



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

**ASOCIACION ENTRE LA DENSIDAD OSEA
MINERAL Y EL CARIOTIPO EN PACIENTES
CON SINDROME DE TURNER**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARIA GABRIELA RIVERA DAVILA

TUTOR

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO
Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología Pediátrica
del HIMFG

ASESOR METODOLOGICO

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología Pediátrica
del HIMFG

ASESOR DE TESIS

DR. JESUS RAFAEL AGUILERA PEREZ
Jefe del Departamento de Climaterio y Menopausia del Instituto
Nacional de perinatología.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ASOCIACION ENTRE LA DENSIDAD OSEA MINERAL Y EL
CARIOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. MARIA GABRIELA RIVERA DAVILA

TUTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO

Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología Pediátrica del HIMFG

ASESOR METODOLOGICO

ASESOR DE TESIS

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
Médico Adscrito del Departamento de
Endocrinología Pediátrica del HIMFG

DR. JESUS RAFAEL AGUILERA PEREZ
Jefe del Departamento de Climaterio
y Menopausia del INPER.

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011

Dedicada:

A Dios, por darme la oportunidad de vivir.

A mi mamá, por ser una mujer fuerte, que con su ejemplo y apoyo incondicional estoy logrando un sueño más.

A mi hermano por su apoyo, por creer en mí, por estar ahí siempre.

Los quiero mucho.

A la vida, al tiempo, a la oportunidad, al amor, a la alegría y a la locura.

A todos mis amigos, quienes me han apoyado de formas diferentes para lograr este sueño.

Y a los niños del Hospital, que con sus sonrisas iluminan mi camino y me hacen saber que todo esto tiene un sentido.

Voy a extrañar todo esto.....

Agradecimientos:

A la Dra. Nayely Garibay Nieto por dedicar su tiempo para guiarme y enseñarme, por demostrar que se puede lograr muchas cosas si uno se lo propone, por contagiarme la inquietud de la investigación y por el apoyo brindado.

A la Dra. Patricia Medina Bravo, por su orientación y ayuda durante la realización de la tesis.

Al Dr. Rafael Aguilera Pérez y a la Dra. Rosalía García por su colaboración y ayuda en la realización de esta tesis.

INDICE

Página:

I. Introducción	1
II. Antecedentes	1
III. Alteraciones en la densidad ósea mineral	4
IV. Planteamiento del problema	6
V. Justificación	6
VI. Pregunta de investigación	7
VII. Hipótesis	7
VIII. Objetivos	7
IX. Material y métodos	7
X. Consideraciones éticas	10
XI. Resultados	10
XII. Discusión	14
XIII. conclusiones	15
XIV. Bibliografía	16
XV. Anexos	18

RESUMEN

“ASOCIACION ENTRE LA DENSIDAD OSEA MINERAL Y EL CARIOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER”

El Síndrome de Turner (ST) es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en mujeres. Causada por la monosomía parcial o total del cromosoma X, caracterizada por falla ovárica prematura, talla baja y anormalidades esqueléticas. El 50% manifiesta monosomía 45,X, el 20-25% mosaicismo con más de una línea celular. El 5–10% son debidos a otras alteraciones: deleciones, isocromosoma y cromosoma en anillo. La talla baja y las anormalidades esqueléticas, han sido atribuidas a la haploinsuficiencia del gen SHOX; (Short Stature Homeobox) que se encuentra en la parte distal del brazo corto del cromosoma X, en la región pseudoautosómica 1 (Xp22.33), esencial para la regulación y diferenciación de los condrocitos y actúa como represor de la fusión de la placa del crecimiento. Una de las alteraciones poco exploradas en niñas es la Densidad Mineral Ósea (DOM). Se ha propuesto como mecanismo relacionado un defecto intrínseco del hueso, que es exacerbado por la deficiencia de estrógenos secundaria a la disgenesia gonadal. Estudios realizados en pacientes que son sometidas a terapia sustitutiva con estrógenos han sugerido la recuperación de la DOM solo se manifiesta a nivel del hueso trabecular, concluyendo que las niñas con ST tienen una deficiencia selectiva del hueso cortical, lo cual está probablemente relacionado con un factor genético.

Justificación: Estudios realizados han demostrado que hay diferencia en la densidad ósea mineral, entre las paciente con ST y mujeres con falla ovárica prematura. Sin embargo poco se ha estudiado en relación a la fórmula cromosómica en pacientes con ST. Aparentemente todos los mosaicos reportados en ST pueden tener una haploinsuficiencia del gen SHOX, sin embargo el hecho de tener otra línea celular menos afectada podría relacionarse a un menor grado de desmineralización.

Objetivos: General: Evaluar si existe asociación entre el cariotipo (monosomía 45X y mosaicos) y la densidad ósea mineral en las niñas con ST. Específicos: Evaluar si existe diferencia en la disminución de la DOM en el hueso trabecular y cortical entre los diferentes grupos.

Material y Métodos: Estudio transversal, comparativo. Se incluyeron pacientes con ST con monosomía 45X y mosaicos. Se incluyó un grupo de niñas controles sanas, pareadas por edad para cada grupo de estudio. La DOM se determinó por medio de densitometría en el INPER, previa firma de consentimiento informado. Las zonas evaluadas fueron columna lumbar y DOM total. Se utilizó un Densitometro de última generación General Electric enCORE 2005.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva. Para evaluar diferencia de medias o medianas entre los tres grupos se empleo ANOVA o Kruskal Wallis y análisis pos hoc de Bonferroni. Se empleo el paquete estadístico SPSS v.18.0. Se considero estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: edad promedio fue 13.55 ± 2.67 años. Las niñas sanas tuvieron una talla significativamente mayor en ST con monosomía y mosaico ($p=0.001$). La DOM de la columna (hueso trabecular) y la DOM total (hueso cortical) se encontró significativamente reducida en las niñas con ST y monosomía comparadas con las niñas ST mosaico y niñas sanas ($p < 0.001$). Con la DOM de columna 61.3% con ST monosomía tuvieron diagnóstico de osteoporosis de acuerdo a los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de la Clínica de Densitometría ($z\text{-score} < 2.5$), las niñas ST y mosaico 28.5% con osteoporosis. La DOM total ST y monosomía 53.8% con osteoporosis y ST y mosaico 28.87%. En cuanto a las niñas sanas no presentaron osteoporosis en ningún caso.

Discusión: Evidenciamos una disminución significativa de la DOM en el hueso tanto cortical como trabecular en las niñas con ST, en comparación con las pacientes sanas.

Existió asimismo un mayor deterioro en la DOM en pacientes con mosaicos. Estos hallazgos nos sugieren fuertemente que es necesario planear estrategias de intervención para evitar que estas niñas lleguen a la pubertad con osteopenia y osteoporosis.

No concluyendo así que la DOM disminuida selectiva en el hueso cortical que es característica de ST se presentara, hallazgo que se explica porque no se pudo realizar la densitometría en el lugar específico para valorar el hueso cortical.

ASOCIACION ENTRE LA DENSIDAD OSEA MINERAL Y EL CARIOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER.

I. INTRODUCCION

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno caracterizado por la ausencia total o parcial de un cromosoma sexual normal, (1,2) que condiciona talla baja, malformaciones cardíacas y renales, problemas de audición, deficiencia de estrógenos y ciertas características dismórficas. (3,4) El ST se presenta en 1 de cada 2500 a 3000 recién nacidas vivas. (1,5) La mitad tiene monosomía X (45,X), del 5–10 % tienen deleciones mayores, microdeleciones, isocromosoma o cromosoma en anillo; el resto tienen mosaicismo con más de una línea celular. (1,6). La talla baja es una característica común en el ST, la cual resulta de la haploinsuficiencia del gen SHOX, (2) localizado en la parte distal del brazo corto del cromosoma X (7,8) y se ha asociado también con desmineralización ósea que tiende a predominar en el hueso cortical (10). Varios estudios han demostrado incremento en la talla final después del tratamiento con hormona de crecimiento (11). Otra característica clínica importante es la disgenesia gonadal (12). El desarrollo de la pubertad espontánea ocurre solamente en el 20% de las pacientes y solo un 2–5% presentan menarca espontánea (13). La gran mayoría de estas pacientes requieren terapia de remplazo hormonal para inducir la pubertad y mantener un efecto estrogénico suficiente a nivel de los órganos blanco (3,11).

II. ANTECEDENTES

El síndrome de Turner (ST) se describió por primera vez en 1938, (9). Es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes, es causado por la pérdida total o parcial del segundo cromosoma sexual. (1,6). Afecta aproximadamente al 3% de todos los fetos del sexo femenino y tiene una incidencia de 1 por cada 2500-3000 mujeres recién nacidas vivas (1,5); se estima que menos del 1 % de los fetos con monosomía 45, X sobreviven a la gestación. (1)

El cariotipo realizado en las niñas con ST en leucocitos de sangre periférica revela que el 50-60% muestran monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45, X) (1,4,6). En la gran mayoría de los casos el cromosoma X perdido es de origen paterno. (14). El 5-20 % tiene un X normal y un segundo X estructuralmente anormal (monosomía parcial) y las alteraciones comúnmente encontradas son deleciones mayores, microdeleciones, isocromosoma o cromosoma en anillo [46, X, anormal (X)]. El 35-45 % de las pacientes muestran mosaicismos (más de una línea celular expresada en el mismo cigoto) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X. El más común es 45, X con una segunda línea celular 46, XX (45, X/46, XX) o 45, X con otra línea celular anormal 46, X [45, X/46X, anormal (X)]. Menos del 5% de los casos tienen otros cariotipos. (1,4) (tabla)

La expresión fenotípica del ST puede explicarse como una consecuencia de 3 eventos: a) el estado de haploinsuficiencia de genes que normalmente se expresan en los dos cromosomas sexuales y que escaparían al fenómeno de la inactivación, b) fenómeno de imprinting que modifica la expresión del gen en función de su procedencia paterna o materna y c) por efectos inespecíficos secundarios al desbalance cromosómico. El gen responsable de la estatura corta en ST fue descubierto en 1997 (7,8). El gen SHOX (short-stature homeobox) (Xp22.33) es

responsable del crecimiento y la displasia esquelética que manifiestan estas pacientes. La talla baja se ha asociado a la haploinsuficiencia de la región pseudoautosómica 1 (Xp22.2) (foto) de los cromosomas X o Y. Se trata de una región de aproximadamente 2.6 Mb que está en la parte distal del brazo corto. Durante la meiosis los cromosomas X y Y tienen una región homóloga la cual presenta una alta tasa de recombinación génica, por medio del mecanismo de cross-over y evitan inactivación. (8) La haploinsuficiencia del gen SHOX en estas áreas se correlaciona también con las alteraciones esqueléticas como el cubitus valgus, genu valgus, genu valgum, paladar ojival, acortamiento de metacarpianos, deformidad de Madelung y retrognatia. (1,2,7,8). El gen SHOX es esencial para la regulación y la diferenciación de los condrocitos, al activar un factor de transcripción nuclear expresado en células osteogénicas. Actúa además como represor de la fusión de la placa de crecimiento, por lo tanto la haploinsuficiencia produce un cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento y da como resultado la talla baja característica del ST (15). Esta alteración puede a su vez afectar la calidad del hueso así como el crecimiento del mismo y producir huesos pequeños y con geometría alterada, lo que conlleva a un mayor riesgo de fracturas. (16,17) Esta haploinsuficiencia del gen SHOX se ha relacionado también con la desmineralización característica del ST, sin embargo el mecanismo no ha sido aún dilucidado. (5,17, 18) La patogénesis de la desmineralización ósea (DOM) permanece incierta, pero se cree que puede tener origen por un defecto intrínseco del hueso, el cual es exacerbado por la deficiencia de estrógenos que presentan estas pacientes. (16, 17,18)

Otros datos fenotípicos como el linfedema, el pterigium colli y las anomalías cardíacas se han asociado con la hipoplasia o ausencia linfática periférica que se origina de la haploinsuficiencia de genes que regulan la linfogénesis en el cromosoma X y que se localizan en la proximidad de la región Xp11.3 (9,15). La disgenesia gonadal se presenta en el 90% de las pacientes y se relaciona con atresia prematura de los ovocitos (1,4, 12).

Las principales características que afectan a las niñas con ST incluyen tórax ancho, que en ocasiones se asocia con pectum excavatum; además contribuye a dar la apariencia de un aumento en la distancia intermamilar (teletelia). Las alteraciones de las extremidades son frecuentes; el cubitus valgus es uno de los signos clásicos más constantes, así como el acortamiento del 4to metacarpiano. En cuanto a las extremidades inferiores se pueden encontrar anomalías similares, como la presencia de genu varo y acortamiento del metatarso. El cuello es habitualmente corto, secundario a la hipoplasia de las vertebrae cervicales (1,2,4, 15).

Algunas anomalías en el desarrollo de los huesos de la cara contribuyen a que estas pacientes manifiesten facies de “esfinge”, además micrognatia y paladar ojival, que condiciona una mala oclusión dental. Otras características faciales frecuentes son la ptosis palpebral, el estrabismo, el epicantero, la implantación baja de pabellones auriculares con rotación posterior, esto último como consecuencia del desarrollo anómalo de los huesos de la base del cráneo. Estas alteraciones óseas facilitan la frecuente patología a nivel de oído medio. (1,2, 4,5)

Uno de los hallazgos más típicos en el período neonatal es la presencia de linfedema, consecuencia de una alteración en el drenaje linfático, que repercute en el desarrollo de otras alteraciones como el cuello alado que tiene su origen en un higroma quístico (1,2,4). La reabsorción del mismo da lugar a los característicos pliegues cutáneos del cuello, así como a la implantación baja del cabello y el despegamiento de los pabellones auriculares. En piel son frecuentes los nevos. (1,5, 19).

La talla baja es un signo casi constante en el ST. La talla adulta final varía en función del país de origen y se sitúa 20-22 centímetros por debajo de la media poblacional. (19) El patrón de crecimiento se caracteriza por presentar un retraso en el crecimiento intrauterino leve a moderado, mantiene una velocidad de crecimiento en percentila 25 durante la infancia con una separación progresiva de la talla media de la población general, principalmente a partir de los 4 años de edad y ausencia del brote del crecimiento puberal con retraso ligero en la maduración esquelética (3,6)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se sospecha en función de los hallazgos clínicos y hormonales, pero requiere de confirmación citogenética. El diagnóstico de ST se basa en la demostración de la alteración citogenética por medio del cariotipo (6) el cual está indicado en toda niña con talla baja de causa no explicable, con o sin signos dismórficos asociados, que presente además ausencia o falta de progresión de la pubertad. (3) El estudio citogenético debe incluir un recuento celular lo suficientemente elevado para poder excluir mosaicismos. (1,2,6) Es importante descartar la existencia de material genético procedente del cromosoma Y con técnicas citogenéticas y de hibridación “in situ” ya que la positividad en la expresión de las secuencias de este gen confieren un riesgo de desarrollo de gonadoblastoma hasta en un 10–30%. En los mosaicismos 45,X/46,XY el riesgo de gonadoblastoma está claramente aumentado. (12,19, 20).

PATOLOGIA ASOCIADA

La prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en el ST está estimada en 30- 50 % presentando válvula aórtica bicúspide (30-50%) y coartación aórtica (30%). Otros defectos menos frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y la persistencia del conducto arterioso.(1,3,9,21) Existe mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (hasta en un 30%).Se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica y aterosclerosis asociada probablemente a una mayor incidencia de insulinoresistencia e hiperlipidemia, además del hipoestrogenismo. Se recomienda una evaluación cardiológica completa a las niñas con ST en el momento del diagnóstico. En pacientes en quienes no se detectó malformación cardiovascular, el examen físico y el ecocardiograma deben repetirse en la adolescencia y posteriormente en la edad adulta cada 5 años. (3,9)

Las malformaciones renales se manifiestan en el 38% e incluyen anomalías estructurales de rotación (29%) riñón en herradura, se relacionan con el cariotipo 45,X y las malformaciones del sistema colector. La duplicidad de los ureteros se asocia frecuentemente a mosaicismos. Estas alteraciones aumentan el riesgo de hipertensión, infecciones urinarias e hidronefrosis y por tanto daño renal crónico. Todas las pacientes con ST deben someterse a una evaluación nefrológica completa una vez que se estableció el diagnóstico. (1,2,3,4,5,19).

Hay un incremento en la prevalencia de fenómenos autoinmunes. La tiroiditis autoinmune ocurre en 15-30% de las pacientes por lo cual la función tiroidea debe ser evaluada en forma anual (1, 2, 4, 19).

La prevalencia de resistencia a la insulina y DM tipo 2 esta incrementada en ST. Presentan otitis media supurativa en un 50-85%, requieren tratamiento médico constante y en ocasiones quirúrgico. Pueden manifestar como complicación hipoacusia conductual; también se presenta hipoacusia neurosensorial en un 48%. Entre los problemas oculares más frecuentes se encuentran la ambliopía, la ptosis y el estrabismo (1,4, 19).

III. ALTERACIONES EN LA DENSIDAD OSEA MINERAL (DOM)

La formación del tejido óseo y la determinación de las dimensiones del hueso se definen principalmente durante la infancia y la adolescencia. Aproximadamente el 90% de la masa ósea del adulto se adquiere en las dos primeras décadas de la vida, (22,23) por lo cual es importante prevenir factores de riesgo en el desarrollo de osteoporosis en estas edades. Los estrógenos juegan un papel decisivo en la adquisición de la masa ósea durante toda la infancia y particularmente durante la adolescencia (18,22).

Como se ha mencionado, la talla baja se ha asociado a la haploinsuficiencia del gen SHOX y también a otras alteraciones esqueléticas como el cubitus valgus, paladar ojival, acortamiento de metacarpianos, deformidad de Madelung y retrognatia. (1,2,7,8,16) La frecuente observación de osteopenia en las radiografías de las pacientes con ST, ha permitido a los investigadores considerar a la osteoporosis como otra característica adicional en este síndrome (5, 10, 16, 25). La haploinsuficiencia del gen SHOX se cree que puede tener relación con la desmineralización característica del ST, aunque el mecanismo no ha sido descrito aún (5, 8, 10, 15, 18). Este gen es esencial para la regulación y la diferenciación de los condrocitos, actúa como represor de la fusión de la placa de crecimiento y por lo tanto, la haploinsuficiencia produce un cierre prematuro de la placa de crecimiento y talla baja. Casi todos los cariotipos asociados con ST son monosomías y manifiestan haploinsuficiencia del gen SHOX, resultando en una baja producción de la proteína reguladora Homeobox que regula el desarrollo y crecimiento del hueso. (5, 15, 16, 17, 18). La patogénesis de la desmineralización ósea permanece incierta, sin embargo podría explicarse por un defecto intrínseco del hueso, el cual es exacerbado por la deficiencia de estrógenos (18) La dismorfogénesis del hueso se hace manifiesta por la deformidad de Mandelung en la muñeca, el cubito valgus y la escoliosis.

La mayoría de las niñas con ST tienen deficiencia de estrógenos durante los años pre y postpuberales. La ausencia del pico máximo de secreción de estrógenos que se presenta en los estadios de Tanner 3 y 4 condiciona una falla en el crecimiento del hueso trabecular. Hay además ausencia de la fase de aceleración del crecimiento mediada por estrógenos (10, 18, 16, 19, 22, 23).

Estudios recientes sugieren que las niñas con ST tienen una selectiva deficiencia de mineralización a nivel del hueso cortical. Las niñas tienen densidad ósea mineral por los 2 tipos de hueso el trabecular principalmente por deficiencia de ES, y el hueso cortical por el defecto intrínseco del hueso, y este es más característico en las niñas con ST. (5, 10, 16, 17, 18, 21). El estudio que ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de DOM es la densitometría de rayos X de energía dual (DEXA) (24), así como la tomografía computada. Los sitios que son predominantemente hueso cortical como el cuello femoral y tercio proximal del radio presentan constantemente osteopenia y osteoporosis, mientras que los sitios con hueso trabecular (columna lumbar y parte distal del radio) suelen tener rangos normales de la mineralización. (5, 10, 16, 18, 21). Además se ha observado que las niñas con ST que no experimentan inicio de la pubertad espontánea e inician con terapia de reemplazo hormonal en la prepubertad o pubertad temprana no manifiestan tanta mejoría de la osteopenia en el hueso cortical, posiblemente porque este es insensible a los estrógenos, sin embargo sí se nota una mejoría significativa en la mineralización del hueso trabecular (5, 10, 13, 16, 18).

Bakalov y cols. realizaron un estudio en el cual compararon la densidad ósea mineral, particularmente del hueso cortical en mujeres con ST y en mujeres con falla ovárica prematura

y cariotipo 46XX normal. Sabiendo que si endógenamente los estrógenos son esenciales para la normal mineralización del hueso, es de suponerse que los dos grupos de mujeres deberían tener el mismo déficit de DOM, sin embargo este hallazgo no se demostró en las mujeres con cariotipo normal 46XX, lo cual formuló la hipótesis de que en efecto en al ST existe un defecto intrínseco del hueso (5, 10, 16).

Para hacer el diagnóstico de osteoporosis en ST se ha utilizado principalmente DEXA, sin embargo una variable potencialmente confusora al momento de la interpretación es sin duda la baja estatura que manifiestan estas pacientes (hasta 10-15cm por debajo de las niñas de su edad sin ST). Es por esto que actualmente se prefiere calcular la densidad mineral ósea aparente (5) Las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica establece que en la edad pediátrica es de mayor utilidad el cálculo del Z score en vez del T score, que es evaluado principalmente de acuerdo a la edad y no al pico de DOM obtenido en la población sana; definiéndolo como densidad ósea mineral disminuida para la edad con un Z score menor de 2.5, y los sitios principales para medir la densidad ósea mineral son: la columna lumbar y densidad ósea total, que corresponden respectivamente al hueso trabecular y cortical. No siendo de utilidad en los niños el cuello femoral porque aun no se encuentra totalmente desarrollado (10, 17, 21, 24, 25).

El riesgo de fracturas esta incrementado en mujeres y niñas con ST, en comparación con mujeres con cariotipo 46XX y función gonadal normal. Es difícil además establecer si el riesgo de fracturas esta en relación a la osteoporosis o al defecto intrínseco del hueso. La incidencia de las fracturas tiene dos picos, el primero entre los 10 a 15 años y el segundo después de los 45 años. Los sitios de mayor frecuencia de fracturas son el cuello femoral, la diáfisis del fémur y los metacarpos (5, 16). El riesgo de fracturas se ve incrementado en las niñas con ST que padecen alteraciones en la audición principalmente las pacientes que tienen hipoacusia conductiva. (5, 21).

Estudios de cohorte en niñas pre y postpuberales con ST quienes recibieron tratamiento con hormona de crecimiento por 3 años mostraron ausencia de osteopenia en varios sitios del esqueleto (25, 26, 27)

Bakalov y cols. en 2006 realizo un estudio para valorar los efectos del tratamiento con hormona del crecimiento en la DOM en las pacientes con ST; sabiendo que las pacientes con ST tienen una reducción selectiva del hueso cortical, el estudio se enfoco principalmente al efecto que puede tener la GH sobre éste. Aunque las niñas con ST no tienen deficiencia de GH, el tratamiento con GH recombinante es ampliamente utilizado para mejorar la talla final adulta; la GH promueve el crecimiento longitudinal del hueso, produciendo aumento en el recambio óseo. En el estudio se sugiere que el tratamiento con GH en pacientes con ST presenta en efecto mínimo sobre el hueso cortical, ya que posterior a utilizar la GH por 4 años con dosis de 1U/kg/semana, y haber medido antes y después la DOM en los diferentes grupos con y sin tratamiento no hubo diferencia importante en la misma. (27).

Zehra y col. Realizaron un estudio clínico prospectivo evaluando los efectos de la GH sobre la DOM en pacientes con ST. Haciendo una revisión en la literatura observaron que había estudios donde había mejoría en la DOM, algunos no mostraban ningún efecto. Además enfocándose más en el efecto de GH principalmente en el hueso cortical. Por lo cual el objetivo del estudio fue determinar el efecto pero en el hueso trabecular. Utilizando una dosis de 1 Ukgsem durante un año, midiendo antes y después la DOM. Como resultado del estudio se observo que no había

efecto favorable o negativo en el hueso trabecular en las pacientes con ST. Si demostrando que las niñas que tenían pubertad retrasada presentaban más osteoporosis; dejando abierta la posibilidad de realizar un estudio donde se inicie dosis bajas de esteroides y GH. (28)

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha evidenciado en numerosos estudios que las pacientes con Síndrome de Turner muestran un 25% de reducción en la masa ósea lo cual les predispone a un riesgo 10 veces incrementado de desarrollar osteoporosis, particularmente a aquellas que nunca han recibido ningún tratamiento. El riesgo de fracturas es por lo tanto importante y se presenta en 16-46% de ellas.

De manera general se considera que las pacientes con ST que muestran fórmulas cromosómicas de tipo mosaico tienen un menor riesgo de comorbilidades, incluida probablemente la osteoporosis y la talla extremadamente baja. Estas pacientes tienen una mayor probabilidad de manifestar pubertad espontánea y eventualmente fertilidad, lo cual refleja una reserva ovárica más adecuada, menor grado de aneuploidia y morfología gonadal menos comprometida cuando se comparan con pacientes con monosomía.(26)

Aparentemente todos los mosaicos reportados en ST, tiene haploinsuficiencia del gen SHOX, sin embargo al expresar una línea celular normal, probablemente tengan un menor grado de afectación del gen, así como una mejor reserva estrogénica y una densidad ósea mineral menos comprometida.

La patogénesis de la desmineralización ósea permanece incierta, sin embargo podría explicarse por un defecto intrínseco del hueso, el cual es exacerbado por la deficiencia de estrógenos

No hay estudios realizados en niñas con ST que evalúen la posible diferencia de la densidad ósea mineral en relación al cariotipo.

V. JUSTIFICACION

De acuerdo a las guías realizadas para las pacientes con ST (3) la densitometría es un estudio de rutina que debe realizarse a edades tempranas, de preferencia antes del inicio de la pubertad, cuando la edad ósea se encuentre en 12 años y posteriormente cada 5 años.

La formación del tejido óseo y la determinación de las dimensiones del hueso se definen principalmente durante la infancia y la adolescencia, adquiriendo en esta etapa casi un 90% de la masa ósea del adulto. Resulta indispensable por lo tanto evaluar el estado de la DOM en nuestra población de pacientes con ST con la finalidad de plantear estrategias de intervención desde etapas tempranas de la vida que mejoren el pronóstico en la etapa adulta y evaluar si la intervención debe ser diferente dependiente del cariotipo.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre la densidad ósea mineral y el cariotipo (monosomía 45X o mosaicismo) en niñas con Síndrome de Turner?

VII. HIPOTESIS

Las niñas con Síndrome de Turner con cariotipo tipo mosaico tendrán una mayor densidad ósea mineral comparadas con las niñas con Síndrome de Turner y cariotipo 45X.

VIII. OBJETIVOS

General

Evaluar si hay asociación entre el cariotipo (monosomía 45x y mosaicos) y la densidad ósea mineral en las niñas con Síndrome Turner.

Específicos

- Medir la densidad ósea mineral en niñas con síndrome de Turner.
- Evaluar si hay diferencia en la disminución de la densidad ósea mineral en el hueso trabéculas y cortical entre los diferentes grupos.

IX. MATERIAL Y METODOS

Diseño:

- Estudio transversal, comparativo

Lugar de estudio:

- Clínica de Turner. Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome Turner con cariotipos con monosomía 45X, con los diferentes tipos de mosaicos, además de pacientes sanas como controles; atendidos en el departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Período de estudio:

- Julio de 2009 a julio del 2010.

Clasificación de variables

- **Variables dependientes**
 - Densidad ósea mineral.
- **Variable independiente**
 - Cariotipos 45X y Cariotipo con mosaico, cariotipo 46 XX

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner, con cariotipo 45 X o cualquier mosaico y que cuenten con reporte oficial por parte del servicio de genética.
- Pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento previo, como hormona del crecimiento, estrógenos conjugados y vitamina D y calcio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en las que no se contó con el expediente clínico completo.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo.
- Pacientes con enfermedades sistémicas graves que hayan condicionado Síndrome de desgaste o inmovilización prolongada.

METODOLOGIA

Se realizó una recopilación de todas las pacientes con ST, tanto del archivo como las que se captaron en la clínica de Turner en el período mencionado. Tenemos en la base de datos de la Clínica un total de 76 pacientes con el diagnóstico de ST, de las cuales 9 por edad se dieron de alta. Del total de 76 pacientes 14 tienen una fórmula cromosómica con mosaico, que representan un 18,42%, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura. Se incluyeron solo 7 pacientes con mosaico para realizar la tesis ya que 2 pacientes fueron dadas de alta y el resto no se pudo localizar.

Decidimos además incluir un grupo de pacientes controles sanas sin Síndrome de Turner que mostraran un cariotipo normal 46XX, para así poder tener valores de referencia y correlacionar el comportamiento de la densidad ósea mineral entre los 3 grupos.

Se trató de un estudio transversal, comparativo en el que se incluyeron pacientes del sexo femenino con el diagnóstico de Síndrome de Turner entre 9 años y 17 años que fueron captadas en la Clínica de Turner del Departamento de Endocrinología del HIM con su cariotipo con reporte oficial. Con una muestra homogénea se formaron 2 grupos: pacientes con cariotipo 45XO y con cariotipo mosaico en sus diferentes tipos, (45X/46XX, 45X/46XY y otros como 45X/47XXX e isocromosoma en anillo). Se analizó una muestra a conveniencia, la cual dependió del número de pacientes que tuvieron cariotipo mosaico (n=7). Se seleccionaron entonces el doble de niñas con monosomía que fueron pareadas por edad. El grupo control estuvo conformado por pacientes sanas con cariotipo 46XX, las cuales fueron de igual forma pareadas de acuerdo a edad. Se programó en todas las pacientes estudio de densitometría ósea el cual se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología, en el departamento de la Clínica de Climaterio, utilizando el Densitometro de Última Generación General Electric enCORE 2005, con un software específico para pacientes pediátricos. Se midió la densidad ósea mineral de columna lumbar y de la DOM total corporal (excepto la cabeza) para tener las 2 localizaciones de hueso trabecular y cortical, respectivamente.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para describir las características entre los grupos. Para evaluar diferencia de medias o medianas entre los tres grupos se empleo ANOVA o Kruskal Wallis y análisis pos hoc de Bonferroni siendo el método utilizado para abordar el problema de las comparaciones múltiples. Se empleo el paquete estadístico SPSS v.18.0. Y se considero estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Edad

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

Escala de medición: cuantitativa continua.

Medida de medición: años y meses.

Peso

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

Escala de medición: cuantitativa continúa.

Unidad de medición: kilogramos.

Índice de masa corporal (IMC):

Definición operacional: se calculará utilizando la fórmula de Quetelet $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2$ (cms)

Escala de medición: numérica

Densidad ósea mineral disminuida

Definición operacional: densidad ósea mineral disminuida para la edad con un Z score menor de 2.5

Escala de medición: numérica.

X. CONSIDERACIONES ETICAS:

No existieron riesgos por participar en el estudio. Para la realización de este estudio no se requirió consentimiento informado para las pacientes con ST, ya que la densitometría es un estudio de rutina que se solicita en otros centros en todo el mundo para la valoración endocrinológica integral. Las pacientes no fueron expuestas a ningún estudio experimental.

Dado que la realización de densitometría en pacientes sanas no se considera un estudio de rutina, las pacientes y sus tutores firmaron carta de consentimiento informado. El investigador principal explicó ampliamente a los padres y pacientes los objetivos del estudio, y que era su libre voluntad participar o no en la pesquisa.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 niñas y adolescentes las cuales se dividieron en 3 grupos; 2 grupos de niñas con ST que se dividieron de acuerdo a su cariotipo en monosomías (n=13) y mosaicos (n=7). Además se reclutaron 9 niñas y adolescentes sanas de los servicios de dermatología y odontología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, las cuales fueron pareadas por edad con las pacientes con ST.

La distribución del cariotipo en el grupo de las pacientes con ST y mosaico fue: 3 pacientes con fórmula cromosómica 45X/46XX, 1 paciente con 45X/47XXX, 2 pacientes con isocromosoma y 1 paciente con cromosoma en anillo (datos no mostrados en las tablas).

La edad promedio de las pacientes fue de 13.55 ± 2.67 años. Se observó que las niñas y adolescentes sanas tuvieron una talla significativamente mayor que las pacientes con ST (tanto monosomías como mosaicos), ($p=0.001$). El peso fue significativamente mayor en niñas y adolescentes sanas, que en las pacientes con monosomía. No hubo diferencia significativa en cuanto al IMC o la frecuencia de fracturas entre los grupos (*Tabla 1*).

No se observó diferencia significativa en cuanto al tratamiento previamente recibido en las pacientes con ST (*Tabla 1*).

La medición de la DOM de columna L1-L4 representa el hueso trabecular y la DOM total representa el hueso cortical. Las niñas con ST y monosomía tienen una reducción significativa ($p < 0.001$) en la DOM de columna comparada con las niñas con mosaico y con las niñas y adolescentes sanas. (*Fig.1*). Ocho pacientes con ST tuvieron el diagnóstico de osteoporosis de acuerdo a los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de la Clínica de Densitometría ($z\text{-score} < 2.5$) (23) (*Fig.3*). En cuanto a las niñas y adolescentes sanas, ninguna tuvo el diagnóstico de osteoporosis y solo el 11.11% (n=3) tuvieron osteopenia. De las pacientes con ST y monosomía, y el 38.46% (n=4) tuvo osteopenia y el 61.53% (n=8) mostró evidencia de osteoporosis. En cuanto al grupo de niñas y adolescentes con mosaico, el 71.42% (n=5) tuvieron osteopenia y un 28.57% (n=2) mostró osteoporosis (*Fig.3*).

En cuanto a la DOM corporal total, se observó que hubo una diferencia significativa ($p=0.001$) entre las niñas con monosomía, mosaico y sanas, mostrándose el mayor deterioro de la DOM en las niñas con monosomía. El $z\text{-score}$ de la DOM corporal total fue significativamente menor en las pacientes con monosomía, en comparación con niñas con mosaico y sanas (*Fig. 2*). Entre las pacientes con ST y monosomía el 53.84%(n=7) tuvieron el diagnóstico de osteoporosis; el 30.76%(n=4) tuvo osteopenia y el 15.38%(n=2) pacientes tuvieron DOM dentro de rangos normales. En el grupo de niñas y adolescentes con ST y mosaico, el 28.57% (n=2) tuvieron osteoporosis; el 57.14%(n=4) osteopenia y el 14.28%(n=1) no mostró ninguna alteración (*Fig.4*)

Tabla 1. Características antropométricas y de tratamiento en niñas y adolescentes con síndrome de Turner y controles sanas

	Monosomía (n=13)	Mosaico (n=7)	Sanas (n=9)	p
Edad (años)	14.06 ± 2.74	12.70 ± 2.98	13.50 ± 2.44	0.571
Peso (kgs)	37.27 ± 11.93 ^a	36.92 ± 15.24	50.80 ± 6.82	0.024
Talla (m)	1.30 ± 0.1 ^b	1.24 ± 0.15	1.49 ± 0.78 ^c	<0.001
IMC (Kg/m ²)	21.24 ± 4.36	22.66 ± 5.34	22.46 ± 2.83	0.747
Fracturas	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0.529
Medicamentos n (%)				
No	5 (38.5)	1 (14.3)	9 (100)	0.041
Levotiroxina	1 (7.7)	2 (28.6)	0 (0)	0.564
Estrógenos	2 (15.4)	1 (14.3)	0 (0)	0.564
GH	2 (15.4)	2 (28.6)	0 (0)	0.999
Tratamiento combinado	2 (15.38)	1 (14.3)	0 (0)	0.470

^a Monosomía vs Sanas p=0.36

^b Monosomía vs Sanas p=0.001

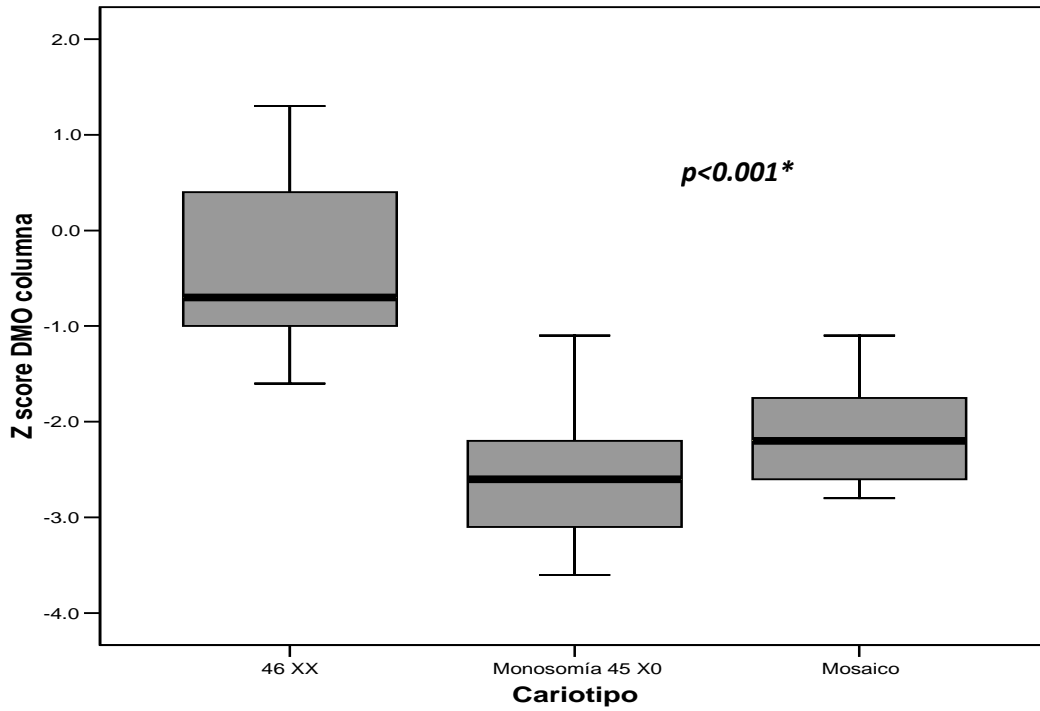
^c Mosaico vs Sanas p<0.001

Tratamiento combinado (estrógenos+ GH ó estrógenos+lvotiroxina ó estrógenos + GH + levotiroxina)

Los resultados están expresados en medias ± DE y frecuencias (porcentajes).

Se empleó análisis de varianza y análisis poshoc de Bonferroni, prueba exacta de Fisher

Figura 1. Comparación del Z score de la densidad mineral ósea de columna en pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo a cariotipo y controles sanas



* Prueba de Kruskal-Wallis

Figura 2. Comparación del Z score de la densidad mineral ósea total en pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo a cariotipo y controles sanas

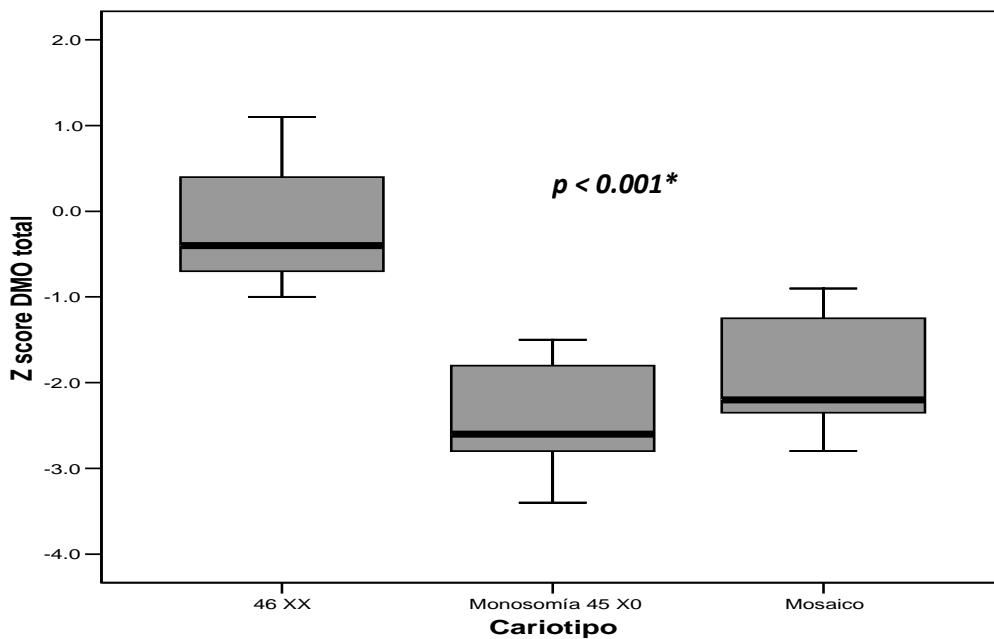


Figura 3. Frecuencia de alteraciones en la densidad mineral ósea de columna en pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo a cariotipo y controles sanas

$p = 0.001^*$

Prueba de Kruskal-Wallis

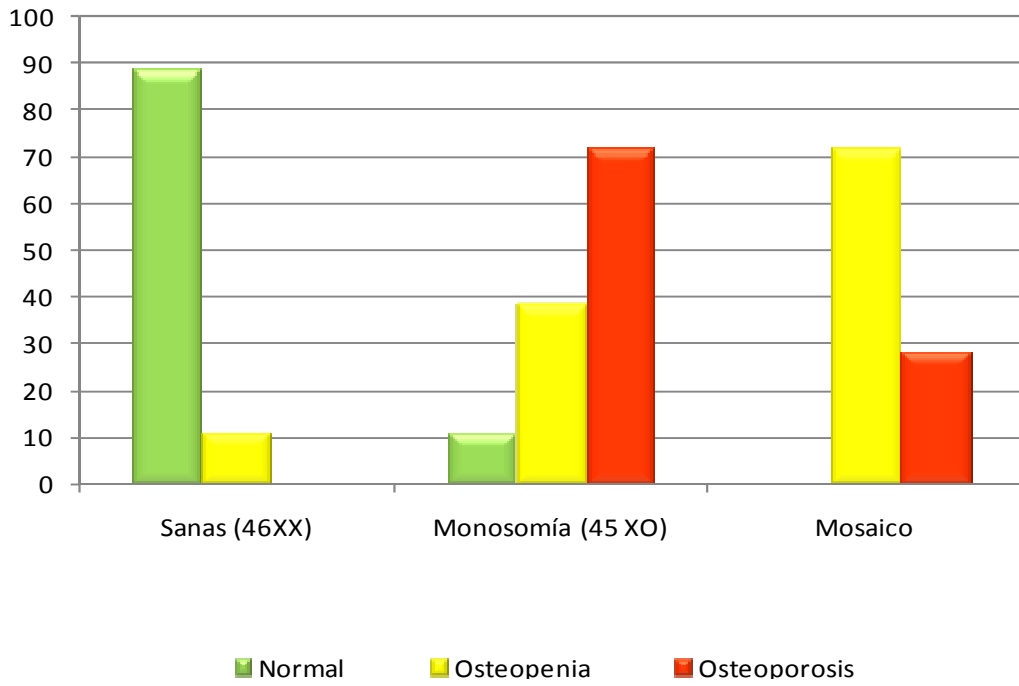
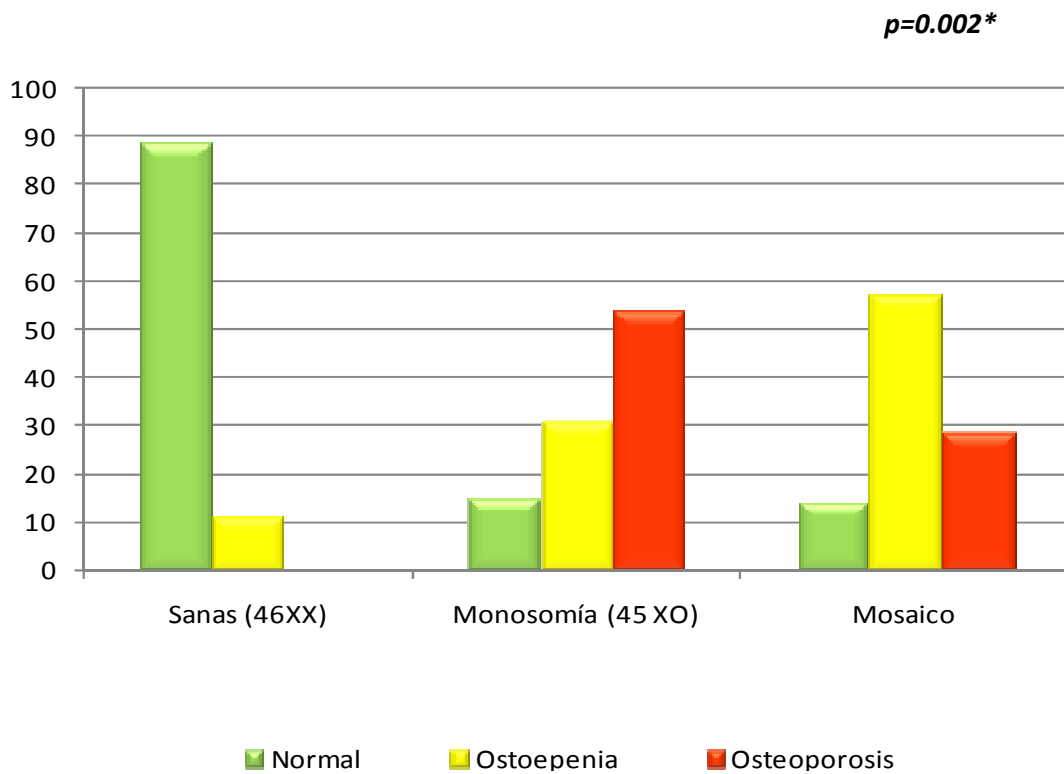


Figura 4. Frecuencia de alteraciones en la densidad mineral ósea total en pacientes con Síndrome de Turner de acuerdo a cariotipo y controles sanas



XII. DISCUSION

En el presente estudio evidenciamos una diferencia que fue estadísticamente significativa de la talla entre los 3 grupos estudiados, lo cual era de esperarse ya que existe suficiente evidencia de que las pacientes con ST manifiestan como síntoma cardinal talla baja. Un hallazgo interesante fue el hecho de encontrar una DOM disminuida en las pacientes con ST y monosomía a pesar de mostrar peso menor que sus pares de la misma edad sin ST. Este evento parece tener sentido ya que en realidad no existió diferencia entre el índice de masa corporal entre los grupos y prácticamente todas las pacientes se encontraban por debajo del Pc 85, lo cual descartó la presencia de obesidad, la cual se ha asociado con osteoporosis (18,22).

Se demostró que las pacientes con ST con ambos cariotipos, mostraron una reducción significativa en la DOM en comparación con las niñas sanas (cariotipo 46XX); también presentando una diferencia significativa entre los 2 grupos de niñas con ST mosaico y monosomía, hallazgo previamente documentado en la literatura por Bakalov.

En el presente estudio el hueso trabecular fue analizado a nivel de la DOM de la columna y el hueso cortical mediante la DOM total. Un hallazgo interesante en nuestro grupo de pacientes fue que la mayor afectación se evidenció a nivel del hueso trabecular lo cual no es consistente con lo reportado en la literatura donde se sugiere que la alteración más importante en mujeres con ST es a nivel del hueso cortical (10). Sin embargo es indispensable hacer énfasis en que la mayoría de los estudios están reportados en población adulta. Aun cuando la patogenia de la osteoporosis-osteopenia no ha sido completamente descrita, existen suficientes evidencias que sugieren que la haploinsuficiencia del gen SHOX participa en la alteración ósea particularmente a nivel del hueso cortical. Estudios realizados por Bakalov han demostrado disminución tanto del hueso cortical como trabecular en mujeres con ST y en mujeres con falla ovárica prematura y cariotipo normal (46XX), sin embargo al comparar ambos grupos es evidente que las mujeres con ST muestran un mayor deterioro del hueso cortical.

En la mayoría de los estudios se recomienda realizar el estudio de DOM a nivel de la cabeza femoral para evaluar las características del hueso cortical, sin embargo en este caso la estatura baja y el pobre desarrollo aún de la cabeza femoral fueron un obstáculo para realizar una correcta evaluación del hueso a ese nivel. Esto podría en parte explicar el aparente deterioro del hueso trabecular en las niñas con ST. Asimismo, el tamaño tan pequeño de la muestra es una limitación para establecer conclusiones.

Lo que es contundente es que existe una disminución evidente de la DOM tanto trabecular como cortical en las pacientes que muestran fórmula cromosómica 45 XO, lo cual se relaciona muy probablemente a una mayor haploinsuficiencia del gen SHOX y probablemente a un mayor grado de hipoestrogenismo en comparación con las pacientes con mosaicos. Este hallazgo es fundamental para establecer estrategias de manejo en estas pacientes. Algunos ensayos han propuesto la administración de dosis bajas de 17 β -estradiol o etinilestradiol en etapas pre-escolares, escolares y prepuberales con la finalidad de proporcionar concentraciones fisiológicas de estrógenos y evitar que estas pacientes lleguen a la pubertad con el grado de osteoporosis y osteopenia que hemos demostrado en nuestro estudio. Los resultados están aún en discusión. A pesar de que existe un mayor deterioro de la DOM en las pacientes con monosomías, las pacientes con mosaicos manifiestan también osteopenia y osteoporosis en comparación con las niñas sanas.

Estudios realizados por Bondy, han reportado una DOM en el hueso cortical normal en las niñas con ST implicando la posibilidad de que la deficiencia ovárica hormonal puede estar implicada en la patogénesis del déficit cortical y no solo por un defecto intrínseco del hueso. Los resultados encontrados en la tesis pueden tener más relación con este estudio, aunque es lo menos frecuente reportado.

El riesgo de fracturas en las pacientes con ST se ve aumentado en comparación con niñas con cariotipo normal; este pico se presenta más durante la niñez y después de los 45 años; en nuestro estudio la incidencia de las fracturas fue mínimo ya que solo se presentó en una de nuestras pacientes.

Al establecer que la osteopenia y osteoporosis son una característica principal en las niñas con ST, y observando que esta deficiencia es más grave en las niñas con monosomía y que más del 50% tienen esta fórmula cromosómica, valdrá la pena en algún estudio futuro comparar el efecto de diversas intervenciones sobre la DOM, particularmente estrogénos, hormona de crecimiento, vitamina D, calcio y estroncio en las pacientes de nuestra clínica.

XIII. CONCLUSIONES

Se demostró que había una disminución significativa de la densidad mineral ósea en el hueso cortical como trabecular en las niñas y adolescentes con ST, en comparación con las pacientes sanas. Además con una diferencia significativa entre las pacientes con ST y sus diferentes cariotipos. No concluyendo así que la DOM disminuida selectiva en el hueso cortical que es característica de ST se presentara, hallazgo que se explica porque no se pudo realizar la densitometría en el lugar específico para valorar el hueso cortical.

XIII. CONCLUSIONES

Se demostró que había una disminución significativa de la densidad mineral ósea en el hueso cortical como trabecular en las niñas y adolescentes con ST, en comparación con las pacientes sanas. Además con una diferencia significativa entre las pacientes con ST y sus diferentes cariotipos. No concluyendo así que la DOM disminuida selectiva en el hueso cortical que es característica de ST se presentara, hallazgo que se explica porque no se pudo realizar la densitometria en el lugar específico para valorar el hueso cortical.

XV. ANEXOS

Table 1 Cytogenetic analysis in patients with Turner's syndrome.

Karyotype	No of cases	%
45,XO	29	59.2
45,XO/46,XX	4	8.2
46,Xi(Xq)	1	2
45,XO/46,Xi(Xq)	4	8.2
45,XO/46,Xr(X)	4	8.2
45,XO/46,XY	4	8.2
46,XXp-	3	6
Total	49	100

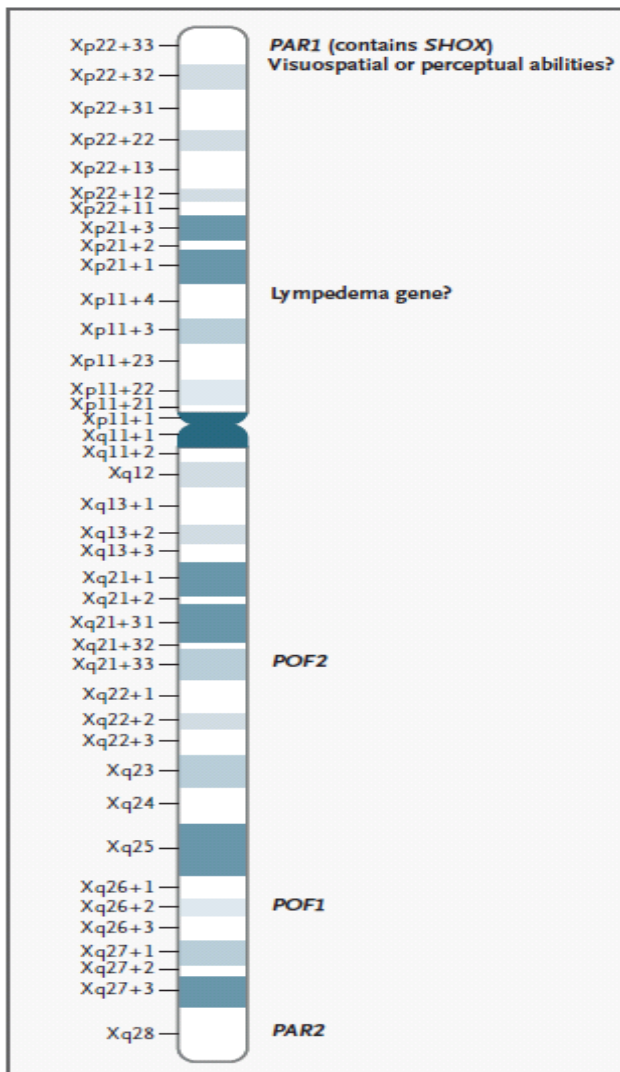


Figure 2. The Banding Pattern on the X Chromosome, the Location of Pseudoautosomal Regions (PAR1 and PAR2), and the Putative Locations of Regions and Genes Responsible, in Part, for the Phenotypic Features of Turner's Syndrome.

POF2 denotes the premature ovarian failure gene, an unidentified gene hypothesized to be responsible for ovarian failure on the basis of the study of translocations. The POF1 gene is homologous to the diaphanous gene (DIAPH2) in the fruit fly. SHOX is located within PAR1.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ASOCIACION ENTRE LA DENSIDAD OSEA MINERAL Y EL CARIOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER

Su hija ha sido considerada para participar en un estudio de investigación, en el que se busca la asociación entre la densidad ósea mineral y el cariotipo en pacientes con Síndrome de Turner, y en pacientes sanas; comparando si hay alguna relación en la mineralización ósea entre las pacientes y sus diferentes cariotipos, monosomía 45X, mosaico con 2 líneas celulares y pacientes sanas con 46XX. Algunos estudios proponen que cuando existe un mosaico en las pacientes con Síndrome de Turner tiene una línea celular normal y pudieran tener la densidad ósea mineral mejor que las niñas con mosaico; además las niñas sanas serán un control basal, para la densidad ósea mineral.

Para participar en este estudio se realizara la densitometría ósea, la cual consiste en un estudio de imagen no doloroso y rápido y se realizara en el Instituto Nacional de Perinatología. Sin tener ningún costo para el paciente.

Por participar en este estudio usted y su hija no recibirán ninguna compensación económica. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. El hecho de realizar la densitometría que no es un estudio de rutina permitirá valorar la densidad ósea mineral y conocer como está la mineralización de sus huesos y si hay alguna alteración indicar el inicio de tratamiento. Los resultados del estudio obtenido se le entregarán en su consulta de control en el servicio de endocrinología, así como la interpretación de los mismos.

No existe ningún riesgo por participar en el estudio de investigación.

Durante el estudio los médicos responsables del mismo, Dra. Nayeli Garibay Nieto; Investigador; Endocrinóloga Pediatra, Dra. Gabriela Rivera Dávila residente de endocrinología pediátrica, responderán cualquier duda que usted o su hija tengan acerca de la enfermedad o del estudio. El hecho de decidir no participar en el estudio no cambia en lo absoluto la atención médica y el interés que los médicos de esta Institución siempre han tenido con su hija.

Por medio de la presente, yo: _____

(nombre del padre, madre o tutor)
_____ del paciente _____
(parentesco) (nombre del paciente que participará en el estudio)

Acepto en forma voluntaria que mi hija participe en el estudio de investigación. He leído de forma cuidadosa este documento y entiendo todo lo que implica, además que se me ha asegurado que el estudio de imagen que se tome será utilizado únicamente con los fines propuestos en esta investigación y que los resultados me serán notificados y serán totalmente confidenciales. En caso de que el paciente y/o el tutor no sepan escribir se colocará la huella digital.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del padre, madre o tutor responsable

Nombre y firma del investigador

Fecha: _____



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
CORRELACION DE CARIOTIPO Y FENOTIPO DE SÍNDROME DE TURNER
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Dra. Nayely Garibay Dra. Patricia Medina Dra. Gabriela Rivera.

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Registro: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Fecha nacimiento: _____ Edad actual: _____ Edad del diagnóstico: _____

Conocida HIM: _____

Cariotipo: _____ Fecha: _____

Secuencias de Y: _____ Fecha: _____

DIAGNOSTICO:

Prenatal por US: si: _____ no: _____

1. Higroma quístico: _____ 4. Polihidramnios: _____

2. Alteraciones cardíacas: _____ 5. Oligohidramnios: _____

3. Braquicefalia: _____ 6. Alteraciones renales: _____

CUDRO CLÍNICO

Estigmas	Sí	No	Estigmas	Si	No
Cuello corto			Linfedema		
Cuello alado			Escoliosis		
Paladar ojival			Cubitus valgus		
Baja implantación de PA			Hipoplasia 4to y 5to MCT		
Baja implantación de cabello			Hipoplasia 4to y 5to MTT		
Ptosis			Exostosis tibial		
Estrabismo			Hiperconvesidad ungueal		
Cataratas			Talla baja		
Hipermetropía			Displasia ósea metafisiaria		
Hipertelorismo			Retraso psicomotor		
Micrognatia			Dificultad de aprendizaje		
Tórax ancho			Hipoacusia/sordera		
Teletelia			OMC		
Pectus excavatum			Cardiopatía		
Nevos melanocíticos			Alteraciones renales		
Piel laxa					

Fecha				Fecha		
Edad				Cintura		
Peso				VC		
Talla				TA		
IMC						

SERVICIOS DE ATENCIÓN

Genética: _____ Endocrinología: _____
 Cardiología: _____ Psicología: _____
 Odontología: _____ Rehabilitación: _____
 Nefrología: _____ Audiología: _____
 Ortopedia _____ ONG: _____
 Cirugía _____
 Patología _____

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Fecha	Valor	Valor	Valor	Valor	Valor
Glucosa ayuno					
Glucosa 120 min					
Insulina ayuno					
Insulina 120 min					
HOMA					
Colesterol					
HDL					
LDL					
VLDL					
Triglicéridos					
Urea					
Creatinina					
Acido úrico					
T3					
T4					
TSH					
T4L					
FSH					
LH					
E2					
EGO					
TGO					
TGP					
FA					
Ac antitiroideos					
Ac antiendomiso					
Ac antitransglutaminasa					
IGF 1					
Otros					
Otros					

Estudio	Fecha	Edad	Interpretación
Edad ósea			
Densitometría			

Cardiopatías ECO	Fecha (basal)	Interpretación	Fecha	Interpretación
1. CoAo				
2. Válvula aórtica bicúspide				
3. Estenosis pulmonar				
4. Dilatación Ao descendente				
5. Aneurismas				
6. Disección aórtica				
7. CATVP				
8. Otras				
9. Corazón sano				

Alteracio renales US fecha	Interpre	Interpre	Interpret	Interpre	Interpre
1. Alteracio sistema colector					
2. Riñones en herradura					
3. Malrotación					
4. Riñón normal					
5. Otras					

Alter US pélvico fecha	interpret	Interpreta	Interpreta	interpreta	Interpreta
1. Longitud mayo útero					
2. Volumen ovario der					
3. Volumen ovario izq					
4. Agenesia de útero					
5. Otras					

Tratamiento

Medicamento	Fecha de inicio	Tiempo de evolución	Dosis	Edad de inicio
Estrógenos				
Hormonales combinados				
Hormona de crecimiento				
Levotiroxina				
Vitamina D				
Calcio				

Pubertad

	Años	
Inicio de pubarca		
Inicio telarca		
Inicio menarca		

	1 I	2 II	3 III	4 IV	5 V
Tanner mamario					
Tanner púbico					

Tamaño de mama		
----------------	--	--

	Si	No
Pubertad espontánea		
Ciclos regulares		

Talla (cms)

	Inicial	Con GH	Sin GH
TBF			
Talla al diagnostico			
Talla final alcanzada			