



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME TURNER

UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

SUBUNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO

SERVICIO DE GENÉTICA



Elaborado por: Equipo Médico del Servicio de Genética.	Revisado por: Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento Subunidad de Soporte al Diagnóstico Unidad de Gestión de la Calidad	Aprobado por: Dr. Antonio Ricardo Zopfi Rubio Director del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
--	--	--



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Índice

- I Finalidad4
- II Objetivo.....4
- III Ámbito de aplicación4
- IV Diagnóstico y Tratamiento de Sd de Turner4
 - 4.1.- Nombre y Código4
- V Consideraciones Generales5
 - 5.1 Definición5
 - 5.2 Etiología5
 - 5.3 Fisiopatología.....5
 - 5.4 Aspectos Epidemiológicos9
 - 5.5 Factores de Riesgo Asociado9
 - 5.5.1 Medio Ambiente9
 - 5.5.2 Estilos de Vida.....9
 - 5.5.3 Factores hereditarios9
- VI Consideraciones Específicas10
 - 6.1 Cuadro Clínico10
 - 6.1.1 Signos y Síntomas.....10
 - 6.1.2 Interacción cronológica.....18
 - 6.1.3 Gráficos diagramas o fotografías19
 - 6.2 Diagnóstico.....20
 - 6.2.1 Criterios de diagnóstico.....20
 - 6.2.2 Diagnóstico diferencial23
 - 6.3 Exámenes Auxiliares23
 - 6.3.1 De Patología clínica.....23
 - 6.3.2 De imágenes24
 - 6.3.3 De exámenes especiales complementarios.....24
 - 6.4 Manejo según nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva24
 - 6.4.1 Medidas Generales y Preventivas26
 - 6.4.2 Terapéutica.....28
 - 6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento28
 - 6.4.4 Signos de alarma.....28



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

6.4.5 Criterios de Alta.....[29](#)

6.4.6 Pronosticos[29](#)

6.5 Complicaciones[29](#)

6.6 Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....[29](#)

6.7 Fluxograma[30](#)

VII Anexos.....[31](#)

VIII Referencias Bibliográficas o Bibliografía[32](#)



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

I. Finalidad

Generar una herramienta clínica y documento de referencia que contribuya a la atención integral de salud de los pacientes pediátricos con síndrome Turner.

II. Objetivos

- Uniformizar los criterios de diagnóstico y manejo de esta condición genética para su aplicación en el INSNSB.
- Establecer el conjunto de prestaciones de salud que deben brindarse a los pacientes en edad pediátrica con la condición de Síndrome Turner facilitando la implementación de las acciones de atención integral de salud de todas las personas.
- Establecer un conjunto de prestaciones durante el nacimiento y las etapas de vida del niño y adolescente, como parte de la atención integral que se le brinde al paciente pediátrico en el INSNSB.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía es de aplicación en los Establecimientos de Salud e Institutos Especializados Pediátricos del Ministerio de Salud con capacidad resolutoria, recurso humano y equipamiento necesario para el tratamiento clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Turner.

La población objetivo la constituyen todos los pacientes en edad pediátrica con sospecha clínica de esta patología, y pacientes en los cuales ya se ha confirmado el diagnóstico y requieren tratamiento y seguimiento, teniendo atención preferente según la ley nacional de enfermedades raras N°29698.

IV. Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome Turner

4.1. NOMBRE Y CODIGO:

Fecha: Mayo 2019	Código: GPC-002/INSN-SB/SG – V.01	Página: 4 de 37
------------------	-----------------------------------	-----------------



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Se encuentra en la X Clasificación Internacional de Enfermedades **CIE 10**, en el capítulo Q.-96:

- Cariotipo 45, X Q96.0
- Cariotipo 46, X iso (Xq) Q96.1
- Cariotipo 46, X con cromosoma sexual anormal, excepto iso (Xq) Q96.2
- Mosaicismo 45, X/46, XX o XY Q96.3
- Mosaicismo 45, X / otra(-s) línea(-s) celular (-es)
con cromosoma sexual anormal Q96.4
- Otras variantes del síndrome de Turner Q96.8
- Síndrome de Turner no especificado Q96.9

V. Consideraciones Generales

5.1. DEFINICION:

El síndrome de Turner (Monosomía del cromosoma X), es la manifestación clínica de una condición genética donde existe un trastorno cromosómico dado por la ausencia parcial o completa de un cromosoma X, que ocasiona principalmente estatura baja y falla ovárica, además de características faciales y corporales peculiares, y otras manifestaciones internas como: anomalías óseas, linfedema, sordera, y afectación gastrointestinal, tiroidea y cardiovascular.

5.2. ETIOLOGÍA

El síndrome Turner se manifiesta debido a un trastorno del cromosoma sexual, causado por la pérdida de parte o todo un cromosoma X.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Los tipos de anomalías cromosómicas asociadas con síndrome de Turner son:

- **45, X:** La monosomía del X es encontrado en aproximadamente 45% de las nacidas vivas con síndrome Turner. El cromosoma X es derivado de la madre en 2/3 de las pacientes con Sd. Turner y 1/3 es derivado del padre. (1)



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

- **45, X mosaico:** Aproximadamente la mitad de todas las pacientes con Síndrome Turner tienen una línea celular complementaria, (45, X/46, XX or 45, X/47, XXX). Estas líneas mosaicas se da por una no disyunción cromosómica que ocurre en la división postcigótica (2). La presencia y el grado de mosaicismo podría diferir entre tejidos. La ausencia de mosaicismo de un cariotipo en sangre periférica no excluye la presencia de mosaicismo en otros tejidos. [18]. Además, el fenotipo clínico de las niñas con mosaicismo para una línea celular normal es a menudo más leve en comparación con el observado en pacientes con 45, X, aunque esto depende los tejidos que estén afectados por el mosaicismo y el momento de desarrollo del mosaicismo. También se pueden encontrar bajos grados de mosaicismo en hembras fenotípicamente normales.

Anomalías en el cromosoma X: Varios tipos de anomalías en el cromosoma X pueden causar el síndrome de Turner, con o sin mosaicismo:

- **Isocromosoma Xq (46, X,i(X))** Este es un cromosoma X estructuralmente anormal, que consiste en dos copias del brazo largo del cromosoma X conectado cabeza a cabeza, con algo de material de cromosoma centromérico o de brazo corto intermedio [14]. Los pacientes con 46, X, i(X)q son, por definición, monosómicos para el brazo corto del cromosoma X.
- **Anillo del cromosoma X (rX)** – Se puede formar un cromosoma X en anillo (rX) si falta parte del extremo de los brazos corto y largo del cromosoma; esta anomalía es funcionalmente similar a la eliminación de la parte distal del brazo corto (eliminación Xp) [19]. Si el gen XIST del sitio de inactivación de X también falta, el riesgo de retraso significativo en el desarrollo aumenta sustancialmente y el paciente también puede tener características físicas que no son típicas del síndrome de Turner per se (talla corta severa temprana, dismorfismos faciales atípicos y sindactilia) (3,4)
- **Deleción del Xp o Xq** – Algunos pacientes tienen una eliminación de una parte del brazo corto del cromosoma X [del (X) p] con o sin 45, mosaicismo de la línea celular X, mientras que otros tienen 45, X / 46, X, del (X) q mosaicismo. Si un paciente solo tiene células con una eliminación Xq terminal, es posible que



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

solo tenga insuficiencia ovárica pero no otras características del síndrome de Turner (5).

- **Síndrome Turner con mosaicismo con el cromosoma Y:** Aproximadamente del 10 al 12 por ciento de todos los individuos con un fenotipo del síndrome de Turner pueden tener mosaicismo que involucra una línea celular que contiene material del cromosoma Y(6) . Estos pacientes pueden identificarse si se detectan elementos cromosómicos marcadores (material del cromosoma sexual de origen incierto) en el cariotipo o si presentan virilización. En tales pacientes, es importante realizar pruebas adicionales para determinar si el material del cromosoma Y está presente debido al mayor riesgo de gonadoblastoma. Un cariotipo de 45, X / 46, XY se ha asociado con una variedad de fenotipos, que van desde el fenotipo típico del síndrome de Turner hasta un trastorno ovotesticular del desarrollo sexual con ambigüedad genital, a un fenotipo masculino normal con infertilidad (7).

Las puntas de los brazos cortos de los cromosomas X e Y son sitios lógicos para los genes relacionados con el síndrome de Turner, ya que los cromosomas sexuales experimentan una recombinación meiótica dentro de la región pseudo-autosómica y normalmente escapan a la inactivación de X. Algunas de las características fenotípicas del síndrome de Turner se han localizado en genes específicos:

- Gen homeobox, para la baja estatura, SHOX (gen de la estatura baja, del cromosoma X, que contiene un homeobox), se asocia con la baja estatura en el síndrome de Turner y en la discondrosteosis de Leri-Weill. Además, se asocia en hasta el 15 por ciento de los casos de estatura baja idiopática. Dependiendo de las cohortes de pacientes estudiadas (4,8-11). La baja estatura es el único hallazgo clínico asociado invariablemente con el cariotipo 45, X; También es la única anomalía fenotípica presente en prácticamente el 100 por ciento de los pacientes con síndrome de Turner.
- Para la insuficiencia gonadal, el gen de la proteína morfogenética ósea 15 (**BMP15**) en el brazo corto del cromosoma X (Xp); así como dos genes que codifican la proteína frágil del retraso mental X o FMRP (**FMR1 y FMR2**), en el brazo largo (Xq) han sido implicados (12). En consecuencia, se han reportado



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

deleciones del brazo largo del cromosoma X en mujeres por lo demás normales (es decir, con estatura normal) con amenorrea secundaria (13).

- Para el hipotiroidismo y los defectos cardíacos, las correlaciones con anomalías cariotípicas específicas sugieren los **loci en el brazo corto del cromosoma X**, pero estos fenotipos aún no se han relacionado con genes específicos (14,15).

Otros mecanismos también desempeñan un papel en el desarrollo de los fenotipos del síndrome de Turner. El fenómeno de la impronta puede jugar un papel importante, como lo sugieren las diferencias que existen entre individuos con material del cromosoma X derivado de la madre en comparación con aquellos con material del cromosoma X derivado del padre. Por ejemplo, un estudio con resonancia magnética (RM) detectó que el volumen cerebral prepúber se correlaciona con la dosis del cromosoma X materno (16). La impresión puede explicar algunas de las diferencias entre mujeres 45, X y mujeres 46, XX. Se cree que un efecto mecánico del linfedema fetal durante el desarrollo de los órganos contribuye al desarrollo de los pterigios del cuello, el tórax protector y, probablemente, las malformaciones del oído, anomalías renales y ciertos defectos cardíacos, pero el mecanismo genético específico para el desarrollo de linfedema severo queda por dilucidar (17,18)

Tipos y frecuencia de anomalías cromosómicas en Síndrome Turner

Cariotipo	Porcentaje (%)	Descripción
45, X	40 a 50	Monosomía X
45, X/46, XX	15 a 25	Monosomía X
45, X/47, XXX; 45, X/46, XX/47, XXX	3	Mosaicismo con "Triple X"
45, X/46, XY	10 a 12	Disgenesia gonadal mixta
46, XX, del (Xp22.3); 46, X,r (X)/46,XX	10 a 12	Delección Xp22.3
	10 a 12	Anillo del cromosoma X
46, X i(Xq); 46, X, idic (Xp)	(~10)	Isocromosoma Xq; Xp isodiventrico
X-traslocación autosómica, no balanceada	raro	Varios
46, XX, del(q24)	Raro	No ST; falla ovárica precoz
46, X, idic (X)(q24)	Raro	No ST; Xq24 isodiventrico



5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El síndrome de Turner se informó por primera vez como un síndrome clínico (antes de la disponibilidad de cariotipos) en siete mujeres de baja estatura, inmadurez sexual, piel redundante en el cuello y cúbito valgo, en un artículo publicado en 1938 por *Henri Turner*, un médico de Oklahoma (19). Sin embargo, *Otto Ulrich* ya había descrito a una niña de ocho años con un fenotipo similar varios años antes (20,21).

El síndrome de Turner es una de las anomalías cromosómicas sexuales más comunes en las mujeres y ocurre en aproximadamente entre 1 en 2000 a 1 en 2500 nacimientos de mujeres vivas, según los datos epidemiológicos y genéticos neonatales de Europa, Japón y los Estados Unidos (20–22). La verdadera prevalencia del síndrome de Turner sigue siendo difícil de determinar porque los pacientes con un fenotipo leve pueden permanecer sin diagnosticar, y algunos pacientes no se diagnostican hasta la edad adulta (23).

El síndrome de Turner ocurre con más o menos la misma prevalencia en todos los grupos étnicos y en diferentes países. Sin embargo, la prevalencia al nacer puede estar disminuyendo en algunos países. Esto puede estar relacionado con el aumento en el uso del examen ecográfico prenatal y con el hecho de que algunas madres con fetos con síndrome de Turner deciden interrumpir el embarazo (24,25). Por otro lado, la mayoría de las gestaciones (probablemente más del 99 por ciento) afectadas por la monosomía del cromosoma X (45, X) no sobreviven al nacimiento, y se encuentra en al menos el 10% de los abortos espontáneos (26,27).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1. Medio ambiente

No existe asociación.

5.5.2. Estilos de vida

No existe asociación.

5.5.3. Factores hereditarios

Fecha: Mayo 2019	Código: GPC-002/INSN-SB/SG – V.01	Página: 9 de 37
------------------	-----------------------------------	-----------------



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

El cromosoma X paterno es el más probable en perderse.

VI. Consideraciones Específicas

6.1. CUADRO CLINICO

La característica más consistente de las niñas y mujeres con síndrome Turner es su baja estatura. Otras anomalías incluyen un tórax en "escudo" con pezones ampliamente espaciados, un cuello corto y alado, cúbito valgo y deformidad de Madelung del antebrazo y la muñeca. Las recién nacidas pueden tener linfedema congénito de manos y pies, cuello alado, displasia de las uñas, paladar estrecho y arqueado y cuartos metacarpianos y/o metatarsianos cortos (28).

La pérdida de audición, el hipotiroidismo y las anomalías de la función hepática a menudo ocurren a medida que estas niñas envejecen (29). Las enzimas hepáticas están ligeramente elevadas en, aproximadamente, el 35 a 45 por ciento de las pacientes adultas (30). La inteligencia generalmente está dentro del rango normal, pero los pacientes pueden tener déficits neurocognitivos específicos, por ejemplo, problemas con la organización visuoespacial o un trastorno de aprendizaje no verbal.

Otras manifestaciones incluyen un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes (incluida la tiroiditis autoinmune) (31) y defectos morfológicos específicos del desarrollo facial y cardiovascular, urológico y estructura ósea, como se detalla en las siguientes secciones (32).

6.1.1. Signos y síntomas

❖ **Estatura baja y anomalías esqueléticas:** la característica clínica más común del síndrome de Turner es la baja estatura combinada con un aspecto robusto o cuadrado. (33,34)

Si no se trata, la estatura adulta en el síndrome de Turner es aproximadamente 20 cm por debajo de la población femenina general (34). El aspecto robusto es consecuencia de una reducción relativamente mayor en la altura del cuerpo que en el ancho y porque muchas niñas tienen sobrepeso. Las niñas con síndrome de Turner a menudo nacen con un leve grado de retraso del crecimiento. El crecimiento lineal permanece lento durante la infancia. El retraso en el crecimiento se ve agravado por la pubertad tardía, con la falta de crecimiento



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

repentino. Desafortunadamente, muchas niñas, a pesar de su baja estatura, no son diagnosticadas hasta después de los 8 a 10 años, lo cual es demasiado tarde para obtener todos los beneficios del tratamiento con hormona del crecimiento. Al evaluar el crecimiento de cualquier niña con estatura baja, el personal de salud debe comparar el percentil de altura de esa niña no solo con la población femenina en general, sino también con el percentil de altura objetivo esperado basado en las alturas de los padres.

La escoliosis se desarrolla en aproximadamente el 20 % de los pacientes y la cifosis en casi el 50%. Varias anomalías en el desarrollo del esqueleto dan como resultado hallazgos adicionales que son característicos del síndrome de Turner, como cuello corto (hipoplasia de las vértebras del cuello), deformidad de Madelung (deformidad de bayoneta), cúbito valgo (aumento de ángulos de transporte); presente en aproximadamente el 50 % de los individuos con síndrome de Turner) genu valgum (golpe-rodilla) o varum (pierna pata), y cuarto metacarpiano corto (nudillo) y/o huesos metatarsianos.

- ❖ **Insuficiencia ovárica:** El hipogonadismo primario (disgenesia gonadal) es una de las características más comunes del síndrome de Turner, y el síndrome de Turner es una de las causas más comunes de insuficiencia ovárica prematura. La mayoría de las mujeres afectadas no tienen desarrollo mamario y tienen amenorrea primaria. Aproximadamente entre el 15 y el 30% de las mujeres con síndrome de Turner tienen un desarrollo inicial de los senos seguido de un paro de la pubertad, o una pubertad completa, pero luego desarrollan una amenorrea secundaria. Un pequeño porcentaje de mujeres tiene un desarrollo puberal normal y una menstruación regular. Estos fenotipos más leves de insuficiencia ovárica son más comunes en niñas con mosaicismo en comparación con aquellas con un genotipo 45,X. Aunque la aparición de adrenarquia es normal en muchas niñas con el síndrome de Turner, se puede observar una adrenarquia más temprana, pero seguida de pubarquia tardía, en aquellas niñas que ya han desarrollado insuficiencia ovárica primaria. Esto es una indicación de que el momento de la adrenarquia y la pubarquia en las niñas depende de los ovarios que funcionan normalmente (35).

Debido a la insuficiencia ovárica, muchas niñas con síndrome de Turner tienen concentraciones séricas elevadas de hormona estimulante del folículo (FSH). En



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

algunos casos, la FSH elevada se descubre antes de realizar el diagnóstico del síndrome de Turner. Sin embargo, es importante tener en cuenta que una FSH normal no excluye la posibilidad del síndrome de Turner. La medición de la hormona antimulleriana (HAM) puede ser más sensible como marcador de insuficiencia ovárica pendiente que la FSH (36)

Aunque la menarquia normal es poco común en mujeres con síndrome de Turner, la posibilidad del síndrome de Turner aún debe considerarse en cualquier niña con baja estatura inexplicable, incluso si tuvo pubertad y está teniendo ciclos menstruales (37).

Los ovarios en el síndrome de Turner consisten característicamente en pequeñas cantidades de tejido conectivo y no en folículos o solo en unos pocos folículos atrésicos ("gónadas de la raya"). Sin embargo, el grado de disfunción ovárica es variable, variando (en los extremos) desde sin función ovárica a completamente normal con la menarquia normal y la función reproductiva normal durante al menos unos años después de la menarquia (38). La disgenesia gonadal puede ser causada por apoptosis acelerada en lugar de la formación anormal de células germinales. Los mecanismos subyacentes para esta mayor tasa de pérdida de ovocitos aún no se han determinado, pero la haploinsuficiencia de los genes en el cromosoma X probablemente conduce a una disminución de la supervivencia de los ovocitos (es decir, dos copias de estos genes [s] son necesarias para la supervivencia normal de los ovocitos).

- ❖ **Enfermedad cardiovascular:** La enfermedad cardiovascular representa el problema de salud más grave para las mujeres con síndrome de Turner y contribuye sustancialmente al aumento de las tasas de mortalidad de las personas afectadas. La morbilidad y la mortalidad se deben a un mayor riesgo de malformaciones cardiovasculares, agravadas por anomalías renales e hipertensión [58,59], lo que conlleva un mayor riesgo de dilatación y disección aórtica. La presencia de pterigium del cuello y el aumento de los diámetros anterior a posterior torácicos son indicadores útiles para detectar anomalías cardiovasculares (17). La prevalencia de malformaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Turner varía según los estudios y depende de si el diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca (IRM). La RM cardíaca es generalmente más sensible que la



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

ecocardiografía para detectar defectos cardiovasculares, especialmente para la enfermedad valvular, pero también para anomalías venosas sistémicas o pulmonares, o para aorta transversa anormalmente alargada (39). Otras razones de la variabilidad entre las estimaciones a través de diferentes estudios incluyen diferencias en el grupo de edad o el grado de mosaicismo en la población examinada. Como ejemplo, la prevalencia de malformaciones cardiovasculares parece ser mayor en aquellos con 45, X en comparación con aquellos con un complemento cromosómico en mosaico (45,X/46, XX; 38 versus 11 %) (40)

Algunas de las malformaciones cardíacas más comunes encontradas en la población con síndrome de Turner incluyen (41).

- Cualquier malformación - hasta 50 %.
- Anomalías de la válvula aórtica (principalmente válvula aórtica bicúspide): 15 a 30 %.
- Arco aórtico transverso alargado: 40 a 50 %.
- Otras anomalías del arco aórtico (principalmente coartación): del 7 al 18 %
- Defectos del tabique ventricular - 1 a 4 %
- Defectos del tabique auricular - 1 a 2 %
- Anomalías venosas sistémicas (Ej. vena cava superior izquierda persistente): 8 a 13 %
- Anomalías venosas pulmonares: 13 a 15 %
- Anomalías de la arteria coronaria: hasta el 2 %

La prevalencia de algunas de estas anomalías cardíacas puede variar según los patrones de referencia, el estudio de imágenes (ecocardiograma versus IRM cardíaca) y el enfoque del examen.

- ❖ **Disección aórtica:** La disección o ruptura aórtica es una causa de muerte cada vez más reconocida en mujeres con síndrome de Turner. El riesgo se predice mediante una aorta ascendente dilatada, que se define como un índice de tamaño aórtico (IEA) > 2,0cm/m² (que es > percentil 95). Para minimizar el riesgo de disección, todos los pacientes deben someterse a una monitorización cardiovascular regular, con un seguimiento especialmente cercano para aquellos con aorta ascendente dilatada.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Otros factores de riesgo para la disección aórtica incluyen un historial de coartación, la presencia de una válvula aórtica bicúspide y / o hipertensión. Sin embargo, no todas las mujeres con síndrome de Turner que desarrollan disección aórtica tienen uno de estos factores de riesgo, y la disección no siempre está precedida por una dilatación progresiva (42). En individuos con el síndrome de Turner, la disección aórtica tiende a ocurrir en la tercera o cuarta década de la vida, que es mucho más temprana en comparación con las disecciones aórticas en la población femenina general. Se han notificado algunos casos de disección aórtica en niños con síndrome de Turner. No se sabe que la terapia con hormona de crecimiento esté asociada con una mayor dilatación de la aorta o el corazón.

- ❖ **Embarazo y riesgo cardiovascular:** El riesgo de disección o rotura aórtica es particularmente alto durante el embarazo, que generalmente se logra mediante la fertilización in vitro (FIV) con donación de ovocitos. El riesgo de muerte durante el embarazo puede ser tan alto como 2 %. El aumento del riesgo persiste en el período posparto, debido a cambios aórticos relacionados con el embarazo. Por lo tanto, antes de intentar quedar embarazadas, las mujeres con síndrome de Turner deben someterse a una evaluación médica completa, con especial atención a la función cardiovascular y renal, según lo recomendado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) (43). De hecho, esta sociedad considera que el síndrome de Turner es una contraindicación relativa para el embarazo y una contraindicación absoluta si existe una anomalía cardíaca documentada.
- ❖ **Hipertensión:** La hipertensión es más común en mujeres con síndrome de Turner en comparación con los controles (44). Ni la presencia de anomalías renales o cardíacas, ni el tratamiento con hormona de crecimiento o terapia con estrógenos, parecen tener un efecto sobre la presión arterial.
- ❖ **Vasculopatía:** Las niñas y mujeres con síndrome de Turner presentan evidencia de vasculopatía progresiva, y la cardiopatía coronaria contribuye de manera importante a su exceso de mortalidad en la edad adulta. La evidencia de cambios vasculares ya está presente en las niñas con síndrome de Turner, como lo sugiere el aumento de la resistencia vascular y la rigidez en pacientes



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

de 9 o 10 años de edad (45). Los mecanismos probablemente incluyen los factores de riesgo cardiovascular asociados de hipertensión, dislipidemia y disglucemia. La deficiencia de estrógenos contribuye a este riesgo, y la terapia con estrógenos mejora los factores de riesgo cardiovascular (perfil de lípidos y rigidez aórtica).

- ❖ **Anomalías de conducción:** Se ha informado un intervalo QT prolongado en 20 a 40 % de las niñas y mujeres con síndrome de Turner (46). Esto ocurre a cualquier frecuencia cardíaca y se asocia con una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, taquicardia en reposo y ausencia de la caída nocturna normal en la presión arterial, lo que indica una desregulación autónoma. Otras anomalías de conducción y repolarización incluyen la desviación del eje derecho, las anomalías de la onda T y la conducción atrioventricular (AV) acelerada (47).

El acortamiento del intervalo PR puede estar relacionado con un impulso simpático excesivo. Por otro lado, no se sabe si la prolongación de QTc es una característica intrínseca del síndrome de Turner en sí misma, y una correlación propuesta con variantes en los genes asociados con el síndrome de QT largo (LQTS) merece una mayor exploración. Esta prolongación del intervalo QTc se asocia probablemente con un mayor riesgo de arritmias, aunque no hay evidencia de una asociación con muerte cardíaca súbita (47).

- ❖ **Anomalías renales:** Las malformaciones congénitas del sistema renal / urinario están presentes en aproximadamente el 30 a 40 % de los pacientes con síndrome de Turner. Las anomalías más comunes son las malformaciones del sistema colector (20 %) y las anomalías de posición, incluidos los riñones en herradura (10 %). La última anomalía se observa con más frecuencia en pacientes con el cariotipo 45, X. Se han observado riñones malrotados y otras anomalías posicionales en el 5 % de la población con síndrome de Turner en algunos estudios (20). Las anomalías asociadas con la obstrucción de la unión ureteropélvica pueden producir hidronefrosis clínicamente significativa y riesgos para la pielonefritis. Las anomalías relacionadas con el suministro renovascular también se detectan con mayor frecuencia que en la población normal. Para identificar anomalías renales, los pacientes deben someterse a



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

una ecografía renal en el momento en que se diagnostica el síndrome de Turner.

- ❖ **Osteoporosis y salud ósea:** el riesgo de baja densidad mineral ósea (DMO) y fracturas aumenta en las niñas y mujeres con síndrome de Turner. Varios factores probablemente contribuyen a estos hallazgos.
- ❖ **Anomalías óseas intrínsecas:** Estudios que controlan la deficiencia de la hormona ovárica y la altura sugieren anomalías óseas intrínsecas del síndrome de Turner. La DMO anormal parece ser intrínseca al síndrome de Turner, pero puede minimizarse con un reemplazo óptimo de estrógenos, logrando ingestas de calcio y vitamina D, y tal vez una terapia con hormona de crecimiento. El aumento del riesgo de fractura puede explicarse por estas anormalidades óseas sutiles y, quizás, también por problemas de coordinación en pacientes más jóvenes, lo que puede predisponerlos a caídas.
- ❖ **Gonadoblastomas:** las mujeres con síndrome de Turner cuyo cariotipo incluye un cromosoma Y (como en el mosaicismo 45, X / 46, XY) tienen un mayor riesgo de gonadoblastoma, una neoplasia que ocurre en las gónadas disgenéticas. En un estudio de base poblacional, el riesgo acumulado para las mujeres con síndrome de Turner y material del cromosoma Y fue del 7,9 por ciento a los 25 años. Si se detecta material del cromosoma Y, es obligatoria la eliminación profiláctica de las gónadas.
- ❖ **Anomalías oculares:** Las anomalías oculares son comunes entre los pacientes con síndrome de Turner. Miopía (40 %), hipermetropía (13 %), estrabismo (15 a 30 %), ambliopía (> 15 por ciento), pliegues epicánticos (10 a 45 por ciento), ptosis (10 a 30 %), hipertelorismo (10 %) y la ceguera del color rojo-verde (8 a 10 %) se ha observado en series de casos pequeños [96-98]. En los informes de casos [95,99] se han observado queratocono, glaucoma, lenticonus anterior, cataratas, cambios vasculares retinianos y desprendimiento de retina.
- ❖ **Anormalidades auditivas:** la pérdida auditiva asociada con el síndrome de Turner tiene varios mecanismos:



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Los niños con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de otitis media recurrente, con problemas de audición conductivos asociados. Esto ocurre debido a anomalías en las trompas de Eustaquio y la base del cráneo.

La pérdida auditiva neurosensorial progresiva se desarrolla hasta la edad adulta en más del 50 por ciento de los pacientes, predominantemente a una frecuencia de 1000 a 2000 Hz (inmersión neurosensorial). Se cree que la pérdida de audición está relacionada con un defecto en las células ciliadas externas de la bobina media inferior de la cóclea. Es más común en mujeres que tienen un cariotipo 45, X o 45, X/46, i(Xq) y tiende a empeorar con la edad.

El síndrome de Turner también se asocia con un mayor riesgo de colesteatoma (un crecimiento anormal en el oído medio) que puede aumentar progresivamente y conducir a una pérdida auditiva conductiva y la destrucción del oído medio si no se diagnostica y trata de manera oportuna. Los pacientes con síndrome de Turner deben ser monitoreados para detectar estas anomalías a lo largo de la vida.

- ❖ **Trastornos autoinmunes:** el síndrome de Turner se asocia con un mayor riesgo de trastornos autoinmunes, lo más importante, el hipotiroidismo (tiroiditis de Hashimoto), la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal (EI (29)I).
- ❖ **Enfermedad tiroidea:** la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune aumenta con la edad. Es raro en los primeros cuatro años de vida. La prevalencia aumenta durante la edad adulta.
- ❖ **Enfermedad celíaca:** En un estudio, se muestra que la prevalencia de la enfermedad celíaca aumenta significativamente en el síndrome de Turner (2,7 por ciento). La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población general de los Estados Unidos y Europa varía de 1:80 a 1: 300 niños (0.3 a 1.2 por ciento).



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

- ❖ **La enfermedad inflamatoria intestinal:** en mujeres con síndrome de Turner es aproximadamente del 3 al 4 por ciento, que es sustancialmente mayor que en las mujeres con POI o en la población general (<0.5 por ciento).
- ❖ **Síndrome metabólico y diabetes mellitus:** los pacientes con síndrome de Turner tienen riesgo de trastornos metabólicos. La resistencia a la insulina es un defecto metabólico temprano en las niñas con síndrome de Turner. Además, se ha informado una mayor frecuencia de obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia en mujeres adultas con síndrome de Turner en comparación con mujeres sin síndrome de Turner. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en adultos jóvenes con síndrome de Turner varía de 5 a 25 % en diferentes informes (29). que aumenta sustancialmente en comparación con la población general. Los pacientes también tienden a tener una secreción de insulina alterada. El tratamiento con hormona del crecimiento reduce la adiposidad abdominal y mejora la tolerancia a la glucosa.
- ❖ **Enzimas hepáticas anormales:** Las concentraciones aumentadas de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y gamma glutamil transpeptidasa [GGT]) ocurren con mayor frecuencia en mujeres adultas con síndrome de Turner, ocasionalmente con progresión a cirrosis. La patogenia de estos hallazgos aún no está clara, puede ser diferente en diferentes pacientes y puede ser multifactorial. En algunos pacientes, hay esteatosis o enfermedad del hígado graso no alcohólico; en otros, un proceso autoinmune puede jugar un papel. La transaminitis generalmente se encuentra en pruebas de laboratorio de rutina y no progresa a una enfermedad hepática manifiesta.
- ❖ **Piel:** las niñas con síndrome de Turner pueden ser más propensas que otras a desarrollar pilomatricoma, una neoplasia benigna de la piel poco común que se cree surge de las células del folículo piloso. Se ha informado una mayor prevalencia de nevos pigmentados en el síndrome de Turner. Algunos estudios sugieren un mayor riesgo de formación de queloides.

6.1.2. Interacción cronológica

Fecha: Mayo 2019	Código: GPC-002/INSN-SB/SG – V.01	Página: 18 de 37
------------------	-----------------------------------	------------------

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

De acuerdo a la edad es necesario realizar evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas en búsqueda de anomalías asociadas.

6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

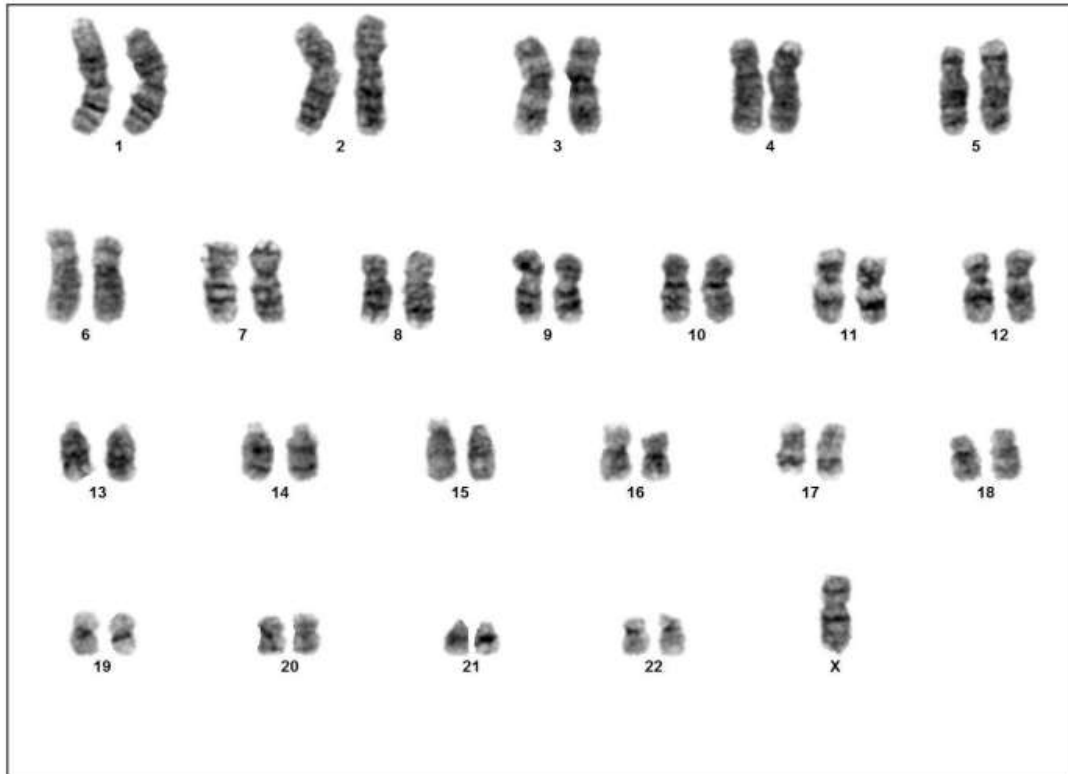


Imagen 1. Cariotipo: 45,X[20]. INSN San Borja. Servicio de genética.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

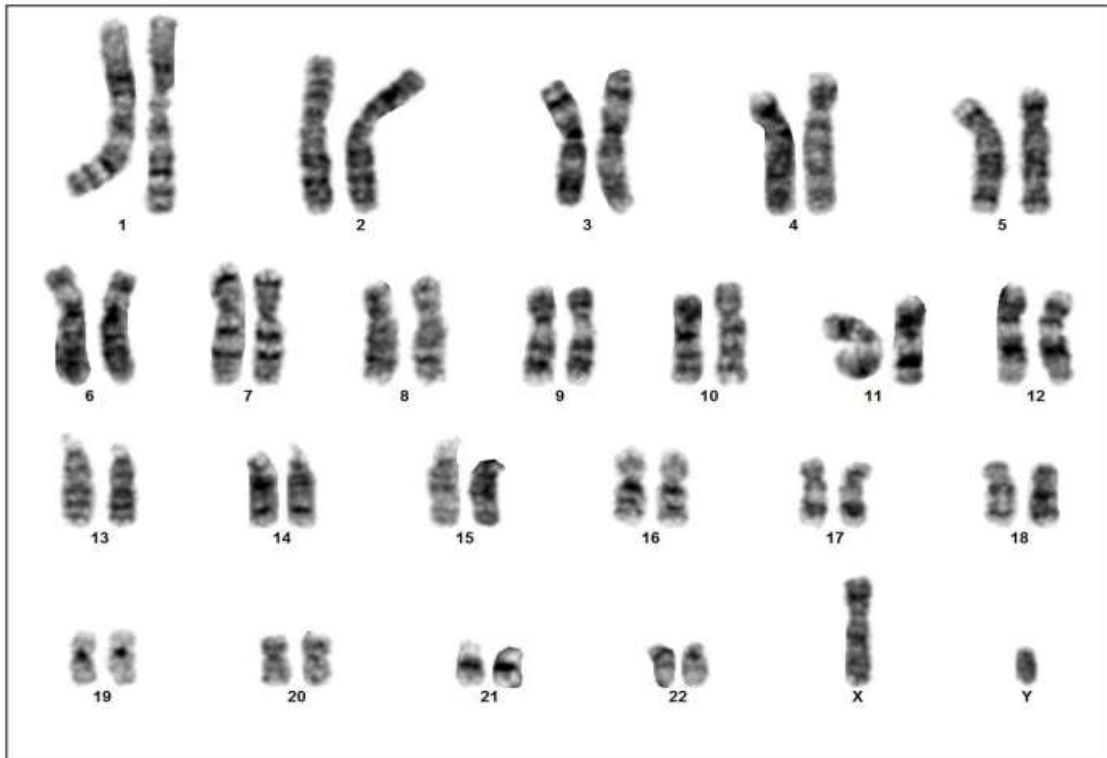


Imagen 2. Cariotipo: 45,X[64]/46X?Y[6]. INSN San Borja. Servicio de genética.

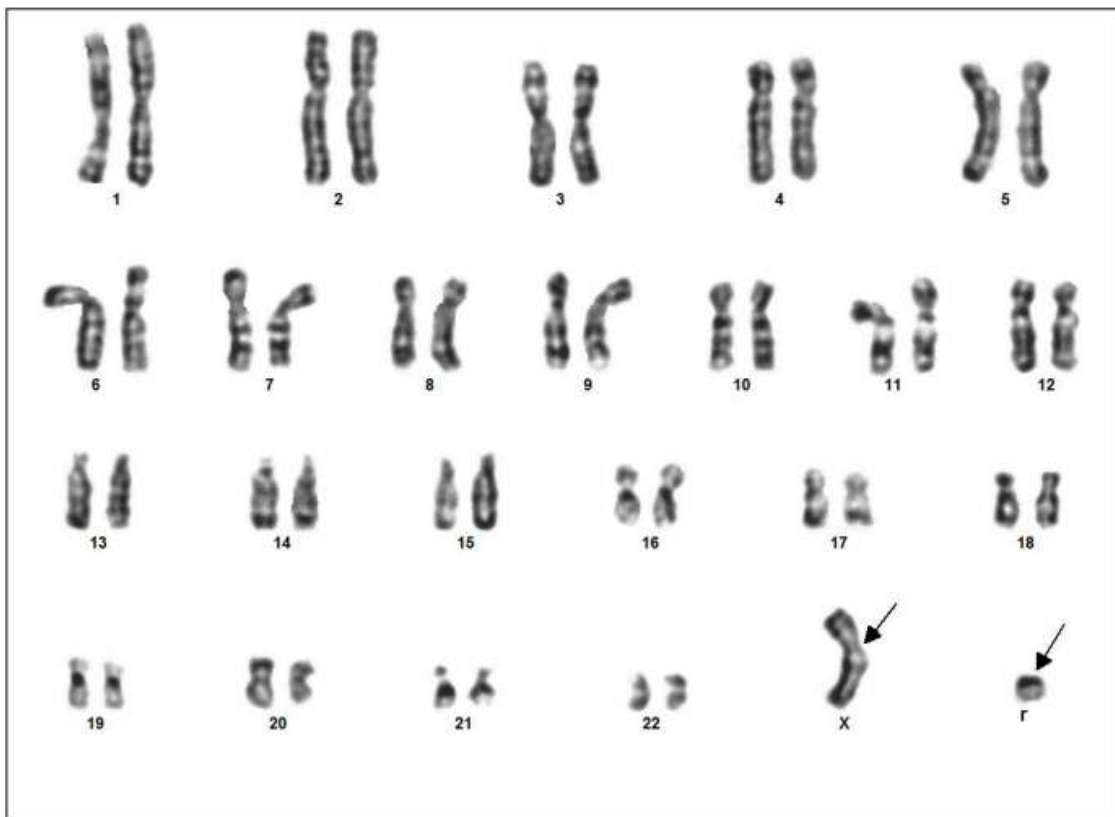


Imagen 3. Cariotipo: 46,X,r(X)[20]. INSN San Borja. Servicio de genética.



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

La literatura no describe criterios diagnósticos debido a que se puede presentar diversas características del espectro Turner; por ello, se presenta la lista de las características clínicas y su porcentaje de frecuencia.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Incidencia aproximada de las principales características clínicas en el síndrome Turner	
Característica clínica	Frecuencia (porcentaje)
Alteraciones esqueléticas	
Talla baja	95 a 100
Falla en el crecimiento	90 a 95
Aumento de la relación de segmento superior/ inferior	>90
Desarrollo dental anómalo, maloclusion	>75
Facies características con micrognatia	60
Cubitus valgus	50
cifosis	50
cuello corto	40
Genu valgum	35
Paladar alto arqueado	35
Pezones muy separados, pecho ancho	30 a 35
Metacarpianos corto	35
Escoliosis	10 a 20
Deformidad de Madelung	5
Obstrucción linfática	
Implantación baja de cabello posterior	40
Edema de manos/pies	20 a 30
Dermatoglifos característicos	30
Cuello alado	25
Anomalías del pabellon auricular	15 a 20
Displasia ungueal	10
Defectos cromosomicos de celulas germinales	
Infertilidad	95
Falla ovárica	90
Disgenesia gonadal	85 a 90
Gonadoblastoma	5



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Característica clínica	Frecuencia (porcentaje)
Otras características	
Malformaciones cardíacas	> 50
Arco aórtico transverso elongado	40 a 50
Anomalías de válvula aórtica (Válvula aórtica bicuspid)	15 a 30
Coartación de la aorta	7 a 17
Anomalías venosas pulmonares	13 a 15
Anomalías venosas centrales (como persistencia de la vena cava superior izquierda)	8 a 13
Defectos del septo ventricular	1 a 4
Defectos del septo atrial	1 a 2
Anormalidades de la arteria coronaria	> 2
Corazón izquierdo hipoplásico	<1
Anomalías electrocardiográficas	50
Intervalo QTc prolongado	21 a 36
Anomalías renales y cardiovasculares	20 a 30
Malformaciones del sistema colector	~20
Riñón en herradura	10
Hipertensión	30
Anomalías oculares	
Miopía o hipermetropía	20 a 50
Estrabismo	15 a 30
Ambliopía	>15
Ptosis	10 a 30
Orejas y oídos	
Otitis media recurrente	50 a 70
Hipoacusia neurosensorial	50 (en la adultez)
Hipoacusia conductiva	10 a 40
Colesteatoma	5



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Piel	
Nevi pigmentado multiple	25
Vitiligo	5
Alopecia	5
Autoinmune	
Tiroiditis	15 a 30
(la tasa se incrementa con la edad)	
Enfermedad celiaca	6
Enfermedad inflamatoria intestinal	4

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Síndrome Noonan

Síndrome Kabuki Make Up

6.3. EXAMENES AUXILIARES**6.3.1. De Genética**

- ✓ Cariotipo en sangre periférica, en la primera evaluación médica.
- ✓ PCR del gen SRY.

6.3.2. De Patología clínica

- ✓ Biometría hemática:
- ✓ TSH:
- ✓ T4 libre
- ✓ TGO
- ✓ TGP
- ✓ Glucosa en sangre
- ✓ Perfil lipídico
- ✓ Creatinina
- ✓ BUN

6.3.3. De imágenes

- ✓ Radiografía de columna.
- ✓ Ecografía renal.
- ✓ Densitometría ósea.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

- ✓ Resonancia magnética cardiovascular.

6.3.4. De exámenes especiales complementarios

- ✓ Ecocardiograma.
- ✓ Emisiones otoacústicas.
- ✓ Potenciales evocados auditivos.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

Los equipos pueden evolucionar a medida que las necesidades de las niñas con síndrome de Turner cambian a lo largo de sus vidas. Los especialistas que integren el equipo de atención pueden ser algunos o todos estos profesionales y otros, según sea necesario:

- ❖ Especialista en endocrinología.
- ❖ Especialista en ginecología.
- ❖ Especialista en genética.
- ❖ Especialista en cardiología
- ❖ Especialista en traumatología y ortopedia
- ❖ Especialista en urología.
- ❖ Especialista en otorrinolaringología
- ❖ Especialista en gastroenterología
- ❖ Especialista en oftalmología.
- ❖ Dentista especializado en ortodoncia.
- ❖ Profesional de salud mental: Psiquiatra, psicólogo.
- ❖ Especialista en medicina física y rehabilitación.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Screening al diagnóstico de Síndrome Turner en niños y adultos
Todos los pacientes.
Evaluación cardiovascular por el especialista
Ecografía renal
Evaluación auditiva por ORL
Evaluación para escoliosis/cifosis
Evaluación del conocimiento de ST/ Referir a grupos de apoyo
Evaluación para crecimiento y desarrollo puberal
De 0 - 4 años
Evaluación oftalmológica por el oftalmólogo pediatra
De 4-10 años
Test de función tiroidea (T4, TSH) y tamizaje para enfermedad celiaca (tTG Ab)
Evaluación psicosocial.
Evaluación de ortodoncia (≥ 7 años)
>10 años
Test de función tiroidea (T4, TSH) y tamizaje para enfermedad celiaca (tTG Ab)
Evaluación psicosocial.
Evaluación de ortodoncia
Evaluación de la función ovárica/terapia de reemplazo estrogénico.
TGO, TGP, glucosa en sangre, perfil lipídico, Creatinina, BUN
Densidad mineral ósea (≥ 18 años)



6.4.1. Medidas generales y preventivas

- ❖ **Problemas psicológicos y educativos:** la inteligencia suele ser normal en pacientes con síndrome de Turner. La excepción es el paciente raro con un pequeño cromosoma del anillo X, que puede tener un retraso mental grave, probablemente porque esos pequeños cromosomas del anillo X no se someten a la inactivación de X. Aunque la mayoría de los individuos con síndrome de Turner tienen inteligencia normal, existen mayores riesgos de deterioro selectivo en las habilidades no verbales. Esto puede incluir déficits en la cognición social; dificultad con las tareas no verbales de resolución de problemas, como las matemáticas; déficits psicomotores, como la torpeza; y problemas con la organización visual-espacial, que pueden causar algunos problemas con la conducción y la maniobra de un automóvil. También existe un mayor riesgo de trastorno por déficit de atención (TDA) y problemas con el funcionamiento ejecutivo. Por el contrario, *las habilidades verbales suelen ser fuertes*. Las anomalías del desarrollo neurológico pueden deberse a la monosomía del cromosoma X o a deficiencias de esteroides sexuales (estrógeno) debido a la disgenesia gonadal. Un informe encontró que los pacientes con síndrome de Turner y un cromosoma X derivado de la madre tienen más probabilidades de tener deficiencias en la función social y verbal en comparación con aquellos con un cromosoma X derivado de la paternidad, lo que sugiere que el funcionamiento social está influenciado por un gen impreso en el cromosoma X que se desactiva cuando este gen se hereda de la madre. La existencia de tal gen puede explicar en parte las diferencias entre hombres y mujeres en la cognición social. Sin embargo, no proporciona una explicación para todos los hallazgos psicológicos en el síndrome de Turner. Tal explicación probablemente involucraría una interacción entre muchos genes y factores ambientales que interactúan. Estos hallazgos aún no han sido confirmados por otro estudio. Las estrategias específicas para prevenir o minimizar las discapacidades de aprendizaje en personas con síndrome de Turner, incluidos los efectos del reemplazo de hormonas gonadales, se analizan por separado.
- ❖ **Riesgo de malignidad:** Para la población general de pacientes con síndrome de Turner (sin material del cromosoma Y), los riesgos de otros cánceres son



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

probablemente similares o aumentados mínimamente en comparación con la población general. Algunos estudios sugieren un posible aumento del riesgo de neoplasias malignas del sistema nervioso central (especialmente meningioma) o cáncer de colon, y un menor riesgo de cáncer de mama. Se acordó que la detección del exceso de cáncer no está indicada para las mujeres con síndrome de Turner (20). Aunque las series históricas indican que el riesgo de cáncer de mama se redujo algo entre las mujeres con síndrome de Turner en comparación con la población general, el riesgo para las mujeres con síndrome de Turner en la era moderna no está claro. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que el uso prolongado de estrógeno en mujeres con síndrome de Turner no se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama.

❖ **Mortalidad:** las tasas de mortalidad general en pacientes con síndrome de Turner aumentan aproximadamente el triple en comparación con la población general, con un riesgo excesivo en todas las edades y para la mayoría de las principales causas de muerte. Esto se ilustró mejor en un estudio poblacional de 3439 pacientes con síndrome de Turner en el que se observaron los siguientes resultados:

Hubo un total de 296 muertes, significativamente más altas de lo esperado en comparación con las tasas de mortalidad nacionales (tasa de mortalidad estandarizada [SMR] = 3). El riesgo relativo de muerte se incrementó en todas las edades, pero el exceso absoluto de riesgo de muerte fue mayor en los pacientes mayores.

La enfermedad cardiovascular no congénita, más comúnmente la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada, representaron el 41 por ciento de las muertes.

Las anomalías cardiovasculares congénitas representaron el 8 por ciento de las muertes. El aneurisma aórtico se asoció con el mayor aumento en las tasas de mortalidad cardiovascular, que se presentó en 17 mujeres de 15 a 44 años, siete de las cuales tenían menos de 30 años.

También se observó un aumento de 3 a 11 veces en la mortalidad por neumonía, diabetes, epilepsia, enfermedad hepática y enfermedad renal.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

La mortalidad se incrementó para todos los grupos de cariotipos, pero fue mayor entre los pacientes con mosaico no mosaico 45 que para los pacientes con mosaicismo 46, X (por ejemplo, 45, X / 46, XX). La deficiencia de estrógeno a lo largo de la vida puede jugar un papel en las complicaciones cardiovasculares no congénitas.

6.4.2. Terapéutica:

- ❖ **Hormona de crecimiento:** Para la mayoría de las niñas, se recomienda la terapia de la hormona del crecimiento (generalmente en forma de inyecciones diarias de la hormona del crecimiento humana recombinante) para aumentar la estatura tanto como sea posible, en momentos adecuados de la niñez hasta los primeros años de la adolescencia. Comenzar el tratamiento en forma temprana puede mejorar la estatura y el crecimiento óseo. En niñas de estatura muy baja, se puede recomendar oxandrolona además de la hormona del crecimiento. La oxandrolona es una hormona que ayuda a aumentar la estatura al incrementar la producción de proteína del organismo y mejorar la densidad mineral ósea.
- ❖ **Reemplazo de estrógeno:** La mayoría de las niñas con síndrome de Turner deben iniciar una terapia con estrógenos y una terapia hormonal para comenzar la pubertad. A menudo, la terapia con estrógenos comienza alrededor de los 11 o 12 años. El estrógeno ayuda a promover el desarrollo de las mamas y mejorar el tamaño (volumen) del útero. El estrógeno contribuye a la mineralización ósea y, cuando se usa con la hormona del crecimiento, también puede ayudar a la estatura. La terapia de reemplazo con estrógeno, por lo general, continúa durante toda la vida, hasta que se alcanza la edad promedio de la menopausia

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Efectos adversos dependen de la acción terapéutica efectuada.

6.4.4. Signos de alarma

Los signos de alarma a considerarse en el síndrome Turner son principalmente los que producen las alteraciones cardiovasculares.



6.4.5. Criterios de Alta

No aplica.

6.4.6. Pronóstico

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

6.5. COMPLICACIONES

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

6.6.1. Criterios de Referencia:

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

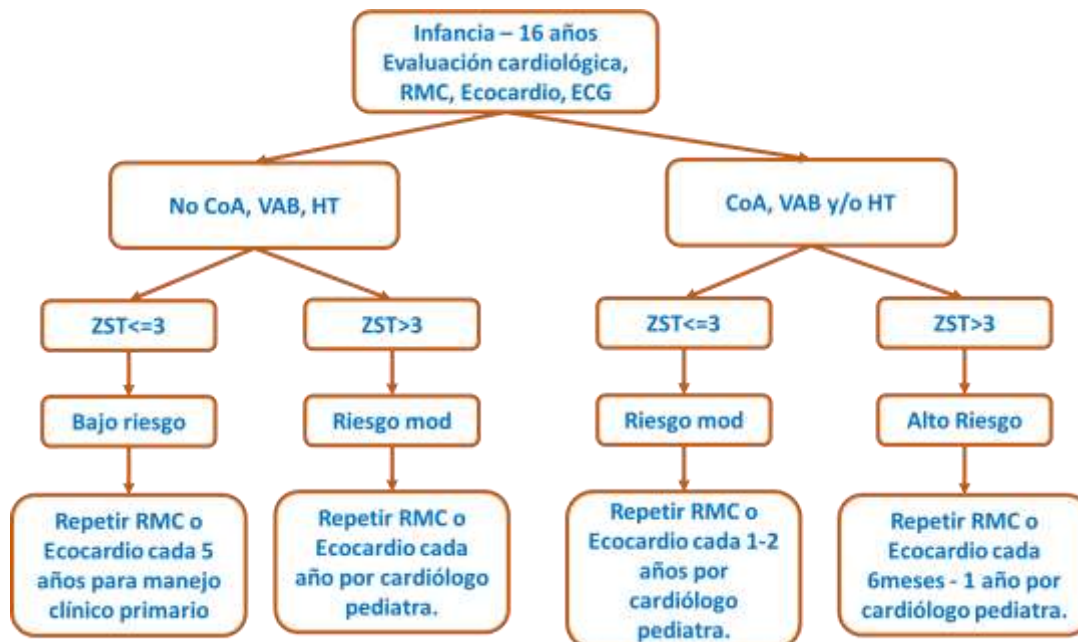
6.6.2. Criterios de Contrarreferencia:

Los pacientes son contrarreferidos cuando:

- ❖ Se ha confirmado el diagnóstico citogenético.
- ❖ Se ha realizado el diagnóstico de patologías asociadas.
- ❖ Se han realizado las evaluaciones por las especialidades clínicas o quirúrgicas y se hayan definido los tratamientos específicos, según hallazgos.
- ❖ El paciente haya iniciado un Programa de Estimulación Integral Temprana.
- ❖ El seguimiento de los pacientes menores de 18 años se realiza por el pediatra en su Centro Asistencial de Origen.
- ❖ En el caso de pacientes mayores de 18 años, el seguimiento se realizará en su Centro Asistencial de Origen, por el médico Internista.

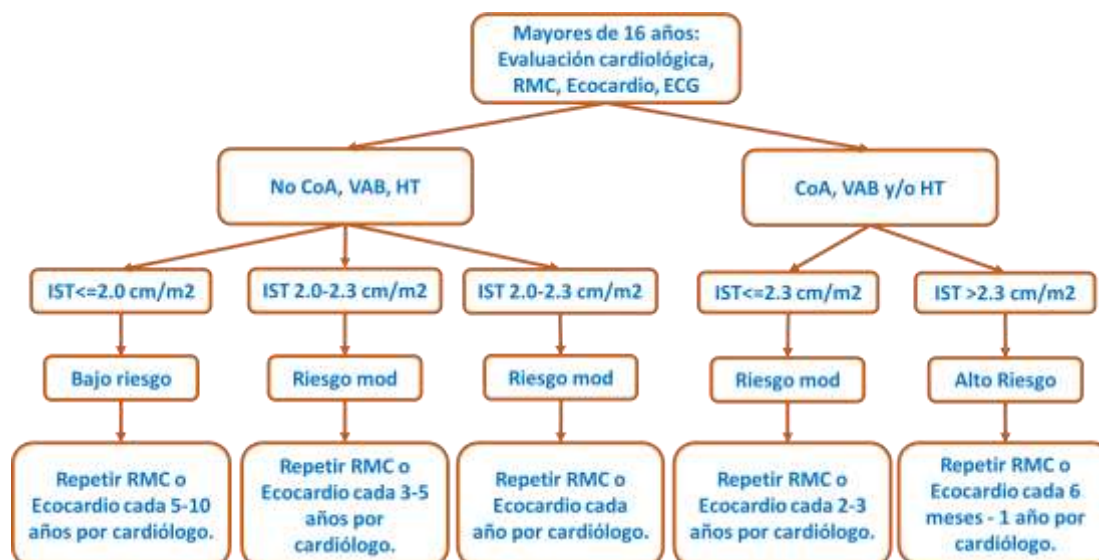
6.7. FLUXOGRAMA:

Protocolo sugerido para monitorizar a las mujeres con ST desde la infancia a los 16 años.



Resonancia magnética cardiaca (RMC); Electrocardiograma (ECG); coartación de aorta (CoA), Válvula aortica bicúspide (VAB); Hipertensión (HT); Z-score de la aorta específica en Síndrome Turner (ZST).

Protocolo sugerido para monitorizar a las mujeres con ST mayores de 16 años.



Resonancia magnética cardiaca (RMC); Electrocardiograma (ECG); coartación de aorta (CoA), Válvula aortica bicúspide (VAB); Hipertensión (HT); Z-score de la aorta específica en Síndrome Turner (ZST); Índice del tamaño aórtico (ITA).



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

VII.-Anexos**ANEXO 1: RECOMENDACIONES PARA NIÑAS CON SÍNDROME TURNER**

	Prenat	Neo	1-12 m	2-3 a	4-6 a	7-10 a	11 a - Adul
DIAGNÓSTICO							
Estudio cromosómico	+	1					
Examen Clínico	+	+		3			+
Asesoramiento genético	+	+		+			+
GUÍA ANTICIPATORIA							
Soporte familiar	+	+	+	+	+	+	+
Grupos de apoyo	+	+	+	+	+	+	+
Planes a largo plazo	+	+	+	+	+	+	+
Posibilidades terapéuticas	+	+	+			+	+
Problemas sexuales/reproductivos	+	+	+			+	+
EVALUACION MÉDICA Y/O TRATAMIENTO							
Crecimiento		+	+	+	+	+	+
Presión arterial				4	4	4	4
Ecocardiograma		+					
Evaluación cardiológica		+	2	2	2	2	2
Examen de la piel (nevus)							+
Valorar luxación de caderas		+	+				
Valorar escoliosis					+	+	+
Ecografía renal		+					
Evaluación nefrológica			2	2	2	2	2
Screening auditivo			+	4	4		
Screening visual			+		+		
Valorar función tiroidea				+	+	+	+
Problemas de alimentación		+	+				
Valorar maloclusión					+	+	+
Evaluación endocrinológica					+	+	+
Tratamiento con GH						+	+
Tratamiento estrogénico							+
Dieta/obesidad				+	+	+	+
Cirugía plástica						6	6
EVALUACIÓN PSICOLÓGICA							
Desarrollo y comportamiento		+	+	+	+	+	+
Lenguaje					+		
Situación escolar					+	+	+
Aprendizaje/percepción espacial					5	+	5
Adaptación psicológica/ social						+	+

Símbolos: +: debe realizarse; 1: revisar y/o repetir; 2: solo si existe patología; 3: discutir condiciones asociadas; 4: seguimiento anual; 5: evaluación por especialista específico; 6: considerar en caso de rasgos dismórficos marcados (pterigium colli)

**VIII.- Referencias Bibliográficas**

1. Mathur et al. - The Parental Origin of the Single X Chromosome in .pdf [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682964/pdf/ajhg00088-0044.pdf>
2. Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of phenotypic-karyotypic correlations. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975;11(4):23-59.
3. Migeon BR, Luo S, Jani M. The Severe Phenotype of Females with Tiny Ring X Chromosomes Is Associated with Inability of These Chromosomes to Undergo X Inactivation. Am J Hum Genet. 1994;8.
4. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome | Nature Genetics [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ng0597-54>
5. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, Dainotti E, Larizza D, Bernardi F, et al. An analysis of xq deletions. Human genetics. marzo de 1996;97(3):375-81.
6. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. Annals of Human Genetics. 1997;61(6):471-83.
7. Dos Santos AP, Ribeiro Andrade JG, Piveta CSC, de Paulo J, Guerra-Junior G, de Mello MP, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants. BMC Medical Genetics [Internet]. diciembre de 2013 [citado 14 de febrero de 2019];14(1). Disponible en: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-14-115>
8. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. :7.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

9. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B, et al. The Phenotype of Short Stature Homeobox Gene (SHOX) Deficiency in Childhood: Contrasting Children with Leri-Weill Dyschondrosteosis and Turner Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1 de octubre de 2005;147(4):499-507.
10. Huber C. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *Journal of Medical Genetics*. 5 de abril de 2006;43(9):735-9.
11. Jorge AAL, Nishi MY, Funari MFA, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. julio de 2008;52(5):765-73.
12. Toniolo D, Rizzolio F. X Chromosome and Ovarian Failure. *Semin Reprod Med*. julio de 2007;25(4):264-71.
13. Wyss D, DeLozier CD, Daniell J, Engel E. Structural anomalies of the X chromosome: personal observation and review of non-mosaic cases. *Clinical Genetics*. 1 de febrero de 1982;21(2):145-59.
14. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet*. 1 de enero de 2006;118(5):640-51.
15. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *Journal of Medical Genetics*. octubre de 2013;50(10):662-5.
16. Lepage J-F, Hong DS, Mazaika PK, Raman M, Sheau K, Marzelli MJ, et al. Genomic Imprinting Effects of the X Chromosome on Brain Morphology. *J Neurosci*. 8 de mayo de 2013;33(19):8567-74.
17. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics*. 1 de marzo de 2005;115(3):732-5.
18. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de septiembre de 2002;16(3):465-82.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

19. Turner HH. A SYNDROME OF INFANTILISM, CONGENITAL WEBBED NECK, AND CUBITUS VALGUS. *Endocrinology*. 1 de noviembre de 1938;23(5):566-74.
20. Pediatrics AA of. Care of Girls and Women With Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Pediatrics*. 1 de mayo de 2009;123(5):1423-1423.
21. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45, X fetuses and their parents. *J Med Genet*. marzo de 1991;28(3):151-5.
22. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet*. mayo de 1991;87(1):81-3.
23. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. septiembre de 2004;114(3):640-4.
24. Baena N, Vigan CD, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004;129A(1):16-20.
25. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. enero de 2012;25(1):68-73.
26. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(1):89-94.
27. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. - Semantic Scholar [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en:
<https://www.semanticscholar.org/paper/Genomic-imbalance-in-products-of-conception%3A-Levy-Sigurjonsson/26fbd167b948e1430797a89d4c31bef76e8dfd9d>



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

- 28.Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *The Journal of Pediatrics*. 1 de octubre de 2000;137(4):455-9.
- 29.Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized Multidisciplinary Evaluation Yields Significant Previously Undiagnosed Morbidity in Adult Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 2011;96(9):E1517-26.
- 30.El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(3):485-90.
- 31.Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, 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*. junio de 2012;38(4):315-21.
- 32.Sylvén L, Hagenfeldt KA, Broendum-Nielsen K, Schoultz BOV. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta endocrinologica*. 1991;125(4):359-65.
- 33.Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. diciembre de 1983;141(2):81-8.
- 34.Brook CGD, Murset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45,Xo Turner's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1 de octubre de 1974;49(10):789-95.
- 35.The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001603>
- 36.Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2015;100(7):E1030-8.

37. Outcomes of Spontaneous and Assisted Pregnancies in Turner Syndrome: The NIH Experience [Internet]. ResearchGate. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/306366964_Outcomes_of_Spontaneous_and_Assisted_Pregnancies_in_Turner_Syndrome_The_NIH_Experience

38. The Anatomy and Histology of XO Human Embryos and Fetuses [Internet]. ResearchGate. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/17229115_The_Anatomy_and_Histology_of_XO_Human_Embryos_and_Fetuses

39. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular Anomalies in Turner Syndrome: Spectrum, Prevalence, and Cardiac MRI Findings in a Pediatric and Young Adult Population. *American Journal of Roentgenology*. 1 de febrero de 2011;196(2):454-60.

40. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. noviembre de 1994;71(5):433-6.

41. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. - Semantic Scholar [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Cardiovascular-phenotype-in-Turner-cardiology%2C-and-Mortensen-Andersen/6d69eabee66ad2a610194b42eea58f3f4a1fc6fa>

42. Moderate Aortic Enlargement and Bicuspid Aortic Valve Are Associated With Aortic Dissection in Turner Syndrome | *Circulation* [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088633>

43. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome - *Fertility and Sterility* [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://pubs.ascp.org/doi/10.1016/j.fertnstert.2012.07.011>



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Turner

2019]. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)02825-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)02825-1/fulltext)

44.Fudge EB, Constantacos C, Fudge JC, Davenport M. Improving Detection of Hypertension in Girls with Turner Syndrome Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. HRP. 2014;81(1):25-31.

45.Vasculopathy in the Young Turner Syndrome Population [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393494/>

46.Dalla Pozza R, Bechtold S, Kääh S, Buckl M, Urschel S, Netz H, et al. QTc interval prolongation in children with Ulrich-Turner syndrome. Eur J Pediatr. diciembre de 2006;165(12):831-7.

47.Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged Rate-Corrected QT Interval and Other Electrocardiogram Abnormalities in Girls With Turner Syndrome. Pediatrics. 1 de octubre de 2006;118(4):e1220-5.