

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE EN NIÑAS CON
SÍNDROME DE TURNER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JULIÁN ARTURO GIL FORERO

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

ASESOR METODOLÓGICO

DR. ALEJANDRO G. GONZÁLEZ GARAY



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.

PARA SUBESPECIALIDADES

TÍTULO DE LA TESIS:

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE
EN NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA**

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
TUTOR DE TESIS**

**DR. ALEJANDRO G. GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE GENERAL

Página

Antecedentes.....	1-11
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Preguntas de Investigación.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	16
Diseño metodológico.....	17
Criterios de selección.....	17
Definición Operacional de Variables.....	18-19
Material y Métodos.....	20-21
Consideraciones Éticas.....	22
Resultados.....	23-29
Discusión.....	30-32
Conclusiones.....	33
Anexo.....	34
Bibliografía.....	35-36

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE EN NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ANTECEDENTES

Introducción

El síndrome de Turner o Ullrich - Turner (ST) fue descrito por Henry Turner en 1938 y por O. Ullrich en 1930, se caracteriza por amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino; se asocia con un rearreglo cromosómico expresado con una ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma sexual, con o sin una línea de mosaicismo. (1,3,6,15, 31); el ST es uno de los defectos cromosómicos mas frecuentes, afecta a 1 de cada 2000 recién nacidas vivas, pero como anomalía fetal es más frecuente debido a que cerca del 99% de los fetos con cariotipo 45X terminan en aborto, siendo responsable del 18% del total de los abortos.(1-5, 18)

El fenotipo de las niñas con ST se caracteriza por talla baja (100%), cubito valgo(47- 67%), metacarpianos cortos (40 - 65%) ptosis palpebral(11 - 24%), paladar alto y arqueado, micrognatia (38 - 62%), cuello corto y alado (40-67%), implantación baja del cabello (40 a 60%), tórax ancho con pectum carinatum/ excavatum (63%), escoliosis(13%), genu valgum(35%), edema de manos y pies(22%), displasia ungueal(13%) y nevus pigmentados múltiples(26 a 38%), entre otros.(6, 10, 11)

Diagnóstico

El diagnóstico de ST se basa en el reconocimiento de las características clínicas de este síndrome en asociación con un cariotipo en el que se demuestre un rearreglo cromosómico expresado con una ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma sexual, excluyendo así a las pacientes sin fenotipo compatible. (1,2 15, 16, 17) Su diagnóstico se puede establecer a nivel prenatal o postnatal.

Diagnóstico prenatal: en general es un proceso más complejo en comparación con el diagnóstico postnatal, es el resultado de hallazgos anormales en el ultrasonido o el descubrimiento a través de estudios cromosómicos de rutina bajo otras indicaciones, edad materna avanzada o laboratorios de séricos de rutina alterados. En el ultrasonido prenatal algunos hallazgos incrementan la posibilidad del diagnóstico de ST como son: higroma quístico en la nuca, hipoplasia del arco aórtico, acortamiento del fémur, polihidramnios, oligohidramnios y anomalías renales que pueden estar presentes desde la semana 14 a 16 de la gestación, así el diagnóstico prenatal de ST muestra que el 67.2% de las gestaciones presentan anomalías en el ultrasonido prenatal compatibles, de los cuales el higroma quístico en la nuca está presente en el 59.5% de los casos. Asimismo podemos encontrar algunos marcadores de tamizaje materno que sugieran el diagnóstico de ST (α -fetoproteína, gonadotrofina coriónica humana, inhibina A y estriol no conjugado), aunque algunos de

estos marcadores al igual que los hallazgos en el ultrasonido prenatal sugieren ST, también pueden estar presentes en productos con trisomías; es así que para corroborar el diagnóstico de ST es necesario la realización de un cariotipo a través de amniocentesis o biopsia de vellosidad corial y ratificarlo postnatalmente. Con la existencia de esta posibilidad diagnóstica se ha incrementado la realización de abortos electivos, no obstante se debe tener en cuenta que no se puede establecer una relación genotipo - fenotipo y la afección cromosómica no representa el grado de compromiso del feto, hecho que se debe comunicar a los padres ante una asesoría genética prenatal. (1,2,17)

Diagnóstico postnatal: Toda niña con sospecha clínica de síndrome de Turner debe realizarse un cariotipo en sangre periférica; según el American College of Medical Genetics incluya el cariotipo de al menos 30 células donde se identifique el 10% de los mosaicismos con un intervalo de confianza del 95%; además algunas metafases adicionales pueden ser analizadas por la técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization) si existe la fuerte sospecha de algún mosaicismo no detectado, o si persiste la sospecha y el cariotipo en sangre periférica es normal se recomienda realizar un segundo cariotipo en fibroblastos; se recomienda siempre la búsqueda de material proveniente del cromosoma Y por medio de cariotipo, FISH, o hibridación de DNA por su asociación con el riesgo de gonadoblastoma. En niñas con ST; el 50 a 60% de las niñas con ST presenta un cariotipo 45X, las demás se deben a aberraciones estructurales en uno de los cromosomas X o mas frecuente mosaicismos.(1, 2, 3, 11, 15, 16, 31)

El cariotipo debe ser realizado en toda mujer con talla baja, retraso puberal inexplicable o cualquiera de los siguientes manifestaciones clínicas: edema de manos o pies, pliegue en cuello, anomalías cardíacas izquierdas, (coartación aórtica, hipoplasia cardíaca izquierda), implantación baja del cabello o las orejas, talla baja, cubito valgo, hipoplasia e hiperconvexidad de unas, nevus múltiples, fascies características, acortamiento del 4 metacarpiano, paladar alto y ojival, otitis media aguda, amenorrea primaria o secundaria y FSH elevada. (1,2)

Manifestaciones clínicas:

Su presentación es muy variada y pueden ser divididas en grupos:

1) Relacionadas con alteraciones linfáticas (cuello ancho con piel abundante, implantación baja del cabello en la nuca, rotación posterior de las orejas, linfedema, displasia de uñas y alteraciones de los dermatoglifos).

2) Relacionados con trastornos esqueléticos (talla baja, cuello corto, micrognatia, cúbito valgo, metacarpianos y metatarsianos cortos, genu varo)

3) Relacionados con displasias vasculares (anomalías cardíacas, renales), además existen otras que no se pueden relacionar de forma específica (nevus, estrabismo, ptosis palpebral). A medida que transcurre el crecimiento algunos de ellos se van haciendo más notorios al examen clínico pudiendo

dar sospecha clínica para su diagnóstico. En el recién nacido se observa linfedema de manos y pies, con pterygium colli; lactantes: asociado con soplo cardíaco y sospecha de coartación de aorta o estenosis aórtica; prepuberal con talla baja inexplicable y en la pubertad a toda niña con retraso puberal (ausencia de telarca a los 13 años de edad cronológica u 11 años de edad ósea). (6, 10)

Los pacientes ST tienen riesgo incrementado para:

Eventos cardiovasculares (dissección aórtica, hipertensión (RR: 2.91, IC: 1.17 - 6.0).

Aterosclerosis y enfermedad coronaria (RR: 2.11 IC: 1.21 – 3.43).

Enfermedad vascular cerebral (RR: 2.71 IC: 1.04 – 5.33).

Alteraciones inmunológicas: enfermedad celiaca (RR: 2.25, IC: 0.61-5.75).

Malformaciones congénitas de las vías urinarias (infecciones urinarias) (RR: 8.78, IC: 2.85-20.48)

Enfermedades metabólicas y endocrinológicas:

Osteoporosis: (RR: 10.12, IC: 2.18- 30.93).

Diabetes mellitus tipo 1 : (RR: 11.56, IC 5.29 - 21.95)

Diabetes Mellitus tipo 2 : (RR : 4.38, IC 2.40 - 7.72)

Tiroiditis autoinmune: (RR: 16.60, IC 3.42- 48.50)

En este grupo de alteraciones cabe destacar la tiroiditis autoinmune con una frecuencia de presentación según diversos autores desde el 24% a 34% de las pacientes con este síndrome, siendo el hipotiroidismo su forma predominante y la edad media de diagnóstico es 15.5 años (3.6 a 25.3 años). (1,4,6-8, 18, 19)

La mortalidad en pacientes con síndrome de Turner está incrementada en relación con la población general con un OR de 2.86 (IC 95%, 2.18 - 3.55), debido a problemas endocrinológicos, nutricionales, enfermedades metabólicas, complicaciones de diabetes mellitus (25% de las muertes), enfermedades coronarias, hipertensión, y anomalías congénitas (cardíacas); dependiendo del cariotipo destacan:

Monosomía 45X con OR de 4.08 (2.79 – 5.75).

Isocromosoma Xq con OR de 3.86 (1.41 – 8.37)

Otros cariotipos con OR de 2.10 (1.42- 2.98).

Tiroiditis autoinmune

La tiroiditis es una inflamación de la glándula tiroidea que tiene múltiples etiologías y puede estar asociada a diversos estados de función tiroidea, normal, elevado a deprimido según el grado de evolución. En general, clínicamente por el dolor en cuello podemos dividir las en: dolorosa (infecciosa, radiación o trauma) o indolora en (autoinmune, medicamentosa o proceso fibrótico idiopático). (20, 22, 25)

La tiroiditis autoinmune es la patología tiroidea más frecuente en la niñez y adolescencia siendo la causa más común de bocio e hipotiroidismo en las zonas donde no existe déficit dietario de yodo, con una incidencia de 1.2% en niños de 11 a 18 años de edad en Norteamérica, con mayor afección en mujeres con proporción de 2-9:1 respecto a hombres; es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmune; clínicamente se caracteriza la presencia de bocio, firme, irregular y no doloroso al tacto, con anticuerpos anti-TPO (anticuerpos antiperoxidasa) positivos en el 90% de pacientes y los antitiroglobulina en un 20 a 50%, la VSG es normal y la ecografía muestra la tiroides hipoecogénica sin nódulos. (20-22, 25)

Los estudios en modelos animales sugieren que la tiroiditis autoinmune crónica es un proceso poligénico, cuya penetrancia está muy influenciada por factores ambientales. Para su producción se requiere la creación de una respuesta inmune antitiroidea secundaria a la activación de células T cooperadoras, se cree que puede ser secundaria a una reacción cruzada entre proteínas virales y proteínas tiroideas o por exposición de proteínas tiroideas intracelulares al linfocito T, una vez que este linfocito es activado induce la activación de linfocitos B con secreción de anticuerpos antitiroideos, hecho que puede ocurrir en la población normal. Los anticuerpos anti-TPO se encuentran hasta en el 10 % de las mujeres y en el 5,3 % de los hombres, según The third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) en un estudio sobre 16533 personas representativas de la población de EE.UU. de 12 o más años y sin antecedente conocidos de enfermedad tiroidea, el hipotiroidismo fue encontrado en 4,6 % de la población, 0,3 % como forma clínica y 4,3 % como subclínica, reportando anticuerpos anti-TPO y anti-Tg positivos en el 11,3% y 10,4 %, respectivamente, resultando los niveles de anticuerpos, y TSH más elevados en el sexo femenino y según las razas hasta el 14.3% en blancos, el 10.9% en México - Americanos, y solo en el 5.3% de negros sin patología tiroidea clínica. (20, 21, 23- 26)

Los anticuerpos antitiroideos que se encuentran con frecuencia son: anticuerpo anti-peroxidasa tiroidea (Ac-TPO) y el anticuerpo anti-tiroglobulina (Ac.Tg); la formación de Ac-TPO se relaciona con la disfunción tiroidea e inflamación linfocítica, pues el complejo Ac-TPO se une a los tirocitos causando un daño citotóxico directo, aunque la evidencia de este hecho es limitada; los Ac Tg son menos frecuentes y su papel en la tiroiditis autoinmune es menos claro. Otros anticuerpos encontrados son anticuerpos anti- antígeno coloide tiroideo y los anticuerpos bloqueadores de los receptores de tirotropina (TSH-ab) estos últimos presentes en el 10% de las tiroiditis autoinmune crónica, pero no están asociados con la destrucción tiroidea.(20)

La susceptibilidad genética para desarrollar tiroiditis autoinmune crónica o de Hashimoto se ha asociado con los antígenos de histocompatibilidad (HLA), en personas de raza blanca (HLA -DR3, DR4 y DR5), pero otras asociaciones pueden ser vistas en diversos grupos étnicos, es así como en japoneses (HLA DRw53 y B51) y en Chinos de Shanghai (DR9 y Bw46). Al igual existen variaciones en la frecuencia de presentación de la tiroiditis de Hashimoto según la zona geográfica, se ha relacionado el aporte insuficiente de yodo en la dieta con su presentación. Asimismo se ha

encontrado una mayor prevalencia de este trastorno en la pubertad y por su predominio en el género femenino se ha postulado a los estrógenos como factores que influyen en el sistema inmunológico y aumentan la susceptibilidad, este hecho no ha sido demostrado en estudios realizados en pacientes Turner con pubertad espontánea o inducida. (13, 20, 21, 26)

La tiroiditis autoinmune (TA) se ha asociado con gastritis crónica atrófica, al igual con otras enfermedades sistémicas o autoinmunes (vitíligo, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, alopecia, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva) y en algunas enfermedades endocrinológicas autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, adrenalitis autoinmune, hipoparatiroidismo autoinmune, hipofisitis autoinmune y síndrome poliglandular autoinmune) (26, 27,20,21).

La TA presenta 4 estadios clínicos relacionados con la evolución o historia natural de la enfermedad:

- 1) Tiroiditis autoinmune subclínica: caracterizado por la seropositividad de anticuerpos antitiroideos, bocio ausente, suave o firme y función tiroidea normal.
- 2) Tiroiditis crónica autoinmune: seropositividad de anticuerpos antitiroideos, bocio pequeño o moderado, firme y eutiroidismo, hipotiroidismo o tirotoxicosis.
- 3) Tiroiditis de Hashimoto clásica: seropositividad de anticuerpos antitiroideos, bocio grande y firme, eutiroidismo, hipotiroidismo o tirotoxicosis.
- 4) Tiroiditis atrófica: seropositividad de anticuerpos antitiroideos, glándula no palpable e hipotiroidismo.

Debido a las tardías manifestaciones clínicas de los pacientes con tiroiditis autoinmune, solo un tercio de los pacientes son diagnosticados en estadios tempranos, esto ocurre con frecuencia en los grupos de alto riesgo para presentar tiroiditis, debido a que se les realiza tamizaje rutinario. Aproximadamente, en 10 % de los pacientes con enfermedad de Hashimoto se demuestra hipotiroidismo clínicamente evidente. (12,21)

El diagnóstico de tiroiditis autoinmune crónica se establece a través de la seropositividad de Ac-TPO y/o Ac-Tg acompañados por al menos uno de los siguientes: función tiroidea anormal, bocio o cambios morfológicos en el ultrasonido tiroideo, el bocio es evaluado según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS); cerca del 90% presentan crecimiento difuso de la tiroides con textura firme e irregular y el 10% restante presentan atrofia, el bocio es generalmente indoloro. La biopsia por aspiración se empleará cuando exista sospecha de malignidad. En los casos en que se realiza biopsia la estructura folicular normal es reemplazada por un infiltrado linfoplasmocitario que forma los centros germinales linfoides; los folículos tiroideos son pequeños o atróficos y la fibrosis es de grado variable (12,14, 21, 25,33).

Las indicaciones para dar tratamiento con levotiroxina en TA: son bocio o hipotiroidismo clínico, al igual que existe evidencia de dar tratamiento en estados de hipotiroidismo subclínico (TSH de 4.5 a 10 mUi/L y tiroxina libre normal) según A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society con el fin de conferir beneficios como la inhibición de la progresión hacia hipotiroidismo clínico, reducción del tamaño de la tiroides, disminución del riesgo de enfermedad coronaria y disfunción muscular, mejoría del perfil lipídico, inversión de la presión intraocular asociada con el hipotiroidismo subclínico y mejoría de la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes, (12,28, 29, 30)

Tiroiditis autoinmune crónica y síndrome de Turner:

Desde 1948 Atria y colaboradores sugirieron la relación entre enfermedad tiroidea y síndrome de Turner, tras hallazgos postmortem de una glándula tiroidea pequeña con infiltración linfocítica en una joven con ST, seguido de este el primer reporte bien documentado de autoinmunidad en el ST fue publicado por *Williams* y colaboradores en 1964, quienes encontraron autoanticuerpos tiroideos en 13 de 25 pacientes. Subsecuentemente varios estudios confirman que la tiroiditis de Hashimoto es la padecimiento autoinmune más común en personas con ST. Al parecer las alteraciones del cromosoma X encontrados en estas pacientes inducirían un desarreglo de la función tiroidea (9,13)

La tiroiditis autoinmune se presenta en una frecuencia mayor en el ST alcanzando el 24 a 34%, según Radetti G y cols revisaron 478 pacientes con ST de 3.6 a 25 años incluidas en el grupo de estudio italiano, seguidas regularmente en 13 centros de endocrinología pediátrica, definieron tiroiditis como elevación en los anticuerpos antitiroideos asociado con alteraciones en ultrasonido (hipoecogenicidad con estructura heterogénea y bocio), encontraron una alta frecuencia de anticuerpos antitiroideos en 106 pacientes (22%) en comparación con dos estudios de la población pediátrica italiana y adulta femenina sin Turner que mostraron una frecuencia de 1.3%, 2.6% y 12% respectivamente, al igual una presencia de tiroiditis en el 10.2% de las pacientes con ST, en comparación con el 1.2% de la población infantil y adolescente sin Turner, con una edad media de diagnóstico de tiroiditis autoinmune en ST de 15 años, (3 a 25 años) es decir en el periodo peripuberal, además observaron que los anticuerpos antitiroideos son un buen marcador serológico de autoinmunidad, pero no son marcadores confiables per se de enfermedad tiroidea, aunque los pacientes con estos anticuerpos tienen riesgo de desarrollar falla tiroidea progresiva, al igual que aunque existe un claro incremento de la tiroiditis autoinmune en la periodo peripuberal no se encontró una clara asociación con el inicio de la terapia estrogénica. (13)

autor	Media de edad	pacientes con Turner	Definición de tiroiditis	Anticuerpos antitiroideos	Pacientes con tiroiditis	conclusiones
Radetti G. y cols, 1995	15.5 años (3.6-25.3)	478	anticuerpos antitiroideos elevados + alteraciones en ultrasonido tiroideo	106 pacientes (22%)	49 pacientes (10.2%)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiroiditis presente en el 10.2% de las pacientes con Turner en comparación con 1.2% reportado en estudios en niños y adolescentes de la misma población. 2. los anticuerpos antitiroideos son un buen marcador serológico de autoinmunidad, pero no son fiables de enfermedad tiroidea. 3. los pacientes con estos anticuerpos tienen riesgo de desarrollar falla tiroidea progresiva. 4. no se encontró una clara asociación entre tiroiditis autoinmune en el periodo peripuberal con el inicio de la terapia estrogénica.

Algunos autores como Elsheikh, M; Wass, J ; Conway G han encontrado que las pacientes con ST con cariotipo con rearrreglos cromosómicos (isocromosoma Xq) presentan un riesgo de 10 veces mayor para presentar tiroiditis autoinmune respecto a otros cariotipos; hasta el momento sin una causa clara para ello, al parecer se ha involucrado este tipo de rearrreglo cromosómico con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, pero esto no se ha demostrado en otras enfermedades diferentes de la tiroiditis autoinmune.

En su estudio, en una población de 145 mujeres con ST atendidas en centros de adultos de Radcliffe Infirmary, Oxford y Middlesex Hospital , Londres, con una media de edad de 26 años (16 a 52 años) hicieron una búsqueda específica de enfermedad tiroidea, bocio, cariotipo y anticuerpos antitiroideos con ST corroborado por un cariotipo realizado en leucocitos de sangre periférica con la siguiente distribución: 45X, 59%; isocromosoma Xq, 16.5%; 45X/46XX, 10.5%; 45X/46Xr(X), 7%, y 45X/46XY en el 7%, y definieron tiroiditis autoinmune por la presencia de anticuerpos antitiroideos asociado con TSH fuera del intervalo de la normalidad (0.5 a 6mUi/l). Encontraron que 60 pacientes (41%) tenían anticuerpos antitiroideos, una paciente con enfermedad de Graves y 22 mujeres (15%) con hipotiroidismo, de las cuales 8 tenían hipotiroidismo subclínico al momento de diagnóstico, con una edad media de diagnóstico de 18 años (9 a 42 años). Según los cariotipos divididos en tres grupos mostraron que el 83% de los isocromosomas Xq tenían anticuerpos antitiroideos positivos y 37.5% hipotiroidismo, en comparación con la monosomía con el 41% de anticuerpos antitiroideos positivos y 14% de hipotiroidismo y solo el 14% de anticuerpos antitiroideos y el 6% de hipotiroidismo en los demás cariotipos; ellos confirmaron que el isocromosoma Xq es el factor de riesgo más importante para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con ST, con un riesgo

incrementado de 10 veces, con un promedio de presentación de tiroiditis más joven que la población en general . (8, 12)

autor	Media de edad	pacientes con Turner	Distribución por cariotipo	Definición tiroiditis	Anticuerpos antitiroideos	Enfermedad autoinmune tiroidea	conclusiones
Elsheikh, M y cols al 2001	26 años (16 a 52)	145	45X (n=86) 59%; isocromosoma Xq, (n=24) 16.5%; 45X/46XX, (n=15)10.5% 45X/46Xr(X), (n=10) 7%, 45X/46XY (n=10) 7%	anticuerpos antitiroideos + con TSH fuera del rango de la normalidad (0.5 a 6mUi/l)	60 pacientes (41%)	45X (n=12) 14% isocromosoma Xq, (n=9) 37.5%. 45X/46XX (n=0) 0% 45X/46Xr(X) (n=1) 10% 45X/46XY (n=1) 10%	El riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune es alto en mujeres con isocromosoma Xq, sugiriendo que puede jugar un papel importante en la patogenia en el desarrollo de enfermedad.

Højbjerg, C; et al en el periodo de enero 1984 a diciembre de 1993 estudiaron a toda la población femenina danesa(2.594.036) e identificaron a las pacientes con ST(594), encontraron que las pacientes con ST estudiadas tenían una frecuencia de presentación por cariotipo: monosomía 45x (48%), mosaicismo (16%) y el restante como rearrreglos cromosómicos, se calculó el riesgo para diferentes morbilidades, en donde las alteraciones endocrinológicas tenían un RR de 4.87 el cual es mayor a edades tempranas de la vida y declina con la edad , con un riesgo relativo de desarrollar tiroiditis de 16,6 (IC 95%: 3.42 – 48.50) precedida por la coartación de aorta (RR 367.13 IC 95% 227.26 - 561.20) y de la fractura de huesos metacarpianos(RR 22.00 IC 95% 7.14 – 51.33). (4)

Autor	edad	Pacientes Turner	Distribución por cariotipo	Riesgo relativo de endocrinopatías en Turner (IC 95%)	conclusión
Højbjerg, C, y cols, 1998	De 0 a 79 años	594	45X (n=284) 48%; 45X/46XX,(n=96)16% rearrreglos cromosómicos (n=214) 36%	Enfermedad endocrina 4.87 (3.63-6.41) -Enfermedad tiroidea2.00 (0.96 - 3.69) ---tirotoxicosis..... 2.01 (0.41 -5.86) ---hipotiroidismo..... 5.80 (1.20-16.94) ---tiroiditis.....16.60 (3.42-48.50) -diabetes mellitus tipo 1... 11.56 (5.29-21.95) -diabetes mellitus tipo 2 ... 4.38 (2.40 – 7.72) -enfermedad paratiroides7.25(0.18-40.37) -hipoglucemia3.51 (0-43-12.69)	Las mujeres con síndrome de Turner parecen tener una incidencia incrementada de fracturas, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad isquémica cardiaca, hipertensión e infarto.

La edad mayor de 10 años se ha relacionado con la mayor presencia de auto-anticuerpos tiroideos, y la probabilidad que niñas mayores de 11 años con anticuerpos antitiroideos positivos presenten anormalidad tiroidea es mayor, pero alcanza significancia entre los 13 a 15 años ($p < 0.05$) según estudio de Germain, E. donde se estudiaron 100 pacientes con ST evaluadas en la Clínica de Endocrinología del Johns Hopkins Hospital entre 1964 y 1984 con un intervalo de edad de 15 semanas a 19 años, con promedio de edad de 12 años, con cariotipo obtenido de leucocitos de sangre periférica, de la siguiente distribución: monosomía 45X en 54 pacientes y 46 con otros cariotipos [16 pacientes con mosaicismo 45X/46XX, 7 con 46X,i(Xq), 4 mosaicismo 45X/46X,i(Xq); 4 con 46, X, del(Xp); 1 mos 46X,del(Xp) con brazo largo cerca de brazo corto; 5 mos 45X/46X,r(X); 1 mos 45X/46X,r(X)/46XX; 2mos 45X/46XY; 1mos 45X/46Xi(Yq); 1 mos 45X/46X, del(X): 1 mos 45X/46X, del(Xq11); 1 mos 46XX/46X, del(Xp11o P13); 1mos 45X/46X, dup X, del(X)], determinaron anticuerpos antitiroideos(antitiroglobulina y antimicrosomales) de los cuales solo 85 pacientes tenían al menos 1 estudio de los siguientes: TSH, T4 Total, T3 Total y T4 libre, además midieron anticuerpos anti-células parietales y anti-adrenocorticales, mostraron que a medida que incrementa la edad aumentan las probabilidades que al menos un anticuerpo anti-tiroideo incremente su valores, con un inicio a los 7 años para la monosomía y a los 8 años para los otros cariotipos, con un incremento lineal hasta los 18 años en la monosomía y hasta los 11 años en los demás cariotipos, en estos últimos después de los 11 años los anticuerpos incrementan de una forma marcada; un alto porcentaje (57%) de los pacientes con cariotipo 46X,i(Xq) tienen anticuerpos antitiroideos positivos y anormalidades tiroideas; tan solo 3 pacientes se encontró otros anticuerpos (2 con anticuerpos anti-adrenocorticales y 1 con anticuerpos anti-células parietales. (19)

autor	Media edad	Niñas S. Turner	Distribución por cariotipo	Datos acumulativos según la edad de positividad para Anticuerpos antitiroideos (n=100)	Presencia de anomalía tiroidea	conclusión
Germain, E; 1986	12 años (15 semanas a 19 años)	100	Monosomía 45X (n=54) Otros cariotipos (n=46)	7 años= 13 8 años= 16 9 años= 23 10 años= 37 11 años= 45 12 años= 60 13 años= 69 14 años= 79 15 años= 86 16 años= 90 17 años= 95 18 años= 99 edades 19 a 21 años=1 00	18 (22%)	1. El porcentaje de positividad de anticuerpos antitiroideos es del 50%. 2. Con el incremento de la edad aumentan las probabilidades que al menos un anticuerpo anti-tiroideo incremente su valores. 3. El 57% de los pacientes con cariotipo 46X,i(Xq) tienen anticuerpos antitiroideos positivos y anormalidades tiroideas.

Al igual Kerdanet, M y cols, en un estudio retrospectivo de 12 años estudiaron 67 pacientes donde el diagnóstico de ST se realizó por medio de un cariotipo de leucocitos en sangre periférica, desde el nacimiento hasta los 22 años, reportando una media de edad de 10 años, y se les realizó un

tamizaje de anomalías tiroideas por clínica (palpación tiroidea) y laboratorio (TSH normalidad de 0 - 5 mUi/L) y medición de anticuerpos antimicrosomales y antitiroideos (positivo mayor de 100ui/ml) y se definió el diagnóstico de tiroiditis con anticuerpos anti-tiroideos positivos en al menos 2 determinaciones (anti-tiroglobulina y anti-microsomales) 2) TSH elevada (TSH >6mUi/L) y/o después del estimulación con TRH (pico > 25mUi/L) y palpación anormal de la glándula tiroidea cambio en volumen o consistencia; encontrando una distribución por cariotipo: 37.3% con monosomía; 23.9% con isocromosoma Xq, 19.4% con alteraciones estructurales y 19.4% con mosaicismo sin alteraciones estructurales, con una positividad de anticuerpos antimicrosomales o anti-tiroglobulina en 18 pacientes, TSH elevada en 16 pacientes y anomalía de la glándula tiroidea en 14 pacientes con un diagnóstico de tiroiditis en 14 pacientes (20.9%), con una edad media de 14.6 +/- 4 años (4 - 22 años), según el cariotipo el 56.3% de los casos de tiroiditis se presentaron en el isocromosoma Xq (p=0.0001), sin encontrarse diferencia en la presentación media de edad entre los diferentes grupos de cariotipos.(7)

autor	Media de edad	Número de pacientes	Distribución por cariotipo	Definición tiroiditis	Anticuerpos antitiroideos	Casos de tiroiditis	Conclusiones
Kerdanet, M; 1994	10.3 años (nacimiento hasta los 22 años)	67	45X (n=25) 37.3%; isocromosoma Xq, (n=16) 23.9%; alteraciones estructurales (n=13)19.4% mosaico sin alteración estructural (n=13) 19.4%,	1) anticuerpos anti-tiroideos positivos (2 determinaciones) 2) TSH elevada (TSH >6mUi/L) y/o después del estimulación con TRH (pico > 25mUi/L) 3) palpación anormal de la glándula tiroidea cambio en volumen o consistencia	18 pacientes (26.9%) 45X (n=2) 8%; isocromosoma Xq, (n=11) 68.8% alteraciones estructurales (n=1)8% mosaico sin alteración estructural (n=4) 30.8%,	45X (n=1) 4% isocromosoma Xq, (n=9) 59.3%. alteraciones estructurales (n=0)0% mosaico sin alteración estructural (n=4) 30.8%,	La tiroiditis está presente en 14 (20.9%) de las pacientes No se encontró tiroiditis en menores de 10 años, con una media de edad a los 14.6 (10-22) el 56.3% de los casos de tiroiditis se presentó en el isocromosoma Xq (p=0.0001)

La tiroiditis autoinmune en síndrome de Turner según diversos grupos [Kerdanet, M; et al], [Radetti G.; et al], [Gemain, E; et al] se diagnóstica por la asociación de

- 1) anticuerpos anti-tiroideos positivos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa).
- 2) TSH elevada acompañado de función tiroidea anormal (TSH elevada, T4 baja).
- 3) palpación anormal de la glándula tiroidea cambio en volumen o consistencia y/o alteración en el ultrasonido tiroideo. El incremento del tamaño tiroideo al examen clínico es evaluada por palpación de acuerdo con los criterios de World Health Organization (7,13 14,19)

La tiroiditis autoinmune en pacientes con ST puede evolucionar al igual que la población general a: 35% eutiroidismo, 55% hipotiroidismo subclínico, 4% hipotiroidismo clínico y 6% hipertiroidismo, aunque estos porcentajes pueden variar.

El-Mansoury y cols estudiaron una población de 91 mujeres de ST con una media de edad de 37 +/- 11 años, la compararon con una población de 228 mujeres reportando que en mujeres con Turner era más común encontrar hipotiroidismo (25%) respecto a la población en general (2%), al igual que el 43% de las pacientes con síndrome de Turner tenían títulos elevados de Ac-TPO en comparación con el 22% que no tenían hipotiroidismo. (4, 9, 29)

En caso de no recibir tratamiento se ha observado que evolucionan a hipotiroidismo subclínico o clínico, con el consiguiente aumento del compromiso en el crecimiento, el cual ya estaba comprometido en estas niñas, a la vez que conlleva a alteración de índice de masa corporal y del perfil lipídico y probablemente se pierdan todos aquellos beneficios que según A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society son ofrecidos al dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico a la población en general. (9,13, 28, 30)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Turner es una alteración genética que se caracteriza por amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino; se asocia con un rearrreglo cromosómico expresado por ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma sexual, con o sin línea de mosaicismo. Este es considerado uno de los defectos cromosómicos más frecuentes ya que afecta 1 de cada 2000 recién nacidas vivas al año; muchos terminan en aborto, representando cerca del 18% del total de los abortos.

Su mortalidad esta incrementada en relación con la población general con un OR de 2.86 (IC 95%, 2.18 - 3.55); dependiendo del cariotipo: 45X con OR de 4.08 (2.79 – 5.75), isocromosoma Xq con OR de 3.86 (1.41 - 8.37) y los demás tipos cariotipos con OR de 2.10 (1.42- 2.98), debido a la asociación a problemas endocrinológicos, nutricionales, enfermedades metabólicas, complicaciones de diabetes mellitus (25% de las muertes), enfermedades coronarias, hipertensión y anomalías congénitas (cardíacas, renales, faciales).

La tiroiditis autoinmune es la patología tiroidea más frecuente en la niñez y adolescencia siendo la causa más común de bocio e hipotiroidismo en las zonas donde no existe déficit dietario de yodo, cuenta con una incidencia de 1.2% en niños de 11 a 18 años de edad en Norteamérica, con mayor afección en mujeres con proporción de 2-9:1 respecto a hombres; es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes; clínicamente se caracteriza por la presencia de bocio firme, irregular no doloroso al tacto, con la presencia de anticuerpos anti-TPO (anticuerpos antiperoxidasa) positivos en el 90% de los casos y los anticuerpos antitiroglobulina en un 20 a 50%, VSG normal y estudio ecográfico que muestra la tiroides hipoecogénica sin nódulos.

En el ST la frecuencia de presentación de tiroiditis autoinmune es mayor, reportándose desde el 24 a 34%, evolucionando hacia hipotiroidismo secundario lo cual empeora el compromiso del crecimiento, el cual ya estaba comprometido, y a su vez lleva a una alteración del índice de masa corporal y del perfil lipídico.

Aunque a nivel mundial existen estudios en los que se ha valorado la frecuencia, sintomatología y edad de presentación de tiroiditis autoinmune en ST, no existen estudios que determinen su asociación en pacientes pediátricos, lo que hace necesario realizar este estudio para conocer la asociación y factores de riesgo para implementar un programa de detección temprana y tratamiento oportuno, con el fin de disminuir la morbilidad secundaria a tiroiditis autoinmune en ST, disminuir costos en su atención y contribuir a mejorar la calidad de vida en estas niñas.

JUSTIFICACIÓN

El ST es una alteración genética que se presenta con una tasa de incidencia de 1 en cada 2000 recién nacidas al año, caracterizado por hallazgos clínicos y fenotípicos; esto es debido a la ausencia de un cromosoma sexual o a la presencia de una anomalía estructural en este cromosoma en un paciente con fenotipo femenino.

Los pacientes ST tienen riesgo incrementado para presentar eventos cardiovasculares (disección aortica, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral), alteraciones inmunológicas (enfermedad celiaca, miastenia gravis), renales (infecciones urinarias), nutricionales, enfermedades metabólicas y endocrinológicas (osteoporosis, diabetes mellitus, tiroiditis autoinmune) , esta ultima reportada con una frecuencia del 24 a 34% de las niñas con ST y se ha asociado con alteración del cromosoma X, aunque tiene una baja mortalidad, su morbilidad es causada por hipotiroidismo secundario que va en detrimento del crecimiento, además de presentar alteración de índice de masa corporal y del perfil lipídico.

El propósito para realizar este estudio se basa en la ausencia de reportes en la población pediátrica donde se analice la asociación entre ST, tiroiditis autoinmune y sus factores de riesgo, en este estudio se analizarán estos datos y posteriormente se calculará la probabilidad combinada de estos factores para desarrollar dicha patología, logrando así proponer programas de diagnóstico y tratamiento oportuno; así como un adecuado seguimiento con el fin de disminuir la morbilidad asociada, reducir costos en su atención y contribuir a mejorar la calidad de vida en estas pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe asociación entre tiroiditis autoinmune y síndrome de Turner en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1990 a 2008?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes para desarrollar tiroiditis autoinmune en niñas con síndrome de Turner, atendidas en el Servicio de Endocrinología del INP?
3. ¿Será el isocromosoma Xq el factor de riesgo más importante para desarrollar tiroiditis en pacientes pediátricos con síndrome de Turner en el Instituto nacional de Pediatría?
4. ¿Será la edad mayor de 10 años y TSH $> 4.5\text{mUi/l}$ los factores de riesgo combinados más importantes para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes pediátricos con síndrome de Turner en el INP?

HIPÓTESIS

1. Existe asociación entre tiroiditis autoinmune y síndrome de Turner con un riesgo relativo de 16,6 (IC 95%: 3.42 – 48.50)
2. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de tiroiditis autoinmune en niñas con síndrome de Turner son: edad > 10 años, isocromosoma Xq y TSH > 4.5mUi/l.
3. Las pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de presentar tiroiditis autoinmune cuando se encuentra en su cariotipo rearreglos cromosómicos (isocromosoma Xq) comparado con otros cariotipos. (OR>1)
4. Las pacientes mayores de 10 años, y niveles de TSH > 4.5mUi/l serán los factores de riesgo combinados más importantes para desarrollar tiroiditis autoinmune en síndrome de Turner, con una probabilidad mayor del 60%.

OBJETIVO GENERAL

1. Identificar la probabilidad combinada de los factores de riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con síndrome de Turner atendidas en el Servicio de Endocrinología pediátrica en Instituto Nacional de Pediatría entre 1990 y 2008.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la asociación entre tiroiditis autoinmune y síndrome Turner en pacientes pediátricas atendidas en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1990 a 2008.
2. Identificar los factores de riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en niñas con síndrome de Turner atendidas en el Servicio de Endocrinología en el INP.
3. Calcular el OR de los factores de riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes pediátricos con síndrome de Turner.
4. Jerarquizar los factores de riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en niñas síndrome de Turner atendidas en el Servicio de Endocrinología del INP.
5. Identificar las interacciones entre los factores de riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con síndrome de Turner atendidas en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

DISEÑO METODOLÓGICO

El estudio propuesto es ambispectivo, longitudinal, observacional, analítico y comparativo.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricas mexicanas con síndrome de Turner y tiroiditis autoinmune en un hospital de tercer nivel de atención.

POBLACIÓN ESPECÍFICA

Pacientes pediátricas con síndrome de Turner y tiroiditis autoinmune atendidas en el Servicio de Endocrinología del Instituto nacional de Pediatría en el periodo de 1990 a 2008.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán en el estudio todos los pacientes atendidos por el servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1990 y 2008 que cumplan con:

1. Género femenino
2. Síndrome de Turner
3. Menores de 18 años
4. Perfil tiroideo completo con TSH, T3 total y libre, T4 total y libre más anticuerpos antitiroideos realizados por laboratorio de hormonas del INP.
5. Contar con al menos el 80% de la información requerida para cumplir con el objetivo del estudio: información del cariotipo, edad, Función tiroidea determinada por: TSH, T4 total, T4 libre, T3 total, T3 libre, determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con sospecha de síndrome de Turner no corroborado por cariotipo.
2. Pacientes que cuenten con cariotipo realizado fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Pacientes con diagnostico de tiroiditis no autoinmune (aguda, subaguda, de Riedel, medicamentosa, atrófica, post-radiación)
4. Pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con hormonas tiroideas previo a su ingreso al servicio.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Pacientes trasladados a otro hospital
2. Pacientes con alta voluntaria
3. Pacientes con <2 consultas

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa, discreta	Calendario	Meses
Talla	Estatura de un sujeto de pie, distancia entre el vertex y el suelo	Cuantitativa continua	Estadímetro	Centímetros
Peso.	Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo. Normalmente, se considera respecto de la fuerza de gravedad terrestre.	Cuantitativa continua	Báscula	Kg
Índice Masa Corporal	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Cuantitativa continua	Peso (kg)/Talla(m) ²	Kg/m ²
TSH	Hormona estimulante del tiroides que aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina y estimula todas las actividades de secreción en las células glandulares del tiroides.	Cuantitativa, continua	Autoanalizador	mUI/l
Estrógenos	Son hormonas sexuales femeninas producidas por los ovarios y muy poco por las adrenales, e inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos (endometrio, mama, ovario).	Cualitativa, dicotómica	--	Administrados y no administrados
Alteración cromosómica	es un error durante la meiosis de los gametos o de las primeras divisiones del huevo y que provoca una anomalía de número o estructura de los cromosomas.	Cualitativa nominal	Cariotipo	1-Monosomía 45x 2-Isocromosoma X 3-Alteraciones estructurales 4-Mosaicismo sin alteraciones estructurales

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	VALOR
Palpación anormal de la tiroides	Es el cambio de tamaño o consistencia de la glándula tiroides que se encuentra en la parte antero-inferior del cuello justo debajo de la laringe	Cualitativa nominal dicotómica	Por palpación bimanual	Presente ó ausente
Anticuerpos antitiroglobulina	Es un examen para medir los anticuerpos contra una proteína llamada tiroglobulina, que se encuentra en las células de la tiroides.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Ui/l
Anticuerpos antiperoxidasa	Son autoanticuerpos contra Peroxidasa tiroidea, necesaria para la síntesis de hormonas tiroideas	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Ui/l
TSH elevada	Hormona estimulante del tiroides que aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina y estimula todas las actividades de secreción en las células glandulares del tiroides. Se define >4.5mUi/ml (según CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society)	Cualitativa nominal dicotómica	Autoanalizador	Elevada o normal
Tiroiditis autoinmune	Inflamación de la glándula tiroides, ocasionada por la presencia de anticuerpos antitiroideos.	Cualitativa, nominal dicotómica	A) Anticuerpos anti-tiroideos positivos + uno de los siguientes criterios: 1) TSH elevada 2) Función tiroidea anormal. 3) Palpación anormal de la glándula tiroidea cambio en volumen o consistencia.	Presente o ausente

Síndrome de Turner: El diagnóstico se basa en el reconocimiento del fenotipo particular que debe ser confirmado mediante la práctica de un cariotipo en el que se demuestre alteración cromosómica compatible. (45X, 45X/46XX, 45X/46Xr(X), 45X/46XY, 46Xi (Xq) entre otros)

Diagnóstico de tiroiditis autoinmune: se hará con la presencia de anticuerpos positivos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa) acompañado de por lo menos uno de los siguiente: TSH elevada (>4.5), función tiroidea anormal, incremento de tamaño o cambio de consistencia de la glándula tiroidea al examen clínico. El incremento del tamaño tiroideo al examen clínico es evaluado por palpación de acuerdo con los criterios de Organización Mundial de la Salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante la obtención del registro de las pacientes con síndrome de Turner (CIE -10 Q96) se buscarán estos expedientes en el archivo y se identificarán las niñas con tiroiditis autoinmune que cumplan los criterios de inclusión; estas pacientes constituirán el grupo caso; mientras que el grupo control estará constituido por pacientes con Sx. Turner pareadas por edad sin Tiroiditis Autoinmune. En ambos grupos se recolectarán los siguientes datos: nombre, registro, edad actual, edad al diagnóstico de tiroiditis autoinmune, cariotipo, peso, talla, perfil tiroideo (TSH, T3 total y libre, T4 total y libre) anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, antiperoxidasa), presencia de alteración tiroidea, uso de estrógenos, uso de hormonas tiroideas, estos datos se consignarán en una hoja de recolección de datos (ver anexo 1) y serán capturados mediante una hoja electrónica de Excel 2007 y analizados por paquete estadístico SPSS versión 15 y STATA versión 10.

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA:

Basado en las proporciones reportadas en la literatura se realizó el cálculo del tamaño de muestra para 2 tipos diferentes de variables de desenlace observando lo siguiente:

En estas pacientes con Sx. de Turner, el 22% presenta anticuerpos anti tiroideos positivos, y solo el 12% desarrolla Tiroiditis Autoinmune. (13)

Aplicando la fórmula para proporciones, con un poder de 80 y con $\alpha = 0.05$ se observó que se requieren un total de 3 pacientes + 20% de pérdidas obteniendo un total de 4 pacientes por grupo para identificar la presencia de la variable de desenlace; ya que ante la presencia de anticuerpos anti tiroideos es la característica obligatoria en nuestra población de niñas para diagnosticar tiroiditis autoinmune.

Con respecto al diagnóstico de Tiroiditis autoinmune y síndrome de Turner se reporta que en la población mundial existe un 24% de pacientes con esta patología (4), a diferencia de la población analizada en este instituto donde se observa un 10% de toda la consulta en el Servicio de Endocrinología; utilizando la fórmula de proporciones, para tener un $\alpha = 0.05$ y un poder del 80% se requieren 46 pacientes + 20% de pérdidas dando un total de 55 pacientes por cada grupo (total 110 pacientes con Sx. Turner) para identificar la presencia de la variable de desenlace en nuestra población; con lo anterior se tomará este en cuenta este último cálculo de tamaño de muestra para obtener significancia estadística

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se analizarán los datos obtenidos en una base de datos a través de los programas STATA versión 10 y SPSS versión 15.

Se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (Desviación Estándar, máximo – mínimo) para las variables cuantitativas, y se analizará la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T con un nivel de significancia de 0.05)

Se representarán los resultados en gráficas de barras e histogramas según sea el caso.

Para el análisis bivariado se calculará el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace (Tiroiditis autoinmune) respectivamente a través de una prueba de regresión logística, se identificará para cada subgrupo de variables de desenlace (elevación de TSH, alteración de la glándula tiroidea, función tiroidea anormal) mediante un análisis de muestras repetidas si sus valores son significativamente diferentes entre las pacientes con elevación de anticuerpos en comparación de aquellas que no los presenten.

Se identificarán interacciones entre los factores de riesgo con la finalidad de agrupar los factores en un solo riesgo.

Posteriormente se observarán aquellos factores de riesgo que sean estadísticamente significativos y se analizarán nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar tiroiditis autoinmune.

Una vez conocida la probabilidad de los factores de riesgo combinados, se creará un cuadro en el cual se represente los factores de riesgo significativos y sus combinaciones con la probabilidad de tiroiditis de forma jerarquizada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Según la **Declaración de Helsinki** Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002, en concordancia con **las buenas prácticas clínicas**, este tipo de estudio **retrospectivo**:

1. Considerando las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para las niñas del estudiadas, este estudio se justifica dado que existen las posibilidades razonables que la población estudiada pueda beneficiarse de sus resultados sin estar expuestas a ningún efecto adverso.
2. Según el protocolo previamente aprobado por Consejo Institucional de Revisión para la recolección y procesamiento de datos se seguirán los pasos expuestos en el.
3. Se extraerán los datos del expediente clínico pertinentes para este estudio (hoja de recolección de datos), los cuales solo serán empleados para este estudio.
4. Se comunicará a los Comités de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
5. Se protegerá la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.
6. Se reportaran con exactitud los datos y resultados encontrados.
7. Toda información será registrada y almacenada de forma que permita su verificación e interpretación exactas.
8. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no requiere financiamiento, y los investigadores declaran que no existen conflictos de intereses.

RESULTADOS

Se analizaron en total 208 casos, de los cuales 168 se presentaron sin tiroiditis autoinmune y 40 con tiroiditis autoinmune, entre estos grupos no se observó diferencia significativa en cuanto a edad media en meses, peso, talla ni índice de masa corporal (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de las pacientes con síndrome de Turner.

Variable	Sin Tiroiditis (n=168) media	D.E.	Tiroiditis (n=40) media	D.E.	P
Edad (meses)	116.84	58.53	128.87	41.31	0.30
Peso (kg)	27.62	15.26	28.72	10.89	0.36
Talla (cm)	115.15	21.28	119.64	14.77	0.49
IMC (Kg/m²)	19.39	8.32	19.22	3.69	0.43
TSH (mUi/l)	3.29	1.75	9.76	19.49	0.15
T3T (ng/dl)	168.65	37.07	166.81	52.54	0.83
T4T (µg/dl)	9.28	1.83	8.77	2.85	0.28
T3L (pg/dl)	4.68	1.10	4.45	1.44	0.07**
T4L (ng/dl)	1.49	0.28	1.67	1.27	0.76
Ac-TPO (Ui/l)	11.12	24.02	350.83	441.18	0.000*
Ac-Tg (Ui/l)	20.79	10.44	312.35	664.11	0.000*

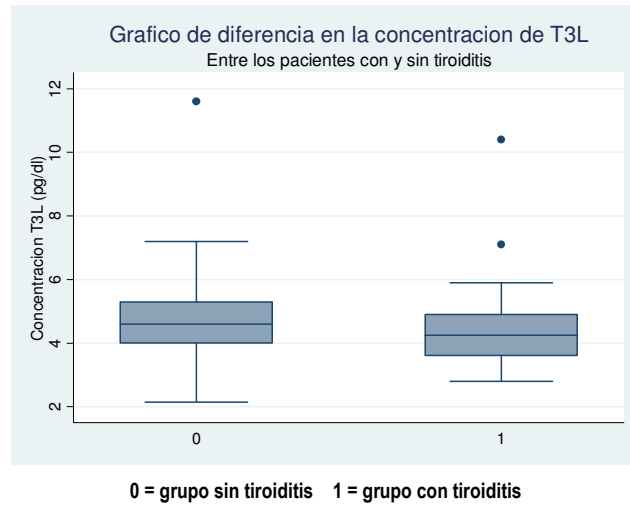
* $p < 0.05$

** $0.05 > p > 0.10$

Prueba estadística = U de Mann Wittney

Con respecto a la concentración de tirotrópina y hormonas tiroideas (T3 Total, T4 total y T4 libre) no hubo diferencias significativa entre ambos grupos, sin embargo esta diferencia si se presentó en la T3 libre siendo mayor en el grupo sin tiroiditis con una media de 4.68 con una desviación estándar de 1.10, en comparación con el grupo de pacientes con tiroiditis que mostro una T3 libre de 4.45 con una desviación estándar de 1.44 ($p=0.07$). (ver gráfico 1)

Gráfico 1. Concentración de T3 libre en pacientes con y sin tiroiditis autoinmune.



Al analizar los anticuerpos antitiroideos hubo una notable diferencia en la concentración en ambos grupos, con títulos séricos más elevados en el grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune siendo la Ac-TPO de 350.83Ui/l con una desviación estándar de 441.18Ui/l a diferencia del grupo de pacientes sin tiroiditis con una concentración sérica de 11.12Ui/l (valor normal de referencia <10Ui/l) y una desviación estándar de 24.02Ui/l ($p=0.000$); lo mismo se observó con la concentración de los anticuerpos Ac-Tg cuya concentración sérica en pacientes con tiroiditis se encontró en 312.35Ui/l con desviación estándar de 664.11Ui/l a diferencia del grupo sin tiroiditis con concentraciones de 20.79Ui/l (valor normal de referencia: <20Ui/l) y desviación estándar de 10.44Ui/l ($p=0.000$). (Ver cuadro 1 y gráfico 2)

Gráfico 2. Diferencia en la concentración de Ac-TPO en pacientes con síndrome de Turner con y sin tiroiditis autoinmune.

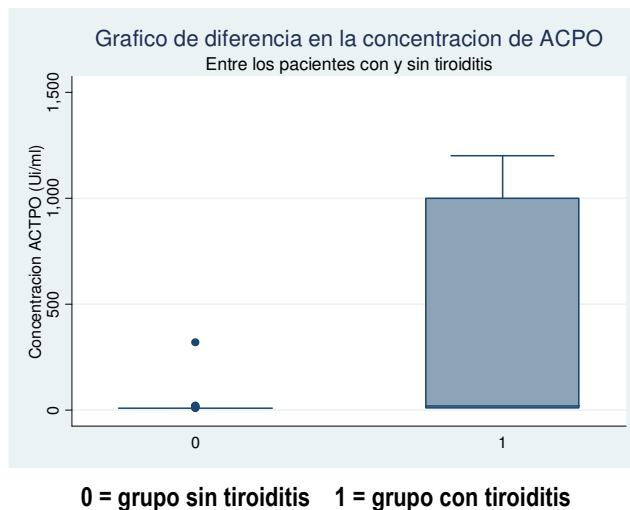
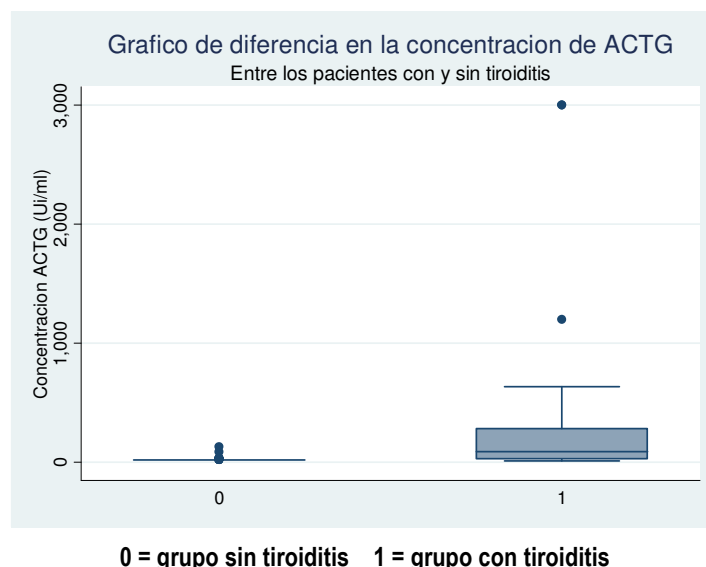


Gráfico 3. Diferencia en la concentración de Ac-Tg en pacientes con síndrome de Turner con y sin tiroiditis autoinmune.



Al observar las diversas variantes de alteraciones cromosómicas del síndrome de Turner encontramos que en el grupo de pacientes sin tiroiditis autoinmune se distribuyó así: monosomía 62%, mosaicismo 23%, isocromosoma Xq 7% y alteraciones estructurales en el 6%; mientras en el grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune se reportó: monosomía en el 65%, mosaicismo en el 20%, alteraciones estructurales en el 2% e isocromosoma Xq en el 12% de los casos, este último no reportó diferencia significativa muy probablemente por el tamaño de la muestra. (Ver cuadro 2)

Cuadro 2. Distribución por variantes de alteraciones cromosómicas del síndrome de Turner

Variable	Sin Tiroiditis (n=168)		Tiroiditis (n=40)		P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Monosomía	104	0.62	26	0.65	0.71
Isocromosoma Xq	13	0.07	5	0.12	0.35
Alt. Estructural	11	0.06	1	0.02	0.47
Mosaico	39	0.23	8	0.20	0.73

* $p < 0.05$

** $0.05 > p > 0.10$

Prueba estadística = Prueba exacta de Fisher

Con respecto a la glándula tiroidea en el grupo sin tiroiditis autoinmune se observó alteración tiroidea en el 25% de los casos, bocio en el 5% de los casos y alteración de la consistencia tiroidea solo en el 22% de los casos, a diferencia del grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune que presentó la alteración tiroidea en el 100% de los casos ($p=0.000$), bocio en el 52% ($p=0.000$) y alteración en la consistencia tiroidea en el 72% ($p=0.000$). (Ver cuadro 3 y gráfico 4,5 y 6).

Grafico 4. Frecuencia de alteración tiroidea en pacientes con síndrome de Turner con y sin tiroiditis.

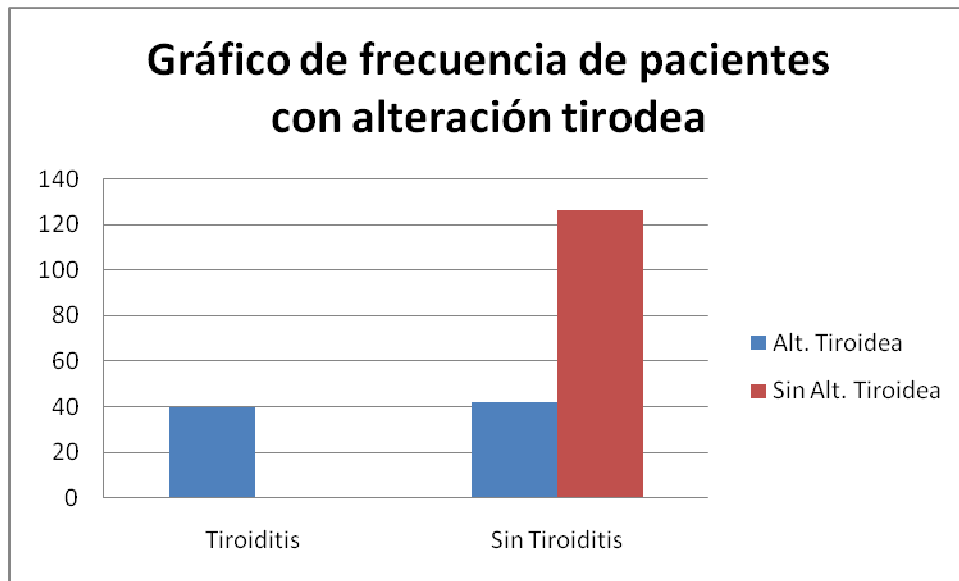


Gráfico 5. Frecuencia de bocio en pacientes con síndrome de Turner con y sin tiroiditis.

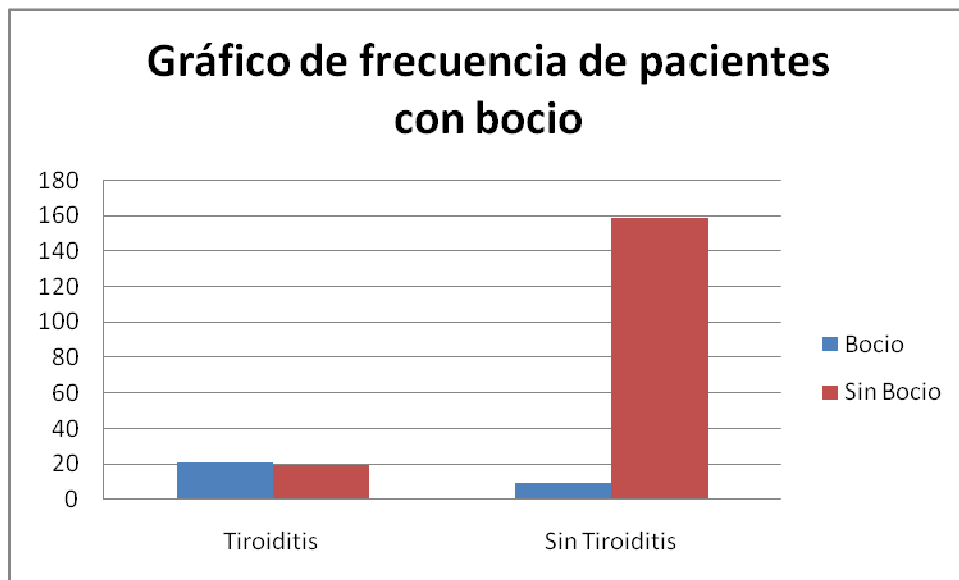
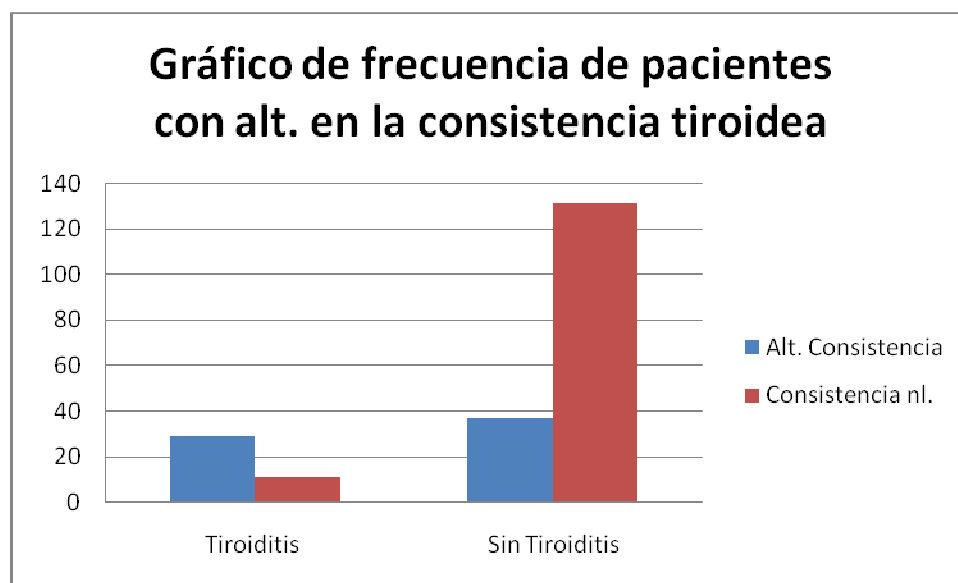


Gráfico 6. Frecuencia de alteración en la consistencia tiroidea con síndrome de Turner con y sin tiroiditis.



Al comparar el uso de estrógenos no encontramos diferencia en el grupo de pacientes sin tiroiditis versus grupo con tiroiditis; ninguno de los pacientes con tiroiditis presentó pubertad espontánea. (Ver cuadro 3)

Cuadro 3. Caracterización de alteración tiroidea, positividad de anticuerpos, uso de estrógenos y pubertad espontánea en pacientes con síndrome de Turner con y sin tiroiditis.

Variable	Sin Tiroiditis (n=168)		Tiroiditis (n=40)		P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Alt. Tiroides	42	0.25	40	1.00	0.000*
Bocio	9	0.05	21	0.52	0.000*
Alt. Consistencia	37	0.22	29	0.72	0.000*
Estrógenos	33	0.19	4	0.10	0.17
Pubertad espont.	27	0.16	0	----	
Ac-TPO positivos	25	0.15	11	0.27	0.066**
Ac-Tg positivos	32	0.19	22	0.55	0.000*

* $p < 0.05$

** $0.05 > p > 0.10$

Prueba estadística = Prueba exacta de Fisher

En el grupo sin tiroiditis la positividad de los Ac-TPO estuvo presente en el 15% de los casos a diferencia del grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune en donde se presentó en el 27% ($p=0.066$), mientras que para los Ac-Tg se encontró solamente en el 19% del grupo de pacientes sin tiroiditis versus el 55% de pacientes con tiroiditis autoinmune ($p=0.000$). (Ver cuadro 3)

En el análisis bivariado se observó lo siguiente: que el ser pacientes con síndrome de Turner y edad mayor de 10 años se tiene un riesgo de 2.26 veces más para desarrollar tiroiditis autoinmune (IC 95% 1.33 – 7.99) ($p=0.010$). Además se encontró como segundo factor de riesgo el tener una TSH >4.5 mUI/l con OR de 1.31 (IC 95%: 0.91 - 1.87) y como tercer factor de riesgo el isocromosoma Xq con un OR de 1.78 (IC 95%: 0.57 - 5.5). El tener Ac-TPO positivos no demostró ser un factor de riesgo a diferencia de lo que si ocurrió con los Ac-Tg los cuales se encontraron positivos con un OR de 6.89 (IC 95%: 2.68 -17.67) ($p=0.000$). (Ver cuadro 4)

Cuadro 4. Factores de riesgo para tiroiditis en pacientes con síndrome de Turner.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad > 10 años	3.26	1.33 – 7.99	0.010*
TSH > 4.5 mUi/l	1.31	0.91 – 1.87	0.14
Isocromosoma Xq	1.78	0.57 – 5.54	0.31
Ac-TPO positivos	0.88	0.28 – 2.79	0.84
Ac-Tg positivos	6.89	2.68 – 17.67	0.000*

* $p < 0.05$

Al realizar un análisis multivariado de la probabilidad combinada de los diferentes factores de riesgo en una paciente con síndrome de Turner mayor de 10 años, la probabilidad de desarrollar tiroiditis autoinmune aumenta a 0.99 si los factores de riesgo adicionales son TSH > 4.5mUi/l e isocromosoma Xq, obteniendo igual probabilidad si combinamos todos los factores. (Ver cuadro 5)

Cuadro 5. Probabilidad combinada esperada entre las variables edad, TSH, Isocromosoma Xq y Ac-Tg positivos para desarrollar Tiroiditis.

Probabilidad	Edad > 10 a.	TSH > 4.5	Isocromosoma Xq	Ac-Tg +
0.03 - 0.16	√			
0.04 - 0.72	√	√		
0.31 - 0.95	√	√		√
0.19 - 0.53	√			√
0.08 - 0.19	√		√	
0.15 - 0.99	√	√	√	
0.99	√	√	√	√
0.61	√		√	√

DISCUSIÓN:

Los pacientes con síndrome de Turner según autores como Radetti G y cols tienen un riesgo incrementado para presentar tiroiditis autoinmune con una frecuencia del 24 a 34% de las niñas, que en la mayoría de los casos conduce a hipotiroidismo; dado los pocos estudios reportados en la literatura que analicen los factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, nosotros observamos 208 casos de pacientes con síndrome de Turner de los cuales 40 casos presentaron tiroiditis autoinmune.

En nuestro estudio la clasificación por cariotipo fue similar al reportado por otros autores como Elsheikh, M y cols, Højbjerg, C y cols, y Kerdanet, M; y cols en donde la monosomía fue el grupo mayoritario 59%, 48% y 42% respectivamente, y nuestro reporte fue de 65% y 62% en los grupos de pacientes con y sin tiroiditis autoinmune, no obstante la frecuencia de otros cariotipos difiere de estos autores, ellos encontraron el mosaicismo en el 10.5%, 16% y 18% respectivamente y nosotros reportamos de 20% y 23% en nuestros grupos; estas diferencias son más notorias en las pacientes con isocromosoma Xq en donde la frecuencia fue del 16.5% y 20% para los autores Elsheikh, M y cols, y Kerdanet, M y cols en relación a la frecuencia de nuestro estudio del 12% y 7% en los dos grupos respectivamente.

Esta diferencia en los subgrupos por cariotipo del síndrome de Turner encontradas por nosotros con relación a la reportada en la literatura y en asociación probablemente al tamaño de nuestra muestra de pacientes con síndrome Turner y tiroiditis autoinmune hizo que no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en las pacientes con isocromosoma Xq con y sin tiroiditis autoinmune ($p= 0.35$), a diferencia de la asociación reportada por Kerdanet, M; y cols quienes encontraron una frecuencia elevada de tiroiditis en el subgrupo de isocromosoma Xq con respecto a otros cariotipos en pacientes con síndrome de Turner ($p= 0.0001$); no obstante en nuestro estudio el tener un cariotipo con isocromosoma Xq representó un OR de 1.78 (IC 95%: 0.57 – 5.54).

Al observar la concentración sérica de los anticuerpos antiperoxidasa en los grupos estudiados, encontramos que los pacientes con tiroiditis autoinmune tienen títulos séricos de 350.83Ui/l versus 11.12Ui/l (valor normal <10Ui/l) en el grupo de pacientes sin tiroiditis autoinmune ($p= 0.000$); lo mismo observamos en el comportamiento de los títulos séricos de anticuerpos antitiroglobulina de 312.35Ui/l versus 20.79Ui/l (valor normal < 20Ui/l) en los dos grupos de pacientes respectivamente ($p= 0.000$), esto es de esperarse dado que la positividad en los anticuerpos es requisito indispensable para la conformación del diagnóstico de tiroiditis autoinmune.

Sin embargo es llamativo que nuestra población estudiada sin tiroiditis autoinmune tuvo un porcentaje de positividad de anticuerpos antiperoxidasa ligeramente superior al de la población general de 15% versus el 11,3% reportado en las mujeres México-americana sin patología tiroidea clínica según The third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), al igual que el 15% de positividad de Ac-TPO mencionado en la población femenina sin Turner en

Suecia por El-Mansoury y cols; pero al compararla con otras poblaciones generales como la mencionada por Radetti G y cols en dos estudios en la población pediátrica italiana sin Turner la frecuencia encontrada de positividad de anticuerpos antitiroideos es mucho menor, 1.3% y 2.6% respectivamente, esta diversidad observada en las poblaciones puede ser atribuida a las variaciones étnicas y al papel de los micronutrientes entre ellos el yodo.(20, 21)

En el análisis de los anticuerpos anti tiroglobulina en las pacientes sin tiroiditis autoinmune observamos que sí existe una frecuencia mayor, es decir 19% en comparación con el 10.4% mencionada por NHANES III para la mujeres México-americanas sin patología tiroidea clínica; de igual forma encontramos una positividad mayor de los anticuerpos anti tiroglobulina en el grupo de pacientes con Turner y tiroiditis autoinmune respecto al grupo sin tiroiditis, de 55% versus 19%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.000$), dicha diferencia no fue encontrada para los anticuerpos anti peroxidasa, 15% versus 27% ($p=0.066$).

En nuestra población la positividad de los anticuerpos antitiroglobulina demostró ser un factor de riesgo con un OR de 6.89 (IC 95%: 2.68 -17.68) a diferencia de lo encontrado para los anticuerpos antiperoxidasa OR 1.78 (IC 95%: 0.28- 2.79), estas observaciones son similares a las reportadas por Germain, E y cols y Radetti G y cols donde encontraron que la positividad los anticuerpos antitiroideos puede ser usado como predictor para el desarrollo de tiroiditis autoinmune y a su vez ser un buen marcador inmunológico que represente un riesgo para el desarrollo de falla tiroidea progresiva, mas no es útil como marcador de inicio de la enfermedad pues esta presente como ya mencionamos en población general sin patología tiroidea.

El 39.42% de la totalidad de nuestros pacientes presentaron alteraciones tiroideas (bocio o alteración de la consistencia tiroidea), y el 100% de las pacientes con Turner y tiroiditis autoinmune presentaron alteraciones tiroideas, porcentajes similares a los reportados por Kerdanet, M y cols.

La TSH >4.5 mUI/l por si sola mostró un mínimo aumento del riesgo para desarrollar tiroiditis autoinmune en paciente con síndrome de Turner con un OR de 1.31 (IC 95%: 0.91-1.87).

Respecto a la edad del paciente reportamos un riesgo de 2.26 veces más (IC 95%: 1.36- 7.99) en niñas Turner mayores de 10 años para desarrollar tiroiditis autoinmune con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.010$), hecho similar al reportado por Germain, E y cols, Kerdanet, M y cols; con una edad media al diagnóstico de 10 años 9 meses y una desviación estándar de 3 años 5 meses.

En el análisis multivariado de la probabilidad combinada de los diferentes factores de riesgo para tiroiditis autoinmune y conociendo que la edad mayor de 10 años por si sola es el factor de riesgo más importante, el combinarla con otros factores como los son TSH > 4.5 mUi/l e isocromosoma Xq, aumenta hasta 99% la probabilidad de presentar tiroiditis autoinmune, siendo similar si combinamos

anticuerpos Ac-Tg positivos y TSH>4.5mUi/l, pero la probabilidad disminuye a 61% si los dos factores de riesgo combinados son isocromosoma Xq y anticuerpos Ac-Tg.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos con y sin tiroiditis en cuanto al uso de estrógenos o la presencia de pubertad espontánea a pesar que el riesgo de presentar tiroiditis autoinmune en pacientes mayores de 10 años se encuentre aumentado.

CONCLUSIONES

- Las niñas con síndrome de Turner atendidas por el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de pediatría tienen una probabilidad combinada del 99% de desarrollar tiroiditis autoinmune si son mayores de 10 años, tienen TSH > 4.5mUi/l e isocromosoma Xq.
- El factor de riesgo más importante por sí solo para desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con síndrome de Turner es ser mayor de 10 años.
- La TSH >4.5mUi/l por sí sola no mostró ser un factor de riesgo importante para desarrollar tiroiditis autoinmune, sin embargo al combinarse con edad mayor de 10 años aumenta la probabilidad hasta 72% y al combinarse con más factores de riesgo esta probabilidad incrementa hasta 99%.
- No encontramos un incremento del riesgo para presentar tiroiditis autoinmune en pacientes con isocromosoma Xq por sí sola, a diferencia de lo reportado en la literatura, probablemente por la divergencia en los porcentajes de los cariotipos en nuestro grupo comparados con estudios de otros autores.
- En el síndrome de Turner se ha descrito la asociación con múltiples afecciones de origen autoinmune, entre las que se encuentra la tiroiditis, objeto de esta tesis, pero además se incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1, mencionada por otros autores. Todo esto propone a las alteraciones del cromosoma X como factor importante en la patogenia de estas enfermedades. Hecho que debe ser estudiado en futuras investigaciones en nuestra población.
- Este trabajo permite mostrar la importancia del seguimiento clínico, evaluación periódica de la función tiroidea y realización de anticuerpos antitiroideos en niñas con síndrome Turner, en especial mayores de 10 años, para lograr una detección temprana de tiroiditis autoinmune y disminuir la morbilidad asociada siendo de gran importancia para su calidad de vida futura.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE TURNER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Consulta #: _____

Fecha : _____

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____

EDAD _____ MESES

TIROIDITIS AUTOINMUNE SI _____ NO _____ FECHA DE DX TIROIDITIS AUTOINMUNE ____/____/____

CARIOTIPO _____

SUBTIPO

MONOSOMIA _____ ISOCROMOSOMA X _____ ANOMALIA ESTRUCTURAL _____ MOSAICISMO _____

PESO: _____ Kg Centila _____ TALLA _____ Cm Centila _____ IMC _____ Kg/m² Centila _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

BOCIO SI _____ NO _____ ALTERACION CONSISTENCIA TIROIDEA SI _____ NO _____

PERFIL TIROIDEO

TSH: _____ mUi/l

T3T _____ ng/dl T3L _____ pg/dl

T4T _____ µg/dl T4L _____ ng/dl

ACTPO _____ Ui/ml ACTG _____ Ui/ml

RECIBE ESTRÓGENOS PREVIO A TIROIDITIS AUTOINMUNE SI NO

PUBERTAD ESPONTÁNEA PREVIO A TIROIDITIS AUTOINMUNE SI NO

Bibliografia

1. Bondy, C; for the Turner Syndrome Consensus Study Group; "Care of girls and women with Turner Syndrome: a Guideline of the Turner Syndrome Study Group". *J.Clin. Endocrinol. Metab* 2007; 92: 10-25.
2. Saenger, P; ASibertsson, K, et al; "Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome". *J.Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86: 3061-3069.
3. Kuznetzova, T; Baranov, A; Schwed, N; et al; "Cytogenetic and molecular findings in patients with Turner's syndrome stigmata". *J Med Genet* 1995; 32: 962-967
4. Højbjerg, C; Juul, S; et al; "Morbidity in Turner Syndrome". *J. Clin Epidemiol* 1998; vol. 51 N° 2 pp 147-158.
5. Stochholm, K; Juul, Svend; Juel, K; et al; "Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner Syndrome". *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 92 (10) 3897-3902.
6. Morgan, T; "Turner Syndrome: diagnosis and management". *Am Fam Physician* 2007; 76:405-10.
7. Kerdanet, M; Lucas, J; Lemee, F; Lecornu, M; "Turner's Syndrome with X- isocromosome and Hashimoto's thyroiditis". *Clinical endocrinology* 1994; 41: 673-676.
8. Elsheikh, M; Wass, J; Conway G; "Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's Syndrome the association with karyotype". *Clinical Endocrinology* 2001; 55, 223±226
9. El-Mansoury, M; Bryman, I; Berntorp, K; et al; "Hypothyroidism is common in Turner Syndrome: Results of a five-year follow-up". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2131–2135.
10. Bondy, C; "Turner syndrome: update on current therapies". *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2007; 2(3), 359–366.
11. Sagi, L; Zuckerman-Levin, N; Gawlik, A; et al; "Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in Turner Syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 846–852.
12. De Vries, L; Bulvik, S; Phillip, M;"Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up". *Arch Dis Child* 2009; 94:33–37.
13. Radetti G. ; Mazzanti L; Paganini C; et al ; "Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome". *Acta paediatrica* 1995; 84: 909-912.
14. Perez, C; Scrimshaw, NS; Munoz, j; "Technique of endemic goitre surveys". *Mongr Ser World Health Organ* 1960; 44: 369-83.
15. Cheng, K; Nguyen, D M; Disteché, C; "Dosage compensation of the X chromosome and Turner Syndrome". *International Congress Series* 2006; 1298 3-8.
16. Van Dyke D; Wiktor, A E; "Testing for sex chromosome mosaicism in Turner Syndrome". *International Congress Series* 2006; 1298 9-12.
17. Loscalzo, M; Bondy, C; Biesecker, B; "Issues in prenatal counseling and diagnosis in Turner Syndrome". *International Congress Series* 2006; 1298 26-29.
18. Højbjerg, C; Stochholm, K; "The epidemiology of Turner Syndrome". *International Congress Series* 2006; 1298 139-145.

19. Germain, E; Plotnick, L; "Aged- related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner Syndrome". *Acta Pædiatrica Scand* 1987; 75: 750-755.
20. Pearce, E; Farwell, A; Braverman, L; "Thyroiditis". *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-55.
21. Marsiglia, I; "Espectro clinicopatológico de las Tiroiditis". *Gac Méd caracas* v. 2007; 115 n.2 Caracas abr.
22. Comas Fuentes, A; "Tiroiditis". *Guías Clínicas* 2004; 4 (19).
23. Surks, M; Hollowell, J; "Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. Population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–4582.
24. Spencer, C; Hollowell, J G; Kazarosyan M, Braverman, L: National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4236–4240.
25. Bindra, A; Braunstein, G; "Thyroiditis". *Am Fam Physician* 2006; 73: 1769-76.
26. Larizza, D, Calcaterra, V; Martinetti, M; Negrini, R; et al; "Helicobacter pylori Infection and autoimmune thyroid disease in young patients: The disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 Allele". *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 176–179.
27. Rosina, P; Segalla, G; Magnanini, M; Chieragato, C; Barba, C; "Turner's syndrome associated with psoriasis and alopecia areata " *JEADV* 2003; 17, 50–52.
28. Gharib, H; Michael Tuttle, R; Baskin, H J; Fish, L; Singer, P; McDermott, M; "Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society". *J Clin Endocrinol Metab*, January 2005; 90(1):581–585.
29. Radetti, G; Gottardi, E; Bona, G; et al. Study Group for Thyroid Disease of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes; "The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children". *J Pediatr* 2006; 149:827–32.
30. Cooper, D; "Subclinical hypothyroidism". *N Engl J Med*, 2001; Vol. 345, No. 4 July 26.
31. Davidson, A; Diamond, B; "Autoimmune diseases". *N Engl J Med*, 2001; 345, No. 5 August 2
32. Sybert, V; McCauley, E; "Turner's Syndrome". *N Engl J Med* 2004; 351: 1227-38.
33. Botero, D: *tiroiditis de la infancia*; McGraw Hill (ed): tratado de endocrinología pediátrica. 2002; 564-569.