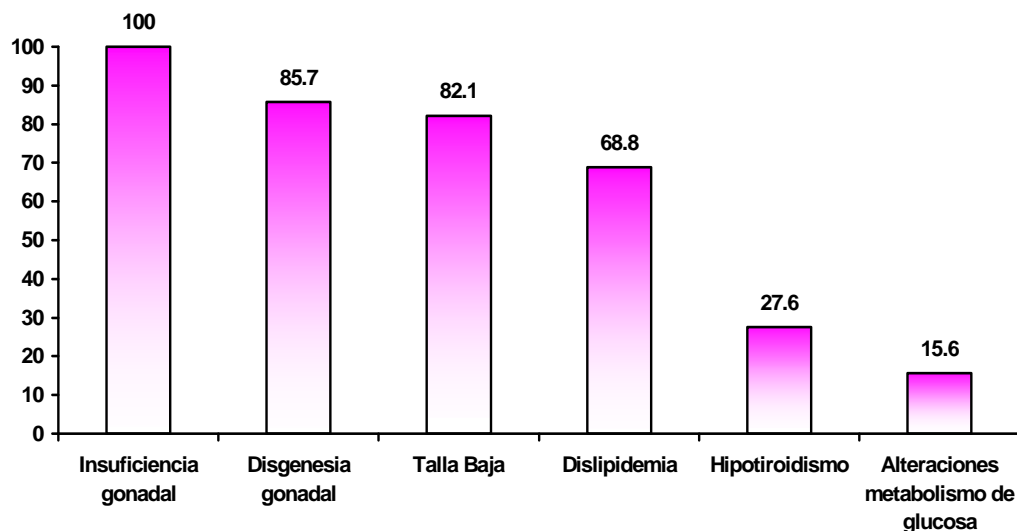
**Tabla 3. Características bioquímicas en pacientes con Síndrome de Turner**

	<i>Pacientes con Síndrome de Turner (n=36)</i>
Glucosa ayuno (mg/dL)	86.0 (80.0-119.0)
Insulina ayuno ( $\mu$ U/mL)	15.6 (7.9-29.4)
Glucosa 120 minutos (mg/dL)	117.0(89.0-198.0)
Insulina 120 minutos ( $\mu$ U/mL )	77.35 (48.0-121.0)
HOMA-IR	3.2 (1.7-8.6)
Colesterol Total	198.0 (101.0-384.0)
Triglicéridos	144.0 (51.0-350.00)
C-HDL	42.3 (37.0-46.0)
C-LDL	124.3 (91.0-172.0)

**Los datos están expresados en medianas (valor mínimo y máximo)**

Respecto a las alteraciones endocrinológicas asociadas con ST, se encontró que el 100% de las pacientes tenían insuficiencia gonadal, en tanto que el 85.7%, de estas pacientes presentaban disgenesia gonadal. La frecuencia de talla baja fue de 82.1% y un 68.8% de las pacientes con ST presentaron dislipidemia. El 27.6% de las pacientes tenían hipotiroidismo y un 15.6% alteraciones en el metabolismo de glucosa (se encontraron 3 pacientes con glucosa anormal en ayuno y sólo una paciente con intolerancia a carbohidratos). Gráfica 1.

**Gráfica 1. Alteraciones endocrinas en pacientes con Síndrome de Turner**



De las 58 pacientes con ST incluidas en el estudio, se encontró que sólo el 20.7% tenían tratamiento con hormona de crecimiento. El 25.9% tenía tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales. Solo el 20.7% de las pacientes reciben tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas. Tabla 4.

**Tabla 4. Tratamiento en pacientes con Síndrome de Turner y alteraciones endocrinas**

Tratamiento con GH (%)	20.7
Edad de inicio de tratamiento con GH (años)	7.33 ± 2.96
Tratamiento con estrógenos y progestágenos (%)	25.9
Edad de inicio de tratamiento E2 + P	14.5 ± 1.38
Edad ósea de inicio de tratamiento con E2 + P	13.35 ± 0.95
Edad de diagnóstico de hipotiroidismo	7.62 ± 4.64
Tratamiento con LT4 (%)	20.7

*Los datos se encuentran expresados en medias ± DE y porcentajes*

## 8. DISCUSION

Las alteraciones endocrinológicas encontradas en nuestro grupo de pacientes con ST son similares a lo reportado en la literatura mundial.

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. En México, según la encuesta nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5-11 años fue de 26% en ambos géneros, según criterios de la IOTF (Internacional Obesity Task Force )<sup>24</sup>. En nuestro grupo de pacientes se encontró una alta frecuencia de sobrepeso 22.9% y de obesidad 34.0%, por lo que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en pacientes con ST (56.9%) es mayor que la reportada en población general. En pacientes con ST se ha documentado que el IMC es mayor respecto a grupos control (25.6+-1.3 vs 24+-0.6), debido a la composición corporal androide que presentan las mujeres con ST, con mayor acumulo de grasa a nivel abdominal, lo cual podría relacionarse con un mayor riesgo de resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).<sup>15</sup>

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo de lípidos, se encontró en nuestro grupo una alta frecuencia de dislipidemia. En las pacientes con ST se reporta en diversas series que las principales alteraciones son el aumento en las concentraciones del C-LDL y los triglicéridos, además de que las partículas de LDL son más pequeñas. Dichas alteraciones lipídicas se han relacionado con resistencia a la insulina y con la pérdida del cromosoma X.<sup>25</sup> Esto último no fue analizado en nuestro estudio.

Las concentraciones de glucosa basal y a las 2 horas postestímulo se encontraron dentro de límites normales, sin embargo las concentraciones de insulina se encontraron elevadas tanto en ayuno como a las 2 horas posterior a carga oral de glucosa. En pacientes con ST se ha descrito que existe un incremento en el riesgo de presentar DM2 de 2 a 4 veces más comparado con la población general. El primer evento fisiopatológico que ocurre en la DM2 es la disfunción de la célula  $\beta$ , pero la RI también tiene un papel importante. Esta última se incrementa si se asocia hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, las cuales son frecuentes en pacientes con ST. En nuestro grupo de pacientes se documentó una alta frecuencia de obesidad (34%) y dislipidemias (68.8%), por lo que es necesario vigilar estrechamente a este grupo de pacientes con la realización no solamente de glucosa en ayuno, si no PTOG con determinaciones de insulina basal y a los 120 minutos, por el alto riesgo que tienen de desarrollar alteraciones tempranas del metabolismo de glucosa, y con ello disminuir el riesgo de DM2 en etapas posteriores.

Otra de las alteraciones endocrinológicas asociadas al ST es el hipotiroidismo. En nuestro hospital se realiza escrutinio de alteraciones tiroideas al diagnóstico de síndrome de Turner, aún sin que la paciente presente datos de distiroidismo. En estas pacientes se encontró una frecuencia de hipotiroidismo del 27.6%, el cual es muy similar a lo reportado en otras series, que es del 30%. En la literatura mundial se refiere que dichas alteraciones son mas frecuentes en la segunda y tercera década de la vida, por lo que se recomienda la realización de perfil tiroideo después de los 10 años de edad.<sup>1</sup> Sin embargo en nuestro grupo de pacientes, el diagnóstico de hipotiroidismo se realizó antes de los 10 años de edad, por lo que consideramos que es necesario realizar el escrutinio

de alteraciones en la función tiroidea desde la primera década de la vida, ya que dichas alteraciones pueden afectar aún más el pronóstico de talla en estas pacientes.

A pesar de que la mediana de talla en estas pacientes fue de 1.24 m, solamente el 20.7% recibían tratamiento con hormona de crecimiento (GH). La edad de inicio de tratamiento con GH es a los 7 años de edad, lo que podría estar en relación a un pobre pronóstico de talla final. En diversos estudios, se ha documentado, que el tratamiento con GH debe iniciarse cuando se presenta disminución de la velocidad de crecimiento (lo que ocurre aproximadamente a los 2-5 años de edad en pacientes con ST ); entre más temprano inicie el tratamiento con GH la talla final alcanzada mejora, ya que el crecimiento es intenso en los 2 primeros años.<sup>11</sup> En nuestra institución (1995) se realizó un estudio en pacientes con ST, a las cuales se les administró HG biosintética, reportándose un aumento en la velocidad de crecimiento, alcanzando una media de 7.2cm/; se concluyó que el uso de HG mejora el crecimiento y aparentemente la talla final en pacientes con ST.<sup>26</sup> Además de que el uso de HG ayuda a mejorar la distribución de grasa corporal y aumenta la cantidad de masa muscular, lo cual contribuye a disminuir la morbilidad asociada.<sup>20</sup>

Se ha descrito el inicio de terapia sustitutiva con esteroides sexuales a una edad ósea de 12.5 años en pacientes con ST. Los estrógenos a dosis bajas ayudan a sensibilizar los tejidos, y se recomienda ir aumentando la dosis hasta la aparición de caracteres sexuales secundarios. En nuestro estudio la edad de inicio de tratamiento sustitutivo con estrógenos es a los 13.35 años de edad cronológica, ya que no todas las pacientes contaron con edad ósea previa al inicio del tratamiento sustitutivo. La terapia con estrógenos se inició con datos

sugestivos de insuficiencia gonadal al realizar la medición de gonadotropinas (elevación de FSH y LH) y estradiol (concentraciones bajas). Algunas series describen que se puede realizar esta medición hormonal antes de iniciar tratamiento solo para demostrar el hipogonadismo hipergonadotrófico y excluir la posibilidad de un inicio de la pubertad espontáneo.<sup>1</sup> Es importante puntualizar que anteriormente se consideraba iniciar el tratamiento con estrógenos hasta los 15 años de edad para mejorar el pronóstico de talla, sin embargo en la actualidad se ha demostrado que el retrasar la terapia sustitutiva puede producir alteraciones en la mineralización ósea. Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con estrógenos a partir de los 12 años, y esto no afecta el pronóstico de talla final y no interfiere con el tratamiento con GH.<sup>27,28</sup>

Solo en el 8% de las pacientes con ST se realizó la búsqueda de material cromosómico Y mediante estudio genético. Sin embargo es importante destacar que el 75% (6 pacientes) tiene secuencias del Y, por lo que se les realizó gonadectomía bilateral por el riesgo de gonadoblastoma ó disgerminoma. Debido a lo reportado en la literatura de que no existe monosomía pura, está indicado en las pacientes con reporte citogenético (45X) la búsqueda intencionada de secuencias del cromosoma Y por método reacción en cadena de la polimerasa (PCR).



## 9. CONCLUSIONES

La frecuencia de alteraciones endocrinas asociadas a ST en pacientes mexicanas son semejantes a lo reportado en la literatura.

La alta frecuencia de obesidad y dislipidemias nos indican la necesidad de realizar pruebas de escrutinio para detectar de manera temprana alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, los cuales pueden predisponer a las mujeres con ST a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en etapas tempranas de la vida e incrementar la morbi-mortalidad. Las alteraciones en la función tiroidea pueden presentarse en edades tempranas, por lo que sugerimos realizar perfil tiroideo al diagnóstico, aún en ausencia de datos clínicos de distiroidismo. Al contar con reporte citogenético de monosomía X está indicado buscar intencionadamente material cromosómico Y y en caso de resultar positivo realizar gonadectomía bilateral.

Es necesario el realizar un seguimiento estrecho en las pacientes con ST, ya que cursan con una serie de alteraciones endocrinas que no solo pueden aumentar la morbi-mortalidad, si no también alterar la calidad de vida. Un estrecho seguimiento de la evolución de la función tiroidea, ovárica, metabolismo de lípidos y glucosa, nos permitirá realizar detección oportuna y tratamiento temprano en el caso de alteraciones metabólicas,

## 10.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Doswell Brandy, Visootsak, Brady. Turner Syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 2006; 301-13
2. Lorda-Sanchez I., Binkert F. Molecular study of 45,X conceptuses: correlation with clinical findings. Am J Med Genet 1992; 42:487-90
3. Semerci, C.N., Satiroglu-Tufan. Detection of Y chromosomal material in patients with a 45,X karyotype by PCR method. Exp Med 2007; 211(3), 243-249
4. Sybert Virginia P., McCauley Elizabeth. Turner's Syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227-38
5. Saenger Paul. Turner's Syndrome. N Engl J Med 1996;335:1749-54.
6. Chang P, Tsai WY. Autoimmune thyroiditis in children with Turner Syndrome. J Formos Med Assoc 2000; 99(11):823-6
7. Annika E Stenberg, Lisskulla Sylvén. Immunological parameters in girls with Turner Syndrome. J Bio Med 2004; 3:6
8. Gravholt Claus H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/1:145-56
9. Elsheikh M., Dunger. Turner's Syndrome in adulthood. Endocr Rev 2002; 23:120-140
10. Bakalov K. Vladimir, Cooley M. Margaret. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(7):3516-20

11. Frias, J.L., Davenport. Committee on Genetics and Section of Endocrinology. Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatr* 2003; 111(3):692-702
12. Halac I, Zimmerman D. Coordinating care for children with Turner Syndrome. *Pediatr Ann* 2004; 33:189-196
13. Van Teunenbroek A., Muinck Keizer-Schraman. Dutch working group on growth hormone. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner Syndrome. *Metabol* 1999; 48:7-14
14. Sas C.J. Theo. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 141:2,769-75
15. Gravholt Claus H. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome:relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Europ J Endocrinol* 2006; 155:583-92
16. Gravholt Claus H., Hjerrild E. Britta. Effect of growth hormone and 17 $\beta$ -oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 62:616-22
17. Ostberg Julia E. Hosseinzadeh Attar Javad. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2948-2953
18. Mim Ari, Bakalov Vladimir K. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4302-05

19. Bakalov Vladimir K. Axelrod Lauren. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5717-22
20. Saenger P., Wikland Albertsson. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7):3061-69
21. Long L.M., Cutler G.B. Growth hormone secretory dynamics in Turner Syndrome. J Pediatr 1985; 106:202-206
22. Ivaroni I. Bornini L., Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease. Metabol 1999; 48:989-94
23. Martin D.D, Schweizer R. 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):1164-68
24. ENSANUT 2006. [www.insp.mx/ensanut2006](http://www.insp.mx/ensanut2006)
25. Bondy Carolyn A. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2002; 92(1):10-25
26. Dorantes Alvarez LM, García Morales LM. Tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en talla baja asociada a síndrome de Turner. Bol Med Hosp. Infant Mex 1995; 52:435-37
27. Rosenfield R. L., Devine N. Salutary effects of combining early very low-dose systemic. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6424-6430
28. Carel J.C. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5197-5204

## ANEXO 1

### SÍNDROME DE TURNER

**Nombre:**  
**Registro:**  
**Fecha de nacimiento:**  
**Edad:**  
**Cariotipo:**  
**Secuencias del cromosoma Y:**

### SOMATOMETRIA

<b>FECHA</b>					
<b>Talla</b>					
<b>Peso</b>					
<b>IMC</b>					
<b>Cintura</b>					
<b>VC</b>					

### PERFIL BIOQUIMICO

<b>FECHA</b>			
<b>Glucosa basal</b>			
<b>Glucosa 2h</b>			
<b>Insulina basal</b>			
<b>Insulina 2h</b>			
<b>HOMA</b>			
<b>Ácido úrico</b>			
<b>Creatinina</b>			
<b>Colesterol</b>			
<b>Triglicéridos</b>			
<b>HDL</b>			
<b>LDL</b>			
<b>VLDL</b>			

### PERFIL HORMONAL

<b>FECHA</b>			
<b>T3</b>			
<b>T4</b>			
<b>TSH</b>			
<b>T4L</b>			
<b>FSH</b>			
<b>LH</b>			
<b>E2</b>			

### ESTUDIOS DE GABINETE

<b>FECHA</b>		
<b>USP</b>		
<b>USR</b>		
<b>Ecocardiograma</b>		

### VALORACIÓN MULTIDISCIPLINARIA

<b>FECHA</b>		
<b>Cardiología</b>		
<b>Oftalmología</b>		
<b>Nefrología</b>		
<b>Audiología</b>		
<b>Otorrinolaringología</b>		
<b>Cirugía</b>		

### TRATAMIENTO

<b>Edad de inicio</b>	<b>EC (cronológica)</b>	<b>EO (ósea)</b>
<b>Estrógenos</b>		
<b>Progestágenos</b>		
<b>Levotiroxina</b>		
<b>Hormona de crecimiento</b>		

Dra. Ninel Coyote Estrada Jefe del Departamento de Endocrinología  
M en C Patricia Medina Bravo  
Dra. Claudia L. Mendoza García Residente 5° Año Endocrinología Pediátrica