ANDES PEDIATRICA
REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA
www.scielo.cl

Andes pediatr. 2023;94(5):606-615
DOI: 10.32641/andespediatr.v94i5.4617

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricas con Síndrome de Turner

Clinical characterization of girls with Turner syndrome

Edna Catherine Guzmán-Arias[a], Diego Alejandro Grajales-Restrepo[b], Nora Alejandra Zuluaga-Espinosa[a,c], María Victoria Lopera-Cañaveral[a,d], Laura Fernanda Niño-Serna[a]

[a]Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[b]Programa Madre Canguro, Suramericana. Medellín, Colombia.
[c]Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.
[d]Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín. Hospital Infantil Consejo de Medellín. Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Fundación Clínica Noel. Medellín, Colombia.

Recibido: 2 de diciembre de 2022; Aceptado: 19 de abril de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de Turner es un trastorno genético cuyas principales manifestaciones clínicas son la talla baja, falla ovárica y defectos cardíacos congénitos. Se caracteriza por un amplio espectro en el fenotipo lo que dificulta su diagnóstico temprano en algunos casos. En nuestro medio existen pocos estudios que describan este síndrome.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describimos las características clínicas, paraclínicas, cariotipos y comorbilidades de 97 pacientes con síndrome de Turner. Fueron frecuentes la talla baja, alteraciones lipídicas, malformaciones cardiovasculares, trastornos auditivos y neuropsiquiátricos. Se encontró un diagnóstico tardío (mediana de edad: 8,5 años). El 51% tenían cariotipo 45,X, con características al examen físico más típicas.

Resumen

El síndrome de Turner es un trastorno genético que se presenta en mujeres con ausencia parcial o completa de un cromosoma X. **Objetivo:** Describir las características clínicas, paraclínicas y genotípicas de las pacientes con síndrome de Turner atendidas en tres instituciones de salud de Medellín. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron 97 pacientes con síndrome de Turner (< 18 años) confirmado por cariotipo entre 2011 y 2018. Se excluyeron pacientes cuyo cariotipo no cumplía la especificación del Colegio Americano de Genética Médica. Se recolectaron variables sociodemográficas, nutricionales, características fenotípicas y exámenes de laboratorio. Se realizó un análisis descriptivo en SPSS versión 20. **Resultados:** La edad al diagnóstico fue de 8,5 años (RIC 4-12). La principal manifestación clínica fue la talla baja (90%). Presentaron malforma-

Palabras clave:
Síndrome de Turner;
Cariotipo;
Fenotipo;
Comorbilidades;
Antropometría

Correspondencia:
Laura Fernanda Niño-Serna
fernanda.nino@udea.edu.co

Editado por:
Gerardo Weisstaub

Cómo citar este artículo: Andes pediatr. 2023;94(5):606-615. DOI: 10.32641/andespediatr.v94i5.4617

ciones cardiovasculares (35%), malformaciones renales (26%), trastornos auditivos destacándose la hipoacusia (33%), trastornos neuropsiquiátricos (44%). El cariotipo más frecuente fue 45,X (51%) seguido de 45,X/46,XX (14%). Las pacientes con cariotipo 45,X tuvieron las manifestaciones clínicas más clásicas. Las mayores de 5 años presentaron mayor proporción de exceso de peso. Se encontró dislipidemia en 62% e hipotiroidismo en 22%. El 70% de las pacientes mayores de 11 años recibieron inducción puberal; el 23% presentaron pubertad espontánea y de ellas el 44% requirieron mantenimiento hormonal. El 86% recibieron somatropina. **Conclusiones**: Las pacientes con síndrome de Turner de nuestro estudio presentaron alta frecuencia de talla baja y comorbilidades cardiovasculares, renales, auditivas, endocrinas y neuropsiquiátricas. El diagnóstico fue tardío, debido a la falta de sospecha clínica por su presentación variable.

Abstract

Turner syndrome is a genetic disorder that occurs in women with partial or complete absence of an X chromosome. **Objective**: To describe the clinical, laboratory, and genotypic characteristics of patients with Turner syndrome, treated at three health institutions in Medellin. **Patients and Method**: A retrospective study was carried out. A total of 97 patients with Turner syndrome (< 18 years) confirmed by karyotype between 2011 and 2018 were included. Patients whose karyotype did not meet the specification of the American College of Medical Genetics were excluded. Data on sociodemographic details, nutritional variables, phenotypic characteristics, and laboratory tests were collected. A descriptive analysis was performed in SPSS software version 20. **Results**: Median age at diagnosis was 8.5 years (IQR 4-12). The main clinical characteristic was short stature (90%). Additionally, they presented cardiovascular malformations (35%), renal alterations (26%), hearing disorders, mainly hypoacusis (33%), and neuropsychiatric disorders (44%). The most frequent karyotype was 45,X (51%) followed by 45,X/46,XX (14%). The patients with 45,X karyotype had the most classic clinical characteristics. Patients > 5 years old had a higher proportion of weight excess than the general population. Dyslipidemia was found in 62% and hypothyroidism in 22%. 70% of patients > 11 years received pubertal induction; 23% presented spontaneous puberty and 44% of them required hormonal maintenance. 86% received somatropin. **Conclusion**: The patients with Turner syndrome in our study presented a high frequency of short stature and cardiovascular, renal, hearing, endocrine, and neuropsychiatric comorbidities. The diagnosis was delayed due to the lack of clinical suspicion given its variable presentation.

Keywords:
Turner Syndrome;
Karyotype;
Phenotype;
Comorbidity;
Anthropometry

Introducción

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico con ausencia parcial o completa de un cromosoma X, caracterizado por manifestaciones que pueden incluir facies típica, talla baja, insuficiencia ovárica, hipoacusia neurosensorial y/o conductiva, defectos congénitos cardiovasculares, anomalías renales, esqueléticas, entre otras. Se asocia a un conjunto de enfermedades endocrinas, autoinmunes, visuales y neuropsiquiátricas, que requieren un seguimiento especializado por un equipo multidisciplinario[1-4].

Su incidencia es de 1:1700 a 1:2500 recién nacidas vivas, con un diagnóstico generalmente tardío[5-7]. Se describe que el 20% de los casos se diagnostica al nacer por la presencia de características clínicas clásicas, 20% en la infancia por talla baja, 50% de forma tardía en la adolescencia por la presencia de pubertad retrasada o amenorrea primaria y el 10% restante se diagnostican en la adultez por amenorrea secundaria e infertilidad[7,8].

El diagnóstico temprano de esta entidad ayuda a un adecuado manejo de las comorbilidades, además de lograr una talla más cercana a lo normal con el uso de hormona de crecimiento y el inicio oportuno de la inducción puberal[7,9,10]. El alto riesgo de complicaciones puede estar relacionado con el diagnóstico tardío que a su vez está influenciado por la variabilidad en la expresión clínica de estas pacientes y las dificultades para médicos generales y pediatras en su reconocimiento. En nuestro medio hay pocos estudios sobre síndrome de Turner, y en general no integran la diversidad clínica con la genética[11-13]. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, paraclínicas, comorbilidades y trastornos endocrinológicos más frecuentes de las pacientes con síndrome de Turner y específicamente de cada genotipo, atendidas en tres instituciones prestadoras de salud en Medellín, Colombia.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, con recolección retrospectiva de la información a través de historias clínicas electrónicas, de una muestra de pacientes con síndrome de Turner que asistieron a la consulta de endocrinología pediátrica en tres instituciones de la ciudad de Medellín (Hospital Universitario San Vicente Fundación, Hospital Alma Máter de Antioquia y Fundación Clínica Noel), durante los años 2011-2018.

Población

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por cariotipo. Se excluyeron pacientes cuyo cariotipo no cumplieran la especificación del Colegio Americano de Genética Médica (mínimo 20 metafases) [1], aquellas que no contaran con historia clínica disponible o no tuvieran evaluación por endocrinología pediátrica. Se captaron las pacientes a través del diagnóstico CIE-10 para síndrome de Turner (Q960-Q964, Q968 y Q969).

Manejo de datos y variables

La información de las variables fue tomada en la primera consulta del endocrinólogo pediatra. Se recolectaron datos sociodemográficos, estado nutricional y características dismórficas propias del síndrome, además de exámenes de laboratorio y otras evaluaciones diagnósticas para evaluar las comorbilidades. Los reportes del perfil lipídico se clasificaron según los puntos de corte publicados en la Guía integrada del panel de expertos para la salud cardiovascular y la reducción del riesgo en niños y adolescentes del 2011 [14] y por la guía de manejo del colesterol sanguíneo 2018 AHA/ACC teniendo en cuenta la edad de las niñas, así: 0-9 años, colesterol total ≥ 200 mg/dl; colesterol HDL bajo < 40 mg/dl, colesterol LDL ≥ 130 mg/dl y triglicéridos ≥ 100 mg/dl y para las pacientes de 10 a 18 años de edad iguales valores excepto triglicéridos, siendo altos ≥ 130 mg/dl [15]; se clasificó como dislipidemia mixta cuando la paciente tenía colesterol total elevado con colesterol LDL alto y triglicéridos altos.

Los niveles de vitamina D se clasificaron según las "Recomendaciones del Consenso Global de la Sociedad de Endocrinología en la prevención y manejo del raquitismo nutricional" así: deficiencia (< 12 ng/ml), insuficiencia (12-20 ng/ml) y suficiencia (> 20 ng/ml)[16].

Para evaluar la talla y el estado nutricional de las pacientes se compararon los valores de las mediciones con los patrones de crecimiento infantil de la OMS[17,18].

Tabla 1. Características al nacimiento

Característica	n	
Edad gestacional en semanas, mediana (RIC)	61	38 (37-39)
Prematuridad, n (%)	61	13 (21)
Peso al nacer en kilos, media (DE)	61	2,54 ± 0,604
Talla al nacer en centímetros, mediana (RIC)	54	47 (44-49)
Linfedema al nacer, n (%)	70	17 (24)

n: pacientes en los que fue posible conseguir la información. RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y proporciones; para las cuantitativas se evaluó la normalidad con la prueba Shapiro-Wilk, reportándose como mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y desviación estándar (DE). Se utilizó el programa SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de San Vicente Fundación (No.22-2018-27 de 2018), el Comité Técnico de Investigación del Hospital Alma Máter de Antioquia (No.101-17 de 2018) y Comité de Ética de la Fundación Clínica Noel (12/09/2018).

Resultados

Se revisaron 193 historias clínicas, incluyendo en el estudio 97 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad. Se excluyeron 96 pacientes: 18 sin reporte de cariotipo, 21 con cariotipo normal, 57 sin evaluación por endocrinología pediátrica.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 8,5 años (RIC 4-12 años) con una edad mínima de 1 mes y máxima 16.5 años. Esta información estuvo disponible en 78/97 pacientes (80%), las restantes habían sido diagnosticadas en otras instituciones. El área de procedencia fue rural en 18/89 pacientes (20%). En la tabla 1 se aprecian las características al nacimiento.

Las características dismórficas al examen físico más frecuentes fueron cuello corto (78%), seguido de paladar alto y arqueado (67%), pabellones auriculares bajos (64%), e implantación tridente del cabello (63%) (tabla 2). Los endocrinólogos registraron facies Turner en el 72% de las pacientes para englobar características faciales y en el 25% se reportó facies normal.

Crecimiento

El promedio de la talla al diagnóstico fue de -2,84 ± 1,1 DE. El 90% de las pacientes tenían talla baja en la primera consulta. El 33% de las niñas menores de 5 años presentaron relación peso/talla entre -1 y -2 DE. En las pacientes mayores de 5 años el 8% presentaron obesidad y el 21% sobrepeso. Recibieron somatropina 74/86 pacientes (86%), con un promedio de edad de

inicio de 8,9 años ± 4,1, con una edad mínima de 2 años y máxima de 16 años (n = 41 pacientes con datos completos). En 11 pacientes no se contó con la información sobre el tratamiento con somatropina. La mediana de la dosis fue 0,045 mg/kg/d (0,04-0,05) y de la duración del tratamiento de 27 meses (RIC 13-61,5).

Pubertad

El 23% de las pacientes tuvieron pubertad espontánea, la cual se definió como la presencia de Tanner II mamario reportado por el médico endocrinólogo sin el inicio de tratamiento de remplazo hormonal. De estas pacientes, 44% requirieron terapia de reemplazo hormonal para continuar su pubertad.

Las pacientes mayores o iguales a 11 años (n = 58), presentaron elevación de gonadotropinas (LH de 18,1 mUI/mL ±12,3 y FSH 72,3 mUI/mL ± 47,4), confirmando la presencia de hipogonadismo hipergonadotropo. De éstas, el 70% recibió inducción puberal con mediana de edad de 14 años (12-15). El método que se utilizó con mayor frecuencia fue el uso de estrógenos conjugados vía oral (84%), seguido por estrógenos por vía transdérmica (16%).

Dos pacientes tuvieron menarca espontánea a edad normal (12 y 14 años), con cariotipos tipo mosaicismo: 45,X/46,XX y 45,X/47,XXX respectivamente.

Comorbilidades

Dentro de las comorbilidades, la alteración auditiva fue la más frecuente (61%), seguida por las alteraciones lipídicas (59%) y los trastornos neuropsiquiátricos (44%). Las malformaciones cardiovasculares se presentaron en el 35% de las pacientes (tabla 3).

Tabla 2. Características clínicas al examen físico

Características clínicas	n	Frecuencia	%
Cuello corto	91	71	78
Paladar alto arqueado	84	56	67
Pabellones auriculares bajos	88	56	64
Implantación tridente del cabello	87	55	63
Cubitus valgus	89	52	58
Aumento en la distancia entre los pezones	90	42	47
Uñas hiperconvexas/displásicas	78	24	31
Epicanto	90	27	30
Implantación baja del cabello	88	26	30
Pterigium colli	88	22	25
Pabellones rotados atrás	87	20	23
Múltiples nevus	89	19	21
Dientes apiñados	60	12	20
Acortamiento cuarto metacarpiano	84	15	18
Pectus excavatum	88	13	15
Tórax en escudo	89	7	8
Escoliosis	87	7	8
Ptosis palpebral	46	3	7
Genu valgo	84	5	6
Luxación de cadera	88	4	5
Deformidad de Madelung	87	1	1

n: pacientes en los que fue posible conseguir la información.

Tabla 3. Comorbilidades de las pacientes

	N	n	%
Comorbilidades			
Malformaciones cardiovasculares	91	32	35
Ninguna		59	65
Aorta bivalva		14	15
Coartación de aorta		5	6
Válvula mitral mixomatosa		4	4
Ductus arterioso		2	2
Dilatación de aorta		1	1
Otras		6	7
Malformaciones renales	86	22	26
Ninguna		64	75
Doble sistema colector		7	8
Riñón en herradura		6	7
Hidronefrosis		3	4
Hipoplasia renal		2	2
Reflujo vesicoureteral		2	2
Otra		2	2

Trastornos auditivos	46	28	61
Ninguna		18	39
Otitis media recurrente		14	30
Hipoacusia conductiva		7	15
Hipoacusia neurosensorial		4	9
Hipoacusia mixta		3	7
Trastornos visuales	46	15	33
Ninguno		31	67
Defecto de refracción		7	15
Estrabismo		4	9
Otra		4	9
Trastornos neuropsiquiátricos	63	28	44
Ninguno		35	56
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad		15	24
Depresión		3	5
Trastornos del comportamiento		3	5
Ansiedad		2	3
Déficit cognitivo		2	3
Trastorno del aprendizaje		2	3
Trastorno del espectro autista		1	1
Otras manifestaciones	97		
Enfermedad inflamatoria intestinal		1	1
Atresia de vías biliares		1	1
Neurofibromatosis		1	1
Endocrinopatías			
Hipotiroidismo	94	21	22
Tiroiditis	84	9	11
Metabolismo de los lípidos			
0 a 9 años	9		
Normal		1	11
Colesterol total normal, HDL bajo		1	11
Hipercolesterolemia con LDL alto		2	22
Hipertrigliceridemia		3	34
Dislipidemia mixta		2	22
Mayores de 9 años	21		
Normal		8	39
Colesterol total normal, HDL bajo		4	19
Hipercolesterolemia con LDL alto		3	14
Hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia		3	14
Dislipidemia mixta		3	14
Metabolismo de los carbohidratos			
Glucosa (mg/dL), media (DE)	40	90,3 ± 36,4	
HbA1C (%), mediana (RIC)	41	5,3 (5-5,6)	
Diabetes mellitus tipo 1	97	2	2
Salud ósea	28		
25 hidroxivitamina D (ng/mL), mediana (RIC)		23,2 (19,4-28,1)	
Insuficiencia		8	29
Suficiencia		20	71

N: pacientes con información en la variable. n: frecuencia absoluta en la variable. %: porcentaje. RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar.

Cariotipos y su correlación con el fenotipo y comorbilidades

El cariotipo más frecuente fue 45,X (51%), seguido del mosaicismo 45,X/46,XX (15%) (tabla 4). Las pacientes con cariotipo 45,X presentaron mayor proporción de comorbilidades cardiovasculares, auditivas y visuales, fenotipo más clásico, mayor proporción de *pterigium colli*, cuello corto, cubitus valgus, implantación tridente del cabello y deformidades esqueléticas en el tórax. Dentro de las pacientes con cariotipo con anomalías estructurales, el más frecuentemente encontrado fue el isocromosoma Xq, teniendo estas pacientes la mediana de talla más baja y las características clínicas en proporciones similares al cariotipo 45,X, resaltando las malformaciones esqueléticas. Las pacientes con cariotipo con mosaicismo 45,X/46,XX tuvieron menor proporción de características del fenotipo y de comorbilidades asociadas (tabla 5).

Tabla 4. Resultado de los cariotipos de las pacientes

Cariotipos	Descripción	n	%
45,X	Monosomía del X	49	51
45X/46XX	Mosaicismo con monosomía del X	14	15
45,X/46,X i(Xq) [a] 46,X/i(Xq)	Isocromosoma (Xq)	11	11
45,X/46XY	Disgenesia gonadal mixta	7	7
45,X/46,X r(X)	Cromosoma X en anillo	6	6
46,XX del(q22)	Deleción Xq	3	3
45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX	Mosaicismo con "triple X"	3	3
45,X/46,Xmar	Monosomía del X con cromosoma marcador	2	2
45,X/46,X, del(X)p 11-3pter	Deleción Xp	1	1
45,X/ 46,X,psi idic(X)(p11)	Isodicéntrico Xp	1	1

[a] De los 11 cariotipos, 10 fueron mosaicismos 45,X/46,X i(Xq) y 1 no estaba en mosaicismo 46,X/i(Xq).

Tabla 5. Correlación cariotipo- fenotipo

Cariotipos	45,X % n = 49	45,X/46,XX % n = 14	45,X/46,Xr (X) % n = 6	Isocromosoma (Xq) % n = 11	Otros % =17
Talla/Edad [a]	-2,85 ± 1,16	-2,74 ± 1,19	-2,27 ± 1,26	-3,09 ± 1,41	-2,99 ± 0,74
Malformación cardiovascular	47	36	29	9	25
Malformación Renal n (%)	19	23	33	20	47
Auditivas	52	89	33	40	75
Visuales	41	17	66	60	30
Neuropsiquiátricas	35	56	83	25	55
Epicanto	16	17	0	27	31
Cuello corto	82	69	100	64	75
Pterigium colli	36	15	20	0	20
Paladar alto y arqueado	74	58	33	63	69
Pabellones auriculares bajos	80	42	33	55	53
Cabello tridente	70	46	20	80	63
Cubitus valgus	52	64	43	80	63
Deformidad en el tórax	48	57	17	60	31
Aumento de distancia entre los pezones	54	43	17	64	31
Uñas hiperconvexas/displásicas	100	100	100	100	38
Escoliosis	5	7	17	33	0
Luxación de cadera	2	8	0	9	6

[a] Media (DE).

Las pacientes con cariotipos 45,X/46XY y 45,X/46XX, fueron las que mostraron una mayor proporción de trastornos neuropsiquiátricos tales como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión y trastornos de la conducta. Al agrupar las pacientes con cariotipos con anomalías estructurales, se encontró que el 55% presentaban trastornos psiquiátricos (tabla 5). Al analizarse de forma aislada a las 6 pacientes con cariotipo con cromosoma en anillo, 2/6 pacientes (33%) tuvieron trastornos de la conducta y no reportaron ningún otro trastorno.

Discusión

En nuestro estudio reportamos las características de 97 pacientes con síndrome de Turner en Medellín, encontrando que la edad del diagnóstico fue tardía con una mediana de 8,5 años. Las características clínicas más importantes fueron el cuello corto, paladar alto arqueado, pabellones auriculares bajos e implantación en tridente del cabello. Las comorbilidades más frecuentes fueron las auditivas (61%) y las cardiovasculares (35%). El 51% tenían cariotipo 45,X, con características al examen físico más típicas.

La edad del diagnóstico fue tardía (8,5 años), en comparación con otros estudios en México (6 años)[19] y Estados Unidos (3 años)[20] y temprana en comparación con el estudio en Turquía (10,2 años)[21]. A esta alta variabilidad en las edades al diagnóstico, se suma el retraso entre la sospecha clínica y la confirmación; en EEUU se ha calculado este retraso en 7,7 años[22]. Lo anterior refleja las dificultades para diagnosticar este síndrome de forma oportuna, independientemente del país, lo cual puede explicarse por la falta de sospecha clínica en edades más tempranas, debido al amplio espectro fenotípico y en nuestro medio probablemente a la atención del recién nacido y de la población infantil predominantemente por médicos generales, que requieren mayor nivel de sospecha ante cuadros sutiles. El retraso en la confirmación del diagnostico pudiera explicarse debido a las dificultades para el acceso al cariotipo y los costos de este para el sistema de salud al inicio del periodo de tiempo en que se realizó el estudio.

La talla baja fue la característica fenotípica más común, similar al estudio realizado en México[19], apoyando el concepto de que toda niña con talla baja debería ser evaluada con un cariotipo, independiente de la presencia de otras características asociadas[1].

El signo clínico más temprano que pudiera sugerir el diagnostico, es la presencia de linfedema el cual se presentó en el 24% de las pacientes, similar a lo reportado en otros estudios[1,19]. Una evaluación semiológica minuciosa y detallada en estas pacientes podría identificar características menores claves para el diagnóstico como por ejemplo las uñas hiperconvexas/displásicas, presentes en 31% de las pacientes estudiadas a diferencia de series mundiales que reportan entre 10%-13%[1,23].

Las pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica en la etapa adulta temprana, lo cual inicia desde la infancia en relación con acumulación de adiposidad central[24-26]. En nuestro estudio las pacientes menores de 5 años no tenían exceso de peso, pero llamativamente las mayores de 5 años de edad, presentaron un 29% de exceso de peso (sobrepeso u obesidad), lo cual es ligeramente mayor a lo reportado en la población general colombiana según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2015 (24,4%)[27]. Esto apoya lo ya reportado en la literatura sobre la mayor susceptibilidad a ganar peso propia del síndrome de Turner[24]. El aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad central contribuyen a la morbimortalidad en estas pacientes. Es por esto que el seguimiento cardiovascular recomendado incluye examen fisico, electrocardiograma, evaluación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ecocardiograma transesofagico y resonancia magnética cardiaca, con seguimiento variable según la clasificación del riesgo inicial entre cada año y 5 años[28,29].

En cuanto al desarrollo de la pubertad, en este estudio se encontró que el 77% de las pacientes no presentaron inicio espontáneo del desarrollo puberal. Esto concuerda con lo reportado en la literatura donde la falla ovárica primaria es una de las manifestaciones más frecuentes de las niñas con síndrome de Turner, por lo que se requiere inducción con terapia estrogénica para el desarrollo puberal[1]. Adicionalmente se ha reportado que cerca del 20% de las pacientes llegan a algún grado de pubertad espontánea, 16% hacen menarca y el 6% presentan ciclos menstruales regulares, para posteriormente evolucionar a oligomenorreas, ciclos anovulatorios y falla gonadal completa hasta en un 96% de los casos[9,30]. Dado que nuestro estudio no fue diseñado para seguimiento a largo plazo, se desconoce qué proporción de las pacientes con pubertad espontánea evolucionó posteriormente a falla gonadal.

En nuestras pacientes el promedio de edad de inicio de inducción puberal fue tardío (14 años, RIC 12-15), similar a otro estudio realizado en Argentina que fue 15,1 años[31], ya que la guía de manejo que recomienda hacer seguimiento de la FSH a los 11 años o incluso más temprano, e iniciar inducción puberal a esta edad o cuando se observe elevación de la FSH[1], además, sugiere que la inducción puberal se inicie con estrógenos a dosis bajas, prefiriendo la vía transdérmica[9]. Sin embargo, en nuestro medio hay dificultades para el uso del esquema por esta vía debido a la no disponibilidad

de parches de estradiol con concentraciones bajas, por lo que se requiere fraccionar los parches de concentraciones convencionales, limitando su uso.

El incremento de riesgo cardiovascular es multifactorial y relacionado con la genética, la epigenética, el hipogonadismo, las comorbilidades médicas y el estilo de vida. En nuestro estudio encontramos una proporción de dislipidemia en niñas mayores de 9 años del 61%, similar a la descrita en el estudio de Valencia et al.[11], lo cual confirma el alto riesgo cardiovascular desde edades tempranas y refuerza la importancia de realizar una adecuada prevención primaria para evitar el sobrepeso y la obesidad, mediante recomendaciones estrictas de estilo de vida saludable en las consultas de pediatría, sumado a la realización del tamizaje del perfil lipídico a partir de los 9 años de edad[1,32].

La tiroiditis autoinmune se presentó en 10% de las pacientes, similar a lo reportado en el estudio de Turquía (11,1%)[21] pero menor a lo reportado en otros estudios, con prevalencias del 26,8% y 39,4% respectivamente[24,25]. Esta variación podría estar relacionada con la diversidad en la susceptibilidad propia de cada población y la relación entre cromosomopatía y autoinmunidad, ya que en el brazo largo del cromosoma X se encuentra un locus del complejo mayor de histocompatibilidad que permite la adaptación inmune a la exposición de diferentes patógenos[33]. Adicionalmente, el número de cromosomas X y la consecuente dosis de los genes ligados al X es crítica para el mantenimiento o perdida de tolerancia inmune, resultando en la activación o silenciamiento de ciertos genes, como por ejemplo el gen DDX3 (DEAD-Box Helicasa 3), relacionado con la producción de interferón. Otros genes relacionados con la producción de interleucinas, CD40L, FOXP3, entre muchos otros[34].

En este estudio, el 44% de las pacientes tuvieron algún trastorno neuropsiquiátrico, lo cual es similar a lo reportado en el estudio de Cardoso 2004 (52%)[35]. Es probable que la frecuencia de trastornos neuropsiquiátricos en nuestras pacientes sea mayor, ya que hay un evidente subdiagnóstico de estas patologías y hace falta hacer una tamización estructurada de los mismos como lo recomienda la nueva guía de síndrome de Turner[1]. Dentro de los trastornos neuropsiquiátricos evaluados en nuestro estudio el más frecuente fue el TDHA (24%), similar a lo publicado por Green et al. [36] quienes reportaron una prevalencia del 24% y además describieron que las pacientes con síndrome de Turner tienen 18 veces más riesgo de presentar TDHA que la población femenina general.

Con relación a los trastornos depresivos, en nuestro estudio encontramos una frecuencia de 5%, que es menor a la reportada en la literatura (25%,5-41%)[35,37], y que refleja probablemente el subdiagnóstico de estas psicopatologías. Por otra parte Reimann et al. encontraron que los síntomas depresivos ocurrieron en el 12,1% de las pacientes con diagnóstico temprano de síndrome de Turner y en el 40,4% de las pacientes con diagnóstico tardío[37], recalcando la importancia de un diagnóstico oportuno, tanto del síndrome de Turner como de sus comorbilidades, con valoración activa en cada consulta de los trastornos neuropsiquiátricos[38].

Con respecto al estudio citogenético, el cariotipo que se encontró con más frecuencia fue el 45,X (45%), en segundo lugar el 45,X/46,XX (14%) y en tercer lugar el isocromosoma Xq (45,X/46,X,*i*[Xq]) (11%), similar a lo reportado en otras series como el estudio multicéntrico de Turquía, donde predominaron los cariotipos 45,X (50,7%) y 45,X/46,XX (10,8%)[21], al estudio Brasilero con cariotipo 45,X en 64% de casos[39] y al estudio de Londres, que describen este mismo cariotipo en el 41,6%, seguido en frecuencia del isocromosoma (Xq) en 18,8% y mosaicismo 45,X/46,XX en 15,7%[40].

Además, en nuestro estudio, también se encontró que el cariotipo de anomalía estructural más frecuente fue el isocromosoma Xq (11%), comparado con otras anomalías estructurales que tuvieron frecuencias menores al 7%, similar a las series previamente descritas[21,40,41]. Las pacientes que portan el cariotipo con isocromosoma (Xq) presentaron una proporción elevada de malformaciones esqueléticas y un fenotipo muy similar a las pacientes con cariotipo 45,X. Esto puede explicarse porque el isocromosoma Xq es una imagen en espejo de 2 copias del brazo largo del cromosoma X, comúnmente asociado con una línea celular 45,X. En el brazo corto del cromosoma X se encuentran loci relacionados con el fenotipo clásico de estas pacientes: el gen SHOX, el cual está ubicado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (Xp22). Este gen codifica para un factor de transcripción que está implicado en talla baja y anomalías esqueléticas asociadas con síndrome de Turner. Hombres y mujeres tienen 2 copias del SHOX, es por esto que la haploinsuficiencia del gen SHOX explica parte del fenotipo de las niñas con síndrome de Turner. Adicionalmente en el brazo corto del cromosoma X hay loci de genes asociados con insuficiencia ovárica, uno de estos es la proteína morfogenética ósea 15 (BMP15) localizado en Xp11.2[30].

La mayor fortaleza del estudio es el número de pacientes evaluadas. Las limitaciones fueron el muestreo por conveniencia y que al ser un estudio retrospectivo presentó pérdida de algunos datos generando sesgo de información.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, sugerimos la realización de estudios prospectivos que evalúen todas las dimensiones implicadas en los desenlaces del síndrome de Turner, incluyendo aspectos tales como respuesta al uso de la hormona de crecimiento, la inducción puberal, implementación de escalas de tamizaje para la detección de problemas neuropsiquiátri-

cos, vigilancia y control de los trastornos cardiovasculares y metabólicos.

Adicionalmente sugerimos la creación de protocolos estructurados de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas pacientes basados en las recomendaciones de manejo de la guía de práctica clínica del síndrome de Turner con el fin de disminuir su morbilidad superando las barreras del sistema de salud.

Conclusión

Las pacientes con síndrome de Turner de nuestro estudio presentaron talla baja y comorbilidades cardiovasculares, renales, auditivas, endocrinas y neuropsiquiátricas. El diagnóstico fue tardío por lo cual el médico de atención primaria y el pediatra deben estar capacitados para sospecharlo tempranamente con el fin de disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Se requieren estudios prospectivos en las niñas con síndrome de Turner de nuestro país que evalúen trastornos neuropsiquiátricos, la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento e inducción puberal.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017;177(3):G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430
2. Culen C, Ertl D-A, Schubert K, et al. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. Endocr Connect. 2017;6(4):R39-R51. doi:10.1530/EC-17-0036
3. Gravholt CH, Viuff M, Just J, et al. The changing face of Turner syndrome. Endocr Rev. June 2022. doi:10.1210/ENDREV/BNAC016
4. Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome: An Update. Adv Pediatr. 2022;69(1):177-202. doi:10.1016/J.YAPD.2022.03.004
5. Berglund A, Viuff MH, Skakkebæk A,et al. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):16. doi:10.1186/s13023-018-0976-2
6. Sävendahl L, DP, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome : Proposed guidelines for change. J Pediatr. 2000;137(4):455-9. doi:10.1067/mpd.2000.107390
7. Lee MC, Conway GS. Turner's syndrome: challenges of late diagnosis. lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):333-8. doi:10.1016/S2213-8587(13)70153-0
8. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al. Turner's Syndrome in Adulthood. Endocr Rev. 2002;23(January):120-40.
9. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1790-803. doi:10.1210/jc.2017-02183
10. Matthews D, Bath L, Högler W, et al. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. Arch Dis Child. 2017;102(10):975-80. doi:10.1136/archdischild-2016-311372
11. Valencia E, Serna LM, Betancur LM, et al. Lipid profile in a group of patients with Turner's syndrome at Clínica Universitaria Bolivariana in the Medellín city between 2000 and 2009. Colomb Med. 2011;42(1):54-60.
12. Yunis E, Cruz E de la, Niño G, et al. Síndrome de Turner. Rev la Fac Med. 1972;38(2):147-94.
13. Saldarriaga W, Valencia M, Fandiño-Losada A, et al. Variedad de la presentación citogenética en el síndrome de Turner, prenatal y postnatal. Rev Chil Obstet Ginecol. 2014;79(4):277-82. doi:10.4067/S0717-75262014000400005
14. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung and BI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl(Suppl 5):S213-56. doi:10.1542/peds.2009-2107C
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
16. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175
17. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. https://apps.who.int/iris/handle/10665/43413. Published 2006. Accessed October 12, 2022.
18. Min Salud, Instituto Nacional de Salud, Familiar IC de B. Manual de

implementación Resolución 2465 de 2016.
19. Domínguez Hernández C, Torres Morales A, Álvarez Hernéndez L, et al. Síndrome de Turner: Experiencia con un grupo selecto de población mexicana. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70(6):467-76.
20. Prakash SK, Lugo-Ruiz S, Rivera-Dávila M, et al. The Turner syndrome research registry: Creating equipoise between investigators and participants. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019;181(1):135-40. doi:10.1002/ajmg.c.31689
21. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(1):27-36. doi:10.4274/jcrpe.1771
22. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr. 2000;137(4):455-9. doi:10.1067/mpd.2000.107390
23. Bonis ACB, Casado IG, Bouthelier RG. Síndrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:218-27.
24. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019;181(1):52-8. doi:10.1002/ajmg.c.31678
25. Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. Ann Endocrinol (Paris). 2021;82(3-4):135-40. doi:10.1016/J.ANDO.2020.12.004
26. Stefil M, Kotalczyk A, Blair JC, Lip GYH. Cardiovascular considerations in management of patients with Turner syndrome. Trends Cardiovasc Med. December 2021. doi:10.1016/J.TCM.2021.12.002
27. Min Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSIN) 2015. Ministerio de salud.
28. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genomic Precis Med. 2018;11(10):e000048. doi:10.1161/HCG.0000000000000048
29. Kostopoulou E, Bosdou JK, Anagnostis P, et al. Cardiovascular Complications in Patients with Turner's Syndrome. Curr Pharm Des. 2020;26(43):5650-9. doi:10.2174/1381612826666200531152459
30. Backeljauw P, Chernausek SD, Hojbjerg C, et al. Turner syndrome. In: Sperling MA, ed. Sperling Pediatric Endocrinology. Fifth ed. Elsevier; 2021:627-60.
31. Morin A, Guimarey LM, Apezteguia M, et al. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. Medicina (B Aires). 2009;69(4):431-6.
32. Shankar RK, Backeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018;9(1):33-40. doi:10.1177/2042018817746291
33. Lleo A, Moroni L, Caliari L, et al. Autoimmunity and Turner's syndrome. Autoimmun Rev. 2012;11(6-7):A538-43. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.015
34. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, et al. The X chromosome and immune associated genes. J Autoimmun. 2012;38(2-3):J187-92. doi:10.1016/j.jaut.2011.11.012
35. Cardoso G, Daly R, Haq NA, et al. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. Gynecol Endocrinol. 2004;19(6):313-9.
36. Green T, Naylor PE, Davies W. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in phenotypically similar neurogenetic conditions : Turner syndrome and the RASopathies. J Neurodev. 2017;9(25):1-12. doi:10.1186/s11689-017-9205-x
37. Reimann GE, Bernad Perman MM, Ho P-S, et al. Psychosocial Characteristics of Women with a Delayed Diagnosis of Turner Syndrome. J Pediatr. 2018;199:206-11. doi:10.1016/j.jpeds.2018.03.058
38. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, et al. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019;181(1):126-34. doi:10.1002/AJMG.C.31687
39. de Araújo C, Galera BB, Galera MF, et al. [Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(8):381-5. doi:10.1590/s0100-72032010000800004
40. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, et al. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(5):532-8. doi:10.1111/cen.13394
41. Bolu S, Eroz R, Arslanoglu I, et al. The relationship between phenotypical findings and different karyotypes in children with turner syndrome. Ann Med Res. 2021;28(5):912. doi:10.5455/annalsmedres.2020.06.614