

SINDROME DE TURNER: ESTADO ACTUAL

Dr. Ronald Youlton*, Dra. Cecilia Villaseca, Dra. Cecilia Mellado**, Dra. Yanina Ilabaca*****

Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile

**Profesor Titular, **Becada en Genética Clínica,*

****Pediatra Becada en Neonatología.*

ABSTRACT

An up to date discussion concerning the Turner' Syndrome is done in the present article.

Henry Turner describió en 1938 un grupo de pacientes con amenorrea primaria, baja estatura, cuello corto y cúbito valgo. Anteriormente, en 1930, Otto Ullrich había presentado el caso de una niña de 6 años con talla baja, pterygium colli, hipoplasia de las aréolas mamarias y cúbito valgo. Esta y una de las pacientes originales de Turner fueron cromosómicamente estudiadas casi 40 años más tarde, demostrándose que el cariotipo de ambas era 45,X. En la actualidad el término universalmente aceptado para este síndrome es el de Síndrome de Turner (ST), el que incluye una serie de variantes tanto clínicas como cariotípicas.

El ST puede ser definido como el cuadro resultante de la ausencia de un segundo cromosoma sexual o de la presencia de uno de los X estructuralmente anómalo en una paciente fenotípicamente femenina.

Su incidencia es 1 en 2.500 recién nacidas y se observa en el 15 a 20% de los abortos espontáneos del primer trimestre de causa cromosómica. En Chile nacen unas 60 de estas pacientes cada año.

La literatura médica cita que la forma clásica del ST (monosomía X, 45,X) constituye el 50 a 60% de los casos, correspondiendo a las anomalías estructura-

les de uno de los X y mosaicos el 40%; los restantes casos se deben a mosaicos con una línea celular 45,X y la otra 46,XY (el Y puede ser normal, pero con frecuencia es estructuralmente anómalo). Nuestra experiencia en 156 casos es algo diferente. En la Tabla 1 se muestran las distintas anomalías cromosómicas encontradas en el ST en el laboratorio del Servicio de Genética de nuestro Hospital.

TABLA 1
SINDROME DE TURNER
HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE
1981 - 1995

CARIOTIPO	Nº DE CASOS
45,X	50 (32,0%)
45,X / 46,XX	21 (13,5%)
46,X i(Xq)	4 (2,5%)
45,X / 46,X i(Xq)	17 (11,0%)
45,X / 46,XY	12 (7,7%)
Otros mosaicos y anomalías estructurales	52 (33,3%)
TOTAL	156 (100%)

Se requiere de dos cromosomas X normales para el desarrollo, mantención de las estructuras foliculares y normal funcionamiento de los ovarios. Los estudios de correlación entre el cariotipo y el fenotipo de pacientes con ST han permitido concluir que los genes involucrados están tanto en el brazo p (excep-

to en su región distal) como en el brazo q, entre las bandas q13 y q22 del X. Su ausencia total o parcial en uno de los X causan la disgenesia ovárica. El correlato clínico de ello es la falta de pubertad, la amenorrea primaria y la falla ovárica prematura. Sin embargo si se consideran todas las pacientes con ST, un 10% de ellas logra un cierto grado de estrogenización espontánea y un 1% alcanza a menstruar, habiéndose descrito embarazos en unas pocas pacientes 45,X y en más de una cincuenta de las con mosaico 45,X/46,XX.

En los casos de mosaicismo 45,X/46,XY, el gen TDF localizado en el brazo p del cromosoma Y induce la transformación de la gonada primaria en un testículo, el que es habitualmente disgenético, pero a menudo capaz de producir suficiente sustancia antimülleriana (MID) y testosterona. La primera inhibe el desarrollo de la trompa y correspondiente hemiútero de ese lado; la segunda induce el desarrollo del conducto de Wolff ipsilateral y la masculinización de los genitales externos. Lo anterior resulta en un espectro clínico que abarca desde la mujer con los rasgos clásicos del ST hasta el hombre de baja estatura con algunos de los estigmas físicos de ST, criptorquidia uni o bilateral e hipospadias. Debe tenerse en consideración que el riesgo de malignización de estas gónadas disgenéticas con elementos testiculares es del orden de 20%.

Las anomalías somáticas derivan del desarrollo anormal del esqueleto, de defectos primarios del desarrollo del sistema linfático, de la pared vascular y de los riñones. A ello se agregan una serie de deformaciones y disrupciones secundarias a drenaje linfático anómalo. En la Tabla 2 se señalan los estigmas físicos más relevantes del ST.

La confirmación del diagnóstico de STR se obtiene con el estudio cromosómico (cariotipo). La cromatina sexual (corpúsculo de Barr y corpúsculo Y) no son métodos diagnósticos, pero sirven de orientación y para el estudio de los mosaicos.

Los criterios para sospechar el diagnóstico de ST varían de acuerdo a las etapas de la vida en que sea vista la paciente:

TABLA 2
SINDROME DE TURNER

SIGNOS CLINICOS

BAJA ESTATURA
CUELLO CORTO
OREJAS BAJAS, ROTADAS
MICROGNASIA
PALADAR OJIVAL
IMPLANTACION BAJA DEL CABELLO
TORAX ANCHO
AREOLAS HIPOPLASICAS, SEPARADAS
CARDIOPATIA CONGENITA
NEVI PIGMENTADOS MULTIPLES
ANOMALIAS RENALES
CUBITO VALGO
METACARPIANOS CORTOS
LINFEDEMA MANOS Y PIES
HIPOPLASIA UNGUEAL

PERIODO FETAL: ecográficamente se puede visualizar un higroma quístico de cuello, hidrops (no inmune), anomalías del corazón izquierdo, braquicefalia, retardo del crecimiento intrauterino.

RECIEN NACIDO: linfedema de manos y pies, piel sobrante en la nuca con implantación baja del cabello, orejas de implantación baja, mandíbula pequeña, cardiopatía congénita, especialmente coartación de la aorta o corazón izquierdo hipoplásico.

INFANCIA: baja estatura en una niña junto a algunos de los estigmas físicos mencionados en la Tabla 2, en especial cúbito valgo, acortamiento de los cuartos metacarpianos, hipoplasia ungueal, múltiples nevi pigmentados, facies características.

ADOLESCENCIA: a lo anterior se agrega ausencia de pubertad en una niña mayor de 13 años o detención de la pubertad o amenorrea primaria o secundaria con niveles de FSH elevados.

El control y tratamiento de las pacientes con ST requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. Algunos de los problemas se hacen presentes desde el nacimiento y perduran a tra-

vés de la vida; otros son más específicos de la adolescencia y de la edad adulta.

El déficit de crecimiento en el ST es la iniciación prenatal y se acentúa durante la infancia. Las pacientes, a pesar de la terapia de sustitución con estrógenos, no presentan el estirón puberal. La estatura final alcanzada es unos 20 cms. inferior a la de la población general femenina, lo que en nuestro medio significa 136 a 140 cms. Los estudios de secreción de hormona de crecimiento (GH) en pacientes con ST han demostrado que ellas responden en forma normal a los estímulos habituales. Sin embargo, el tratamiento con GH utilizando dosis superiores a las que emplean en el tratamiento de niños con deficiencia de GH, logra un incremento neto de varios centímetros en la talla final.

El tratamiento con GH se comienza en general después de los seis años de edad o cuando se detecta una caída sostenida en la velocidad de crecimiento (menos de 4 cms. por año y puede mantenerse mientras la edad ósea no supere los 13 años, ya que con una madurez esquelética más avanzada la relación costo/beneficio no lo justifica. La dosis recomendada es 0.15 U (0,05 mg) por Kg de peso corporal, por vía subcutánea diariamente. Desgraciadamente el elevado costo de la GH no permite que esta terapia sea de uso habitual en nuestro medio.

En niñas mayores de 10 años es posible asociar a la GH algún agente anabólico, siendo el más recomendado la oxandrolona. Debe tenerse presente que estas sustancias no están libres de efectos virilizantes y en algunas pacientes estas manifestaciones pueden ser de cierta intensidad.

En no más del 10% de las pacientes se observa algún grado de desarrollo puberal. La certeza que en una paciente con ST no habrá función ovárica se hará comprobando niveles elevados de FSH en presencia de una edad ósea mayor de 10 años. El tratamiento de sustitución con estrógenos debe comenzarse en lo posible después de los 12 años de edad y de acuer-

do con el sentimiento de la paciente y sus padres. El objeto es imitar un desarrollo puberal normal, por lo que se utiliza inicialmente pequeñas dosis de etinilestradiol o estrógenos conjugados, las que a través de los meses se aumentan. Cuando se ha logrado un razonable grado de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, debe agregarse un progestágeno en forma cíclica con el objeto de tener unaseudomenstruación periódica. La recomendación actual es continuar con estrógenos más allá de los 50 años.

El control pediátrico de las pacientes con ST debe mantenerse hasta los 18 años, en que el médico internista, el endocrinólogo y el ginecólogo asumen su cuidado. Los problemas generales comentados durante la infancia deben ser igualmente considerados en la edad adulta. Algunos problemas específicos merecen un comentario.

El riesgo de osteoporosis temprana es mayor en aquellas pacientes que no han recibido cantidades adecuadas de estrógenos (con cierta frecuencia la adherencia al tratamiento es mala). El estudio densitométrico del esqueleto en forma inicial y luego a los tres años permite determinar la evolución del proceso.

Especial cuidado se prestará a los problemas renales y cardiovasculares, con énfasis en el control de la hipertensión arterial.

Salvo los pocos casos de embarazo descritos en pacientes con ST, las expectativas de reproducción en ellas era, hasta hace poco, prácticamente nula. En las pocas pacientes con ST que tienen función ovárica es importante considerar que ellas tienen un mayor riesgo de descendencia con anomalías cromosómicas y de aborto espontáneo. Por otra parte, ellas tienen tendencia a una menopausia precoz, la que debe ser explicada para que tomen sus decisiones reproductivas. En la actualidad con el desarrollo de los métodos de fertilización asistida, se ha abierto la posibilidad de embarazo con óvulo de donante.

REFERENCIAS

- 1.- Bender BG, Linden MG, Robinson A: Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosomal abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 48:169-173.
- 2.- Daher V, Be C, Youlton R: Cromatina de Barr; análisis de su valor actual. *Rev. Chil. Pediatr.* 1986; 57:506
- 3.- Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sexual differentiation. In *Williams Textbook of Endocrinology*, edited by Wilson JD, Foster DW, pp 853-951. Philadelphia, Saunders, 1992.
- 4.- Hall JD, Gilchrist DM: Turner syndrome and its variants. *Pediatr. Clin. North Am.* 1990; 37: 1421-1436.
- 5.- McCauley E, Sybert V, Erhardt E: Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clin. Genet.* 1986; 29: 284-290.
- 6.- Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM et al.: Six year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 1992; 121: 49-55.
- 7.- Rosenfeld RG, Tesch LG, Rodríguez-Rigau LJ et al.: Recommendations for diagnosis treatment, and management of individuals with Turner syndrome. *The Endocrinologist.* 1994; 4: 351-358.
- 8.- Stratakis CA, Rennert OM: Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine and other clinical manifestations and their management. *The Endocrinologist* 1994; 4: 442-453.
- 9.- Youlton R, Fajnsztejn M, Be C, Santos M: Síndrome de Turner. Estudio clínico y citogenético en 30 casos. *Rev. Med. Chile* 1982; 110: 746-
- 10.- Youlton R., Michelsen H, Be C, Cruz-Coke R: Pure XX gonadal dysgenesis in identical twins. *Clin. Genet.* 1982; 21: 262-