



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Campo del Conocimiento: Epidemiología  
Campo Disciplinario: Epidemiología

**Principales complicaciones y sus determinantes en pacientes con  
Síndrome de Turner**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:  
Anahi Anzo Osorio**

**TUTOR DE TESIS:  
Dr. Malaquías López Cervantes  
Facultad de Medicina**

**Ciudad Universitaria. México, D.F. Diciembre, 2015**



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.

## Índice

<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Síndrome de Turner .....</b>	<b>6</b>
<b>Origen Citológico del 45,X .....</b>	<b>6</b>
<b>Expresión Clínica del Síndrome .....</b>	<b>9</b>
<b>Diagnóstico como resultado de un fenotipo. ....</b>	<b>15</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>21</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>24</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>27</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>27</b>
<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>27</b>
<b>Clasificación de la investigación .....</b>	<b>27</b>
<b>Población objetivo .....</b>	<b>27</b>
<b>Población elegible .....</b>	<b>27</b>
<b>Criterios de selección .....</b>	<b>27</b>
Inclusión .....	27
Exclusión .....	27
Eliminación.....	27
<b>Ubicación del estudio .....</b>	<b>28</b>
<b>Cálculo de poder estadístico de la muestra.....</b>	<b>28</b>
<b>Consideraciones éticas .....</b>	<b>28</b>
<b>Desarrollo de la investigación .....</b>	<b>29</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>31</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>39</b>
<b>Limitaciones del estudio .....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusiones y necesidad de futuras investigaciones .....</b>	<b>43</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>47</b>

## **Introducción**

Las “enfermedades raras”, como se les ha denominado a las enfermedades genéticas de baja prevalencia que de acuerdo a la unión Europea tienen una tasa de no menos de 5 casos en cada 10,000 personas(1), adolecen de información epidemiológica confiable tanto de incidencia como de prevalencia a nivel nacional e internacional.

Se sabe que el número de trastornos que son incluidos en la clasificación de enfermedades raras es cada vez mayor y se han identificado alrededor de 7,000 condiciones distintas(2). Se espera que conforme avancen los métodos diagnósticos, en particular de tipo molecular, y que estos sean más apropiados, serán identificados nuevos síndromes raros que afectan diferentes vías metabólicas y de señalización resultantes de mutaciones muy poco frecuentes.

Es así que se espera que los análisis genómicos ampliados en especial de secuenciación de exoma completo expliquen, en el futuro cercano, muchas de las diferencias en las características fenotípicas observadas en los pacientes. Con frecuencia, los clínicos de las distintas especialidades e investigadores que tratan un mayor número de pacientes en la práctica clínica o en los protocolos de investigación reconocen la variación fenotípica de ciertas enfermedades raras y que ésta con frecuencia es dependiente de la mutación génica, que puede variar de paciente a paciente aunque el gen afectado sea el mismo. (3)

Lo anterior hace evidente la necesidad de realizar estudios epidemiológicos tanto

clínicos como moleculares e incluso la integración de ambos enfoques que contribuyan a la generación de información que disminuya la brecha de conocimiento y ayude al proceso en la toma de decisiones dirigidas a mejorar diversos aspectos como el diagnóstico preciso, el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes y acompañamiento a sus familias. (4)

Asimismo, la implementación de una epidemiología genética de enfermedades raras se reflejará en el desarrollo de los programas de tamizaje costo-efectivos apropiados, para la prevención de recurrencia de éstas por medio del asesoramiento genético y diagnóstico de portadoras en aquellas familias en las cuales se presentó la enfermedad, desarrollo de tratamientos más eficientes y menos costosos, lo que disminuiría comorbilidades, mejoraría el pronóstico y calidad de vida para el paciente y su repercusión familiar en los diferentes sistemas de salud.(2)

Es importante considerar que a medida que se mejoran los programas de cuidado de la mujer embarazada, la morbi-mortalidad subyacente debida a enfermedades genéticas se hacen más aparentes. Considerando que la carga de las enfermedades genéticas son un elemento cada vez más importante para la salud pública.

De los trastornos cromosómicos, las aneuploidias autosómicas de mayor importancia son la trisomía 21, la trisomía 18 y la trisomía 13; y de las alteraciones de los cromosomas sexuales son el síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter. En México, como en muchos otros países, se cuenta con un Registro Nacional de casos de síndrome de Turner. A la fecha no existe algún registro a nivel Nacional que, de manera integrada, incluya casos reportados por todas las dependencias de salud, tanto

de los sistemas de salud pública diversos como de instituciones privadas. Desde el 2009 la Secretaría de Salud, por medio Centro Nacional para la Salud Infantil y de la Adolescencia, a través del programa denominado Alteraciones Sexuales Congénitas Ligadas a Cromosomas, convinieron que se crearía un Registro Nacional de pacientes con síndrome de Turner; sin embargo, para el 2014 aún no existe un número estimado de éstas pacientes.(5)

## **Síndrome de Turner**

El síndrome de Turner (ST) o síndrome de Ullrich-Turner es la única monosomía compatible con la vida (6), es una de las anomalías cromosómicas de los cromosomas sexuales más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 2500 a 3000 nacimientos femeninos vivos.(7–11).

El ST es la anomalía cromosómica ligada al sexo más común en fetos femeninos(12). Del 98 al 99% de los fetos con este síndrome son abortados espontáneamente y en general, alrededor del 20% de todos los abortos espontáneos corresponden a este síndrome(13). Aun así, es una de las anomalías cromosómicas con mayor frecuencia a nivel mundial, estimándose una posible existencia de alrededor de 1.5 millones de niñas con ST en el mundo. De acuerdo a un estudio realizado entre los años 2000 a 2006 en Europa, se detectaron 774 casos nuevos en ese periodo(14).

La tríada de infantilismo sexual, cuello alado y cúbito valgo fue reportada por primera vez por el Dr. Turner en 1938 (13) y casi 20 años más tarde, Ford y su grupo de colaboradores describieron la monosomía del cromosoma X como la anomalía genética característica de los casos que presentaban éste síndrome(15). Pero, fue hasta 1963 cuando Lemli y Smith realizaron un análisis exhaustivo en 25 casos y caracterizaron fenotípicamente a éstas pacientes.(16)

### **Origen Citológico del 45,X**

El ST se caracteriza por el conjunto de rasgos fenotípicos, como consecuencia de la anomalía derivada de la ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma

sexual, y puede originarse durante la ovogénesis, en la espermatogénesis o después de la fertilización.

Durante la ovogénesis ocurre que algunas mujeres 45,X derivan de una pérdida de un cromosoma X materno, pero se desconoce si la anormalidad se produce durante la gametogénesis o durante la embriogénesis. Se ha aceptado que los genotipos 45,X sin mosaico se producen durante la gametogénesis, ya sea por “rezago anafásico” o por un proceso de “no-disyunción” primaria; éste error puede ocurrir tanto en la meiosis I como en la meiosis II, y no se ha encontrado evidencia que lo relacione con la edad materna.

Durante la espermatogénesis se ha reportado que en algunas familias la distribución de los antígenos Xg sugiere que la aneuploidia se debe a la pérdida de un cromosoma sexual, X o Y, paterno, ya sea en la meiosis I o II. Así, el espermatozoide complementario tendría que ser nulisómico en cuanto al cromosoma sexual y, si éste fertiliza un óvulo 23,X, el cigoto resultante sería 45,X.

O, después de la fertilización (en el cigoto o en el embrión) en donde se puede deber a una “no disyunción” mitótica. El mosaico 45,X/46,XX probablemente se origina durante la embriogénesis, y otros mosaicos, como el 45,X/47,XXX, posiblemente son a causa de una “no disyunción” en el cigoto. Y, algunas mujeres 45,X, podrían originarse de una “no disyunción” mitótica en donde un rompimiento cromosómico puede producir un rearrreglo estructural del cromosoma y un fragmento acéntrico, éstos fragmentos, por carecer de centrómero, habitualmente se pierden y así el embrión presenta una línea celular monósomica y una línea celular con el rearrreglo

cromosómico estructural.

El proceso de Lionización es normal en mujeres, en donde un cromosoma X es inactivado; sin embargo en la niñas con ST no se inactiva lo cual puede ser causante de la expresión fenotípica del síndrome.(17). Es así que el fenotipo del XO se debe precisamente a la disminución de dosis de todos o algunos de los genes que escapan la inactivación, ya que éstas pacientes sólo tienen una dosis funcional de estos genes.(18) Así, la monosomía del X es el resultado de un fallo de las cromáticas sexuales que al separarse durante la meiosis en el gameto de uno de los progenitores dan lugar, generalmente, a una alteración numérica o estructural.(19)

Se han reportado que el 80% de los casos el cromosoma X es de origen materno, (20) y que 31 de los 34 genes que no pasan por la inactivación se encuentran en el brazo corto del cromosoma X lo que representan la mayor parte del fenotipo característico del síndrome.(21)

Debido a lo antes mencionado, la base citogenética del ST puede ser muy variable. (22) Se sabe que sólo poco más de la mitad de los pacientes ST son monosomías completas, mientras que la otra mitad está representada por: un grupo heterogéneo con diferentes anomalías estructurales del cromosoma sexual; y, otro grupo con un mosaico, en el cual las segundas líneas celulares traen consigo anomalías cromosómicas numéricas o estructurales de los cromosomas sexuales. (23)

Aunque el cariotipo clásico 45,X representa casi la mitad de los casos de Síndrome de Turner, dentro de las demás anormalidades cromosómicas, ya antes mencionadas,

pueden ocurrir la duplicación del brazo largo (q) del cromosoma X con concurrente pérdida del brazo corto (p) para constituir (isoXq); la formación de anillo (rX), la deleción del brazo corto y largo del cromosoma X (Xp o Xq) y, mosaicismos (45,X/46,XX) o cariotipo con presencia del cromosoma Y completo o parcial. (24,27) (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Frecuencia relativa de las distintas constituciones cromosómicas** (25, 26).

<b>Cariotipo</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>45,X</b>	40-60
<b>Isocromosoma X o anillo</b>	12-25
<b>Mosaico</b>	15-30
<b>Otras anomalías del X</b>	2-5

La constitución génica del síndrome es de importancia ya que a partir de éste y de cuánto material genético esté ausente es el cómo se originará la heterogeneidad en cuanto a las características clínicas del síndrome y su expresión fenotípica. El análisis clínico y citogenético detallado puede llegar a proporcionar información sobre el desarrollo y efectos en los diferentes segmentos cromosómicos y su participación en el desarrollo normal y anormal de las niñas.

### **Expresión Clínica del Síndrome**

Las principales características físicas de este padecimiento son: talla baja, disgenesia gonadal que ocasiona retraso de la pubertad, amenorrea primaria, infertilidad (24) falla ovárica prematura y, una variedad de características dismorfológicas(28) dentro de las cuales se encuentran paladar alto, cubitus valgus, acortamiento de los metacarpianos, deformidad de Madelung y baja implantación de las orejas.(20)

El fenotipo del Síndrome de Turner es extremadamente variable, incluso en aquellas pacientes con un cariotipo clásico y la razón de ésta variabilidad aún no es clara. Las principales anomalías somáticas que constituyen el fenotipo del ST se presentan en el cuadro 2.

*Cuadro 2. Lista detallada de anomalías asociadas con el síndrome de Turner con la frecuencia provisional de una anomalía específica dada como un porcentaje. (8,9,26,29-32)*

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>1. Retraso en el crecimiento y la reducción de la estatura adulta</b>	95-100
<b>2. Disgenesia gonadal</b>	
Sin desarrollo puberal	85
Infertilidad	98
Deficiencia crónica de estrógenos	95-98
<b>3. Alteraciones endocrinas</b>	
Intolerancia a la Glucosa	15-50
Diabetes tipo 2	10
Tiroiditis	15
Elevación de enzimas hepáticas	50-80
Hipertensión	50
<b>4. Anormalidades Físicas</b>	
<b>4.1 Ojos</b>	
Epicanto	20
Miopía	20
Estrabismo	15
Ptosis	10
<b>4.2 Oído</b>	
Infecciones del oído medio	60
Defectos de audición	30
Deformidad del oído externo	15
<b>4.3 Boca</b>	
Micrognatia	60
Alto paladar arqueado	35
Desarrollo dental anormal	¿?
<b>4.4 Cuello</b>	
Baja implantación de cabello	40
Aparente cuello corto y ancho	40
Cuello alado	25
Exceso de piel suelta en la parte posterior del cuello en R.N.	25
<b>4.5 Tórax</b>	
Pecho en escudo con pezones ampliamente espaciados	30
Pezones invertidos	5
<b>4.6 Piel, uñas y cabello.</b>	
Incremento de piel en crestas	30
Linfedema de manos y pies	25
Múltiple nevos pigmentados	25
Hipoplasia de uñas	10
Alopecia	5
Vitiligo	5
<b>4.7 Esqueleto</b>	
Retraso en edad ósea	85
Densidad mineral ósea disminuida	50-80
Cubitus valgus	50
4º metacarpo corto	35
Genu valgo	35
Luxación de cadera congénita	20
Escoliosis	10
Deformidad de Madelung	5
<b>4.8 Corazón</b>	
Bicúspide de válvulas aórticas	14-34
Coartación aórtica	7-14
Dilatación aórtica/aneurisma	3-42
<b>4.9 Riñones</b>	
Riñón en herradura	10
Posición anormal / duplicación de pelvis renal, los uréteres o los vasos.	15
Aplasia renal	3

Considerando la patogenia de las manifestaciones fenotípicas se pueden agrupar en tres grupos: las relacionadas con alteraciones linfáticas como son: cuello ancho y alado, implantación baja del cabello en la nuca, rotación posterior de orejas,

linfedema, displasia de uñas y alteraciones de los dermatoglifos; aquellas relacionadas con trastornos esqueléticos: talla baja, cuello corto, micrognatia, cúbito valgo, metacarpianos y metatarsianos cortos y, genu valgo; y, las relacionadas con displasias vasculares: anomalías cardíacas y renales.(33)

El signo más prevalente es la talla baja en un 95% de los casos confirmados con el síndrome, la cual, sin tratamiento, llega a ser 20 centímetros menor que su media poblacional, con un aproximado de 3 a 4 desviaciones estándar por debajo de las referencias poblacionales(8,44,39,42). El patrón de crecimiento deficiente es de presentación temprana y muy importante; el retraso inicia in útero y continúa a través de la niñez y la adolescencia, continúa lento durante la niñez y en la mayoría permanece, por lo que no existe un pico de crecimiento en la pubertad, lo que lleva a un déficit muy marcado de talla con respecto a las demás niñas de la misma edad razón por la cual, en la mayoría de los casos, se sospecha de la presencia del síndrome que, en éstas pacientes, es un reflejo de: un peso y baja talla al nacer (-2 d.e. de la media poblacional), un decremento en la velocidad de crecimiento principalmente los primeros tres años de vida y un crecimiento pobre y esporádico durante la pubertad.

Aunado a éste déficit inherente a la naturaleza del síndrome, el retraso en el crecimiento en el primer año de vida es exacerbado por las dificultades para la alimentación, problemas que se han asociado con la posición de la lengua, y paladar ojival, tono bajo de la orofaringe en la infancia, micrognatia, y disfunción de del tracto gastrointestinal bajo.(35)

A pesar de los avances en las investigaciones, sigue existiendo discrepancia en

cuanto a la variabilidad en la talla final de las niñas con ST, debido a la variabilidad citogenética del síndrome, las pacientes suelen comportarse de manera distinta en cuanto a su crecimiento lineal. No obstante, se conoce que la media de longitud en neonatos es de 47 cm, con un peso promedio de  $2963 \pm 444$  g(36) y, en donde la estatura final oscila entre los 122 y los 152 cm, independientemente de las medias poblacionales y tallas medias familiares.(37)

Se han identificado los genes causantes de la baja estatura, localizados en la parte distal del brazo corto de la X y en Y en los cromosomas Xp11-22 y Yp11. También se han descrito genes candidatos para la baja estatura en las regiones pseudo-autosómicas que codifican para proteínas que se encuentran principalmente en los fibroblastos. Este gen, conocido como SHOX (Short Stature Homeobox) se expresa tanto en el X inactivo como en el activo, y en el cromosoma Y; así, se ha demostrado su asociación con la estatura baja, además también puede ser el responsable de algunas anormalidades esqueléticas asociadas al síndrome incluyendo el desarrollo de deformidad de Madelung, deformidad de valgo y posiblemente de cúbito, paladar ojival y micrognatia(38).

Aunque la aneuploidía, por sí sola, pudiera contribuir a la estatura baja. Observándose un proceso posiblemente similar a la falta de crecimiento de otros síndromes con desequilibrio cromosómico como en el Síndrome de Down, dando origen esta característica fenotípica aún cuando la producción de hormona de crecimiento sea normal. Existen numerosos estudios que demuestran que la GH es el tratamiento principal para mejorar la talla baja en el Síndrome de Turner. A pesar de que la talla baja no es por deficiencia de hormona del crecimiento, se ha demostrado que el

tratamiento con GH recombinante mejora la talla final y la velocidad de crecimiento; sin embargo, los resultados son heterogéneos y diferentes estrategias terapéuticas se han propuesto en diferentes estudios. El resultado es dosis dependiente, según la talla blanco familiar, enfermedades concomitantes, y particularmente de la edad y talla al inicio de la pubertad.(20)

Algunos países han desarrollado tablas específicas para llevar el seguimiento de peso para la talla y talla para la edad en éstas pacientes. Sin embargo, por razones aún en controversia, como la talla final es dependiente sólo del síndrome o de la media poblacional o si también se ve influenciada por talla de los padres, no se han considerado útiles para poder evaluar a la población general con éste padecimiento. Es así que se ha sugerido que cada país debería tener sus propios datos con los cuáles poder darles un seguimiento adecuado a éstas pacientes.(39)

Además de la talla baja, existen algunas otras manifestaciones clínicas que, hasta ahora, son difíciles de relacionar con una alteración determinada, como son los nevos pigmentados, estrabismo y ptosis palpebral.

Pero el ST no sólo puede presentar las características somáticas antes detalladas sino que conlleva una serie de comorbilidades asociadas que se van desarrollando a lo largo de la vida, por lo que es necesario contar con un seguimiento multidisciplinario y realizar evaluaciones de detección que son esenciales e incluyen: audiografía para pérdida de la audición, enfermedad tiroidea autoinmune y el tamizaje de enfermedad celíaca, el monitoreo de la presión arterial para la hipertensión y, la evaluación de características de aprendizaje y aspectos psicológicos.(40)

A la fecha, no es mucho lo reportado en la literatura sobre las prevalencias de las comorbilidades asociadas al síndrome, como presencia de diabetes, dislipidemias, hipertensión, osteoporosis, entre otras; pero sí existe más información referente a algunas complicaciones de más fácil diagnóstico y de mayor frecuencia, asociadas principalmente a malformaciones cardíacas y renales.

En cuanto a malformaciones vasculares, se ha reportado que la prevalencia es de un 38% en monosomía y de un 11% para mosaicos; de aorta bicúspide y coartación aórtica se ha reportado una frecuencia de 28% y 17% para la monosomía, comparada con un 7% y 2% en mosaicismo respectivamente, siendo éstas malformaciones cardíacas, las más comunes en éstas pacientes.

Por otra parte, la prevalencia de anomalías nefrourológicas se ha reportado de aproximadamente en un 33%. Sin embargo, el espectro de éstas anomalías es amplio, debido a lo cual se han descrito fundamentalmente dos tipos de malformaciones, las estructurales renales y las de la vía excretora; en donde, el riñón en herradura y la duplicación del sistema colector son las de mayor prevalencia reportada. Respecto a las demás complicaciones sólo se han realizado estimaciones de la posible frecuencia en éstas pacientes.(41)

Aunque la morbilidad sigue siendo la necesidad más grande de atención y motivo por el cual el síndrome de Turner sigue siendo tema necesario de investigación, debido a las múltiples afectaciones que se pueden llegar a presentar, y a la falta de consenso en el protocolo a seguir para ofrecer un adecuado seguimiento médico, éste padecimiento

se ha asociado con un aumento de 3 veces en la mortalidad total y una esperanza de vida que se reduce hasta en 13 años(42).

Incluso, después de la exclusión de las muertes por enfermedad cardíaca, las tasas de mortalidad en éstas pacientes siguen siendo excesivas, sobre todo en las mujeres que presentan un Turner clásico. Aunque, sí, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa más común de muerte en mujeres adultas con ST(21).

### **Diagnóstico como resultado de un fenotipo.**

Se han descrito algunos signos claves para el diagnóstico en distintas etapas de la vida; el linfedema con o sin cuello alado es la clave para el diagnóstico en la mayoría de las niñas diagnosticadas durante la infancia, la talla baja es el referente para el diagnóstico en la niñez; y, finalmente la talla baja con o sin retraso en la pubertad es la clave para el diagnóstico en la pubertad. (29)

Sin embargo, a pesar de la existencia de guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con Síndrome de Turner(8), es recurrente leer que el diagnóstico es tardío aún cuando existen características físicas sensibles propias del síndrome, que facilitarían el diagnóstico precoz.

Internacionalmente, se ha establecido que el diagnóstico del ST se realice a través de un análisis cromosómico; es importante que independientemente de la sospecha de cualquier síndrome, como norma debe realizarse un estudio citogenético a todo recién nacido que presente dos o más defectos estructurales mayores y a aquéllos que tengan varios defectos o alteraciones morfológicas menores; de éstas, algunas pudieran ser más características o sugerentes que otras.

A nivel radiológico existen hallazgos característicos como la osteoporosis carpiana, acortamiento del cuarto metacarpiano, falanges distales en palillo de tambor, ángulo carpal reducido y encaramiento de las extremidades distales del cúbito y radio.(43) Y, a nivel hormonal es típico el patrón de hipogonadismo hipergonadótropo pero éste suele manifestarse en los tres primeros años de vida y a partir de los 9-10 años; ya que antes de ésta edad, los valores obtenidos se pueden sobreponer con los valores referentes, lo que dificulta la discriminación del diagnóstico.(11)

El cariotipo es la prueba diagnóstica para identificar, evaluar el tamaño, la forma y el número de cromosomas en una muestra de células, es necesario para establecer el diagnóstico y es el método diagnóstico utilizando con mayor frecuencia, el cual, requiere para su realización tres características: 1. El individuo debe tener fenotipo femenino. 2. Debe tener pérdida por lo menos de Xp22.3 al final del brazo corto del cromosoma X y, 3. Debe tener uno o más de los problemas comúnmente asociados al síndrome, como: talla baja, linfedema, falla gonadal, anomalías cardiovasculares, y discapacidad para el aprendizaje no verbal.(44)

Idealmente debiera realizarse la demostración de la alteración citogenética, mediante el cariotipo, a toda niña con baja talla de causa no explicable, con o sin signos dismórficos asociados. La ausencia o la falta de progresión de la pubertad también sería un motivo para realizar ésta prueba diagnóstica. En donde el estudio citogenético debiera contener un recuento celular lo suficientemente elevado para poder excluir mosaicismos, aunque ello nunca puede ser totalmente excluido cuando la muestra sanguínea es periférica. Por ello, el porcentaje de mosaicismo dentro de la población

Turner depende de la técnica genética empleada y del estudio de otros tejidos. Lo más recomendable es que en aquellos casos en donde exista una sospecha fuerte del síndrome y el cariotipo de sangre periférica haya salido negativo, se realicen pruebas adicionales de un segundo tejido, para descartar un posible mosaicismo el cual, habitualmente, se realiza con tejido de piel.

Otra consideración importante es descartar la existencia de material genético procedente del cromosoma Y, en aquellos casos con anomalías estructurales, con técnicas citogenéticas y de hibridación *in situ* ya que, de confirmarse su presencia, existe un riesgo incrementando de un 10 a un 30% de llegar a presentar gonadoblastoma.(13)

El American College of Medical Genetics recomienda que el diagnóstico se realice de manera estándar con un cariotipo de 30 de células, aunque también se puede establecer de forma prenatal mediante amniocentesis pero de ser así, los cromosomas debieran ser reevaluados después del nacimiento para confirmar el diagnóstico.

La variabilidad del fenotipo y la severidad de sus manifestaciones es muy amplia y diversa lo que dificulta la sospecha del diagnóstico.(45) Además, el grado de severidad de la expresión también tiene una gran variabilidad, ésta inconsistencia de las características físicas que definen al síndrome hacen que el diagnóstico se pueda retrasar hasta la etapa adulta, en el 10% de las mujeres siendo mayormente probable en las mujeres con pubertad espontánea que posteriormente presenten amenorrea o infertilidad.

Todo el conocimiento genético hasta ahora descrito, no ha explicado una porción significativa del espectro en la expresión clínica del síndrome y su relación con la edad al diagnóstico. Es evidente que el ST es, aparentemente, de fácil diagnóstico en los casos típicos, pero mucho más difícil y con un retraso importante en aquellos casos en los que la expresión fenotípica es sutil, por lo que muchas mujeres que padecen éste síndrome no son diagnosticadas y, las que sí lo son, en el 70% el diagnóstico será tardío debido a múltiples factores; aún con discrepancias en la literatura, lo que ha dificultado el estudio de ésta problemática desde una perspectiva de salud pública.

Se han reportado algunas de las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia, características que van desde el fenotipo más grave conocido por presentar hipogonadismo por disgenesia gonadal, ausencia o retraso puberal, infertilidad, además de malformaciones cardíacas, renales y/o auditivas y trastornos del desarrollo esquelético; hasta las mujeres en las que sólo se ha observado un leve disminución en la talla final o una insuficiencia ovárica prematura, lo que se ha reportado como un motivo del retraso en el diagnóstico.(46)

Idealmente, el síndrome de Turner se debiera diagnosticar en etapas tempranas, lo que permitiría una intervención temprana, para el tratamiento y la detección de complicaciones. El diagnóstico precoz hace posible la aplicación óptima de todos los procedimientos de sustitución y el tratamiento sintomático; además de ofrecer la posibilidad de apoyo psicológico a los padres y las pacientes.

Una de las cohortes realizadas con mayor rigor metodológico es la de Lebl y

colaboradores, quienes evaluaron a 135 niñas con ST y observaron que aquellas con un cariotipo 45X se diagnosticaron a los 9.4 años con una desviación estándar de 6.9 años, en comparación con  $14.2 \pm 8.1$  años de aquellas sin un cariotipo clásico ( $p = 0.0003$ ). Antes de la edad de tres años, el 28% de las niñas, con un cariotipo 45X, se detectaron por presentar linfedemas congénitos y/o coartación de aorta. La falta de crecimiento reveló el diagnóstico en el 27% de las niñas afectadas. Y aquellas con cariotipo clásico y falta de crecimiento fueron diagnosticadas más tempranamente ( $7.9 \pm 2.2$  años, en comparación con  $11.8 \pm 2.7$  años,  $p = 0.00005$ )(47).

En la mayoría de las investigaciones publicadas sobre diagnóstico del ST mencionan que el signo más importante que define el diagnóstico oportuno es la talla baja y así se refleja en el trabajo realizado por Ranke y colaboradores(48), en donde evaluaron a 150 niñas y adolescentes con Síndrome de Turner que no habían recibido terapia hormonal. El aporte de ese trabajo fue que se describieron 4 componentes del crecimiento en éstas pacientes:

1. retraso del crecimiento intrauterino,
2. un período de crecimiento casi normal durante los primeros 2 a 3 años de vida,
3. una desaceleración progresiva del crecimiento entre los 3 a los 13 años, y
4. la falta de un crecimiento acelerado, parcialmente compensado por el retraso en la fusión de las epífisis(49)

Algunas de las dificultades, además de las antes mencionadas, para un diagnóstico oportuno son las patologías a discriminar en el diagnóstico diferencial el incluye al síndrome de Noonan, que es un desorden autosómico dominante que ocurre en 1:1000-1:2500 nacimientos y tienen muchas características en común con el Síndrome de Turner. La presencia de linfedema y cuello alado ocurre en cerca del

20% de los pacientes con Noonan, el promedio de la talla adulta es frecuentemente menor al percentil 3, y pueden tener pubertad retrasada. Otras características comunes incluyen: anomalías del esqueleto como tórax ancho, escoliosis y cubitus valgus; dismorfias faciales como: ptosis, epicanto, baja implantación de orejas; dificultades para la alimentación, falla para crecer en el periodo neonatal, múltiples nevus, estrabismo, pérdida auditiva, problemas de aprendizaje específicos y defectos cardíacos congénitos. En contraste con las niñas con síndrome de Turner la mayoría de las niñas con Noonan tiene pubertad espontánea, defectos cardíacos con estenosis pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (50)

Otras condiciones que pueden presentarse con linfedema al nacimiento incluyen el Síndrome de Nonne-Milroy, el cual está caracterizado por edema de las piernas, brazos, y/o cara. La trisomía 13, 18 y 21, caracterizado por linfedema hereditario y el Síndrome de Proteus que pueden presentarse con linfedema y/o higroma quístico, pero los individuos con Síndrome de Proteus tienen, con mayor frecuencia, malformaciones vasculares que contiene elementos venosos y capilares. (51)

Además, hay muchas condiciones asociadas con talla baja. Entre éstas se encuentran las displasias óseas como hipocondroplasia; enfermedades endócrinas donde hay deficiencia de hormona de crecimiento y de hipotiroidismo; y enfermedades crónicas no endócrinas como enfermedad renal, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal. Debe hacerse notar que el hipotiroidismo, enfermedad celíaca, y la enfermedad inflamatoria intestinal son más frecuentes en niñas con síndrome de Turner que en la población general. (35)

## **Planteamiento del problema**

Hay muy pocos estudios que han logrado reportar la evolución de la expresión clínica a lo largo del tiempo, y que hayan dado una respuesta a la falta de consenso en aquellos puntos en los que aún existe discrepancia en cuanto al curso evolutivo del padecimiento y lo que debiéramos esperar del desarrollo de la enfermedad para la variabilidad existente entre cada una de las pacientes.

Ésta falta de conocimiento y de consenso, ha originado que aún exista desacuerdo en cuanto a un patrón de comportamiento establecido para el síndrome; es cierto que se han descrito las principales características fenotípicas que facilitarían el diagnóstico oportuno, pero sigue habiendo discordancias debido al por qué a pesar de ésto el diagnóstico sigue siendo tardío, las causas por las cuáles las pacientes llegan a ser diagnosticadas que generalmente son por otra razón distinta a la sospecha del síndrome, la variabilidad del curso clínico de la enfermedad, el patrón de comportamiento y la existencia de una relación cariotipo-fenotipo para la expresión clínica.

Éstas situaciones han afectado el diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado de las pacientes, pues no se tiene un parámetro claramente definido con el cual se podría comparar y así discrepar el estado óptimo de crecimiento y salud para lo que se debería esperar como una situación propia del síndrome, en donde el problema más relevante es que el retraso en el diagnóstico las niñas con éste padecimiento lo que ocasiona perder los beneficios de una intervención oportuna.

Una de las discrepancias más recurrentes dentro de la literatura es el por qué si la medición de peso y talla, que en la salud infantil es una rutina y tiene como objetivo evaluar si los patrones de crecimiento de cada niño se desvían de la población de referencia a fin de identificar enfermedades o condiciones que se manifiestan a través del crecimiento anormal, no se ha tenido la suficiente sensibilidad para poder realizar un diagnóstico oportuno; situación que si, se analizara desde la perspectiva de las pacientes con síndrome de Turner, permitiría identificar éste padecimiento a edades muy tempranas.

El mecanismo del retardo de crecimiento en el síndrome de Turner, como se ha mencionado, es poco conocido. Pero como en todo lo que relacionado al síndrome aún no tiene un consenso al respecto; existe controversia entre distintas creencias de momentos en los que el crecimiento empieza a detenerse.

Davenport y colaboradores, han reportado que el retraso en el crecimiento empieza durante el primer año de vida(52). Schonhoff por otro lado, ha referido que el crecimiento lineal en éstas pacientes es deficiente desde la vida intrauterina y tiene a desacelerarse entre los 5 y 7 años(53). En cambio, Rochiccioli y coautores, reportaron que las pacientes con ST son pequeñas desde el nacimiento y que la falta de crecimiento progresivo en éstas pacientes es probablemente sólo un aumento en la manifestación del padecimiento, lo que explicaría la variabilidad en la falta de crecimiento de una paciente a otra debido a las diferencias en la ausencia de material cromosómico, pero reportan que no pareciera afectar la heredabilidad de la estatura.

Ésta es otra situación controversial, ya que también existe discrepancia en lo que se ha

reportado ya que algunos autores han encontrado una correlación significativa con las estaturas de sus padres(18,54)y otros, que éstas diferencias podrían explicarse con las medias poblacionales de cada país(37).

Son muchos los aspectos aún desconocidos que han afectado el diagnóstico y manejo clínico adecuado que se les puede brindar a la pacientes con éste síndrome, situación que pone en riesgo no sólo su esperanza de vida sino también la calidad de la misma.

Las niñas y mujeres con ST que reciben un diagnóstico posterior a los 12 años de edad, representan un desafío para el manejo médico, ya que la pubertad ya estará retrasada y deberán hacerse ajustes en los tiempo que artificialmente inducirán a la pubertad para así optimizar los resultados relacionados con la estatura y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aunado a que los regímenes de inducción de la pubertad carecen de evidencia e incluso las directrices no son claras para el momento y la dosis del reemplazo con estrógenos.

Es así que tanto el diagnóstico, el tratamiento y el manejo médico siguen siendo controversiales, lo que evidencia la necesidad de ésta investigación.

## **Justificación**

El síndrome de Turner es un padecimiento “aparentemente” bien descrito para el diagnóstico, al menos en el supuesto para el cariotipo clásico. Sin embargo el 30-40% de las pacientes presentan otro cariotipo; por lo tanto, la variabilidad del fenotipo dificulta el diagnóstico.

A pesar de los esfuerzos por establecer un protocolo de atención que se pueda aplicar en cualquier caso, la variabilidad que existe en la expresión clínica han hecho que un alto porcentaje de ellas no reciban la atención médica adecuada.

El que se tenga la certeza sobre qué camino médico se debe seguir puede llegar a prevenir algunas morbilidades, que son inherentes al síndrome, y así conocer el camino médico a seguir, no sólo mejorando la calidad de vida de las pacientes con ST sino también la atención médica brindada a lo largo de su vida.

El periodo de transición de la atención pediátrica a la etapa adulta pareciera ser especialmente vulnerable y el marco adecuado para establecer protocolos de seguimiento, pero incluso para la etapa pediátrica no está bien establecido.

Hoy en día, la mayoría de las recomendaciones de tratamiento se basan en la opinión de expertos y son, lamentablemente, carentes de rigor metodológico, aunque hay otras áreas específicas en las que se han centrado las investigaciones recientes como en el tratamiento con hormona de crecimiento y oxandrolona para mejorar talla final y desarrollar caracteres sexuales secundarios pero, para qué continuar tratando un

padecimiento que aún no se conoce por completo y en el que existen altas probabilidades de que el seguimiento sea inadecuado.

Es necesario realizar más estudios en donde exista vigilancia a lo largo de la vida, que nos ayude a reconocer las complicaciones sub-diagnosticadas y conocer cómo se comportará el síndrome a partir de su diagnóstico y en caso de ser posible hacer estrategias de medicina preventiva en éstas pacientes.

El reto más importante es conocer el por qué el diagnóstico es tardío a pesar de presentar rasgos característicos, como la talla baja, desde el nacimiento.

Obtener un diagnóstico es uno de los objetivos de los médicos que cuidan de los pacientes con enfermedades raras, y también para los pacientes y sus familias. Sin embargo, el objetivo no es el etiquetar a los pacientes; por el contrario, un diagnóstico es un constructo de variables que proporciona acceso a información de gran utilidad, ya que para muchas pacientes condiciona su evolución natural.

Lo anterior permitirá al médico: establecer rápidamente el tratamiento específico más conocido para cada condición, que además de la ventaja de adelantar los beneficios de tener un tratamiento y evitar consecuencias no deseadas de los tratamientos inadecuados; predecir un pronóstico probable, en base a la experiencia previa en otros pacientes afectado; tener una actitud anticipatoria, previendo posibles complicaciones y establecer las mejores medidas preventivas.

Pero también, hay otros beneficios derivados de tener un diagnóstico, ya que esto

significa que los pacientes y/o sus familias puedan estar informados sobre la ausencia de riesgos o el riesgo de recurrencia, así como la posibilidad de otros familiares ser portadores de los genes que causan la enfermedad.

Es evidente que todas estas acciones tienen un intrínseco valor preventivo. Además, si se conoce el diagnóstico, es posible trazar un plan centrado en el diagnóstico precoz no sólo en la vida postnatal sino, incluso antes a implantación del embrión en futuros embarazos de la misma pareja, lo que no sólo beneficiaría a la familia sino también implicaría un impacto positivo en la reducción de costos para el sector salud.

Por lo anterior, es necesario realizar más estudios con seguimiento a largo plazo para conocer el curso clínico de las pacientes y conocer el comportamiento de los motivos de falta de diagnóstico y así, establecer mejores estrategias de atención médica en éstas pacientes.

## **Material y Métodos**

### **Objetivo general**

Describir las características clínicas fenotípicas y su relación con la edad al diagnóstico, en pacientes pediátricos con Síndrome de Turner atendidos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México.

### **Objetivos específicos**

1. Conocer la asociación entre el cariotipo y la expresión fenotípica del síndrome
2. Conocer la asociación entre el cariotipo y la edad al diagnóstico
3. Conocer la prevalencia de las distintas comorbilidades asociadas al síndrome y su asociación con la anormalidad cromosómica.

### **Clasificación de la investigación**

Estudio: observacional, retrospectivo, transversal, analítico.

### **Población objetivo**

Pacientes con Síndrome de Turner

### **Población elegible**

Pacientes que asistan al Instituto Nacional de Pediatría

### **Criterios de selección**

Pacientes del Instituto Nacional de pediatría:

#### **Inclusión**

- Con registro de ingreso de 1995 al 2013
- Con diagnóstico de síndrome de Turner mediante cariotipo de 50 metafases reportado por el servicio de genética.

#### **Exclusión**

- Cuyos expedientes no detallen el motivo de referencia y la edad al diagnóstico.

#### **Eliminación**

- Cuyos expedientes no cuenten con al menos el 50% de la información necesaria para el desarrollo de la investigación

## **Ubicación del estudio**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría del 2012 al 2013

## **Cálculo de poder estadístico de la muestra**

El muestreo fue intencional y se buscaron registros que dentro del sistema de consultas del servicio, tanto de genética como de endocrinología, tuvieran un diagnóstico confirmado de ST.

Se realizó un cálculo de poder estadístico de la muestra obtenida (45 pacientes), teniendo como variable la edad al diagnóstico y se comparó con lo reportado en la literatura ( $6.21 \pm 4.7$  vs  $7.9 \pm 2.2$ ) con lo que se obtuvo un valor de  $\beta = .9993$

## **Consideraciones éticas**

De acuerdo a La Ley General de Salud en Materia de Investigación, ésta investigación se definió en el Artículo 17 como una investigación “sin riesgo” dado que es un documental retrospectivo en el que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Sin embargo, no estuvo exento de las consideraciones éticas.

Se tomaron las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial fuera expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación. Para este fin, la base de datos no incluye los nombres de los pacientes sólo número de expediente, iniciales y fecha de nacimiento, guardando la confidencialidad de los datos obtenidos que sólo serán utilizados para fines de ésta investigación.

## **Desarrollo de la investigación**

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico que analizó la información disponible de mujeres en edad pediátrica (0 a 18 años) con expediente activo en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México entre los años 1995 y 2013.

Los pacientes considerados en éste estudio fueron aquellos cuyos resultado citogenético mostrara una monosomía X y/o pacientes con anomalías cromosómicas ligadas al sexo correspondientes a mosaicismo de ST.

Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes identificados: edad al momento del diagnóstico, fenotipo detallado, análisis cromosómico y presencia de comorbilidades. Se registraron las variaciones en las anormalidades cromosómicas y las diferencias en el fenotipo a la edad de diagnóstico para así buscar la asociación fenotipo-cariotipo.

La información se reportó como frecuencias y proporciones y se buscaron las asociaciones mediante pruebas de ji cuadrado. Además se realizó un análisis de conglomerados para poder clasificar a las pacientes de acuerdo a sus características fenotípicas y citogenéticas, considerando al tipo de diagnóstico categorizado (oportuno o tardío). En donde el retraso en el diagnóstico se calculó como igual a la edad al momento del diagnóstico para las niñas que reportaron linfedema en el nacimiento y / o 2 o más de los siguientes rasgos dismórficos: cuello alado, cubitus valgus, paladar ojival, tórax en escudo y/o acortamiento de cuarto metacarpiano. Para

los demás casos con ausencia del fenotipo clásico, el retraso en el diagnóstico se calculó como la diferencia entre la edad en que la altura fue menor al percentil 5 (talla para la edad) y la edad en que se hizo el diagnóstico de ST.

## Resultados

Se encontraron 58 casos de 1995 a 2013 con diagnóstico de Síndrome de Turner confirmado por cariotipo, ingresados al Instituto Nacional de Pediatría y con expediente activo.

Se evaluaron 45 casos, debido a que los 13 faltantes no cumplieron con los criterios de selección ya que muchos de los expedientes anteriores a 2007 se encuentran en proceso de digitalización dentro de la Institución y no está permitido el acceso para su revisión o, los pacientes han cumplido la mayoría de edad y al ser transferidos a otra institución para su seguimiento pierden el registro y a consecuencia los expedientes son desechados parcial o totalmente.

Así, se evaluaron 45 niñas de las cuales el 69% (31) tuvieron el cariotipo clásico 45X, y 14 de ellas (31.1%) presentaron algún tipo de mosaicismo, alteración estructural o alteración numérica. De acuerdo a los resultados cromosómicos, se clasificaron en 4 grupos: el 69% (31) de las pacientes presentaron una monosomía 45,X clásica (Grupo A), el 11.1% (5) presentaron un mosaicismo del X, el 13.3% (6) presentaron algún tipo de alteración estructural del X, mientras que el resto 6.6% (3) presentaron una alteración estructural del Y. En el cuadro 3 se describen los cariotipos de la población estudiada.

*Cuadro 3. Clasificación de anomalías cromosómicas*

Clasificación del cariotipo	n	%	Cariotipo
<b>Grupo A</b>			
Monosomía clásica	31	69	45,X
<b>Grupo B</b>			
Mosaicismo del X	5	11.1	45,X/46XX
<b>Grupo C (alteración estructural del X)</b>			
Isocromosoma Xq	1	2.2	46,X,i(X)(q10)
Anillo	1	2.2	45,X[14]/46,X,r(X)(p11.2q24)[6]
DelecciónXp	4	8.9	46,X,del(X)(P11.1)
<b>Grupo D (alteración estructural del Y)</b>			
Anormalidad estructural del cromosoma Y	3	6.6	idic(Y)

La mediana de edad al diagnóstico, en años, para cada uno de los grupos que se establecieron, se describe en el Cuadro 2.

**Cuadro 4. Edad al diagnóstico por grupo de análisis**

<b>Clasificación del cariotipo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Grupo A</b>	4.41	15.75
<b>Grupo B</b>	5.50	11.08
<b>Grupo C</b>	6.79	9.08
<b>Grupo D</b>	9.25	11.33

Se encontró que nueve niñas (20%) fueron diagnosticadas en la infancia (antes del primer años de vida) y todas ellas presentaron un cariotipo clásico 45,X; mientras que la mayoría de los casos fueron referidos para evaluación cromosómica durante la niñez (55%) o en etapas más tardías (adolescencia temprana 6.7% y adolescencia tardía 17.8%), sin encontrarse una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de anomalía cromosómica y la edad al diagnóstico categorizadas ( $X^2=.101$ ).

La edad al diagnóstico de cada grupo estudiado se describen en el *cuadro 5*.

**Cuadro 5. Distribución de la edad al diagnóstico por análisis cromosómico**

<b>Edad</b>	<b>Grupo A N=31</b>	<b>Grupo B N=5</b>	<b>Grupo C N=6</b>	<b>Grupo D N=3</b>
0-12 meses	9	0	0	0
1-10 años	15	4	4	2
11-14años	3	0	0	0
15-18 años	4	1	2	1

$X^2_{MH}$  test  $p=0.101$

Como se esperaba, las pacientes con un cariotipo 45,X presentaron un fenotipo más grave que aquellas con otras formas de anomalías cromosómicas, sin embargo cuando se buscaron asociaciones entre cada una de las características fenotípicas con el tipo de anomalía cromosómica (pruebas de  $X^2_{MH}$ ), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas en relación al tipo de alteración cromosómica.

La talla baja, considerada como 3 desviaciones estándar por debajo de la media de acuerdo a las tablas de la OMS de talla para la edad, fue generalizada en las niñas incluidas en éste estudio y estuvo presente en el 97.7%(45) de la población.

Las anomalías cardíacas, cuello corto y linfedema fueron más frecuentes en las pacientes del grupo A, sin que esto haya resultado estadísticamente significativo. Las características fenotípicas y su asociación con el cariotipo se muestran en el *cuadro 3*.

Las anomalías cardíacas estuvieron presentes en un tercio de las pacientes evaluadas; aunque la presentación fue mayor en el grupo A (38.7%) sin que esta diferencia haya resultado estadísticamente significativa ( $p=.279$ ). Siendo el padecimiento más frecuente la coartación de aorta con un 24.4% (11) de todas las anomalías cardíacas. En donde la mayoría de éstas pacientes (78.57%) fue diagnosticada con ST en edades tempranas (infancia y niñez).

**Cuadro 6. Frecuencia de las principales características clínicas y comorbilidades en relación con el cariotipos en pacientes con Síndrome de Turner**

Característica clínica	Grupo A n (%)	Grupo B n(%)	Grupo C n (%)	Grupo D n (%)	Valor de P
<b>Talla baja</b>					
Si	30	5	6	3	0.927
No	1	0	0	0	
<b>Anormalidades cardíacas</b>					
Si	12 (38.7)	1(20)	0 (0)	1 (33.3)	0.279
No	19 (61.3)	4(80)	6 (100)	2 (66.7)	
<b>Anormalidad renal</b>					
Si	7 (22.6)	1(20)	0 (0)	1 (33.3)	0.643
No	24 (77.4)	4 (80)	6 (100)	2 (66.7)	
<b>Cuello alado</b>					
Si	18 (58.1)	0 (0)	3 (50)	2 (66.7)	0.105
No	13 (41.9)	5 (100)	3 (50)	1 (33.3)	
<b>Cubitus valgus</b>					
Si	16 (51.6)	3 (60)	4 (66.7)	2 (66.7)	0.876
No	15 (48.4)	2 (40)	2 (33.3)	1 (33.3)	
<b>Hipoplasia de metacarpos</b>					
Si	14 (45.2)	4 (80)	2 (33.3)	2 (66.7)	0.381
No	17 (54.8)	1 (20)	4 (66.7)	1 (33.3)	
<b>Hipoplasia de metatarsos</b>					
Si	3 (9.7)	0 (0)	2 (33.3)	1 (33.3)	0.2364
No	28 (90.3)	5 (100)	4 (66.7)	2 (66.7)	
<b>Tórax en escudo</b>					
Si	14 (45.2)	1 (20)	3 (50)	2 (66.7)	0.595
No	17 54.8)	4 (80)	3 (50)	1 (33.3)	
<b>Paladar ojival</b>					
Si	17 (54.8)	2 (40)	4 (66.7)	1 (33.3)	0.7301
No	14 (45.2)	3 (60)	2 (33.3)	2 (66.7)	

<b>Fisuras palpebrales</b>					
Si	5 (16.1)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0.6179
No	26 (83.9)	4 (80)	6 (100)	3 (100)	
<b>Implantación baja de cabello</b>					
Si	13 (41.9)	1 (20)	4 (66.7)	1 (33.3)	0.4610
No	18 (58.1)	4 (80)	2 (33.3)	2 (66.7)	
<b>Teletelia</b>					
Si	14 (45.2)	1 (20)	3 (50)	2 (66.7)	0.5952
No	17 (54.8)	4 (80)	3 (50)	1 (33.3)	
<b>Linfedema</b>					
Si	9 (29)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0.3583
No	22 (71)	5 (100)	5 (83.3)	3 (100)	
<b>Nevos pigmentados</b>					
Si	6 (19.4)	2 (40)	2 (33.3)	2 (66.7)	0.2733
No	25 (80.6)	3 (60)	4 (66.7)	1 (33.3)	

Las anomalías renales estructurales se encontraron en el 20% (11) de la población, y todas fueron diagnosticadas durante la infancia o niñez. El riñón en herradura fue la complicación más frecuente seguido de duplicidad del sistema colector y ectopia renal.

El diagnóstico de referencia más frecuente fue la talla baja, pero sólo fue motivo de referencia en el 28.9% (13) de los casos, las alteraciones cardiacas fueron motivo en un 20% (9) y, sólo el 6.7% (3) de los casos fue referido por sospecha debida al fenotipo sugerente del síndrome.

La edad mínima de ingreso sin diagnóstico con otra referencia distinta a la sospecha de ST fue de 4 meses con un promedio 5.5 años y una edad máxima de ingreso sin diagnóstico de 15.5 años.

Sólo el 5.9% tienen padres consanguíneos, lo cual no fue significativo y por lo tanto no refirieron motivo de sospecha para diagnóstico prenatal.

Se realizó un índice, en donde se consideraron las características fenotípicas de cada paciente y se ponderó de acuerdo a las prevalencias reportadas en la literatura, así que

las niñas se pudieron clasificar de acuerdo a la gravedad del fenotipo, y se encontró que el 15.6% (7) presentaron un fenotipo leve, el 48.9% (22) un fenotipo moderado y un 35.6% (16) un fenotipo grave o muy sugerente; aunque no se encontró una asociación con el tipo de cariotipo ( $p=.885$ ).

Por otro lado se categorizó el tipo diagnóstico, en oportuno o tardío, en donde se consideró tardío cuando se presentó linfedema en el nacimiento y / o 2 o más de los siguientes rasgos dismórficos: cuello alado, paladar ojival, implantación baja de cabello y/o acortamiento de cuarto metacarpiano. Y, para los demás casos, el retraso en el diagnóstico se calculó como la diferencia entre la edad en que la altura fue menor al percentil 3 (talla para la edad) y la edad en que se hizo el diagnóstico de ST. Y, se compraron, mediante pruebas de  $X^2$  la relación cariotipo-tipo de diagnóstico, con lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=.269$ ). *Cuadro 6*

***Cuadro 6. Tipo de diagnóstico por grupo de estudio***

<b>Grupo</b>	Oportuno	Tardío
<b>A</b>	16	15
<b>B</b>	1	4
<b>C</b>	2	4
<b>D</b>	1	2

$X^2_{MH}=.269$

De igual forma, se buscó la asociación entre el tipo de diagnóstico y las características fenotípicas. Encontrándose diferencias de acuerdo al tipo de diagnóstico en: cubitus valgus  $p=.034$ , hipoplasia de metacarpos  $p=.001$ , paladar ojival  $p=<.001$ , implantación baja de cabello  $p=<.001$ , teletelia  $p=.020$  y linfedema  $p=.009$ . *Cuadro 7*

**Cuadro 7. Frecuencia de las principales características clínicas y comorbilidades en relación con el tipo de diagnóstico en pacientes con Síndrome de Turner**

Característica clínica	Diagnóstico Oportuno N=15	Diagnóstico Tardío N=30	OR (IC95%)	Valor de p
<b>Talla baja</b>				
Si	15	29	1.517 (1.227-1.876)	.475
No	0	1		
<b>Cuello alado</b>				
Si	6	17	1.962 (.556-6.918)	.292
No	9	13		
<b>Cubitus valgus</b>				
Si	5	20	4 (1.074-14.896)	<b>.034</b>
No	10	10		
<b>Hipoplasia de metacarpos</b>				
Si	2	20	13(2.445-69.13)	<b>.001</b>
No	13	10		
<b>Tórax en escudo</b>				
Si	4	16	3.143(.814-12.130)	.090
No	11	14		
<b>Paladar ojival</b>				
Si	0	24	.286(.145-.562)	<b>&lt;.001</b>
No	15	6		
<b>Fisuras palpebrales</b>				
Si	2	4	1(.161-6.192)	1
No	13	26		
<b>Implantación baja de cabello</b>				
Si	0	19	.423(.270-.663)	<b>&lt;.001</b>
No	15	11		
<b>Teletelia</b>				
Si	3	17	5.231(1.219-22.450)	<b>.020</b>
No	12	13		
<b>Linfedema</b>				
Si	0	10	.571(.429-.761)	.009
No	15	20		
<b>Nevos pigmentados</b>				
Si	4	8	1(.246-4.062)	1
No	11	22		

Asimismo, se buscó la asociación entre éstas mismas características fenotípicas con la edad al diagnóstico categorizada en: infancia (<1año), niñez (1 a 9 años), adolescencia temprana (10-14 años) y adolescencia tardía (15-18 años). La talla baja es una de las características que mejor podrían discriminar a la población con ST, sin embargo, no resultó significativa para el diagnóstico oportuno o tardío  $p=.475$ , ni para el grupo etario de la edad al diagnóstico  $p=.252$ . (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Frecuencia de las principales características clínicas y comorbilidades en relación con el tipo de diagnóstico en pacientes con Síndrome de Turner**

Característica clínica	Grupo etario de edad al diagnóstico				Valor de p
	Infancia	Niñez	Adolescencia temprana	Adolescencia Tardía	
<b>Talla baja</b>					
Si	1	0	0	0	.252
No	8	25	3	8	
<b>Cuello alado</b>					
Si	2	12	3	5	.098
No	7	13	0	3	

<b>Cubitus valgus</b>					
Si	5	13	1	6	.582
No	4	12	2	2	
<b>Hipoplasia de metacarpos</b>					
Si	3	11	2	6	.299
No	6	14	1	2	
<b>Tórax en escudo</b>					
Si	5	8	1	6	.158
No	4	17	2	2	
<b>Paladar ojival</b>					
Si	3	15	2	1	.083
No	6	10	1	7	
<b>Fisuras palpebrales</b>					
Si	1	4	1	0	.482
No	8	21	2	8	
<b>Implantación baja de cabello</b>					
Si	4	8	2	5	.366
No	5	17	1	3	
<b>Teletelia</b>					
Si	6	11	1	2	.365
No	3	14	2	6	
<b>Linfedema</b>					
Si	6	2	0	2	<b>.003</b>
No	3	23	3	6	
<b>Nevos pigmentados</b>					
Si	0	6	0	6	<b>.003</b>
No	9	19	3	2	

Sin embargo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grupo etario de diagnóstico en cuanto a linfedema  $p=.003$  y la presencia de múltiples nevos pigmentados  $p=.003$ . Pero no se encontraron diferencias cuando se buscó la asociación entre el cariotipo y el la edad al diagnóstico categorizada por grupo etario.

#### Cuadro 9

<b>Grupo</b>	Niñez	Niñez	Adolescencia temprana	Adolescencia tardía
<b>A</b>	9	15	3	4
<b>B</b>	0	4	0	1
<b>C</b>	0	4	0	2
<b>D</b>	0	2	0	1

$\chi^2_{MH}=.101$

Cuando se comparó si las niñas que tenían un diagnóstico de referencia a la institución compatible con las características fenotípicas del ST (talla baja, linfedema o fenotipo sugerente a ST) no se encontraron diferencias entre las que presentaban un diagnóstico oportuno con aquellas que tuvieron un diagnóstico tardío. ( $X^2=.393$ )

Finalmente, se realizó un análisis de conglomerados jerárquico, utilizando el método

de Ward y la distancia euclídea como medida de los centroides; esto como una herramienta exploratoria que pudiera revelar las agrupaciones naturales dentro de las características clínicas de las pacientes evaluadas, que no pueden agruparse de manera evidente, y así observar las aglomeraciones considerando el comportamiento con la expresión fenotípica del síndrome que nos pudieran dar algún patrón sobre el tipo de diagnóstico.

En el primer análisis se incluyeron las variables más representativas del Síndrome de Turner, tanto fenotípicas (cuello alado, tórax en escudo, paladar ojival, implantación baja del cabello, teletelia, cubitus valgus, hipoplasia de metacarpos y talla baja) como malformaciones mayores (anomalías cardíacas y renales) y se obtuvo una clasificación en 2 conglomerados en los que se agrupan aquellas pacientes que presentan alguna anormalidad cardíaca o renal de aquellas que sólo presentan el fenotipo característico del síndrome, lo que sugiere que el diagnóstico oportuno se logra sólo en aquellas pacientes que presentan alguna anomalía mayor al nacimiento.

Por tal motivo, se decidió realizar un segundo análisis pero eliminando las variables correspondientes a la presencia de anormalidades mayores, de igual manera, se obtuvo una clasificación en dos conglomerados caracterizados por aquellas características físicas más evidentes (cubitus valgus, talla baja, cuello alado, linfedema) contra aquellas características clínicas más sutiles ( tórax en escudo, paladar ojival, hipoplasia de cuarto metacarpo, implantación baja de cabello y teletelia). Lo anterior sugiere que el diagnóstico oportuno en aquellas niñas sin alguna anomalía renal o cardíaca puede estar dado sólo en caso de presentar el fenotipo clásico del síndrome.

## **Discusión**

El espectro clínico del ST es muy variable y se ha sugerido que de éste depende la edad de diagnóstico(55), aunque esto en la población estudiada no reflejó una asociación significativa ya que la mayoría de las niñas diagnosticadas tardíamente presentan todos los estigmas característicos del síndrome y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al genotipo de las pacientes. Lo que sugiere que el diagnóstico se comporta de forma aleatoria y no está relacionado con la expresión fenotípica de las niñas.

A pesar de que ningún hallazgo aislado es específico, sino es el conjunto de éstos los que confieren un fenotipo característico que pudieran apoyar la sospecha de la presencia del síndrome. Los estigmas físicos del ST pueden ser sutiles y no reconocidos a menos que sean buscados intencionalmente(56); situación demostrable en la población estudiada, ya que todas las niñas presentaban características clínicas típicas del síndrome y, el diagnóstico por el que fueron referidas a la institución en sólo 6 de ellas fue por un fenotipo sugerente a ST.

Es importante destacar que éste estudio fue realizado en una institución de tercer nivel, en donde la procedencia de los pacientes dentro del Distrito Federal corresponde en un 75% de la zona sur-centro y más del 80% de los pacientes foráneos corresponden a los estados del centro del país, con una alta prevalencia de pacientes procedentes del estado de México 54.7%.(57). Lo que sugiere que en la atención y seguimiento del niño sano en otras instancias de salud locales, con un menor nivel de atención del país, no existe la sensibilidad para diagnosticar de manera oportuna a

éstas niñas, reflejando la falta de conocimiento de éste síndrome.

Así mismo, dadas las razones por la que las niñas fueron referidas para su atención, en muchas ocasiones sin diagnóstico del síndrome, evidencia la falta de vigilancia clínica en el primer y segundo nivel de atención, dado que aproximadamente el 99% de las niñas presentaron una talla baja menor al percentil 3 de talla para la edad, así como un 88.9% (40) de las niñas presentaron, además, al menos 2 características sugerentes del fenotipo característico del síndrome con lo que se puede reflejar que el fenotipo pasa desapercibido para el diagnóstico diferencial o sospecha de la presencia del ST.

El retraso del crecimiento es la característica más prevalente, presente en más del 90% de las pacientes con ST y es una de las características con mayor asociación para la sospecha del síndrome en los primeros años de vida, principalmente antes de los 4 años de edad en donde se presenta un retraso de 2 a 3 desviaciones estándar respecto a talla para la edad(58). Se sabe que desde el nacimiento estas pacientes presentan ya una longitud 2-3 cm inferior a lo establecido y la velocidad de crecimiento se enlentece en los tres primeros años de vida, siendo la talla inferior al percentil 3 en aproximadamente un 75% de las afectas a los tres años y medio, aunque se ha reportado que la prevalencia de diagnóstico de retraso en la talla de acuerdo a la edad en la infancia es del 79%, en la niñez del 83% y en la adolescencia del 47%(58).

En México, actualmente, casi 14 de cada 100 preescolares tienen baja talla para la edad, lo que representa casi 1.5 millones de menores de cinco años(59) lo que sugiere ser una razón por la cual en éste estudio la talla baja no representó una característica importante para el diagnóstico temprano del síndrome, a pesar de ser uno de los

signos de alerta para mejorar el diagnóstico en ésta población.(60)

El retraso o falta en el diagnóstico es una constante en muchas poblaciones(2,10,58), lo que constituyen un grave problema que impacta directamente y de forma negativa la salud de éstas pacientes, al incrementarse la morbi-mortalidad debido a alteraciones cardiovasculares y renales y ocasionar trastornos endocrinos y ginecológicos, lo que reduce de manera significativa la esperanza de vida y limita la calidad de vida de las pacientes.(58)(55).

Desafortunadamente, la mayoría de éstos casos, como muchos de los síndromes genéticos, se diagnostican tardíamente durante la etapa escolar o de adolescencia, incluso durante la adultez, lo que limita establecer intervenciones diagnóstico-terapéuticas tempranas y eficientes, que generen un impacto positivo en la calidad de vida de éstas personas.

Las pacientes con ST tienen una mortalidad tres veces mayor con relación a la población general(7,8,61,62), debido principalmente a malformaciones estructurales mayores, lo permite reconocer que el diagnóstico temprano es clave para optimizar el desenlace en salud y establecer un tratamiento correcto e individualizado.

De manera utópica, el ideal es que el ST sea diagnosticado en la etapa prenatal y neonatal, ayudando a planear una estrategia de manejo individualizado y efectivo para la salud; sin embargo, la realidad es que el tratamiento se enfoca principalmente en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y la mejora de la talla baja(45,55,56,63,64) pero, a pesar de la existencia de guías de práctica clínica, el

abordaje clínico-terapéutico no está estandarizado. En nuestra población, sólo una paciente tuvo acceso a tratamiento con hormona de crecimiento pero sólo pudo tener un seguimiento durante 23 meses.

Sävendahl y colaboradores reportaron que para aquellas niñas que no son diagnosticados en la vida prenatal o en la infancia (primer año de vida), no se les diagnostica hasta una media de edad de 9 años, a pesar de la falta de crecimiento y la presencia de otras características del síndrome de Turner(58). Lo que se traduce en el retraso de la iniciación del tratamiento hasta la edad de 12 años, en promedio. No obstante en nuestra población la media de diagnóstico fue menor a la reportada, con lo que se esperaría un mejor pronóstico terapéutico para las pacientes. Sin embargo, en muchas ocasiones, es demasiado tarde para poder abordar éste problema, además de que el tratamiento es muy caro y, hasta ahora, no es un tratamiento disponible para la población más vulnerable ya que en México no es un esquema terapéutico que cubra el Seguro Popular.

En los últimos 10 años, el Departamento Clínico de Genética Médica de la UMAE CMN Pediatría Siglo XXI, también centro de referencia para éste padecimiento, ha otorgado alrededor de 300 consultas para atender a pacientes con síndrome de Turner, se ha registrado una frecuencia anual de 11 a 33 casos por año, con una mediana de 16.5 en donde el número máximo de consultas por paciente es de 6 al año(56) siendo éste centro uno de los de mayor referencia para éste padecimiento a nivel nacional.

En éste recuento de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría sólo se han obtenido los datos de 45 pacientes activas dentro de los registros institucionales, lo que refleja

una menor incidencia de casos atendidos en ésta Institución. Sin embargo, el problema radica en que México tuvo, de acuerdo a datos reportados por el INEGI, en el 2012 una tasa de natalidad de mujeres aproximada de 1,235,719, lo que representaría que para ese año, considerando la incidencia asociada al síndrome podrían existir alrededor de 494 casos nuevos con Síndrome de Turner, con una tasa aproximada acumulada parecida, lo que pone alerta sobre un posible subdiagnóstico para esta patología o en la posibilidad de un mal manejo terapéutico. Y, sólo son cuatro las dependencias de salud que están catalogadas como centros de referencia para éste síndrome(65).

## **Limitaciones del estudio**

La desventaja principal del estudio es que se utilizaron datos de manera retrospectiva, lo que afectó la información utilizada ya que a veces era inconsistente e incompleta. Y para aquellos casos en los que se llevó un seguimiento, el tratamiento no es estandarizado por lo que no se pudieron hacer comparaciones entre las variables de desenlace de manera longitudinal, a pesar de haberse revisado los 10 años de seguimiento del estudio sólo se logró hacer un reporte transversal de la población estudiada. Por otro lado, no se contó con una muestra lo suficientemente grande como para poder hacer inferencias a toda la población con Turner en México y quizá, también, sea una de las razones por las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la expresión clínica, el genotipo y la edad al diagnóstico.

## **Conclusiones y necesidad de futuras investigaciones**

El síndrome de Turner es un síndrome genético aún desconocido en México, sin

mucha atención, a pesar de ser una de las anomalías cromosómicas más comunes y con una mayor prevalencia a la esperada.

Es importante reconocer que un registro apropiado de todos los casos, permitirá efectuar una adecuada vigilancia epidemiológica y dimensionar la trascendencia de esta alteración cromosómica.

El diagnóstico de ST es “accidental” en muchas ocasiones, lo que reduce las posibilidades de mejorar las estrategias y el establecimiento de políticas en salud que beneficien a ésta población.

Es necesario implementar campañas de difusión sobre los síndromes genéticos que, como éste, tienen rasgos específicos que de ser identificados podrían impactar en el diagnóstico oportuno, mejorar el pronóstico y la atención brindada a éstas pacientes. Con lo que se tendría una esperanza de vida mayor a la reportada hace unas décadas, dados los avances tecnológicos en salud.

Los sistemas de salud en México están enfocados a la utilización de servicios en hospitales de tercer nivel, debido a la carencia del primer nivel de atención y medicina preventiva, que de ser utilizada de manera adecuada, al menos para éste síndrome, considerando el seguimiento del niño sano en cuanto a talla para la edad, tendría beneficios no sólo para las pacientes sino impactaría directamente en los costos para cubrir enfermedades crónicas.

En México, se desconoce la prevalencia exacta del ST así como la frecuencia de las

comorbilidades que la acompañan. Es así que sólo existen reportes aislados relacionados con este tema, no sólo a nivel nacional sino en la literatura mundial es igualmente carente de seguimientos longitudinales con alto rigor metodológico.

Por lo anterior, se considera que los datos reportados en este estudio son importantes ya que reúne información importante de niñas con ST y es un reflejo de las deficiencias del sistema que evidencia los motivos por los que están siendo diagnosticadas tardíamente.

Es importante hacer hincapié en que, dados los resultados obtenidos, se sugiere que toda niña que presente talla baja (menor a 3 desviaciones estándar) durante los primeros años de vida, debiera ser sujeta a estudios genéticos, con la finalidad de descartar la presencia del síndrome, aún incluso en ausencia de alguna otra dismorfia evidente.

No se espera que todos los médicos estén sensibilizados para cada una de las características clínicas típicas e inherentes a éste síndrome, dada la variabilidad de su expresión fenotípica, pero sí se busca y se plantea la necesidad de difusión, de generar conciencia y encontrar aspectos físicos que, más allá de las recomendaciones internacionales respecto a la vigilancia de la talla baja, nos permitan identificar casos potenciales en la población mexicana, que carece de un sistema de salud dirigido a la prevención, de un primer nivel de atención y que además, presenta déficit de talla a nivel poblacional.

Aún hay muchas niñas con ST sin diagnóstico ni tratamiento y cada año se suman

alrededor de 400 más, es necesario que no dejemos de lado las enfermedades genéticas y se realicen trabajos epidemiológicos dirigidos a éstas poblaciones que, a pesar de ser “poco prevalentes” requieren de atención médica especializada y a largo plazo.

## Referencias bibliográficas

- (1) Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April, 1999, adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003).
- (2) World Health Organization website. "Bulletin of the World Health Organization: Coming together to combat rare diseases."
- (3) Posada M, Abaitua I. Enfermedades raras . Concepto , epidemiología y situación actual en España Rare diseases . Concept , epidemiology and state of the question in. 2008;31.
- (4) López-Bastida J, Oliva-Moreno J. Rare Diseases Epidemiology. Posada de la Paz M, Groft SC, editors. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cited 2014 Aug 19];686:273–82.
- (5) Diagnóstico oportuno del Síndrome de Turner / Alteraciones congénitas sexuales ligadas a cromosomas. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia Prevención de la Mortalidad Infantil. 2012.
- (6) Bondy C a. Turner's Syndrome and X Chromosome-Based Differences in Disease Susceptibility. *Gend Med*. 2006;3:18–30.
- (7) Gravholt CH, Stochholm K. The epidemiology of Turner syndrome. *Int Congr Ser*. 2006;1298:139–45.
- (8) Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2005 Feb;49(1):145–56.
- (9) Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:1227–38.
- (10) Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3897–902.
- (11) Gil WS. Casos Clínicos SÍNDROME DE TURNER CON MOSAICISMO 45X / 46XY : REPORTE DE CASO. 2011;76(1):47–51.
- (12) Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Papp Z. of Turner Syndrome. 2006;711–7.
- (13) Chu CE, Connor JM. Molecular biology of Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. 1995;72(4):285–6.
- (14) Wellesley D, Dolk H, Boyd P a., Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Nature Publishing Group*; 2012;20(5):521–6.
- (15) Quincy Zhong B, Lawrence C, Layman MD. Genetic considerations in the patient with turner syndrome-45x with or without mosaicism. 2013;98(4):775–9.
- (16) Lemli L, Smith Dw. The XO syndrome. A study of the differentiated phenotype in 25

- patients. *J Pediatr.* 1963;63:577–88.
- (17) Kuznetzova T, Baranov A, Schwed N, Ivaschenko T, Malet P, Giollant M, et al. Cytogenetic and molecular findings in patients with Turner's syndrome stigmata. *J Med Genet.* 1995;32(12):962–7.
  - (18) Irzyniec T, Jez W, Piszczek R: [Height correlation analysis between women with Turner Syndrome, their sisters and parents]. *Endokrynol Pol;* 2008 Mar-Apr;59(2):140-5
  - (19) Bharath R, Unnikrishnan AG, Thampy M V, Anilkumar A, Nisha B, Praveen VP, et al. Turner Syndrome and its Variants. 2010;77:2008–10.
  - (20) Baldin AD, Fabbri T. Effects of growth hormone on body proportions in Turner syndrome compared with non-treated patients and normal women *J. Endocrinol. Invest.* 33: 691-695, 2010.
  - (21) Hochberg Z, Khaesh-Goldberg I, Partsch C-J, Zadik Z, Bistritzer T, Cohen A, et al. Differences in infantile growth patterns in Turner syndrome girls with and without spontaneous puberty. *Horm Metab Res.* 2005;37(4):236–41.
  - (22) Nijs J, Gelsomino S, Lucà F, Parise O, Maessen JG, Meir M La, et al. *World Journal of Cardiology* © 2014. 2014;6(5):349–53.
  - (23) Djordjević V a., Jovanović J V., Pavković-Lučić SB, Drakulić DD, Djurović MM, Gotić MD. Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. *Genet Mol Res.* 2010;9(10):2213–21.
  - (24) Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(8):433–42.
  - (25) Chu CE, Donaldson MD, Kelnar CJ, Smail PJ, Greene S a, Paterson WF, et al. Possible role of imprinting in the Turner phenotype. *J Med Genet [Internet].* 1994 Nov;31(11):840–2.
  - (26) Kateri McCarthy B, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. 2009;3(6):771–5
  - (27) Scales R, Weber C. Turner syndrome: do not miss this diagnosis. *J Pediatr Nurs.*2010;25(1):66–8.
  - (28) Longa N, Ranke MB, Lindberg A, Ferra A, Wilton P, Albertsson-wikland K, et al. Major Determinants of Height Development in Turner Syndrome ( TS ) Patients Treated With GH : Analysis of 987. 2007;61(1):105-110.
  - (29) Sybert VP, McCauley E. Turner syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38
  - (30) Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.*1998 Feb;51(2):147–58.
  - (31) Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet.* 2001. p. 309–14.
  - (32) Saenger P. Transition in Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S72–6.

- (33) Madriago E, Nguyen T, Mcferson M, Larson EV, Airhart N, Moller JH, et al. Frequency and Outcomes of Cardiac Operations and Catheter Interventions in Turner Syndrome. *AJC*.2012;110(4):580–5.
- (34) Bertapelli F, Barros-Filho ADA, Antonio MÂRDGM, Barbeta CJDO, de Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G. Growth Curves for Girls with Turner Syndrome. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–8.
- (35) Cassidy, S. B. and Allanson, J. E. (2010) Introduction, in *Management of Genetic Syndromes* (eds S. B. Cassidy and J. E. Allanson), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA
- (36) Wisniewski A, Milde K, Stupnicki R, Szufladowicz-Wozniak J. Weight deficit at birth and Turner’s syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007.20(5):607–13.
- (37) Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner’s syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr*. 1994. 83(3):305–8.
- (38) Devernay M, Bolca D, Kerdjana L, Aboura A, Gérard B, Tabet A-C, et al. Parental origin of the X-chromosome does not influence growth hormone treatment effect in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1241–8.
- (39) Bondallaz CH, Bernard UC, Lyon F-. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome : French reference standards 1 – 22 years. 1996;862–9.
- (40) Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch. Dis. Child*. 2006;91;513-520.
- (41) Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MTM, de Faria APM, Marini SHVDL, Guerra ATM. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):655–9.
- (42) Parker KL, Wyatt DT, Blethen SL, Baptista J, Price L. Screening girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr [Internet]*. 2003;143(1):133–5.
- (43) Cancer Gaspar E, Ruiz-Echarri Zelaya M, Labarta Aizpún JI, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A. Estudio de la masa ósea en el síndrome de Turner. *An Pediatría*. 2005;62(5):441–9.
- (44) Bondy C a. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:10–25.
- (45) Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:10–25.
- (46) Neto JMM. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(1):67-72.
- (47) Lebl J, Goetz P, Hurtová M, Klabochová J, Losan F. [Diagnosis of Turner’s syndrome

- 1965-1989: karyotype, age at diagnosis and determining signs]. *Cesk Pediatr.* 1991;46(4):214–9.
- (48) Ranke MB, Saenger P. Turner 's syndrome. 2001;358:309–14.
- (49) Rosenfeld R. Turner's syndrome: A growing concern. *J Pediatr.* 2000; 137(4):443–4.
- (50) Agarwal P, Philip R, Gutch M, Gupta KK. The other side of Turner's: Noonan's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):794–8.
- (51) Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010. p. 1487–95.
- (52) Van Dommelen P, Van Buuren S, Zandwijken GRJ, Verkerk PH. Individual growth curve models for assessing evidence-based referral criteria in growth monitoring. *Statist. Med.* 2005; 24:3663-3674.
- (53) Schonhoff P, Körner A, Kratzch J, Pfäffle R, Kiess W. Long term clinical management of girls with Turner syndrome at a center of pediatric endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(6):327-33.
- (54) Brook CGD, Morset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45 , XO Turner 's syndrome. 1974;789–95.
- (55) Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SCDS, Siqueira RA, Alves STDF, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):550–8.
- (56) Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. 2012.
- (57) Instituto Nacional de Pediatría. Agenda estadística 2014. México DF. 2014.
- (58) Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000; 137(4):455–9.
- (59) Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. ENSANUT. 2012;1–200.
- (60) Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Feb;19(1):40–6.
- (61) Conway GS. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun; 16(2):243–61.
- (62) Oeffi KC. Reflection and Reaction Epidemiology of Turner syndrome. 2007;193–5.
- (63) Zenaty D, Laurent M, Carel JC, Léger J. Turner Syndrome: what's new in medical care?. *Arch Pediatr.* 2011;18(12):1343–7.
- (64) Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):405–10.
- (65) Domínguez H, Torres M. Síndrome de Turner. Experiencia con un grupo selecto de población mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(6):467-476.