

**REVISION BIBLIOGRAFICA ACTUALIZADA DEL SINDROME TURNER**

**WILLINGTON EDUARDO LÓPEZ VELANDIA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**BOGOTÁ**

**2017**

**REVISION BIBLIOGRAFICA ACTUALIZADA DEL SINDROME TURNER**

**WILLINGTON EDUARDO LÓPEZ VELANDIA**

**Código: 60110063**

**Proyecto de Grado para optar al título de Médico Cirujano**

**Director de Tesis:**

**DIRECTOR CIENTÍFICO:**

**Dr. WILLIAM ONATRA (Q.E.P.D)**

**Ginecólogo y Obstetra**

**DIRECTOR METODOLÓGICO:**

**Dr. GABRIEL FERNANDO TRIBIÑO**

**Farmacólogo y epidemiólogo**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**BOGOTÁ**

**2017**

**Nota y firmas del jurado:**

**Director metodológico:**

**Dr. GABRIEL FERNANDO TRIBIÑO**

**Farmacólogo**

---

**Jurado:**

---

**Jurado:**

---

**Bogotá D.C., noviembre 8 de 2017**

## DEDICATORIA

Dedicado a la esencia de mi vida, al que me permite cada día renacer, al que me viste de alegría en medio de cada dificultad, al que me da nuevas fuerzas para continuar al bendecir mi vida y prosperar mi caminar y que siempre me enseña que lo mejor está por venir al demostrarme que me ama como su hijo y me da la paz para finalizar el día y dormir confiado porque en su voluntad me desea lo mejor y es allí donde me demuestra que es mi gran padre, al DIOS DE LOS CIELOS, MI AMADO PADRE DIOS A EL SEA MI VIDA, MIS SUEÑOS, MIS METAS CUMPLIDAS, MI FAMILIA , MI TODO, por hoy y siempre amen...

A la otra esencia de mi vida mi compañía, mi amiga por siempre, mi fuerza para vivir. La que una vez le dio nuestro DIOS el permiso de darme la vida, la persona más honesta y justa que conozco, la que con su ejemplo me educó, mi única y amada madre Gloria Inés Velandia, a quien bendigo hoy y siempre con ganas de vivir, tranquilidad, salud, prosperidad y amor por nuestro DIOS....

A mi abuela Luisa Delia Forero quien me regaló los dos más grandes tesoros de mi vida: mi padre y la senda para reencontrarme con mi padre celestial papa DIOS, solo me resta darle las gracias porque no tengo forma de pagarle semejantes testimonios de amor, bendiciones mi pollo.....

A mi padre Luis Eduardo López Forero, lo poco que te tuve en mi vida me enseñó a recordarte y amarte por siempre, gracias por los instantes de respeto, pero en ellos me educaste para ser una persona mejor cada día, bendiciones eternas para ti y añoro en el cielo reencontrarme contigo.....

A mi familia López Forero, el regalo de mi padre; las palabras se me agotan para decirles cuánto les amo y valoro. Mi único deseo es que el amor de nuestro Padre Celestial invada sus corazones y los llene de amor para ser una gran familia....

A luna mi amiga incondicional, gracias por estar ahí hasta el último momento de tu vida...; a la familia Jiménez quien acogió a mi madre en su infancia, bendiciones unión y amor de familia....

A la mujer que amo, porque sin saberlo me das aliento cada día para continuar, bendiciones y prosperidad para ti por y siempre...

Al resto de mi familia, amigos y profesores, gracias por su amor desinteresado y apoyo en diferentes momentos, bendiciones eternas para todos...

Y para finalizar el principio de la sabiduría está en el temor a DIOS y debe ser el inicio y final de cada discurso y mi único discurso es mi vida....

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos aquellos que confiaron en mí, mis amigos, mis grandes amigos profesores, que aunque fueron muy pocos, con su ejemplo y palabras me guiaron para continuar a pesar de un sinfín de circunstancias ajenas a mí.

A la universidad U.D.C A. por haberme acogido y permitirme crecer como persona y permitirme conocer personas de todo tipo pero en especial a tres doctores que ya no están con nosotros el doctor Roberto Vanegas quien con su empeño como educador y respeto por sus estudiantes demostró un compromiso total con su carrera y ejemplo a imitar como un gran médico; al doctor Mario Hurtado, quien, ante las peores circunstancias, siempre tuvo palabras de ánimo que me reconfortaron y al doctor William Onatra por la intención que en un momento determinado tuvo para dirigir mi proyecto; valoro en ellos su don de personas de humildad y su honestidad al hacer las cosas. Paz y bendiciones en sus tumbas y celebrar sus vidas por hoy y siempre...

Al Doctor Gabriel Fernando Tribiño por su invaluable ayuda para elaborar este documento; bendiciones a su familia por hoy y siempre...

Y ya para finalizar a una doctora que con poco tiempo me ayudó a darle a este documento cierto grado de excelencia; mil gracias por su vida y éxitos en su vida profesional...

Y a DIOS como siempre por ser el ayudador en medio de toda angustia...

## CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
1. OBJETIVOS	17
1.1. OBJETIVO GENERAL	17
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2. METODOLOGÍA	18
2.1. Búsqueda de aspectos epidemiológicos	18
2.1.1. Estrategia de búsqueda	18
2.1.2 Criterios de selección	18
2.2. Búsqueda de aspectos etiológicos	19
2.2.1 Estrategia de búsqueda	19
2.2.2 Criterios de selección	20
2.3. Búsqueda de aspectos relacionados con el diagnóstico	20
2.3.1 Estrategia de búsqueda	20
2.3.2 Criterios de selección	20
2.4. Búsqueda de aspectos relacionados con el tratamiento	21
2.4.1 Estrategia de búsqueda	21
2.4.2 Criterios de selección	22
3. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	23
3.1 Tamización y selección para epidemiología	23
3.2 Tamización y selección para etiología*	24
3.3 Tamización y selección para diagnóstico	25
3.4 Tamización y selección para tratamiento	26
4. REVISIÓN DE LA LITERATURA	27
4.1 Recuento histórico	27
4.2 Epidemiología	27
4.3 Etiopatogenia	28
4.3.1 Generalidades	28
4.3.2 Manifestaciones clínicas	30
4.3.2.1 Alteraciones cardiovasculares	30
4.3.2.2 Hipertensión arterial	30
4.3.2.3 Alteraciones nefrourológicas	31

4.3.2.4 Alteraciones del oído y la audición	31
4.3.2.5 Alteraciones oculares y de la visión	32
4.3.2.6 Alteraciones esqueléticas	32
4.3.2.7 Alteraciones dermatológicas	32
4.3.2.8 Alteraciones inmunológicas	33
4.3.2.9 Alteraciones gastrointestinales y hepáticas	33
4.4 Diagnóstico	34
4.4.1 Diagnóstico prenatal	34
4.4.2 Diagnóstico postnatal	35
4.4.3 Recomendaciones	37
4.4.3.1 Sistema cardiovascular	37
4.4.3.2 Sistema renal	37
4.4.3.3 Sistema auditivo	38
4.4.3.4 Trastornos de la glándula tiroidea	38
4.4.3.5 Sistema gastrointestinal y hepático	38
4.4.3.6 Metabolismo de la glucosa	39
4.4.3.7 Metabolismo de los lípidos	39
4.4.3.8 Sistema linfático	39
4.4.3.9 Oftalmología	39
4.4.3.10 Ortopedia	39
4.4.3.11 Metabolismo del hueso	39
4.4.3.12 Embarazo	39
4.5 Manejo	40
4.5.1 Tratamiento de la talla baja	40
4.5.2 Tratamiento del hipogonadismo	43
4.5.3 Recomendaciones para la transición a la edad adulta	44
4.5.4 Fertilidad y desarrollo sexual	45
4.5.5 Tratamientos preventivos	46
4.5.5.1 Sistema cardiovascular	46
4.5.5.2 Hipertensión	46
4.5.5.3 Sistema auditivo	47
4.5.5.4 Osteopenia y osteoporosis	47
4.5.5.5 Cáncer	47
5. DISCUSIÓN	51
Epidemiología	51
Etiología	51
Diagnóstico	52

Tratamiento	53
5.5. ST en Colombia	54
5.6. Limitaciones:	55
CONCLUSIONES	56
GLOSARIO	58
BIBLIOGRAFIA	62



## LISTA DE TABLAS

	Pag.
<b>Tabla 1:</b> Estrategia de búsqueda para epidemiología	18
<b>Tabla 2:</b> Estrategia de búsqueda para etiología	19
<b>Tabla 3:</b> Estrategia de búsqueda para diagnóstico	20
<b>Tabla 4:</b> Estrategia de búsqueda para tratamiento	21
<b>Tabla 5:</b> Opciones recomendadas de reemplazo de estrógenos para la feminización en ST adolescentes y dosis para adultos según las últimas directrices de 2016	44
<b>Tabla 6:</b> Umbrales de presión arterial en el síndrome de Turner	46
<b>Tabla 7:</b> Recomendaciones para el tamizaje de las complicaciones y tratamiento del ST	48

## LISTA DE FIGURAS

	Pag.
<b>Figura 1:</b> Flujograma para epidemiología	23
<b>Figura 2:</b> Flujograma para etiología	24
<b>Figura 3:</b> Flujograma para diagnóstico	25
<b>Figura 4:</b> Flujograma para tratamiento	26

## SIGLAS O ABREVIATURAS

**ST:** Síndrome de Turner.

**Xp:** brazo corto del cromosoma X.

**Xq:** brazo largo del cromosoma X.

**SRY:** región determinante de Y

**TSPY:** proteína específica de los testículos, codificada en Y.

**IgA:** inmunoglobulina A.

**FISH:** hibridación fluorescente in situ.

**FSH:** hormona foliculoestimulante.

**PCR:** reacción en cadena de polimerasa.

**TSH:** hormona estimulante de la tiroides.

**IgG:** inmunoglobulina B.

**AST:** aspartato transaminasa.

**ALT:** alanina transaminasa.

**GGT:** gamma-glutamil transferasa.

**HbA1c:** hemoglobina glicosilada.

**HC:** Hormona de Crecimiento.

**IGF-I:** factor de crecimiento insulínico tipo 1.

**E2:** estradiol.

**CoA:** Coartación de la aorta.

**VAB:** Válvula Aórtica Bicúspide.

**MRI:** resonancia magnética.

**ECG:** electrocardiograma.

# REVISION BIBLIOGRAFICA ACTUALIZADA DEL SINDROME TURNER<sup>1</sup>

William Onatra<sup>2</sup>

Willington Eduardo López Velandia<sup>4</sup>

Gabriel Fernando Triviño<sup>3</sup>

2017

## RESUMEN

El síndrome de Turner se caracteriza por ser un trastorno genético exclusivo del sexo femenino que se desarrolla en 1 de cada 2500 mujeres nacidas vivas, con una fórmula genotípica cariotipo 45X0 o por la haploinsuficiencia del cromosoma X. Su diagnóstico se realiza mediante la combinación de ciertas características fenotípicas asociadas a un cariotipo que reporte la ausencia total o parcial del cromosoma X; como paraclínico complementario se utiliza la prueba de FISH, en aquellos casos que haya sospecha de mosaicos o para confirmar pequeños restos del cromosoma Y, el cual le aporta cierto grado de malignidad, al ser un factor de riesgo para desarrollar tumores del orden germinal como el gonadoblastoma. Su clínica se desarrolla en función del patrón citogenético, prevaleciendo la talla baja y la falla ovárica. La primera se genera por la haploinsuficiencia del gen SHOX en el brazo corto del cromosoma X (Xp) y en la segunda se atribuye a la falta de los genes ZFX y DFFRX ubicados en el brazo largo del cromosoma X (Xq); el tratamiento consiste en la utilización de la hormona del crecimiento y estrógenos respectivamente. El ST se asocia con un mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular, renal, metabólico, endocrino, entre otras, que pueden poner en riesgo la vida de las pacientes, por lo cual van a requerir un diagnóstico adecuado que favorezca un seguimiento periódico por parte de varias especialidades médicas con el fin de brindar un tratamiento oportuno y pertinente.

**Palabras Claves:** Síndrome de Turner, monosomía, cromosopatía X.

<sup>1</sup> Trabajo de grado en modalidad monografía.

<sup>2</sup> Director científico. Docente carrera de medicina Universidad U.D.C.A. (Q.E.P.D)

<sup>3</sup> Director metodológico. Docente carrera de medicina Universidad U.D.C.A.

<sup>4</sup> Estudiante último semestre, Carrera de medicina.

# REVISION BIBLIOGRAFICA ACTUALIZADA DEL SINDROME TURNER<sup>1</sup>

William Onatra<sup>2</sup>

Willington Eduardo López Velandia<sup>4</sup>

Gabriel Fernando Triviño<sup>3</sup>

2017

## ABSTRACT

Turner syndrome is characterized by being a genetic disorder exclusive to the female sex that develops in 1 out of 2500 women born alive, with a genotype formula karyotype 45X0 or by haploinsufficiency of the X chromosome. Its diagnosis is made by combining certain phenotypic characteristics associated with a karyotype that reports the total or partial absence of the X chromosome; As a complementary paraclinic, the FISH test is used, in those cases where there is suspicion of mosaics or to confirm small remains of the Y chromosome, which gives it a certain degree of malignancy, since it is a risk factor for developing tumors of the germinal order such as gonadoblastoma. Its clinical presentation is based on the cytogenetic pattern, prevailing with short stature and ovarian failure. The first is generated by the haploinsufficiency of the SHOX gene in the short arm of the X chromosome (Xp) and in the second is attributed to the lack of the ZFX and DFFRX genes located in the long arm of the X chromosome (Xq); the treatment consists of the use of growth hormone and estrogen respectively. ST is associated with an increased risk of presenting clinical manifestations at the cardiovascular, renal, metabolic, endocrine, among others, which can put patients' lives at risk, for which they will require an adequate diagnosis that favors periodic follow-up. by several medical specialties in order to provide timely and relevant treatment.

**Key words:** Turner syndrome, monosomy, chromosopathy X.

<sup>1</sup> Trabajo de grado en modalidad monografía

<sup>2</sup> Director científico. Docente carrera de medicina Universidad U.D.C.A. (Q.E.P.D)

<sup>3</sup> director metodológico. Docente carrera de medicina Universidad U.D.C.A.

<sup>4</sup> Estudiante último semestre, Carrera de medicina.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Turner (ST) es un desorden genético que afecta aproximadamente a 1 de cada 2500 mujeres nacidas vivas (1); fue descrito por primera vez por Morgagni en 1761 en una mujer de talla baja con aplasia de ovarios, ocasionado por la pérdida total o parcial de un cromosoma X o por la presencia de una anomalía estructural del mismo.

Se entiende por ST la combinación de un cuadro genotípico característico evidenciado en el 45% de las mujeres afectadas por la enfermedad con la ausencia completa o parcial de un cromosoma X en todas las líneas celulares, ocasionado por alteraciones estructurales del tipo isocromosoma, cromosoma dicéntrico, cromosoma en anillo o deleción del brazo corto y/o largo del cromosoma X (2).

El ST se ha asociado con reportes de cariotipos 45X0 en sangre periférica o en cualquier otra muestra de tejido, evidenciándose dicha alteración numérica de los cromosomas en hasta aproximadamente el 45% de los casos, con un fenotipo clínico durante la niñez y la adolescencia, cuyas características más importantes y estudiadas son la talla baja y la insuficiencia ovárica, (3) y otros hallazgos como son: cuello alado, implantación baja del cabello y de pabellones auriculares, paladar ojival, teletelia, anomalías cardíacas múltiples, cúbito valgo, acortamiento de metacarpianos y anomalías en faneras (4).

En las mujeres adultas con ST se ha asociado el cuadro clínico anteriormente descrito a osteoporosis, hipotiroidismo, enfermedad renal y gastrointestinal, riesgo creciente de enfermedad cardíaca isquémica y disección aórtica, que reducen su expectativa de vida (5).

El presente trabajo busca describir aspectos relacionados con la epidemiología, etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento del ST, mediante la exploración de bibliografía científica publicada en diversas fuentes (libros, revistas electrónicas, bases de datos, guías de manejo, etc.) con el propósito de brindar una revisión que facilite a los estudiantes y profesionales del área de la salud la comprensión de esta enfermedad, a fin de contribuir a mejorar el diagnóstico y cuidado de los pacientes con ST.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al igual que ocurre con otros trastornos genéticos poco frecuentes, el conocimiento sobre el síndrome de Turner entre los estudiantes de Medicina y los Médicos no especialistas tiende a ser limitado; además, los libros de Medicina tradicionales presentan información circunscrita sobre esta enfermedad. Este conocimiento incompleto podría conducir a que los casos de la enfermedad no se identifiquen adecuadamente y no sean remitidos de manera oportuna para el manejo especializado pertinente, con el aumento consecuente en el riesgo de complicaciones para estos pacientes.

Desde el anterior contexto, surge entonces la siguiente pregunta problema: ¿El reconocimiento de los rasgos fenotípicos del ST durante la consulta con el médico general, puede favorecer el oportuno diagnóstico de la enfermedad y el adecuado manejo de sus manifestaciones clínicas?

## JUSTIFICACION

El síndrome de Turner es una cromosomopatía exclusiva del sexo femenino, considerada en Colombia como una enfermedad huérfana. Es detectable tanto en el periodo prenatal como posnatal, sin embargo, la mayoría de los casos son diagnosticados en la adolescencia, e incluso durante la etapa adulta, aumentando el riesgo de complicaciones a nivel cardiovascular, renal, metabólico y endocrino entre otras, que pueden poner en riesgo la vida de las pacientes; el diagnóstico tardío del ST evidencia un mínimo dominio del tema entre los estudiantes de medicina y médicos no especialistas, situación que se complica ante la limitada difusión de la información científica sobre la enfermedad.

Ante este panorama, resulta importante contar con un documento que le permita a los estudiantes de ciencias de la salud y a profesionales que no son especialista en genética médica, conocer los diferentes aspectos del ST: epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Esta enfermedad, si bien es poco frecuente, genera un notable impacto negativo en quienes lo padecen, no solamente a nivel clínico, sino también a nivel psicosocial y en la calidad de vida.



## **1. OBJETIVOS**

### **1.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión bibliografía científica a nivel mundial, sobre la epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento del ST, que sirva de apoyo al personal médico para el reconocimiento oportuno de los rasgos fenotípicos de la enfermedad y así favorecer su diagnóstico y el adecuado manejo de sus manifestaciones clínicas.

### **1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.2.1 Describir las características epidemiológicas del ST a nivel mundial.
- 1.2.2 Referir la etiopatogenia del ST incluyendo sus variantes citogenéticas.
- 1.2.3 Reseñar las pruebas biológicas y moleculares empleadas en el diagnóstico del ST.
- 1.2.4 Revisar el enfoque terapéutico del ST, incluyendo las medidas para la prevención y manejo de sus diferentes manifestaciones clínicas.

## 2. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos PubMed y Scielo, la cual se complementó con la revisión de libros de texto de referencia. A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda y los criterios de selección de estudios empleados para cada uno de los aspectos de la enfermedad.

### 2.1 Búsqueda de aspectos epidemiológicos

Se elaboraron bajo dos criterios denominados de inclusión y de exclusión bajo los siguientes parámetros

#### 2.1.1 Estrategia de búsqueda

A continuación, en la tabla 1. Se presenta la estrategia para la búsqueda de los aspectos epidemiológicos empleada en cada base de datos.

**Tabla 1:** Estrategia de búsqueda para epidemiología.

BASE DE DATOS CONSULTADAS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	FECHA DE BUSQUEDA
PUBMED	((Turner syndrome [Title/abstract] OR Turner Syndrome[MeSH Terms])) AND (((epidemiology[MeSH Terms] OR Epimiology[Title/ Abstract])) OR ((prevalence [MeSH Terms]) OR Prevalence[Title/Abstract]))	26 de marzo de 2017
SCIELO	síndrome turner AND (epidemiologia)	23 de abril de 2017

#### 2.1.2 Criterios de selección

A continuación, se presentan los criterios para la selección de artículos:

Inclusión:

-Estudios que traten sobre la frecuencia del ST en la población general.

-Estudios que traten sobre los determinantes de la distribución de la frecuencia del ST en la población general a nivel mundial.

Exclusión:

-Estudios que traten únicamente sobre la frecuencia de las manifestaciones clínicas del ST.

- Estudios a partir de los cuales no sea posible extraer la información pertinente por no estar disponible en texto completo ni en resumen.

-Estudios que no estén disponibles en inglés ni español.

## 2.2 Búsqueda de aspectos etiológicos

### 2.2.1 Estrategia de búsqueda

A continuación, en la tabla 2, se presenta la estrategia para la búsqueda de los aspectos etiológicos empleada en cada base de datos.

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda para etiología.

BASE DE DATOS CONSULTADA	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FECHA DE BÚSQUEDA
PUBMED	(((Turner Syndrome[MeSH Terms]) OR Turner Syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((Causality[Title/Abstract]) OR Causality[MeSH Terms])) OR ((Predisposing Factors[MeSH Terms]) OR Predisposing Factors[Title/Abstract])) OR ((Factor, Predisposing[Title/Abstract]) OR Factor, Predisposing[MeSH Terms])) OR ((Factors, Predisposing[Title/Abstract]) OR Factors, Predisposing[MeSH Terms])) OR ((Causation[MeSH Terms]) OR Causation[Title/Abstract])) OR ((Enabling Factor*[Title/Abstract]) OR Enabling Factors[MeSH Terms]))	31 de marzo 2017
SCIELO	síndrome Turner AND (etiología) AND (genética)	23 de abril de 2017

### 2.2.2 Criterios de selección

A continuación, se presentan los criterios para selección de artículos:

Inclusión:

- Artículos que traten sobre la etiología, factores predisponentes o factores desencadenantes del ST y sus manifestaciones clínicas.

Exclusión:

- Artículos a partir de los cuales no sea posible extraer la información pertinente por no estar disponibles en texto completo ni resumen.
- Artículos que no estén disponibles en inglés ni español.

### 2.3 Búsqueda de aspectos relacionados con el diagnóstico

#### 2.3.1 Estrategia de búsqueda

A continuación, en la tabla 3. Se presenta la estrategia para la búsqueda de los aspectos relacionados con el diagnóstico empleada en cada base de datos

Tabla 3: Estrategia de búsqueda para diagnóstico.

BASE DE DATOS CONSULTADAS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FECHA DE BÚSQUEDA
PUBMED	((Turner Syndrome[MeSH Major Topic] AND Humans[Mesh])) AND (diagnosis[MeSH Major Topic] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans"	31 de marzo 2017
SCIELO	Síndrome Turner AND (diagnostico	23 de abril de 2017

#### 2.3.2 Criterios de selección

A continuación, se presentan los criterios para selección de artículos:

Inclusión:

- Artículos que traten sobre los métodos empleados para establecer el diagnóstico del ST y/o la detección de sus características clínicas.

Exclusión:

- Artículos a partir de los cuales no sea posible extraer la información pertinente por no estar disponibles en texto completo o resumen.

- Artículos que no estén disponibles en inglés ni español.

## 2.4 Búsqueda de aspectos relacionados con el tratamiento

Teniendo en cuenta que el ST es un trastorno genético, no se puede establecer un tratamiento que controle la enfermedad, por lo cual, los tratamientos están dirigidos a manejar las manifestaciones clínicas.

### 2.4.1 Estrategia de búsqueda

A continuación, en la tabla 4. Se presenta la estrategia para la búsqueda de los aspectos relacionados con el tratamiento empleada en cada base de datos.

Tabla 4: Estrategia de búsqueda para tratamiento.

BASE DE DATOS CONSULTADAS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	FECHA DE BUSQUEDA
PUBMED	(((turner syndrome[MeSH Terms]) OR turner syndrome[Title/Abstract])) AND ((((((disease management[MeSH Terms]) OR disease management[Title/Abstract])) OR ((therapeutic*[Title/Abstract]) OR therapeutic*[MeSH Terms])) OR ((treatment*[Title/Abstract])) OR ((therapy[Title/Abstract]) OR therapy[MeSH Terms])) Filtros: ((Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2017/06/16"[PDAT]))	03 de Junio de 2017
SCIELO	(síndrome turner) AND (tratamiento)	23 de abril de 2017

## **2.4.2 Criterios de selección**

A continuación, se presentan los criterios para selección de artículos:

Inclusión:

- Revisiones sistemáticas o narrativas que traten sobre el tratamiento del ST.

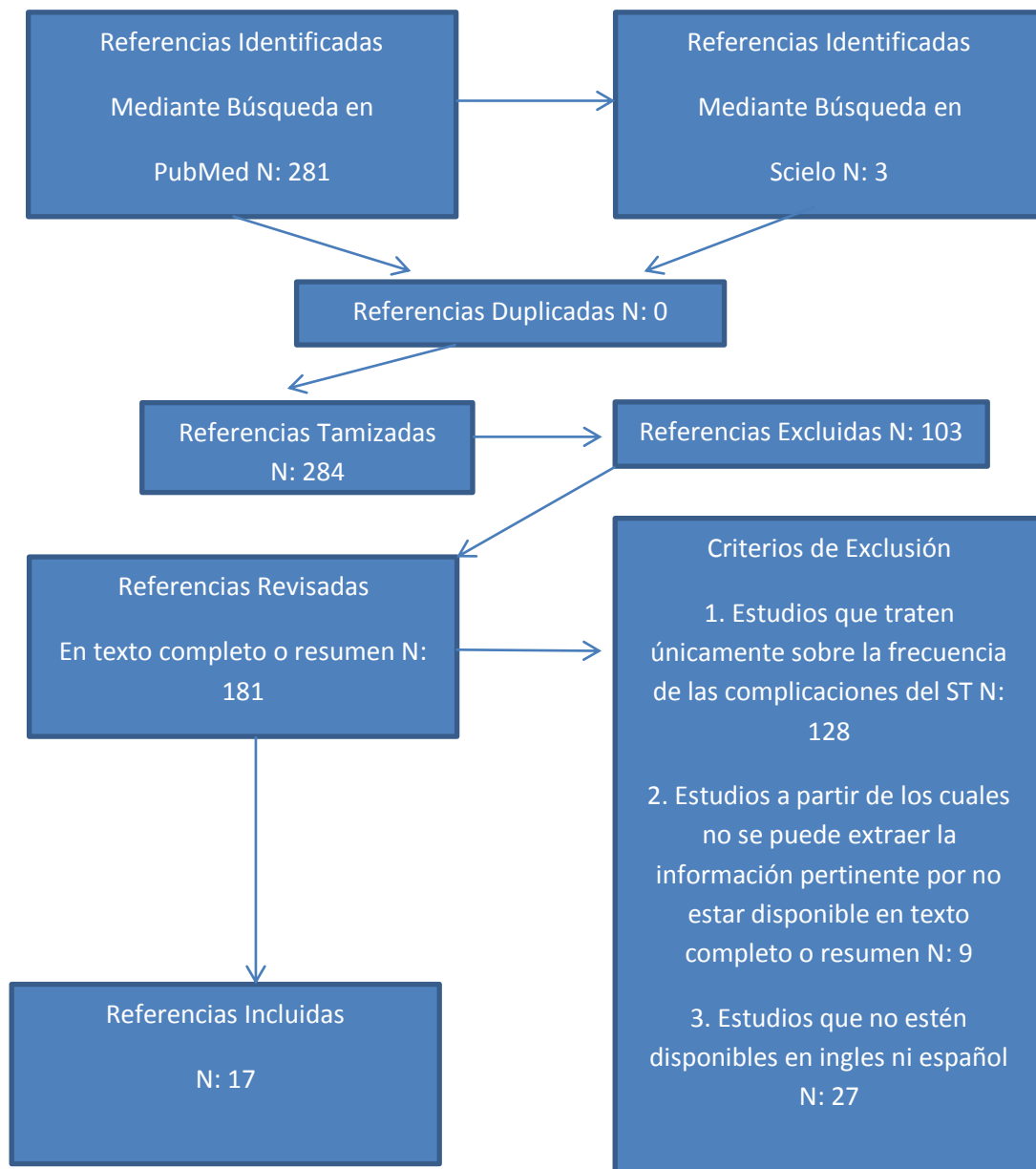
Exclusión:

- Artículos o revisiones de las cuales no se puede extraer la información pertinente sobre el tratamiento del síndrome de Turner por no estar en texto completo o resumen.
- Artículos o revisiones que no estén disponibles en inglés o español.
- Artículos o revisiones que traten sobre el tratamiento de ST publicados antes del 2.000.

### 3. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

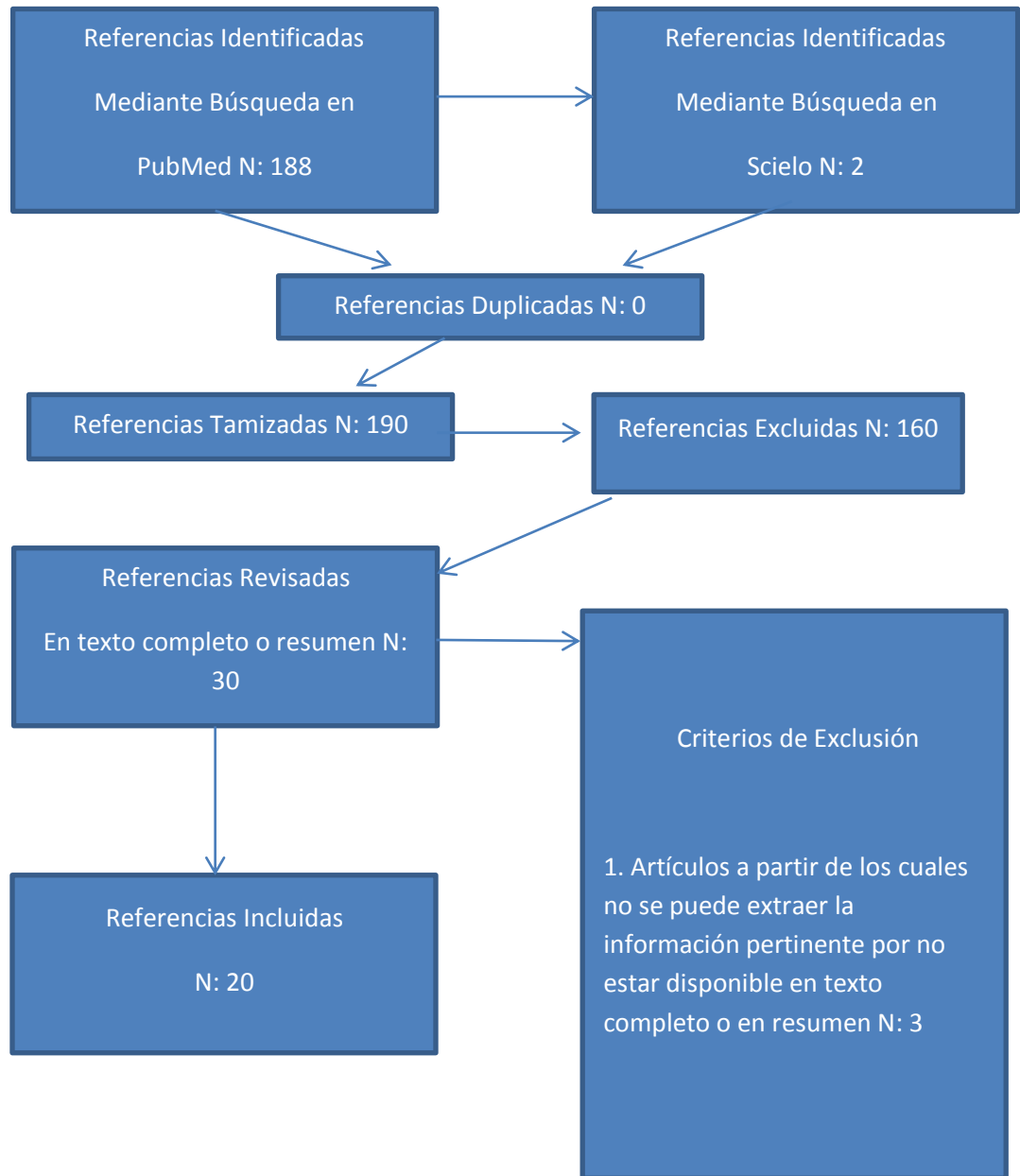
A continuación, se presentan los flujogramas que muestran el proceso de tamización y selección de estudios para cada aspecto de la enfermedad.

#### 3.1 Tamización y selección para epidemiología.



**Figura 1:** Flujograma para epidemiología.

### 3.2 Tamización y selección para etiología\*.

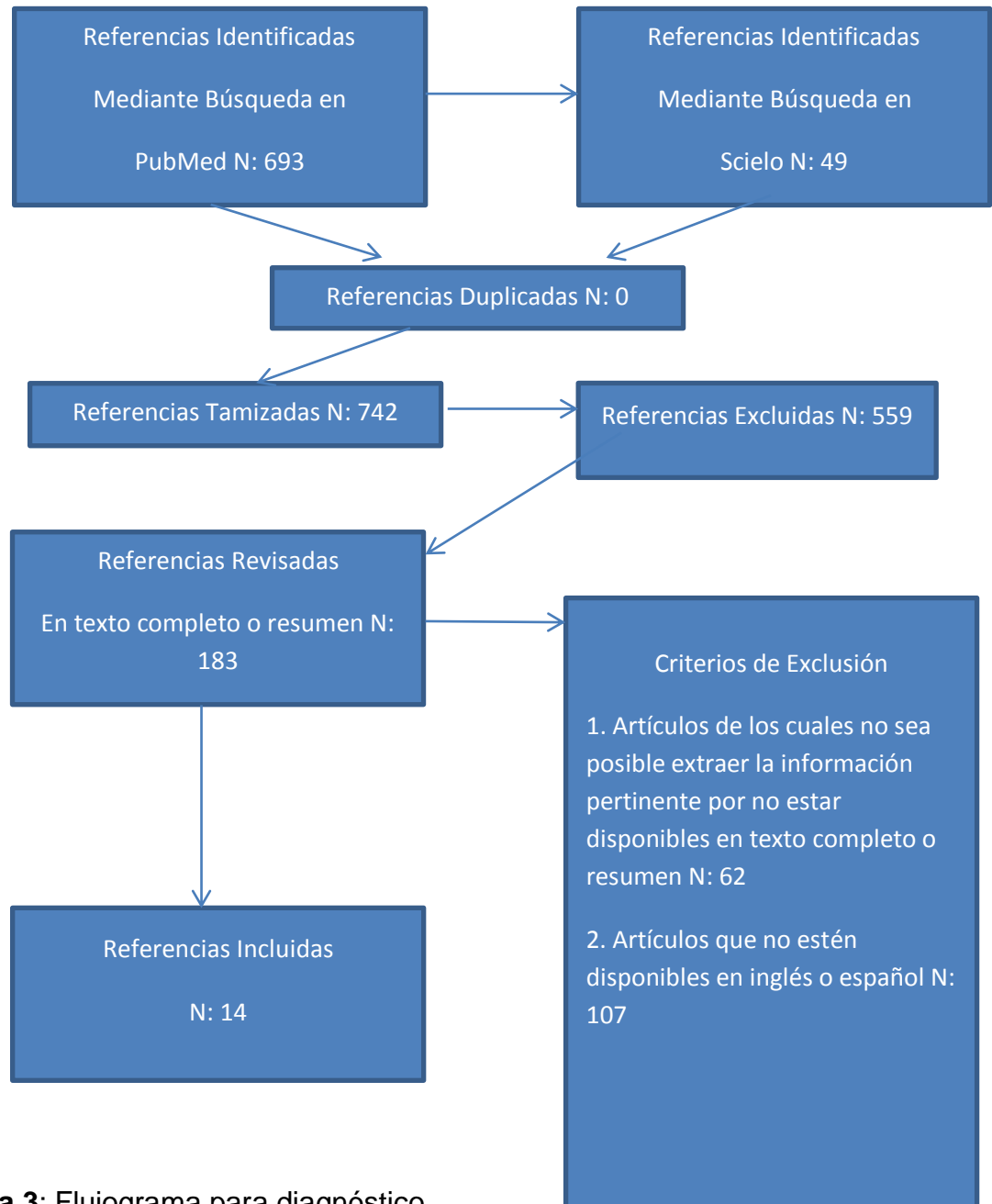


**Figura 2:** Flujograma para etiología.

\* Se emplearon dos libros como complemento a la bibliografía extraída de las diferentes bases utilizadas.

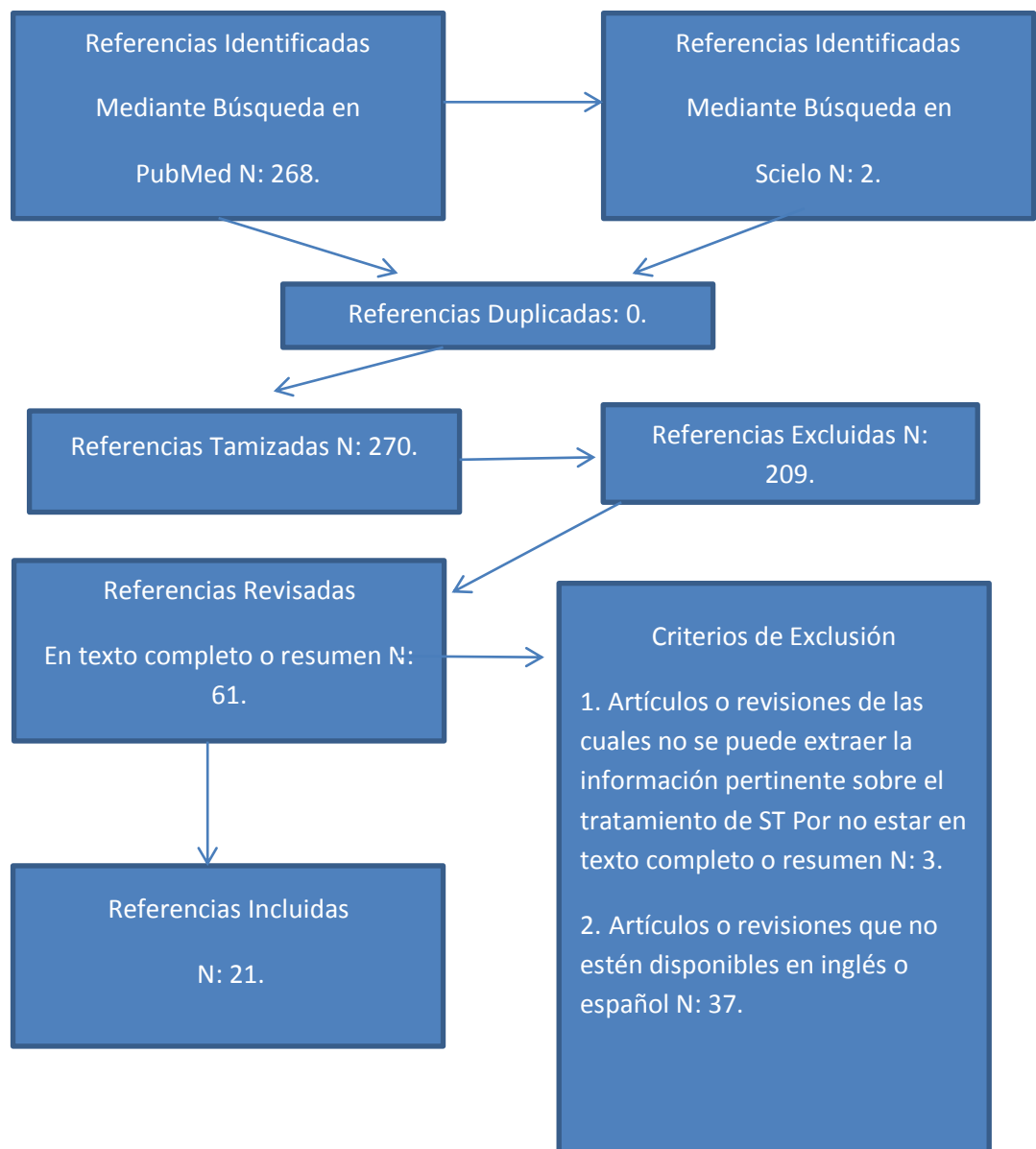


### 3.3 Tamización y selección para diagnóstico.



**Figura 3:** Flujograma para diagnóstico.

### 3.4 Tamización y selección para tratamiento



**Figura 4:** Flujograma para tratamiento.

\* Se emplearon dos libros como complemento a la bibliografía extraída de las diferentes bases utilizadas.

## 4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación, se presenta la descripción de los diferentes aspectos de la enfermedad a partir de las publicaciones seleccionadas.

### 4.1 Recuento histórico

Fue Morgagni quien por primera vez, en 1761, describiera la aplasia de ovarios en una mujer de talla baja, posteriormente Neuhaus en 1890 y Kermauner en 1912, describieron casos de pacientes con condición similar, sin que se lograra una clara definición del síndrome (6). En 1930, Ullrich describió el caso de una niña con ptosis palpebral bilateral, cuello alado, línea de inserción del cabello baja en la región occipital, cúbito valgo, hipoplasia ungüeal y talla baja (7).

En 1938, Henry Turner describió a un grupo de adolescentes con amenorrea primaria, infantilismo sexual y baja talla, estas pacientes también presentaban cúbito valgo, cuello alado, hipertelorismo mamario, implantación baja del cabello y linfedema de manos y pies (8). Posteriormente otros autores como Albright y colaboradores hallaron pacientes con los signos descritos por Turner y que además presentaban en la pubertad, altos niveles de gonadotropinas urinarias (9). Éste hallazgo permitió establecer que era una anomalía de la función gonadal más que una deficiencia de hipotálamo o hipófisis (10).

A raíz de la descripción por Barr y Bertrand en 1949 del cuerpo de cromatina sexual en los núcleos interfásicos de células de mamíferos hembras, se evidenció la ausencia de este cuerpo en muchas de estas pacientes fenotípicamente femeninas (11). Años después, con ayuda de nuevas técnicas de visualización y recuento cromosómico, Ford y colaboradores en 1959 realizaron el primer análisis cromosómico en mujeres con ST encontrando que portaban un solo cromosoma X (45, X0) en lugar de los dos cromosomas X convencionales para el sexo femenino (46, XX) (12). Esto ayudó a descubrir que el origen del ST no era endocrino, sino citogenético o genético, y que se trataba de un fallo en la segregación de los cromosomas sexuales, bien durante la meiosis o bien durante alguna(s) de las divisiones mitóticas en los primeros estadios del desarrollo embrionario, resultando como consecuencia de ello, mujeres con una ausencia total o parcial de un cromosoma X en todas las líneas celulares o en parte de ellas, término conocido con el nombre de mosaicismo (12).

### 4.2 Epidemiología

El ST es la enfermedad más frecuente en las mujeres que compromete los cromosomas sexuales (13), siendo causada por la ausencia completa o parcial del

cromosoma X, y en ocasiones, acompañado por mosaicismo (14,15,16,17), afectando a 1 de cada 2500 mujeres recién nacidas vivas (1, 18, 19, 20, 21, 22,23).

Se estima que aproximadamente el 3% de todas las concepciones de embriones y fetos femeninos tienen ésta genopatía, llegándose a abortar espontáneamente durante el primer trimestre del embarazo entre el 95 al 99% de los casos. Esto se puede demostrar por la alta prevalencia de cariotipos con ST (392 fetos con ST por cada 100000 fetos femeninos) realizados a partir de muestras de vellosidades coriónicas a las 11 semanas de gestación (24).

Con respecto a las pérdidas detectables, del 10 al 15% son por fetos con ST, observándose en el 50% de los casos la ausencia completa del cromosoma X, con complemento cromosómico 45X0; el otro 50% de los casos presentan múltiples anomalías cromosómicas como mosaicismos, deleciones parciales o translocaciones, las anomalías tipo deleción pueden ser de brazo largo del cromosoma X, de brazo corto, cromosomas X en anillo, translocaciones autosómicas o rearrreglos complejos (25).

Un estudio retrospectivo turco del 2014, el cual incluyó 842 pacientes, demostró que el cariotipo más frecuente es 45,X (50.7%), seguido por el cariotipo en mosaico 45,X/46,XX (10.8%), 46,X,i(Xq) (10%), y 45,X,i(Xq) (9,5%) (26). Basándose en que estadísticamente sólo el 1% de los fetos con dotación 45,X llegan a término de la gestación, se ha especulado con que la mayor parte de los afectados por ST son en realidad mosaicos no detectados al menos en algún órgano o tejido para poder sobrevivir (25). Aquellos pacientes con mosaicos en los que se evidencie material genético procedente del cromosoma Y, presentan un riesgo de hasta el 30% con respecto a la población general de desarrollar gonadoblastoma (27).

La investigación de Giraldo y colaboradores (28), en el año de 1983, en un estudio de 38 pacientes, determinaron la frecuencia de las diferentes presentaciones citogenéticas del ST mediante la realización de cariotipos en sangre periférica, el cariotipo clásico 45,XO se encontró en 20 pacientes, es decir en aproximadamente el 53% de los casos. En sólo una paciente se observó un mosaico 45, X0/46, XX. Las otras pacientes mostraron anomalías estructurales que incluyen isocromosomas X, solos o con mosaicos XO, 10 pacientes; anillos de X con líneas mosaico XO. 3 Pacientes, una de las cuales mostraba en otra línea celular un fragmento de X; en 2 pacientes se encontraron cromosomas Y anormales con líneas XO: en un caso se observó deleción de los brazos cortos del X, sin mosaico; y un sólo caso también mostró un fragmento de X con mosaico 45, XO, resultados acordes con las frecuencias determinadas en la literatura reciente mundialmente. Sin embargo, desde la fecha no se tienen nuevas investigaciones de la población colombiana con un número de muestra significativo que evidencie la proporción actual de las presentaciones citogenéticas del ST (29).

## 4.3 Etiopatogenia

### 4.3.1 Generalidades

La patogenia del ST es de origen genético, es un trastorno complejo del desarrollo de las mujeres cuya principal característica fenotípica es la talla baja y genotípica la presentación de una línea de células 45X, con o sin mosaicismo, en las que el único cromosoma X se deriva hasta en un 80% de la madre, debido a los errores en la disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis paterna que ocasionan más frecuentemente la pérdida de material del cromosoma Y (30).

Se entiende por ST la combinación de un cuadro fenotípico característico evidenciado en el 45% de las mujeres afectadas por la enfermedad con la ausencia completa o parcial de un cromosoma X en todas las líneas celulares, ocasionado por alteraciones estructurales del tipo isocromosoma, cromosoma dicéntrico, cromosoma en anillo o deleción en el brazo corto y/o largo del cromosoma X (2). En aquellos individuos afectados por Mosaicismo, alteración presente en hasta el 55% de los casos, se ha podido describir una alta variabilidad fenotípica dependiendo de la(s) región(es) comprometidas en el cromosoma X y/o de la proporción y localización de las células afectadas (1). Por las razones anteriormente expuestas, se puede concluir que el fenotipo variable del afectado por ST será el resultado final de la ausencia total o parcial de un cromosoma sexual o de la haploinsuficiencia de genes ocasionada por razones diferentes a la lionización del cromosoma X (31).

El análisis de los diferentes fenotipos clínicos en comparación con las variaciones en la genética y la biología molecular, han ayudado a identificar regiones críticas del cromosoma X implicadas en algunos de los rasgos característicos del ST, en particular en lo referente a talla y función ovárica (3).

La pérdida de la región distal del cromosoma X se ha asociado a talla baja y alteraciones esqueléticas típicas del ST por haploinsuficiencia del gen *SHOX* (short stature homeobox-containing gene), mapeado en la región Xp11-22 y en la región Yp11 (31). Probablemente el gen *SHOX* no es el único gen cuya haploinsuficiencia conduzca a una baja talla, otro gen candidato implicado en dicha alteración es el *ZFX* (Dedo de zinc y factor ligado a X), perteneciente a la familia de genes zinc finger, y relacionado con el desarrollo pondoestatural. Se ha evidenciado, que individuos con grandes deleciones en el brazo largo del cromosoma X presentan fallas del medro, con tallas hasta 10 cm menos en comparación con individuos aparentemente sanos (3).

El mantenimiento de la función ovárica está ligado a la existencia de genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, Xq26 (POF1) y Xq13-21 (POF2)

(32). Otros genes candidatos localizados en la región distal del brazo corto del cromosoma X mencionados en la falla ovárica son los genes *ZFX* y *DFFRX*. Solo deleciones parciales y distales del brazo corto del cromosoma X (Xp) son compatibles con función ovárica normal (33).

Deleciones en el gen *SRY* (Yp) pueden resultar en un fenotipo típico del ST en aquellos individuos portadores de mosaicos que involucren el cromosoma Y. Así mismo, para la mayor predisposición de desarrollar gonadoblastoma se menciona al gen *TSPY* (testis-specific protein Y encoded) dentro del locus *GBY* (Gonadoblastome locus on the Y Chromosome) del cromosoma X (34).

### **4.3.2 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas asociadas al ST están directamente relacionadas con la alteración genotípica y fenotípica de la enfermedad. Diversas alteraciones numéricas y estructurales asociadas al cromosoma X en el ST son responsables de una amplia gama de anomalías evidenciadas durante el desarrollo físico, neurológico y psicológico de los individuos que padecen dicha enfermedad.

**4.3.2.1 Alteraciones cardiovasculares.** Los defectos cardiovasculares, como aneurisma y disección de la aorta, se observan más en pacientes 45 X, con una alta prevalencia de defectos congénitos; como desarrollo de la válvula aórtica anormal y el desarrollo del arco aórtico en las pacientes ST, en las que se evidencia la falta del brazo corto del cromosoma X, lo que significa que su génesis es debida a la haploinsuficiencia para genes Xp(35). En estos pacientes también se encuentran una alta dilatación aórtica acompañada de por una disminución de la distensibilidad aórtica, lo cual sugiere que su génesis consiste en una anomalía en la propiedad elástica de la aorta ascendente (36).

Las alteraciones cardiovasculares son las de mayor trascendencia en las mujeres afectadas por ST, evidenciándose con mayor frecuencia cardiopatías congénitas izquierdas y enfermedad cardiovascular desarrollada durante el transcurso de la vida. Kim y asociados (20) en su investigación sobre malformaciones cardíacas congénitas en mujeres con ST reportó un 16% de pacientes con coartación aórtica, 39% con válvula aórtica bicúspide y 16% con retorno venoso pulmonar anómalo. Olivieri y asociados (37) en una investigación similar determinó que el 36% de los pacientes con ST tienen algún tipo de válvula aórtica anómala, entre las que se encuentra válvula aórtica bicúspide (23%), válvula aórtica parcialmente fusionada (12%) y válvula aórtica unicúspide (1%), asociándose estas anomalías a hipertensión arterial, incremento en el diámetro de la arteria aorta ascendente, mayor riesgo de disección aórtica y muerte.

**4.3.2.2 Hipertensión arterial.** La Hipertensión Arterial (HTA) puede estar presente desde la infancia y se evidencia en una cuarta parte de la población pediátrica en un porcentaje aproximado del 21 al 40% (38), y del 50-58% de las mujeres adultas con ST (39). También se ha relacionado significativamente con la morfología anormal del arco aórtico (40).

El incremento de las cifras tensionales en mujeres con ST cursa sin síntomas específicos, pero se ha asociado con complicaciones renales, oculares, cardíacas, cerebrales y vasculares (aneurismas aórticos y disección aórtica) (41) y confiere un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (38).

**4.3.2.3 Alteraciones nefrourológicas.** Riñones congénitos anormales se presentan en aproximadamente el 30% de los pacientes con ST, mostrando una función renal normal y expresando algún tipo de infección renal recurrente relacionada con la obstrucción de los conductos de las vías urinarias (42).

**4.3.2.4 Alteraciones del oído y la audición.** Las alteraciones en la audición están presentes casi en el 60% de los pacientes con ST, en su mayoría relacionadas con malformaciones craneofaciales (42), que conllevan a la implantación baja de los pabellones auriculares y el acortamiento de los conductos auditivos externos (43).

La otitis media es una patología frecuente en niñas con ST, especialmente entre los 12 meses y los 6 años de edad, se cree que la alteración en el desarrollo de los huesos de la cara y la base del cráneo, principalmente el acortamiento de la apófisis mastoides, provocan que la tuba auditiva no proporcione una ventilación adecuada del oído medio, facilitando de esta manera la aparición de infecciones en dicha zona (43).

De igual manera el colesteatoma combinado con la otitis media supurativa son las patologías más recurrentes en estas pacientes afectando cada una de las estructuras anatómicas del oído, complicando aún más la salud de estas pacientes en la madurez dando como consecuencia hipoacusia neurosensorial conductiva o mixta (44). Estos hallazgos han sido asociados con mutaciones en el gen *SHOX*, implicado en el desarrollo del esqueleto (45). En los pacientes con 45X cariotipo Isocromosoma con la pérdida del brazo corto (P) del cromosoma X, hay una asociación lineal entre la pérdida de la audición y la edad de los pacientes con ST (46).

La otitis serosa y los cambios crónicos que este tipo de infecciones pueden provocar en el oído medio (perforaciones timpánicas, lesiones en la cadena de huesecillos, ocupación del oído medio) pueden condicionar una pérdida auditiva (hipoacusia de transmisión) (43).

En mujeres adultas con ST la afectación del oído interno tiene una prevalencia del 58% aproximadamente (hipoacusia neurosensorial), ocasionando distintas anomalías; puede aparecer una pérdida auditiva para sonidos de frecuencias medias que, aunque puede manifestarse desde los 6 años, es frecuente que progrese durante la vida adulta (42). Este tipo de trastorno parece tener una base genética ya que aparece predominantemente en cariotipos como 45X0 o Isocromosoma. Otra posible alteración en el oído interno es una pérdida auditiva para sonidos de frecuencias altas que aparece a partir de los 35 años de edad y se asemeja al deterioro auditivo propio del envejecimiento (presbiacusia), sólo que de forma más precoz y acelerada, el efecto sumatorio de los dos tipos de pérdida auditiva del oído interno frecuentemente hace necesario el uso de prótesis auditivas en mujeres con ST (43).

**4.3.2.5 Alteraciones oculares y de la visión.** En los pacientes con ST se debe corregir el eje visual debido a la presencia de estrabismo, ptosis palpebral, hipertelorismo ocular y epicantos internos; estos trastornos se presentan en 30% de los pacientes (43). Otras posibles alteraciones son la miopía, hipermetropía, cataratas, glaucoma congénito o trastornos retinianos (43).

**4.3.2.6 Alteraciones esqueléticas.** La alteración más marcada consiste en displasia ósea que provoca talla baja y anomalías óseas como acortamiento del cuarto y quinto metacarpiano, cúbito valgo y braquidactilia en manos y pies, son alteraciones que se presentan en todos los pacientes (43). Otras alteraciones posibles son cuello corto, luxación de rótula y rodilla crónica dolorosa, Infrecuentemente hay un desarrollo alterado de los huesos del antebrazo que origina la deformidad de Madelung (43).

El patrón de crecimiento se caracteriza por un retraso intrauterino y falta de este durante la infancia temprana y ausencia de crecimiento puberal y algún tipo de displasias leves (43, 44,45). Existe un riesgo aumentado de luxación congénita de cadera en recién nacida con ST. En caso de existir debe resolverse en los primeros meses de vida para evitar osteoartritis de cadera en edades posteriores (43).

Aproximadamente el 10% de las niñas con ST desarrollan escoliosis durante la adolescencia, relacionada con el tratamiento con hormona de crecimiento (43).



Las mujeres que no han recibido tratamiento con estrógenos o lo han iniciado de manera tardía, tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y de sufrir fracturas patológicas (43).

**4.3.2.7 Alteraciones dermatológicas.** Las alteraciones dermatológicas aparecen en casi el 50% de personas con ST (43). Los nevus son la lesión de aparición más frecuente y aumentan con la edad y con el tratamiento con hormona de crecimiento, al parecer no representan mayor riesgo de malignidad comparado con la población general (43).

Las niñas y mujeres son más propensas a desarrollar cicatrices hipertróficas (queloides), aún en las heridas más simples como puede ser la extirpación de un lunar, esta Complicación debe tenerse en cuenta cuando se plantean intervenciones de mayor tamaño como las de un cuello alado u orejas prominentes (43).

Otras lesiones dermatológicas asociadas a ST de aparición frecuente son las displasias ungueales y los hemangiomas superficiales (43).

**4.3.2.8 Alteraciones inmunológicas.** La alteración más común de la autoinmunidad en ST es la Tiroiditis de Hashimoto (41). La cual alcanza su pico de aparición alrededor de los 15 años (47). Estudios comparativos han demostrado que aproximadamente un 83% de mujeres con ST cariotipo 46, Xi (Xq) con o sin mosaicismo han expresado en algún momento de su vida anticuerpos antitiroideos positivos, mientras que en mujeres 45 X0 solamente se han expresado en un 41% de los casos (48, 49,50). No están claros los mecanismos biológicos relacionados con la autoinmunidad; sin embargo, la haploinsuficiencia del cromosoma X presentada en pacientes con ST podría ser la responsable de la aparición de trastornos autoinmunes, como la Tiroiditis de Hashimoto (49).

**4.3.2.9 Alteraciones gastrointestinales y hepáticas.** Se ha encontrado que aproximadamente del 5 al 8% de personas con ST desarrollaran enfermedad Celíaca (41,45). Por ello se recomienda solicitar anticuerpos IgA Transglutaminasa tisular a partir de los 4 años y repetir posteriormente cada 2 a 5 años (41).

Otros trastornos gastrointestinales asociado al ST es la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa apareciendo en un 2-3 % de los pacientes con ST, la más frecuente es la de Crohn (51,43).

Las anomalías hepáticas aumentan con la edad y su frecuencia varía entre el 20 y el 80 %: (43) incluyen incremento de los niveles de enzimas como la alfa glutamil transferasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, al igual que hiperplasia nodular regenerativa, esteatosis hepática, patología de vía biliar e hipertensión portal (41).

#### **4.4 Diagnóstico**

El ST es una cromosomopatía detectable tanto en el periodo prenatal como posnatal, siendo este último el periodo más frecuente del diagnóstico: el 20% de los casos se diagnostica en la niñez y la mayoría son diagnosticados en la adolescencia cuando se evidencia la talla baja, retraso de la pubertad o amenorrea primaria. Éste diagnóstico puede ser retrasado aún más durante la etapa adulta (entre el 10% de los casos) cuando la mujer presenta amenorrea primaria, secundaria o infertilidad (52).

##### **4.4.1 Diagnóstico prenatal**

En la vida fetal, la expresividad del ST es variada; los hallazgos ecográficos más típicos son la translucencia nucal aumentada y el higroma quístico, acompañados con frecuencia de edema subcutáneo, derrame de alguna cavidad serosa fetal o incluso de una hidropesía fetal, detectables todos ellos en la primera mitad de la gestación (53,54,55).

La presentación fetal con hidropesía en el ST se acompaña de un pronóstico mucho peor y su mortalidad intrauterina desde el primer trimestre hasta el término de la gestación se encuentra próxima al 80-90% (53,56).

Otras formas menos frecuentes de presentación de alteración linfática son el derrame pleural bilateral transitorio, que puede observarse incluso en el primer trimestre, o la ascitis fetal aislada, la alteración en el desarrollo linfático podría ser la causa de la mayor parte de las malformaciones y anomalías observadas en el ST, siendo está determinado por una hipoalbuminemia precoz (57).

Papp y colaboradores en un estudio realizado en el año 2006 a un grupo de 69 gestantes, demostró mediante el uso de sonografía la presencia de hallazgos ecográficos comunes observados en fetos de 12 a 27 semanas: higroma quístico (26,1%), hidrops fetal (11,6%), malformaciones cardíacas (13%) e incremento de la translucencia nucal (13%) (58).

Otros hallazgos ultrasonográficos sugestivos de ST son coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide y defectos cardíacos derechos, taquicardia fetal en el primer trimestre, hipoplasia de cavidades derechas y retorno pulmonar anómalo hasta en un 26% de los casos (41). El polihidramnios, oligohidramnios, braquicefalia y restricción del crecimiento intrauterino son otros hallazgos ultrasonográficos posibles (56).

Las anomalías renales pueden presentarse hasta en un 30-60% de los casos, siendo las más frecuentes el riñón en herradura (20%), duplicación del sistema colector (20%) y mal rotación (50%) (41).

Anormalidades en los niveles séricos del triple o cuádruple marcador materno ( $\alpha$ -fetoproteína, inhibina A, estriol no conjugado y hormona gonadotropina coriónica humana), pueden ser sugestivas de ST (57). Se ha descrito que los fetos con ST tienen típicamente niveles de  $\alpha$ -fetoproteína ligeramente disminuidos, estriol libre marcadamente disminuida y gonadotropina coriónica aumentada, la fracción (beta) libre de la gonadotropina coriónica es probablemente el marcador sérico más efectivo para ST (57).

Cabe aclarar que el ultrasonido y los niveles séricos de marcadores maternos no son pruebas diagnósticas definitivas, por lo cual se hace necesario la realización de cariotipo en muestra de vellosidad corial o en muestra de líquido amniótico antes de la semana 20 de gestación para confirmar el diagnóstico de ST (41). Las técnicas invasivas se asocian a un riesgo de pérdida del embarazo del 0.8% para la amniocentesis, el 1% para la biopsia de vellosidad corial y hasta del 4% para la cordocentesis, por lo que, desde el punto de vista médico, deben realizarse cuando exista indicación para su realización (59).

Por otra parte, desde la introducción de las técnicas de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) con las que se pueden identificar incluso núcleos celulares en interfase o directamente en cromosomas en metafase, e hibridando con sondas específicas de, en este caso de cromosoma X o Y, se puede hacer un diagnóstico muy preciso y rápido del cuál es la alteración citogenética que presenta el feto (60).

#### **4.4.2 Diagnóstico postnatal**

El diagnóstico de ST requiere la presencia de hallazgos fenotípicos característicos de la enfermedad en población femenina (8) asociados a la ausencia completa o parcial de uno de los dos cromosomas X, con o sin líneas celulares en mosaico (61).

En todo individuo con alta sospecha clínica de ST debe solicitarse la realización de cariotipo en sangre periférica y si este resultara normal se debe solicitar otra

muestra de cualquier otro tejido (por ejemplo, piel), según recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica, deben ser examinadas al menos 30 metafases, lográndose identificar aproximadamente el 10% de los mosaicismos, con una sensibilidad del 95% (62,63).

Es importante recordar que la realización de un cariotipo en sangre periférica estaría justificada ante cualquier asociación de las siguientes condiciones clínicas. (41,62):

- Falla del medro de etiología idiopática.
- Talla baja (debajo del percentil 10 para la edad).
- Retardo de la pubertad.
- Amenorrea primaria.
- Infertilidad.
- Linfedema de manos o pies.
- Anormalidades cardíacas múltiples, especialmente coartación de la aorta o corazón izquierdo hipoplásico.
- Implantación baja del cabello.
- Implantación baja de los pabellones auriculares.
- Micrognatia.
- Teletelia.
- Hipoplasia mamaria.
- Niveles elevados de Hormona Folículo Estimulante (FSH).
- Cúbito valgo.
- Hipoplasia ungüeal.
- Nevus pigmentosos múltiples.
- Acortamiento del cuarto metacarpiano.
- Paladar ojival.
- Mandíbula pequeña.
- Otitis media crónica.

Desde este punto de vista se debe justificar la solicitud de un cariotipo de acuerdo con la edad de la paciente y la asociación de sus condiciones clínicas así:

- 1) En el recién nacido: edema de manos y pies, pliegue nuchal, anomalías cardíacas izquierdas, especialmente coartación aórtica o hipoplasia izquierda, mandíbula pequeña, implantación baja del pelo y pabellones auriculares.
- 2) En la infancia: talla corta, con velocidad de crecimiento enlentecida (percentil menor de 10), niveles elevados de FSH, cúbito valgo, hipoplasia ungüeal, uñas hiperconvexas, nevus múltiple, 4º metacarpiano corto, paladar alto, otitis media crónica.

- 3) En la adolescente: ausencia de mamas alrededor de los trece años, retraso de la pubertad, amenorrea primaria o secundaria con FSH elevada y talla baja.
- 4) Mujeres: talla baja, falta de desarrollo sexual completo y / o incapacidad para concebir (62,64).

Ante la fuerte sospecha de mosaicismo no detectado mediante el cariotipo convencional, es indispensable la realización de Hibridación In Situ Fluorescencia (FISH) para confirmar el diagnóstico (62).

Pruebas para análisis del cromosoma Y, deben ser realizadas en pacientes con cromosoma marcador (fragmento de un cromosoma sexual de origen desconocido, presumiblemente derivado de un cromosoma Y, en forma pura o mosaico). Estas consisten en estudios de ADN mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) o mediante FISH, utilizando sondas para la región centromérico, y de ser necesario para el brazo largo y el brazo corto del cromosoma Y (65). La presencia de material genético proveniente del cromosoma Y se asocia con un riesgo de aproximadamente 10 % a 30% de padecer gonadoblastoma (27).

#### **4.4.3 Recomendaciones**

En este ítem se presentarán las diferentes recomendaciones para la detección oportuna de las manifestaciones clínicas propias del ST.

**4.4.3.1 Sistema cardiovascular.** Es La principal causa de mortalidad en los pacientes ST, afectando aproximadamente a la mitad de esta población (41).

Si hay alta sospecha de ST o se ha confirmado prenatalmente se debe realizar un ecocardiograma fetal (66).

Es recomendado que toda niña diagnosticada con ST se le realice un ecocardiograma transtorácico, incluso si el ecocardiograma fetal o el examen cardíaco postnatal fueren normales (66).

En los recién nacidos es recomendado valoración por cardiología para la realización de ecocardiograma doppler bidimensional y un ecocardiograma basal (41).

En los pacientes diagnosticados en la adolescencia y adultos se recomienda como estrategia preferida el examen cardiovascular con resonancia magnética y ecocardiograma transtorácico (66).

El seguimiento cardiovascular, en los pacientes ST incluye:

- Monitoreo periódico de la presión arterial (cada año).
- Ecocardiograma cada 5-10 años (para valorar dimensiones aórticas) (41, 62,66).
- Ecocardiograma antes del embarazo (66).
- Resonancia magnética vascular (es importante que se implemente a una edad en la cual no sea necesaria la sedación a menos que sea estrictamente necesario (62).

**4.4.3.2 Sistema renal.** La función renal es normal, pero debido a la obstrucción del tracto urinario, tienen alta susceptibilidad a desarrollar infecciones urinarias, y por consiguiente debido al riesgo de hipertensión renovascular es recomendable un ultrasonido renal al diagnóstico y seguimiento renal para una posible insuficiencia renal progresiva (creatinina y nitrógeno ureico en sangre) e hipertensión (41,62,66).

**4.4.3.3 Sistema auditivo.** Existe una alta prevalencia de otitis media, favorecida por la relación que hay entre la trompa de Eustaquio y oído medio y consecuencia de la anormalidad anatómica de la base craneal (41).

Como consecuencia directa de la otitis media, es frecuente la pérdida auditiva conductiva, la pérdida auditiva neurosensorial y la pérdida de la alta frecuencia progresiva por lo cual las pacientes desde los 6 años pueden requerir el uso de audífonos (41).

La función del oído medio debe ser monitoreada hasta los 7 o 8 años, y continuar si hay historial de otitis media recurrente incluyendo evaluaciones con otoscopia neumática, timpanometría al menos una vez al año (41).

Las niñas o mujeres diagnosticadas con ST a una edad avanzada deben ser remitidas a un audiólogo en el momento del diagnóstico, para aquellos con antecedentes de otitis media o pérdida auditiva (41). Las evaluaciones audiológicas se recomiendan anualmente o según criterio del audiólogo (41).

Según las últimas directrices de práctica clínica de ST del congreso de Cincinnati de 2016 se recomienda una evaluación audiométrica cada 5 años, independientemente de la edad inicial del diagnóstico, los niveles iniciales del umbral de audición, el cariotipo y la presencia de una pérdida auditiva neurosensorial de frecuencia media, con el fin de asegurar medidas técnicas y de rehabilitación tempranas y adecuadas (66).

**4.4.3.4 Trastornos de la glándula tiroidea.** La incidencia de la enfermedad tiroidea autoinmune aumenta con la edad alcanzando un pico alrededor de los 15 años; se recomienda una evaluación, a partir del momento del diagnóstico, anualmente de los anticuerpos tiroideos, TSH Y T4, comenzando en la primera infancia (4 años de edad) y a lo largo de la vida (41, 62,66).

**4.4.3.5 Sistema gastrointestinal y hepático.** Al existir un mayor riesgo de enfermedad celíaca, es recomendable medir los anticuerpos IgG transglutaminasa tisular a partir de los 4 años y repetir posteriormente cada 2 a 5 años (41).

Se recomienda monitorear las pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina) anualmente a partir de los 10 años de edad (66).

**4.4.3.6 Metabolismo de la glucosa.** En vista de que las pacientes ST tienen un factor de riesgo mayor de desarrollar diabetes mellitus 1 y 2 en 10 y 4 veces respectivamente, es recomendable una medición anual de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a lo largo de toda la vida con o sin glucosa en ayunas a partir de los 10 años de edad (66).

**4.4.3.7 Metabolismo de los lípidos.** En los pacientes con algún riesgo cardiovascular se debe realizar un perfil lipídico a partir de los 18 años (66).

**4.4.3.8 Sistema linfático.** El edema periférico se resuelve mayormente a los 2 años de edad sin ningún tratamiento, se recomienda en cualquier compromiso serio de uñas o piel de extremidades, deberán ser remitidas a un terapeuta de edema para ser evaluadas y tratadas (66).

**4.4.3.9 Oftalmología.** Se recomienda un examen oftalmológico completo entre los 12 y los 18 meses de edad o en el momento del diagnóstico (66).

**4.4.3.10 Ortopedia.** Se recomienda la evaluación clínica de la escoliosis durante la terapia con hormona del crecimiento, cada 6 meses y de otra forma cada año hasta que se complete el crecimiento (66).

**4.4.3.11 Metabolismo del hueso.** Se recomienda la medición de 25-hidroxivitamina D entre los 9 y 11 años de edad y luego cada 2-3 años (66).

**4.4.3.12 Embarazo.** En caso de que la paciente con ST desee quedar en embarazo, es necesario hacer una evaluación cardíaca preconcepcional incluyendo valoración cardíaca con resonancia magnética de la aorta, monitoreo de la presión arterial por riesgo de disección aórtica (62).

Son contraindicaciones relativas para el embarazo:

- Válvula aorta bicúspide.
- Defecto cardiovascular reparado quirúrgicamente, (anteriormente).
- Evidencia actual de hipertensión sistémica.
- Dilatación de la aorta (62).

## **4.5 Manejo**

### **4.5.1 Tratamiento de la talla baja**

Los diferentes estudios de los últimos 30 años han indicado que la estatura baja afecta al menos al 95% de todos los individuos con ST, siendo esta probablemente la característica clínica más común y fácilmente reconocible de ST (67).

Numerosos estudios, dejan claro que la Hormona de Crecimiento (HC), con o sin esteroides anabólicos, puede acelerar el crecimiento en las niñas con ST. Esto ha llevado a la aprobación reglamentaria para el uso de HC para tratar la baja estatura de ST en muchos países del mundo (67).

Estudios recientes han demostrado que este crecimiento acelerado se refleja en un aumento de la estatura final, estos estudios han indicado que con el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento con HC, son los factores más importantes en la altura final, por lo tanto, una altura final de 150 cm es ahora un objetivo alcanzable para la mayoría de los pacientes, los factores críticos parecen ser la dosis de HC y el número de años de tratamiento con HC antes de la estrogenización (67).



Durante los últimos años se han llevado a cabo estudios multicéntricos que han demostrado que HC es el tratamiento fundamental para mejorar la talla baja en el ST, aunque los resultados obtenidos han sido diversos, dicha situación puede ser explicada por múltiples factores como la condición clínica propia de cada paciente, protocolos de administración de fármacos y dosis diferentes, y edad de diagnóstico e inicio del tratamiento farmacológico (68). Baxter sugiere la necesidad de realizar más ensayos con caso-control hasta la edad adulta que permitan establecer una mejor decisión sobre si los beneficios del uso de la HC compensan la necesidad de un tratamiento prolongado frente a su costo (68, 69). El único ejemplo de éste tipo de estudio que se ha realizado es el canadiense, que ha llevado un seguimiento hasta la edad adulta de las pacientes con ST, dicho estudio demostró la efectividad al utilizar HC, al mejorar la talla adulta en aproximadamente en 7 cm (70). De igual manera se comprobó un mayor beneficio dependiente de la edad de inicio del tratamiento, es decir, una mayor ganancia de talla cuando la administración del medicamento ocurre entre los 7 a 8 años, evidenciándose lo contrario cuando el inicio del tratamiento es tardío, entre los 12 a 13 años; esto demuestra que el factor que más influye en la ganancia de talla en el paciente con ST es el inicio temprano de la terapia hormonal (69).

Según las últimas directrices publicadas en 2016 sobre el tratamiento de ST, recomiendan un inicio más temprano alrededor de los 4 a 6 años y monitorear el tratamiento mediante la medición de la estatura cada 4 meses durante el primer año y después cada 6 meses y a su vez monitorear la seguridad de la terapia con HC mediante la medición del factor de crecimiento insulínico tipo 1 al menos una vez al año (66).

De acuerdo a la escuela norteamericana y bajo la implementación de un estudio multicéntrico, se analizaron dos enfoques terapéuticos: la utilización de HC sola o en asociación con oxandrolona; demostrando que los pacientes con esta asociación tienden a ganar entre 2,3 y 4,6 cm, a una edad de inicio de tratamiento entre 8 y 16 años, mientras que el efecto de la de HC depende totalmente de la edad de inicio la cual va desde aproximadamente 6 cm en las pacientes mayores de 8 años y hasta 10-12 cm en las niñas más jóvenes; Teniendo en cuenta lo anterior se puede deducir que el efecto adicional de la oxandrolona se estima entre un 25 -50% de la altura fina (71).

La investigación que mostró mejores resultados en cuanto a la talla final es el estudio holandés (72), en éste estudio se compararon tres grupos de pacientes a los cuales se les administraron dosis diferentes de HC a una edad media de inicio de 6.6 años, obteniéndose ganancias significativas de talla en la edad adulta, mostrando un efecto dosis – respuesta.

Investigaciones independientes como las realizadas por Reiter y colaboradores (73) indican que cuanto más largo sea el periodo de tratamiento con HC antes de la estrogenización, mayor ganancia de talla adulta se observará. Por lo anterior se

deduce que si la HC se inicia pronto, el impacto de la edad de estrogenización sobre la talla adulta será mínima (73).

La investigación internacional Pfizer International Growth Database (KIGS) analizó los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento con HC en 987 pacientes ST tratadas hasta casi talla adulta, la talla adulta depende por orden de importancia, de los siguientes factores: talla al inicio del tratamiento, respuesta en el primer año, talla genética y dosis media semanal de HC, otras variables que han mostrado un efecto sobre la talla adulta han sido frecuencia de las inyecciones, duración del tratamiento, edad al finalizar el tratamiento y empleo de oxandrolona, la mayor ganancia de talla ocurre antes del inicio de la pubertad y posteriormente la ganancia es menor, el cariotipo no mostró ninguna influencia en los resultados (68).

Basados en los resultados obtenidos durante la realización de las diferentes investigaciones relacionadas con el efecto de la HC en pacientes con ST, existe en la actualidad un consenso en relación con los siguientes puntos relativos al tratamiento con HC (41, 62, 66, 71, 74,75,76,77,78).

- Es necesario un diagnóstico precoz en la primera instancia.
- El tratamiento con HC debe ser iniciado cuando la talla se sitúe por debajo de -1,5 SDS en relación con la población general o la velocidad de crecimiento se sitúe por debajo del percentil 25 o hacia los 6-7 años de edad y no antes de los 2 años de edad.
- La dosis inicial recomendada es de 0,045 mg/Kg/día que deberá ser ajustada según la respuesta hasta una dosis de 0,067 mg/Kg/día; las razones para aumentar la dosis serían una baja talla importante al inicio, respuesta baja en el primer año de tratamiento y edad cronológica avanzada al comenzar el tratamiento.
- Se deben monitorizar los niveles de IGF-I y mantenerlos dentro de los rango de normalidad (+/- 2 SDS).
- La pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios de manera semejante al resto de la población, consensuando siempre los pros y contras con la niña y su familia, y generalmente no antes de los 12 y no más tarde de los 15 años.
- El inicio precoz del tratamiento con HC permitirá iniciar la estrogenoterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla.

- La oxandrolona a una dosis de 0,05 mg/Kg/día es una opción para las niñas diagnosticadas tarde y con retraso del crecimiento importante, siempre a una edad cronológica superior a 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización.
- El tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cm/año.

#### **4.5.2 Tratamiento del hipogonadismo**

La mayoría de los pacientes con ST necesitarán la terapia de reemplazo hormonal para la inducción de la pubertad y para mantener las características sexuales secundarias femeninas (74).

No existe unanimidad en cuanto a la edad a la que se debe iniciar el tratamiento, la edad de estrogenización tiene un impacto en la talla adulta y mientras que estudios clásicos indican que el retraso de la estrogenización mejora la talla adulta, trabajos recientes indican que cuando el tratamiento con HC se inicia pronto, no antes de los 12 años, y de manera optimizada, se puede contemplar una estrogenización a una edad más acorde con la normalidad lo que posibilita desarrollar un crecimiento uterino normal, mejora en el autoestima y menor discapacidad cognitiva (74).

Según las últimas directrices de 2016 sobre el tratamiento de ST, en lo referente al inicio de la terapia de reemplazo de estrógenos se recomienda comenzar entre los 11 y 12 años de edad, aumentando a la dosis de adultos durante 2-3 años, se sugiere el estradiol en dosis bajas (E2) como primera línea, que preferiblemente se administre por vía transdérmica y adicionar progesterona al producirse el sangrado o después de 2 años de tratamiento con estrógenos (66).

Existen diferentes pautas de estrogenización. Una de ellas es el uso de dosis iniciales bajas de 50 ng/Kg/día o menos de etinilestradiol oral, con aumento progresivo de la dosis en función de la respuesta clínica y la edad ósea, la administración de 17 β-estradiol en parches cutáneos a dosis de 12.5 mcg dos veces por semana es más fisiológica que la del etinilestradiol oral, ya que se trata del estrógeno producido por el ovario y, como éste, pasa a la circulación general y a sus órganos diana sin tener que ser metabolizado y aromatizado por el hígado, favoreciendo la aparición correcta de caracteres sexuales secundarios; sin embargo, por su asociación con un incremento en la velocidad de la maduración

ósea, se recomienda su uso solo en aquellas pacientes en donde quedan unos centímetros de crecimiento residual, en general a partir de los 16-18 años (68). Tras la dosis inicial de 12.5 mcg se pasa a 25 mcg dos veces por semana y más adelante, a 50 mcg dos o tres veces por semana. A lo largo del segundo año de estrogenoterapia, se debe adicionar progesterona a una dosis de 5-10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (62, 68).

A continuación, se presentan las opciones para la terapia de reemplazo hormonal.

Tabla 5: Opciones recomendadas de reemplazo de estrógenos para la feminización en ST adolescentes y dosis para adultos según las últimas directrices de 2016.

PREPARACIÓN	DOSIS DE INICIACIÓN EN LA PUBERTAD	DOSIS PARA ADULTOS
Estradiol transdérmico	3-7 µg / día	25-100 µg / día
Estradiol oral 17β micronizado	0,25 mg / día	1-4 mg / día
Etinil estradiol	2 µg / día	10-20 µg / día
Depósito Estradiol	0,2 mg / mes	2 mg / mes

Tomado: referencia 66.

#### 4.5.3 Recomendaciones para la transición a la edad adulta

Debe ser un proceso escalonado de inicio aproximado a los 12 años y radica en concientizar a la paciente y ayudarle en su transición a la edad adulta, puesto que es allí donde se desarrollan la mayoría de estas complicaciones, convirtiéndose ella en la propia gestora de su salud, tomando decisiones como, hábitos de vida, y su salud, es un proceso que se debe iniciar contiguo con la terapia estrogénica (41, 79,80).

Se hace de vital importancia hacer un seguimiento a la paciente desde la consulta endocrinológica pediátrica hasta la consulta endocrinológica adulto para evitar el riesgo de que las pacientes abandonen las consultas médicas determinando esto un aumento de morbilidad y mortalidad y deterioro de la calidad de vida de la mujer adulta (81), esta transición debe ocurrir cuando la paciente haya alcanzado la talla adulta y completado su desarrollo puberal, aproximadamente a los 18 años de edad, este proceso se debe desarrollar gradualmente programando consultas conjuntas y seriadas en un periodo de 2 a 3 años , la cual debe incluir al menos un ginecólogo y un endocrinólogo, y es en este momento donde se debe procurar crear un lazo familia-paciente suministrando y explicando los controles necesarios para la calidad de vida del paciente, que deben incluir controles relativos a función tiroidea, audición, prevención de la osteoporosis y obesidad, ejercicios físicos y

hábitos de vida saludable ,terapia hormonal sustitutiva, posibilidad de fertilidad, diabetes, salud cardiovascular, dislipidemia y situación psicoemocional y es también en este momento donde se debe iniciar un seguimiento más efectivo del equipo multidisciplinario que debe incluir especialistas en cardiología, otorrinolaringología, endocrinología, ginecología, consenso genético, psiquiatría y apoyo psicológico (82,83).

#### **4.5.4 Fertilidad y desarrollo sexual**

La fertilidad y el desarrollo sexual son preocupaciones importantes para los pacientes con ST, la terapia hormonal sustitutiva al mismo tiempo contribuye con el progreso de los caracteres sexuales secundarios y un adecuado tamaño uterino que le permita una futura implantación de un embrión (41,62, 80,84).

Los ovarios se desarrollan, pero se degeneran durante la vida fetal o en la primera infancia, es por ello que es recomendable proponer a las mujeres ST analizar que su posibilidad de concebir se disminuye con la edad y si está presente en la actualidad debe considerar un tratamiento de fertilidad a una edad temprana y por consiguiente también se recomienda la preservación de ovocitos en niñas jóvenes antes de los 12 años (66).

Sin embargo, la menstruación espontánea y el parto ocurren en el 2 al 5 % de las pacientes con ST, lo que puede ser explicado por el mosaico 46, XX / 45, X, con poblaciones celulares normales existentes en los ovarios, dado que el embarazo espontáneo es posible, los pacientes deben ser aconsejados sobre los anticonceptivos si es sexualmente activo (84).

En las últimas tres décadas las expectativas de fertilidad han cambiado en las mujeres con ST, esto mediado por las diversas técnicas de reproducción asistidas que se han desarrollado (62).

Aquellas que no tienen ovarios funcionales pueden lograr embarazos por medio de ovocitos o embriones donados, dentro del asesoramiento preconcepcional de esta técnica requiere el uso de terapia de remplazo hormonal, (para aumentar el tamaño del útero y mejorar su flujo sanguíneo) la cual se debe implementar 1 o 2 años antes de la implantación del ovocito o transferencia de embriones (62).

Para aquellas que tienen ovarios funcionales (mosaicismo 46, XX / 45, X), el asesoramiento preconcepcional debe incluir información sobre el momento más adecuado para el embarazo y las posibilidades diferentes técnicas existentes como son la implantación de ovocitos o la criopreservación de embriones y las pruebas genéticas prenatales (62).

A pesar de la tasa alta de éxitos de embarazos por medio de la donación de ovocitos, los médicos no pueden olvidar el aumento de riesgo de trastornos hipertensivos y posibilidad de partos prematuros y presentan durante el embarazo de dos a cinco veces mayor riesgo de disección aortica fatal o ruptura (62).

Logrado el embarazo es necesario un control estricto y seguimiento por un equipo multidisciplinario (por ejemplo, obstetricia de alto riesgo, cardiología y subespecialistas de endocrinología reproductiva) debido a las posibles complicaciones como preeclampsia, disección aortica (62,84).

Se recomienda el uso de 75 mg de ácido acetil salicílico diariamente desde la semana 12 de gestación hasta el parto para las mujeres en riesgo de preeclampsia. Esta recomendación se basa en el conocimiento de tener dos o más factores de riesgo moderados, como un primer embarazo y también se debe considerar como factor de riesgo el hecho de ser pacientes ST por lo cual se hace necesario la prescripción de aspirina durante sus embarazos (66).

#### 4.5.5 Tratamientos preventivos

**4.5.5.1 Sistema cardiovascular.** Es importante tener en cuenta que todas las anomalías cardíacas izquierdas, representan un factor de riesgo para endocarditis infecciosas, por eso es recomendable el uso profiláctico de antibióticos en caso de intervenciones quirúrgicas y dentales (66, 67,85).

**4.5.5.2 Hipertensión.** Los niveles de presión arterial deben ser monitoreados periódicamente y los niveles recomendados son valores de presión inferior a  $\leq 130/80$ , siendo los fármacos de elección los betabloqueantes y los bloqueadores de los receptores de angiotensina para reducir la dilatación de una raíz aortica agrandada en pacientes con ST  $\geq 16$  años, y diuréticos evitando los vasodilatadores puesto que pueden empeorar los edemas, las mujeres ST hipertensas y normotensas muestran una reducción nocturna de presión arterial (66,86).

A continuación, se esquematizarán las diferentes conductas a seguir dependiendo de los valores de presión arterial en estas pacientes.

**Tabla 6:** Umbrales de presión arterial en el síndrome de Turner

PRESIÓN ARTERIAL DIURNA PROMEDIO (MMHG)	INTERVENCIÓN
$\leq 130/80$	Ninguna

> 130/80 pero <140/90 y no presenta defectos cardiacos	Consejos de estilo de vida
> 130/80 pero <140/90 y CoA, VAB o dilatación presentes	Iniciar tratamiento antihipertensivo con betabloqueadores y antagonistas de receptores de angiotensina
≥140 / 90	Iniciar tratamiento antihipertensivo
Objetivo terapéutico	<130/80

CoA= Coartación de la aorta; VAB= Válvula Aórtica Bicúspide.

Tomado: referencia 86.

**4.5.5.3 Sistema auditivo.** Se recomienda remitir a un especialista en otorrinolaringología, el cual determinará cual procedimiento será el indicado, la colocación de un tubo timpánico, amigdalotomía y adenoidectomía (41). En cuanto al tratamiento de la enfermedad del oído medio y la otitis media se recomienda un tratamiento agresivo con antibióticos y la colocación de tubos de miringotomía (66).

**4.5.5.4 Osteopenia y osteoporosis.** En muchas mujeres con ST pueden aparecer como consecuencia de la mala implementación de la terapia de estrógenos (66). Esto se puede afirmar por medio de varios estudios recientes los cuales permiten concluir que la terapia de reemplazo hormonal mejora la densidad mineral ósea, con el uso de 17 β-estradiol, siendo este mejor que los estrógenos sintéticos (como el etinilestradiol el cual se utiliza normalmente como píldoras anticonceptivas) (77). Otros estudios han demostrado que el uso de implantes de estradiol subcutáneo durante 3 años en mujeres jóvenes ST, mejora la densidad mineral ósea al aumentar el volumen óseo trabecular y un hueso cortical inalterado, lo cual sugiere que la terapia con estrógenos cumple un doble propósito al prevenir la pérdida ósea y aumentar la masa ósea (78).

La suplementación con vitamina D3 (20 µg u 800 UI al día) en aquellos con baja 25-hidroxivitamina D, junto con el reemplazo de estrógenos, puede preservar la densidad mineral ósea. Sin embargo, no hay literatura que respalde los beneficios de la terapia universal de vitamina D en niñas, adolescentes o mujeres con ST (66).

**4.5.5.5 Cáncer.** En las últimas guías de Cincinati de 2016 se indica que aunque no es cuantificable el riesgo de gonadoblastoma en individuos ST ante el hallazgo de un fragmento del cromosoma Y, es obligatoria la gonadectomía (66).

A continuación, se presentan las diferentes conductas a seguir dependiendo de las complicaciones en estas pacientes.

**Tabla 7:** Recomendaciones para el tamizaje de las manifestaciones clínicas y tratamiento del ST.

<i>SISTEMA</i>	<i>MOMENTO DE LA EVALUACIÓN</i>	<i>PROBLEMA CLÍNICO</i>	<i>INTERVENCIÓN</i>	<i>NIVEL DE EVIDENCIA</i>
Auditivo	Al momento del diagnóstico y cada uno a cinco años después	Pérdida auditiva neurosensorial	Evaluación auditiva; Audiología; audífonos	C
	Infancia	Otitis media recurrente	Tubos de equalización de la presión para el derrame del oído medio en pacientes mayores de tres meses	C
Huesos	De 10 años de edad a la edad adulta	Osteopenia; osteoporosis	Calcio elemental (1.200 a 1.500 mg por día); Suplementos de vitamina D; Terapia apropiada de estrógenos; ejercicio	C
	Primera consulta para adultos	Densidad mineral del hueso	Exploración basal de la absorciometría de rayos X de doble energía	C
	De la mitad a la edad adulta	Osteoporosis	La terapia con bisfosfonatos (si es de alto riesgo)	C
Cardio-	Al diagnóstico	Defectos	Evaluación	C



vascular		congénitos del corazón	cardiovascular; Ecocardiografía o resonancia magnética; ECG	
	Cada cinco a 10 años (edad adulta)	Dilatación de la raíz aórtica	Ecocardiografía o RM	C
	Todas las edades	Hipertensión	Evaluación en cada consulta de la Presión arterial en las cuatro extremidades	C
	Adolescentes/ edad adulta	Hiperlipidemia	Examen anual de lípidos en ayunas	C

SISTEMA	MOMENTO DE LA EVALUACIÓN	PROBLEMA CLÍNICO	INTERVENCIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Dental	Siete años y mayores	Mal Oclusión y otras anomalías dentales	Evaluación ortodoncia	C
Genética	Todas las edades	Presencia de material cromosómico Y	Gonadectomía laparoscópica para prevenir el gonadoblastoma	C
Inmune	Al diagnóstico y anualmente después	Tiroiditis (hipo o hipertiroidismo)	Pruebas de función tiroidea (es decir, niveles de tiroxina y niveles hormonales estimulantes del tiroides)	C
Inmune	Cada dos o cuatro años después de los cuatro años de edad	Enfermedad celíaca	Medición de inmunoglobulina A de transglutaminasa tisular	C
Hepático	Cada uno o dos años después de los seis años de edad seis	Las enzimas hepáticas persistentemente elevadas por	Ultrasonografía para evaluar la esteatosis hepática; Consult	C

		más de seis meses	a de hepatología	
Metabólico	Adolescentes / edad adulta	Diabetes	Examen anual de glucosa en plasma en ayunas	C
	Todas las edades	Obesidad	Índice de masa corporal objetivo inferior a 25 kg por m <sup>2</sup>	C

SISTEMA	MOMENTO DE LA EVALUACIÓN	PROBLEMA CLÍNICO	INTERVENCIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Esquelético / crecimiento	9 a 24 meses de edad hasta la edad adulta (edad ósea de 14 años)	Estatura baja (es decir, más de dos desviaciones estándar por debajo de la media)	La hormona de crecimiento humano con o sin oxandrolona (Oxandrin)	A
	Infancia a cuatro años de edad	Dislocación de cadera	Examen físico con maniobras de Barlow / Ortolani	C
	Adolescentes	Escoliosis; Cifosis	Examen físico con un escoliómetro	C
Psicológico	Todas las edades	Autoestima; Problemas de aprendizaje	Evaluación psicoeducativa (basada en la escuela); apoyo	C
Oftalmológico	Al diagnóstico si tiene más de un año	Estrabismo; Hipermetropía	Evaluación oftalmológica	C
Renal	Al diagnóstico	Malformaciones renales congénitas	Ultrasonografía renal	C

Reproductivo	Preadolescente	Pubertad	Terapia de estrógeno	B
	Edad adulta	Embarazo planeado	Previo a la concepción: ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca; Consulta de alto riesgo	C
	Edad adulta	Esterilidad	Reproducción asistida o infertilidad consultar	C
	Edad adulta	Deficiencia de estrógeno	Reemplazo hormonal femenino	B

MRI = resonancia magnética; ECG = electrocardiografía.

A = evidencia consistente y de buena calidad orientada al paciente; B = evidencia inconsistente o de calidad limitada orientada al paciente; C = consenso, evidencia orientada a la enfermedad, práctica habitual, opinión de expertos o series de casos.

Tomado de: referencia 84

## 5. DISCUSIÓN

El ST es una condición de origen cromosómico la cual consiste en la pérdida parcial o completa del cromosoma X, condiciones que influyen directamente en la génesis de sus principales características que son la talla baja y la disgenesia gonadal, en individuos fenotípicamente femeninos. Dentro del presente trabajo se analizaron diferentes aspectos relacionados con el ST (epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento) todo esto enfocado a brindar un entendimiento más claro de esta condición, tanto a los profesionales de la salud como en los estudiantes de pregrado médico y las personas del común que puedan llegar a leer y utilizar este material de información.

### Epidemiología

En cuanto a la epidemiología, por ser una enfermedad de origen genético no es realmente mucho lo que se puede analizar o controvertir; desde sus primeras identificaciones, las publicaciones revisadas reportan una frecuencia de 1 en cada 2500 mujeres, siendo este dato acorde con las publicaciones actuales.

En el ámbito nacional, cabe destacar que el Ministerio de Salud, por medio de la resolución 2048 de 2015, incluyó el ST en el listado de enfermedades huérfanas (87), lo cual le permite al paciente beneficiarse con los diferentes planes, programas y estrategias de intervención en salud planteadas por el ministerio de la protección Social, tal como lo establece la ley 1392 de julio de 2010 (88). Sin embargo, de nada sirve que la enfermedad haya sido incluida en la lista de las enfermedades huérfanas, si el médico general, por desconocimiento del tema, no identifica los rasgos fenotípicos característicos del ST y hace las remisiones pertinentes a los especialistas para su diagnóstico y el tratamiento de las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad.

## **Etiología**

La patogenia del ST es de origen genético, es un trastorno complejo del desarrollo de las mujeres cuya principal característica fenotípica es la talla baja y genotípica; es la presentación de una línea de células 45X, con o sin mosaicismo, en las que el único cromosoma X se deriva hasta en un 80% de la madre, debido a los errores en la disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis paterna que ocasionan más frecuentemente la pérdida de material del cromosoma Y (30).

La bibliografía revisada demuestra que la causa del ST implica la pérdida total o parcial de un cromosoma X que resulta en haploinsuficiencia de éste, dando como resultado la pérdida total o parcial de una variedad de genes. Por ejemplo, el gen SHOX necesario para un crecimiento normal; en varones y mujeres, se necesitan dos copias activas del gen SHOX y al no existir un cromosoma se convierte en la causa principal y responsable de la talla baja en pacientes con ST y también se estableció que es el responsable de la etiología de las anomalías esqueléticas, paladar ojival, cuarto metacarpiano corto, cúbito valgo y deformidad de Madelung(89); los genes que desencadenan la falla ovárica se ubican en el brazo largo del cromosoma X (Xq), también se ha relacionado su hallazgo con diversos grados de delección del brazo corto del cromosoma X (Xp) (90).

Lo anterior establece que la baja talla está relacionada con el SHOX (brazo corto), por consiguiente si la anomalía cromosómica reside exclusivamente en el brazo largo, la talla será normal; respecto a la disgenesia gonadal existen genes candidatos en el brazo corto y en el brazo largo, siendo estos últimos los que influyen directamente en la falla ovárica.

El ST es una patología compleja del desarrollo femenino, que implica una variedad de diferentes condiciones genéticas y clínicas, las cuales constituyen un reto diagnóstico para el médico general y aun para el especialista, pese a los diversos esfuerzos por innovar en su diagnóstico temprano e impactar el tratamiento de tal manera que influyan en la calidad de vida de estas pacientes.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico clínico varía dependiendo del momento de la vida en que se determine la condición; por ejemplo, en el periodo prenatal se pueden observar ecográficamente evidencias de translucencia nucal aumentada y el higroma quístico. Según la literatura se asocia este último en el 75% a defectos cromosómicos y aproximadamente el total corresponde al ST (91).

También se debe pensar en el análisis de los marcadores sugestivos de ST, los cuales son: niveles séricos de  $\alpha$ -fetoproteína, estriol y el más efectivo la fracción beta aumentada de la gonadotropina coriónica. Estas pruebas son importantes, pero no son definitivas; sirven para tomar la decisión de implementar otras ayudas para llegar a un diagnóstico veraz y claro.

Ante el posible diagnóstico en primera instancia es necesario acudir a un cariotipo de vellosidades coriónicas o líquido amniótico para hacer un diagnóstico confirmatorio o definitivo (41).

A partir del análisis de la literatura se puede afirmar que en el periodo prenatal se diagnostica un 20%, el 80% restante se diagnostican en el periodo posnatal y es por ello que se debe sospechar en todo individuo con una mezcla de hallazgos fenotípicos sugestivos de ST: cúbito valgo, cuello alado (pterigium colli), hipertelorismo mamario, implantación baja del cabello, linfedema de manos y pies y falla del medro de etiología idiopática, talla baja (debajo del percentil 10 para la edad), retardo de la pubertad, amenorrea primaria, infertilidad, entre otros.

Estos hallazgos fenotípicos justifican la utilización de cariotipo de sangre periférica para diagnosticar; si este resulta normal, se hace necesario el análisis de un cariotipo de cualquier otro tejido (62,63).

Desde el punto de vista de las últimas guías sobre el diagnóstico del ST, se puede concluir que el diagnóstico tanto prenatal como posnatal continúan siendo los mismos, y que el cariotipo es el test de referencia (Gold standard) para esta patología (66).

Ante la fuerte sospecha de un mosaico no detectable por cariotipo se debe solicitar una prueba de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) (62), que además permite ubicar restos de cromosomas sexuales de Y (63).

Este tipo de exámenes pueden ser solicitados por pediatría o genética; en principio podrían ser solicitadas por cualquier médico tratante siempre y cuando sean justificados adecuadamente. Es de anotar que las pruebas necesarias para el diagnóstico del ST están cubiertas dentro del plan de beneficios, motivo por el cual se encuentran disponibles a nivel nacional.

## **Tratamiento**

La literatura analizada es muy clara en enfatizar que desde el punto de vista clínico se debe iniciar pensando en el manejo de las dos condiciones clínicas más características de este síndrome que son la talla baja y la disgenesia gonadal.

Desde este punto de vista se puede definir que el pilar del tratamiento es el uso de HC y es allí donde cobra mayor valor su diagnóstico precoz, puesto que las variables de efectividad del tratamiento van de la mano con la edad del inicio del tratamiento y consecuentemente la duración y la dosis que conlleva a la meta de obtener una talla de 150 cm.

Un estudio de 2007 indica que la mejor ganancia en la talla se da con el inicio del tratamiento con HC entre los 7 y 8 años (69), mientras que las últimas directrices de 2016 señalan que debe ser entre 4 y 6 años (66); las investigaciones ratifican la necesidad de un diagnóstico oportuno del ST para poder comenzar de manera temprana el tratamiento con la HC, más teniendo en cuenta que los factores de los cuales depende el aumento de la dosis son: la respuesta baja en el primer año de tratamiento, una talla baja importante al inicio del tratamiento y edad cronológica avanzada.

De acuerdo con un estudio terapéutico americano se ha llegado a analizar las ventajas de la asociación de HC con oxandrolona dando como resultado una ganancia de entre 2,3 y 4,6 cm, a una edad de 8 a 16 años con respecto al tratamiento con HC sola (71). Esto permitió analizar también que la edad de inicio con oxalondrona no tiene que ser tan temprana en contraposición al tratamiento con HC que debe ser entre los 4 y 6 años para que sea de mayor efectividad en cuanto a la respuesta en la talla final.

Otra condición clínica característica de estas pacientes es el hipogonadismo, siendo la terapia de reemplazo hormonal el pilar para su tratamiento. Los últimos estudios recomiendan el inicio de la estrogenización entre los 11 y 12 años, llevando a la dosis de adulto en un periodo de dos o tres años; el tratamiento sugerido es con la administración de estradiol en dosis bajas, por vía transdérmica. Se recomienda adicionar progesterona en el momento del sangrado menstrual, o después de dos años con tratamiento con estrógenos.

Las diferentes investigaciones evidencian además la necesidad de un diagnóstico temprano del ST, el cual viabilice un tratamiento multidisciplinario que permita

controlar las posibles manifestaciones clínicas derivadas de la enfermedad, tales como riesgos cardiovasculares, enfermedad renal, hipertensión, hipotiroidismo, osteoporosis e infertilidad, que requieren de un seguimiento por parte de pediatría, genética, cardiología, endocrinología, nefrología, ortopedia y ginecología, entre otras especialidades.

El médico general debe estar en capacidad de reconocer un paciente con sospecha o diagnóstico confirmado del ST, para garantizar que pueda acceder al seguimiento interdisciplinario de la forma más temprana posible, y evitar las diferentes complicaciones secundarias a las principales manifestaciones clínicas derivadas de la enfermedad. Esto se lograría implementando en los pregrados de medicina, cursos de genética clínica que permitieran al estudiante, futuro médico, desarrollar las habilidades para el reconocimiento de las manifestaciones fenotípicas de esta y otras enfermedades genéticas que son, por así decirlo, las más prevalentes; en los posgrados de áreas afines a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se debería garantizar la rotación por la especialidad de genética, como parte de la formación integral del especialista.

## **ST en Colombia**

En la revisión efectuada se encontró un estudio realizado en Colombia por Giraldo et al en 1983, sobre la epidemiología del ST; cabe resaltar que sus resultados demostraron que la prevalencia fenotípica es similar a los resultados de otras revisiones recientes por ejemplo el estudio retrospectivo Turco de 2014; para profundizar sobre la situación de estas pacientes en el país, se realizó una entrevista a una mujer afectada por el ST, quien trabajó como gestora de la Fundación Síndrome de Turner.

En la entrevista, la paciente mencionó que se ha sentido discriminada socialmente por su imagen, y que dicha discriminación ha constituido un obstáculo para la consecución de empleo. También destacó que existen dificultades para acceder a algunos tratamientos, en especial la hormona del crecimiento. Por último, la paciente señaló que deberían implementarse campañas desde el gobierno nacional, con miras a que los médicos realicen una detección temprana de la enfermedad, y a lograr que la sociedad en general acoja a las personas que padecen este tipo de enfermedades con mayor consideración.

### **Limitaciones:**

Entre las limitaciones de esta monografía se encuentran:

- No se consultaron otras bases de datos relevantes como Embase.

- Como el trabajo fue realizado por una sola persona, no fue posible llevar a cabo un proceso de selección de los estudios por varios revisores, lo que mejorara la reproducibilidad de la selección.

- No se realizó una evaluación de calidad de los estudios incluidos, por tratarse de una revisión narrativa y no de una revisión sistemática.

- Como la búsqueda se limitó a estudios publicados en inglés y español, existe la posibilidad de que no se hayan incluido estudios con información relevante publicados en otros idiomas.

-Por último, se evidencia una limitada investigación científica en Colombia sobre el ST, lo cual impide una contextualización real de la incidencia y tratamiento de la enfermedad en el país.

## **CONCLUSIONES**

- A la luz de lo anteriormente expuesto y después de un análisis de los diferentes aspectos de esta condición se pueden argumentar las diferentes conclusiones.
- a frecuencia del síndrome de Turner es de una por cada 2.500 niñas vivas al nacer, siendo la cromosopatía más común que compromete los cromosomas sexuales en el sexo femenino.
- Desde el punto de vista del origen del ST, se puede concluir que se desencadena en el momento del desarrollo fetal temprano de las mujeres exclusivamente y es determinado de manera aleatoria.
- La base genética del ST es clara, y ocurre por factores que implican la pérdida de un cromosoma X que desencadena la falta del brazo corto o largo de este mismo cromosoma y dependiendo de esto implicara la haploinsuficiencia de una variedad de genes.
- El cariotipo es el examen más específico tanto prenatal como posnatal para su diagnóstico, y al existir sospecha de mosaicos se debe utilizar la técnica de (FISH) el cual también permite ubicar restos del cromosoma Y.



- En el tratamiento de los pacientes ST, se puede concluir que el manejo de esta condición se debe orientar inicialmente en conseguir una altura lo más acorde con la población general y el tratamiento del hipogonadismo se debe orientar en la inducción de la pubertad y la aparición como el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios.
- En cuanto al manejo de la talla se concluye que el pilar de su tratamiento es el uso de la hormona del crecimiento con o sin esteroides, la adición de oxalondrona demostró mayor beneficio en la talla final entre 2,3 y 4,3 cm.
- Con respecto al hipogonadismo se han creado varias discrepancias en cuanto a la edad en que se debe dar inicio a la estrogenización puesto que los estudios más antiguos hablan de un posible retraso en la altura final con el inicio precoz.
- Desde el punto de vista de avances o cambios en el tratamiento no han sido muchos puesto que el manejo tanto de la talla final como la falla ovárica continúan siendo sus pilares correspondientes el uso de hormona del crecimiento y el uso de estrógenos, quizás lo más importante a la luz de varios estudios es la edad de inicio del tratamiento con hormona del crecimiento la cual se sitúa hoy entre los 4 y 6 años edad relativamente y la franca ventaja de la asociación con oxalondrona para conseguir una talla final mayor .
- En Colombia son muy escasos los estudios al respecto y por ende no se conoce con certeza la carga de la enfermedad ni las condiciones del acceso de estas pacientes a los servicios de salud especializados.
- Otro aspecto que puede concluirse es que no se han realizado, o por lo menos no se encontraron estudios que evalúen el costo de la enfermedad.



## GLOSARIO

**Amenorrea primaria:** Las amenorreas primarias son aquellas en las que una mujer nunca ha menstruado, a pesar de haber alcanzado una edad en la que esto ya debería haber ocurrido, y que se establece entre los 16 y los 18 años como máximo (92).

**Cariotipo:** El cariotipo es una representación, en forma de fotografía, del conjunto de cromosomas de una célula, clasificados por pares y según su tamaño. Se realizan generalmente para detectar anomalías cromosómicas, signos de enfermedades genéticas. El cariotipo es especialmente necesario para precisar el diagnóstico en los casos de retraso mental, defectos de nacimiento o problemas de fertilidad en las mujeres. El cariotipo humano normal consiste en 23 pares de cromosomas, 22 pares no sexuales denominados autosomas, y un par de cromosomas sexuales o gonosomas. En los seres humanos, el sexo viene definido por la existencia sobre el 23avo par de un cromosoma X y un cromosoma Y más pequeño mientras que en las mujeres hay 2 cromosomas X (93).

**Ciclo menstrual:** Se divide en dos partes:

Fase folicular (que sucede desde la menstruación hasta que se produce la ovulación)

Fase de cuerpo lúteo (desde la ovulación hasta la nueva menstruación).

Durante la fase folicular la síntesis de estrógenos aumenta progresivamente gracias a la acción de la FSH, una hormona que se secreta en la hipófisis; cuando la concentración de estrógenos es muy grande se produce un pico de secreción de LH (también en la hipófisis) que hace posible la ovulación.

En la fase del cuerpo lúteo predomina la progesterona, que es sintetizada por el cuerpo lúteo –que se forma en el ovario, en el lugar ocupado antes por el ovocito–, y que actúa creando un ambiente en el cuerpo de la mujer que favorece el embarazo. Si no se produce una gestación, el cuerpo lúteo se agota, y la falta de progesterona hace que el endometrio del interior del útero degenera y se desprenda produciéndose la menstruación (92).

**Cromosoma dicéntrico:** Se denomina al cromosoma constituido por dos centrómeros los cuales surgen de la rotura de dos cromosomas y posterior fusión de los fragmentos que tenían el centrómero, es una anomalía grave y se

encuentra en solo niños con cromosomas sexuales dicéntricos (cromosoma Y es el más común) (94).

**Cromosomas en anillo:** Los cromosomas en anillo son el resultado de dos rupturas terminales en ambos brazos del cromosoma y posterior unión de las terminaciones cromosómicas fraccionadas, dando como resultado la pérdida de material genético (95).

**Cúbito valgo:** Desviación en la extensión, del antebrazo hacia afuera por tener el ángulo aumentado del movimiento del codo, mayor de 15 grados entre los ejes largos del húmero y del radio (96).

**Cuello alado (Pterigium colli):** La prevalencia de pterigium colli en pacientes ST es de un 75%.

Es una deformidad congénita que se manifiesta como un pliegue cutáneo cervical bilateral la cual se extiende desde la mastoides hasta el acromion (97).

**Deformidad de Madelung:** Es un trastorno del crecimiento de la porción antero medial de la placa de crecimiento epifisaria distal del radio (muñeca en dorso de tenedor) (98).

**Deleción:** Anomalía estructural cromosómica caracterizada por la pérdida de un fragmento de ADN, ocasionando una monosomía parcial como sucede en el ST (43).

**Enfermedades huérfanas:** Son aquellas enfermedades que son crónicamente debilitantes y con una prevalencia menor de 1 por cada 2000 personas y comprende las enfermedades raras, las ultrahuérfanas y olvidadas (88).

**Genes dedos de zinc:** Familia de proteínas estructurales que contienen uno o más iones de zinc, que funcionan como módulos de interacción que entre el ADN, ARN, proteínas y moléculas pequeñas los cuales se encuentran ligados al cromosoma X (ZFX) (99).

**Gonadoblastoma:** Tumor de los restos ovárico atribuido a fragmentos del cromosoma Y en pacientes ST (43).

**Haploinsuficiencia:** Se produce cuando un organismo diploide tiene solo una única copia funcional de un gen, y esta única copia no produce suficiente producto génico ocasionando un estado anormal o patológico (43).

**Higroma quístico:** Es una dilatación difusa de los conductos linfáticos que incluye amplias porciones del cuerpo.

Embriológicamente se piensa que el origen de los vasos linfáticos estaría en el mesénquima o aparecerían como evaginaciones saculares del endotelio venoso. Formando 6 sacos linfáticos primarios: 2 yugulares, 2 ilíacos, 1 retroperitoneal y la cisterna del quilo.

Comunicándose entre sí por múltiples vasos que siguen los trayectos de las principales venas; posteriormente, se desarrolla el conducto torácico y el conducto linfático derecho los cuales conectan el sistema linfático con el sistema venoso en el ángulo formado entre las venas yugular interna y subclavia.

El higroma quístico cervical se localiza inicialmente en la parte ínfero lateral del cuello, donde aparecen grandes cavidades únicas o multiloculares. En general, se producen por la falta de conexión de los linfáticos con los sacos linfáticos yugulares o de éstos con el sistema de drenaje venoso (100).

**Isocromosoma:** Es un cromosoma que ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado, de modo que existe una monosomía parcial debido al brazo perdido, es decir, se pueden dar al perderse el brazo largo y tener dos brazos cortos (iXp) o al perderse el brazo corto y tener dos brazos largos (iXq) (101).

**Lionización o inactivación de un cromosoma selectivo X:** La lionización es un fenómeno por el cual se produce la inactivación de un cromosoma X en la mujer, con la posterior aparición de los corpúsculos de Barr, que corresponden a la cromatina condensada o heterocromatina. Este proceso ocurre durante la embriogénesis temprana, y se cree que es debido a la metilación del ADN, en el caso de las mujeres XX (y otras hembras mamíferas) apagan uno de sus cromosomas X en cada célula.

Trastornos del número de cromosomas sexuales: síndrome de Klinefelter, triple X y ST (102).

**Miringotomía:** Es un procedimiento quirúrgico que consiste en practicar una incisión en la membrana timpánica (tímpano) y eliminar el líquido (sangre, pus y/o agua) del oído medio, causado por infección o alergia. En muchos casos, se inserta también un pequeño tubo en el oído medio para mantener un drenado. El tubo, habitualmente, permanece en el sitio durante varios meses, aunque puede ser rechazado antes, o bien, permanecer en el sitio varios años (103).

**Mosaicismo:** Es un trastorno genético en el cual un individuo está constituido por dos o más líneas celulares que difieren en su composición genética (43).

**Mosaicismo germinal:** Es un fenómeno común a muchas enfermedades genéticas y consiste en una constitución genética gonadal diferente a la somática. Por este medio se puede transmitir una nueva mutación a varios hijos de progenitores aparentemente sanos (12,104).

**Paladar ojival:** Se produce como consecuencia de la morfología de los maxilares en las mujeres con ST, afectando aproximadamente al 70% de las afectadas, las cuales tienen una dimensión transversal a nivel mandibular, similar a la población en general; pero no es la misma a nivel maxilar. Por esta razón, el paladar suele ser estrecho y alto, lo cual lo lleva a tener forma ojival (paladar en forma de bóveda) (105).

**Teletelia:** Es el aumento de distancia entre los pezones debido a que los pacientes ST el tórax es más ancho en forma de escudo (43).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ackermann A, Bamba V. Current controversies in Turner syndrome: Genetic testing, assisted reproduction, and cardiovascular risks. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014; 1: 61-65.
2. Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Annales d'Endocrinologie*. 2007; 68: 2-9.
3. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M. Syndrome de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse spontaneés. *Arch Pediatr*. 1996; 3: 313-18.
4. Cruz M, Bosch J. *Manual Ilustrado de Enfermedades Raras*. Primera edición. Madrid: Ergon editor; 2014.656 p.
5. Ticona J. Respuesta inicial al tratamiento con hormona de crecimiento en un grupo de once pacientes con síndrome de Turner. Tesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
6. Neuhaus E. Ein Seltener Fall von Aplasie der Hoden Schmidt & Klauning. Fecha de consulta: 20 de agosto del 2017. Disponible en:  
  
<https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/CHGP3U3BKOUJMHJXGQ3G2JAZF5W5O7ZJ>.
7. Ullrich O. Über typische Kombinations bilder multipler Abartungen. *European Journal of Pediatrics*.1930; 49: 271-76.
8. Henry H. A Syndrome of Infantilism, Congenitally Webbed Neck and Cubitus Valgus. *Endocrinology*. 1938; 5: 566-74.
9. Albright F, Smith P, Fraser R. A Syndrome Characterized by Primary Ovarian Insufficiency and Decreased Stature: Report of 11 Cases, With a Digression on Hormonal Control of Axillary and Pubic Hair. *Revista Americana de Ciencias Médicas*. 1942; 5: 625-48.

10. Fernández A, Labarta J, Calco M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3rd ed. Madrid: Editorial McGraw Hill Interamericana de España.; 2002. p. 780-3 .
11. Hauser G. Gonadal Dysgenesis. *Internis*. 1963; 14: 298-99.
12. For C, Miller O, Polani P, De J, Briggs J. A sex Chromosome abnormality in cause of gonadal Dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959; 1: 711-3.
13. Marild K, Sterdal K, Hagman A, Ludvigsson J. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2016; 2: 2915-32.
14. Donalson M, Gault E, Tan K, Dunger D. Optimising management in Turner syndrome: From infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2006; 6: 513-20.
15. Bello C, González M, Álvarez E. Halo Nevi in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2010; 4: 368-9.
16. Russell H, Wallis D, Mazzocco M, Moshang T, Zackai E, Zinn A, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol*. 2006; 9: 945-55.
17. Bakalov V, Cheng C, Zhou J, Bondy C. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 9: 3289-96.
18. Ibarra M, Zamudio M, Campos L, Gallardo H, Cerda R, Rodríguez L, et al. Detection of Turner Syndrome by quantitative PCR of SHOX and VAMP7 genes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015; 2: 88-92.
19. Improda N, Rezzuto M, Alfano S, Parenti G, Vairo P, Pignata C, et al. Precocious puberty in Turner Syndrome: report of a case and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2012; 54: 38-54.
20. Kim H, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark I, Salisbury S, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: Spectrum, Prevalence, and Cardiac MRI Findings in a Pediatric and Young Adult Population. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 2: 454-60.
21. Mazzocco M. Mathematical learning disability in girls with Turner syndrome: a challenge to defining MLD and its subtypes. *Dev Disabil res rev*. 2009; 1: 35-44.



22. Messina M, Zirilli G, Civa R, Rulli I, Salzano G, Aversa T, et al. Neurocognitive profile in Turner's syndrome is not affected by growth impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 6: 677-84.
23. Sutton E, McInerney L, Bondy C, Gollust S, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A.* 2005; 139: 57-66.
24. Gravholt C. Epidemiological, endocrine and Metabolic features in Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 1: 145-56.
25. Prakash S, Bondy C, Maslen C, Silberbach M, Lin A, Perrone L, et al. Autosomal and X chromosome structural variants are associated with heart defects in Turner syndrome: the NHLBI gen TAC registry. *Am J Med Genet A.* 2016; 12: 3157-64.
26. Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Bas F, Poyrazoglu S, Kucukemre A, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 1: 27-36.
27. Zelaya G, López J, Marino R, García M, Gallego M. Gonadoblastoma in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2015; 2: 117-21.
28. Giraldo A, Silva E, Bueno M, Martínez I, Crane C, Pedraza X, et al. Estudio Citogenético de 38 Pacientes con Síndrome de Turner. *Revista del Instituto Nacional de Salud Biomédica.* 1983; 3: 107-17.
29. Saldarriaga W, Valencia M, Fandiño A, Ruíz F, Isaza C. Variedad de la Presentación Citogenética en el Síndrome de Turner, Prenatal y Postnatal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.* 2014; 79: 277-82.
30. Zhong Q, Layman L. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome--45, X with or without mosaicism. *Fertil Steril.* 2012; 4: 775-9.
31. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause Growth failure in idiopathic short stature and Turner Syndrome. *Nat Genet.* 1997; 16: 54-63.
32. Davison R, Fox M, Conway G. Mapping of the POF1 Locus and Identification of putative Genes for premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod.* 2000; 4: 314-18.

33. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nish Y, et al. Turner Syndrome and Xp Deletions: clinical and molecular studies in 47 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 11: 5498-508.
34. Gravholt C, Fedder J, Naeraa R, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 9: 3199-202.
35. Marin A, Weir J, Webb D, Van E, Misadraee S. Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome. *Clin Radiol.* 2015; 8: 803-14.
36. Sharma J, Friedman D, Dave S, Harbison M. Aortic distensibility and dilatation in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2009; 6: 568-72.
37. Olivieri L, Baba R, Arai A, Bandettini W, Rosin D, Bakalov V, et al. Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation across age groups in Turner Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 1018-23.
38. Groote k, Demulier L, Backer J, Wolf D, Schepper J, T'sjoen G, et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2015. 7: 1342-51.
39. Mortensen K, Andersen N, Gravholt C. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-integrating cardiology, genetics and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012; 5: 677-714.
40. Groote k, Devos D, Van k, Demulier L, Buysse W, Schepper J, et al. Abnormal aortic arch morphology in Turner syndrome patients is a risk factor for hypertension. *Heart Vessels.* 2015; 5: 618-25.
41. Bondy C. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 1: 10-25.
42. Lozano G. Otras anomalías asociadas al síndrome de Turner: Su repercusión evolutiva. *Pediátrica SEdE. Síndrome de Turner. Primera edición. Barcelona: Editorial de impresión J&C Ediciones Médicas, SL; 2003. p. 71-78.*
43. Siguero J. Preguntas y respuestas sobre el Síndrome de Turner. 2nd ed. Madrid: Novo Nordisk Pharma, S.A; 2011. 95p.
44. Hederstierna C, Hulcrantz M, Rosenhall U. A Longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2009; 12: 1434-41.

45. Barrenas M, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner Syndrome. *Hear Res.* 1999; 1: 163-70.
46. Oliveira C, Ribeiro F, Lago R, Alves C. Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *Am J Audiol.* 2013; 2: 226-32.
47. Germain E, Plotnick L. Age- related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1986; 5: 750-5.
48. Elsheik M, Wass J, Conway G. Autoimmune Thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (oxf).* 2001; 2: 223-6.
49. Bakalov V, Gutin L, Cheng C, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with Karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun.* 2012; 4: 315-21.
50. Kendarnet M, Lucas J, Lemee F, Lecornu M. Turner's syndrome with x-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (oxf).* 1994; 5: 673-6.
51. Pinsker J. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 6: 994-1003.
52. Velasco H, García N, Madero J, Duque M, Saumet J, López C, et al. Complicaciones materno fetales en pacientes con Síndrome de Turner. Reporte de dos casos manejados con donación de óvulos. *Revista Colombiana de Obstetricia Ginecología.* 2006; 57: 117-23.
53. Correa S, Rocha M, Richeti F, Kochi C, Silva L, Magalhães M, et al. Neonatal detection of Turner syndrome by real-time PCR gene quantification of the ARSE and MAGEH1 genes. *Genet Mol Res.* 2014; 4: 9068-76.
54. Von C, Wilting J, Dork T, Nicolaidis K, Meinhold I, Hillemanns P, et al. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. *Mol Hum Reprod.* 2010; 10: 778-89.
55. Hoskovec J, Sinacori M, Vidaeff A. A foot path to diagnosis: prenatal sonographic identification of dorsal foot edema suggests Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 2: 155.

56. Bronshtein M, Zimmer E, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner Syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 4: 1016-20.
57. Ruiz C, Lamm F, Hart P. Turner Syndrome and multiple-marker Screening. *Clin Chem.* 1999; 12: 2259-61.
58. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med.* 2006; 6: 711-7.
59. Gravholt C, Juul S, Naeraa R, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ.* 1996; 312: 16-21.
60. Siffroi J, Dupuy O, Joye N, Bourhis C, Benzacken B, Portnoi M, et al. Usefulness of fluorescence in situ hybridization for the diagnosis of Turner mosaic fetuses with small ring X chromosomes. *Fetal Diagn Ther.* 2000; 4: 229-33.
61. Malcon A, Ferguson S. Karyotype-phenotype Correlations in Gonadal Dysgenesis and their Bearing on the Pathogenesis of Malformations. *J Med Genet.* 1965; 2: 142-55.
62. Chacko E, Graber E, Regelman M, Wallach E, Costin G, Rapaport R. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 4: 713-34.
63. Hook E. Exclusion of Chromosomal Mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% Confidence Limits and Comments on Use. *Am J Hum Genet.* 1977; 1: 94-7.
64. Calvo M. Diagnóstico citogenético del síndrome de Turner: mosaicismo críptico. Fecha de consulta: 24 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos//publicaciones/2003ST/Cap02.pdf>.
65. Cortés E, Herrera R, Dávila M, Palacios G, Vargas J, Romero J. Molecular detection of cryptic Y-chromosomal material in patients with Turner syndrome. *Oncol Rep.* 2012; 4: 1205-10.
66. Gravholt C, Andersen N, Conway G, Dekkers O, Geffner M, Klein K, 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; 3: 1-70

67. Saenger P, Wikland K, Conway G, Davenport M, Gravholt C, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 7: 3061-9.
68. Labarta J, Arriba A, Mayayo E, Fernández A. Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1: 74-80
69. Baxter L, Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant Growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1-34.
70. Advisory CGH. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: Results of the Canadian randomized controlled trial. In; 2005.
71. Sas T, Gault E, Bardsley M, Menke L, Freriks K, Perry R, et al. Safety and efficacy of oxalondrone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr.* 2014; 5: 289-97.
72. Van Y, Muinck S, Stijnen T, Sas T, Jansen M, Otten B, et al. Final height in girls with Turner Syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 3: 1119-25.
73. Reiter E, Blethen S, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age appropriate estrogen use in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 5: 1936-41.
74. Soriano L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner Syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 9: 5197-204.
75. Carel J. Growth hormone in Turner Syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 6: 3793-4.
76. Pasquino A. Turner Syndrome and GH treatment: the state of the art. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 1072-75.
77. Gravholt C. Hormone replacement therapy in Turner syndrome is important-a new meta-analysis points at many shortcomings in the available literature. *Endocrine.* 2017; 2: 329-30.

78. Faienza M, Ventura A, Colucci S, Cavallo L, Grano M, Brunetti G. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol.* 2016; 7.
79. Loscalzo M. Turner Syndrome. *Pediatr Rev.* 2008; 7: 219-27.
80. Rubin K. Turner Syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract.* 2008; 6: 775-81.
81. Monereo S, Peñalver D. La mujer adulta con síndrome de Turner. En Garragori J, editor. *Síndrome de Turner.* Barcelona: Ediciones medicas SL; 2004: p. 147-65.
82. Conway G. Considerations for transition from pediatric to adult endocrinology: Women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2004; 14: 77-84.
83. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu P, Cowell C. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin endocrinol Metab.* 2004; 1: 193-9.
84. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007; 3: 405-17.
85. Elsheikh M, Dunger D, Conway G, Wass J. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr.* 2002; 23: 120-40.
86. Turtle E, Sule A, Bath L, Denvir M, Gebbie A, Mirsadraee S, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 5: 639-45.
87. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015. Fecha de consulta: 15 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-2048-de-2015.pdf>.
88. Ministerio de Salud y Protección Social. Ley 1392 de julio de 2010. Fecha de consulta: 15 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>.

89. Rey G. El gen SHOX y el crecimiento corporal: descripción, estructural y nuevas técnicas de diagnóstico. BAG, J. basic appl. Genet. 2010; 2: 1-9.
90. Albisu Y. Síndrome de Turner. Del genotipo al fenotipo. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2017. Disponible en: <http://svnp.es/sites/default/files/turner.pdf>.
91. Castillo N, Guerrero T, Molina F. Cribado Cromosopatías en el primer y segundo trimestre. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2017. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/curso\\_2011\\_mmf\\_11d\\_caso\\_clinico\\_cribado\\_cromosompatias\\_n\\_del\\_castillo.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso_2011_mmf_11d_caso_clinico_cribado_cromosompatias_n_del_castillo.pdf).
92. D. S. webconsultas Revista de salud y bienestar. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2017. Disponible en:  
<http://www.webconsultas.com/salud-al-dia/amenorrea/que-es-la-amenorrea>.
93. kioskea. Salud.kioskea.Net. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2017. Disponible en:  
<file:///C:/Users/User/Downloads/cariotipo-definicion-8020-mxe787.pdf>.
94. Navarro C. Tema 39: Anormalidades Estructurales de los Cromosomas. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en:  
<http://mural.uv.es/monavi/disco/primerob/biologia/Tema37.pdf>.
95. Suarez D, Castillo G, Velasco Y. Cromosoma 13 en anillo, reporte de un caso. *Pediatr.* 2016; 1: 31-35.
96. Quintero S. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos asociados a la deficiencia gen SHOX. *Canarias pediátricas.* 2013; 37: 124-29.
97. Chaput B, Chavoín J, López R, Meresse T, Nadon F, Herlin C, et al. The "posterior cervical lift": a new approach to pterygium colli management. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2013; 6.
98. Saavedra H, Ríos D, Díaz J. Deformidad de Madelung: Criterios actuales en radiografía simple. *Revista chilena de radiología.* 2015; 21: 18-21.

99. Xu S, Duan P, Li J, Senkowski T, Guo F, Chen Hea. Zinc Finger and X-Linked Factor (ZFX) Binds to Human SET Transcript 2 Promoter and Transactivates SET Expression. *Int J Mol Sci.* 2016; 10: 1737.
100. Jiménez P, Sánchez M, Cajal R, Garbayo P, González L, Fuentes P. Cervical cystic hygroma in the first trimestre. Perinatal results. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; 09:261-5.
101. Vanegas P, Sánchez M. Anormalidades estructurales del cromosoma X y su relación clínica. *Rev.méd.Hosp.Nac.Niños.* 1998; 33:1-2.
102. Academy. K. Inactivacion del cromosoma X. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/biology/classical-genetics/sex-linkage-non-nuclear-chromosomal-mutations/a/x-inactivation>.
103. Casado J. Miringotomía. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en: <http://www.otorrinomarbella.com/miringotomia/>.
104. Molecular. GyB. Mosaicismo Germinal. Fecha de consulta: 24 de agosto del 2017. Disponible en: <http://ngenetica.blogspot.com.co/2015/06/mosaicismo-germinal.html>.
105. Marchena L, Fernández C. Manifestaciones orales del Síndrome de Turner. Fecha de consulta: 12 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=209>.