

Síndrome de Turner

Ana Coral Barreda Bonis, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:267-83.



RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) es una entidad frecuente originada por la pérdida parcial o total de un cromosoma X. Afecta a 25-50/100 000 mujeres y puede afectar a múltiples órganos a cualquier edad. Los pediatras han de conocer esta entidad para realizar un diagnóstico y seguimiento tempranos y derivación al especialista, principalmente ante casos de talla baja o trastornos en el desarrollo de la pubertad. Un diagnóstico precoz puede condicionar y optimizar el tratamiento de la talla baja de estas pacientes y su repercusión psicosocial en etapa adulta. Este protocolo repasa las principales características en el diagnóstico y tratamiento del ST en consenso con las últimas guías publicadas.

Palabras clave: síndrome de Turner; talla baja; retraso puberal; amenorrea primaria; hipogonadismo hipergonadotropo; gen *SHOX*; tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH); terapia estrogénica; oxandrolona.

Turner syndrome

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a common condition caused by loss of a part or all of an X chromosome. It affects 25-50 per 100 000 females and can involve multiple organs through all stages of life. Paediatricians should be concerned about an early diagnosis of this entity and its surveillance in order to refer to a specialist, especially in cases of short stature or puberty disorders. An early diagnosis could influence on an optimal treatment of short stature and psychosocial development in adult life. In this review, we focused in the principle issues of TS according to the latest guidelines.

Key words: Turner syndrome; short stature; delayed puberty; primary amenorrhea; hypergonadotropic hypogonadism; *SHOX* gene; growth hormone treatment; estrogenic replacement; oxandrolone.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es una entidad sindrómica caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X. La primera descripción corresponde a Ullrich en 1930¹, documentando Henry H. Turner en 1938 siete casos con el síndrome², pero no fue hasta 1959 cuando C. E. Ford descubre su base genética³.

2. GENÉTICA

La prevalencia se estima en torno a 1/2500-3000 recién nacidas vivas, aunque hoy se conoce que los fetos 45X0 suponen un 1-1,5% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellos que sobrevivirían. De hecho, el ST se implica en un 10% de las pérdidas acaecidas durante el primer trimestre de gestación^{4,5}.

La monosomía parcial o total del cromosoma X sucede por una incompleta disyunción en la gametogénesis, o pérdida cromosómica en las mitosis iniciales del feto, hipótesis más aceptada actualmente⁴. Habitualmente, los cromosomas de los progenitores son normales, este trastorno es de aparición esporádica, con un riesgo mínimo de recurrencia en la descendencia. Generalmente, el cromosoma X materno es el que permanece íntegro en dos tercios de los casos^{6,7}. Se desconocen los factores de riesgo para su aparición. La edad materna es un factor independiente⁸.

Existen diferentes fórmulas cromosómicas en el ST: el denominado ST "clásico" o cariotipo 45,X0 (45-50%), mosaicos (45,X0/46,XX) (15-25%), englobado dentro de la disgenesia gona-

dal mixta (45,X0/46,XY) (10-12%), con anomalías estructurales en uno de los cromosomas X (10%): cromosoma X en anillo, isocromosoma X, deleciones selectivas (en Xp22.3 ocasionan displasia ósea más marcada, las deleciones en Xq mayor disgenesia gonadal) y formando parte de mosaicismo triple X (45,X0/47,XXX; 45,X0/46,XX/47,XXX) (3%). Deleciones distales a Xq24 no suelen englobarse en este espectro, al cursar solo con fallo ovárico prematuro, así como aquellas mujeres con edades superiores a 50 años, que pueden presentar <5% de líneas 45X0 dentro del proceso fisiológico del envejecimiento y tampoco serían ST⁹.

Estos diferentes cariotipos no son predictores del fenotipo, especialmente en casos de mosaicismo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana⁹. Tampoco un genotipo específico marca un seguimiento concreto, las guías son universales para cualquier paciente con ST. Sin embargo, es preciso matizar una serie de consideraciones. Generalmente los mosaicismos presentan fenotipos más atenuados, con menor frecuencia y gravedad de cardiopatías, alteraciones linfáticas y mayor tasa de embarazos espontáneos (aunque también de abortos tempranos). No obstante, aquellos mosaicismos 45,X0/46,XX con diagnóstico posnatal suelen tener mayor gravedad clínica que algunos casos detectados intraútero, ya que en muchos de ellos el diagnóstico es incidental dentro de un cariotipo realizado en otros contextos, por ejemplo, la edad materna avanzada¹⁰⁻¹². Los cromosomas X en anillo a veces se asocian a discapacidad intelectual¹³. La ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se asocia a talla baja y fenotipo turneriano notable, cardiopatía e hipotiroidismo autoinmune, este último también más prevalente en los

isocromosomas Xq^{7,14,15}. Por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con mayor tasa de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, como la talla baja. Se han realizado diferentes estudios hipotetizando acerca de genes sometidos a *imprinting* en el cromosoma X, buscando diferencias fenotípicas entre las pacientes con ST que conservan el X paterno frente al X materno con resultados contradictorios⁹.

3. CLÍNICA

3.1. Perinatal

Durante el embarazo es posible encontrar signos de sospecha de ST, especialmente en aquellos pacientes con cariotipo 45,X0. Entre ellos tenemos el crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas izquierdas, renales y aquellas debidas a malformación de los vasos linfáticos: aumento del pliegue nucal (presente en otras aneuploidías), *hydrops fetalis*, y el higroma quístico nucal (más orientativo a ST)⁹.

Es habitual que nazcan con 2-3 cm menos de lo estimado para su edad gestacional, así como con peso bajo (unos 500 g menos). Es típico el linfedema distal y algunos rasgos ya pueden apreciarse desde el nacimiento, tales como paladar arqueado, cuello alado, orejas y cabello de implantación baja, mamilas separadas y uñas displásicas. En este punto es preciso descartar malformaciones asociadas, en particular las cardíacas, como la coartación de aorta. La luxación congénita de caderas también es más frecuente⁷.

3.2. Infancia

El diagnóstico del ST en Pediatría se realiza fundamentalmente en el contexto de talla baja e

infantilismo sexual debido a disgenesia gonadal. Otros hallazgos se resumen en la **Tabla 1**^{7,9}.

Tabla 1. Clínica del síndrome de Turner⁷ (los porcentajes son orientativos)

Clínica	Frecuencia (%)
Musculoesquelética	
Talla baja*	95-100
Hipoprecimiento primer año	50
Edad ósea retrasada	85
Cuello corto	40-87
Desproporción segmento superior/segmento inferior*	97
<i>Cubitus valgus</i> *	50-80
Metacarpianos cortos*	35
Deformidad de Madelung*	5-7
Escoliosis*	10-60
Cifosis	40-75
Genu valgo*	63-86
Micrognatia*	60
Paladar ojival*	35
Mamilas hipoplásicas y muy separadas	80
Tórax ancho, <i>pectus excavatum</i>	30, 20
Luxación congénita de cadera	20
Obstrucción linfática	
Pterigium colli	25
Implantación baja de cabello	40
Edema de manos y pies	25
Displasia de las uñas grave	10
Dermatoglifos característicos	35
Anomalías del pabellón auricular (rotación)	15-20
Defectos de células germinales	
Fallo gonadal	96
Infertilidad	99
Gonadoblastoma	5-10

*Haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

Otras anomalías	
Cardiovasculares	55
• Anomalías en válvula Aórtica (bicúspide)	15-30
• Elongación de arco Aórtico transverso	40-50
• Coartación de Aorta	Hasta 17
• Defectos del septo ventricular	1-4
• Defectos del septo auricular	1-2
• Anomalías del sistema venoso sistémico (persistencia de VCS izquierda)	8-13
• Anomalías del sistema venoso pulmonar	13-15
HTA	20-40
Renales	53
Anomalías oculares	
• Miopía, hipermetropía	20-50
• Estrabismo	15
• Ambliopía	>15
• Ptosis	10
• Epicanto	20
Defectos de audición	
• Otitis media recurrente	50-70
• Hipoacusia neurosensorial	50
• Hipoacusia de conducción	10-40
• Colesteatoma	5
Alteraciones cutáneas	
• Nevi múltiples pigmentados	25
• Vitiligo	5
• Alopecia	5
Autoinmunes	
• Tiroiditis de Hashimoto	15-30
... incidencia anual	3
• Enfermedad celíaca	4-6
• Enfermedad inflamatoria intestinal	2-3
Hipotiroidismo	10
Hipertiroidismo	2.5
Hipertransaminasemia	50-80
... incidencia anual	2-3
Intolerancia hidrocarbonada	15-50
Diabetes mellitus tipo 2	10

3.2.1. Talla baja

La talla baja es el hallazgo más frecuente (95-100%) de las pacientes con ST. Por ello es un diagnóstico que tener en cuenta en niñas con talla baja en edad pediátrica. Desde el nacimiento, estas pacientes ya presentan una longitud 2-3 cm inferior a lo establecido. La velocidad de crecimiento se enlentece en los tres primeros años de vida, con hipocrecimiento en la mitad de las pacientes durante el primer año, siendo la talla inferior al percentil 3 aproximadamente en un 75% de las afectas a los 3-5 años. Ello se intensifica en la época de la pubertad, al no presentar el estirón causado por las hormonas sexuales⁶. Así, la talla final en pacientes sin terapia hormonal se estima en torno a 142 cm (20 cm inferior a lo normal), aunque también influyen la talla media parental, especialmente la materna, y el grado de mosaicism¹⁶.

El hipocrecimiento en el ST es multifactorial. La mayor influencia la ejerce el gen *SHOX* (siglas de *short stature homeobox-containing gene on the X chromosome*), localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (porción distal del Xp22.2). Este gen se ha involucrado en algunas tallas bajas familiares, en la discondrosteosis de Léri-Weill y en la displasia mesomélica de Langer. Es por ello que, para algunos autores, el ST es una displasia ósea, donde la alteración del *SHOX* condicionaría el hipocrecimiento sobre todo a nivel mesomélico, *cubitus valgus*, deformidad de Madelung, genu valgo, acortamiento de metacarpianos (sobre todo el cuarto: signo del puño) y metatarsianos, ensanchamiento de falanges distales, paladar ojival, micrognatia, escoliosis (10%), etc.¹⁷ (Tabla 1). Por otro lado, en la talla baja también se implica cierta insensibilidad a la hormona de crecimiento

to (GH), lo que supone tener que dar dosis más elevadas de rhGH en su tratamiento¹⁶.

3.2.2. Disgenesia gonadal: infantilismo sexual

Los ovarios presentan un número aparentemente normal de células germinales primordiales en la semana 6, desapareciendo progresivamente a medida que avanza la gestación por fenómenos de apoptosis con sustitución progresiva por tejido conectivo. Aproximadamente el 76% de las niñas con mosaicismos y el 26% de las que tienen cariotipo 45X presentan ovarios detectables, aunque la falta del cromosoma X acelera la desaparición de las células germinales, de forma que a los dos años no existen prácticamente ovocitos y evolutivamente aparecen “cintillas” gonadales¹⁸.

Por ello, alrededor de un 90-95% de los ST presentarán insuficiencia ovárica, con falta de aparición de caracteres sexuales secundarios (recordar que la pubarquia es un fenómeno presente e independiente, de origen suprarrenal), amenorrea primaria e infertilidad en la época puberal. Ello supone que en etapa adulta sea una de las causas más frecuentes de fallo ovárico precoz^{6,9}.

No obstante, aquellas niñas con masa residual ovárica funcional pueden presentar telarquia, lo que implica que entre un 15-30% de las pacientes pueden alcanzar pubertad en mayor o menor medida⁷. Alrededor de un 6% pueden presentar ciclos regulares, con posibilidad de embarazo, que son de alto riesgo debido a la hipoplasia de genitales internos (hipoestrogenizados), a las alteraciones cardiovasculares y a una mayor tasa de abortos y malformaciones⁹.

Es difícil establecer la preservación de la función gonadal en estas pacientes, el empleo de

ecografía (o visualización de ovarios mediante otros métodos) y los niveles de gonadotropinas en etapa prepuberal son herramientas poco útiles a nivel predictivo, pues son variables. Algunos autores postulan la hormona antimülleriana como posible marcador¹⁹.

Es primordial una terapia hormonal sustitutiva en el momento adecuado para garantizar una adecuada feminización y adaptación social, un pico de masa ósea suficiente sin condicionar un adelanto en el cierre de fisas, mejorar la función cognitiva y evitar el síndrome metabólico derivado del fallo ovárico precoz de estas pacientes.

3.2.3. Malformaciones cardíacas

Los problemas cardiovasculares suponen el principal problema de salud de las pacientes con ST, ya no solo por aquellas que presentan algún tipo de cardiopatía congénita (descritas hasta un 55% de los casos), sino por la existencia de una enfermedad vascular generalizada, a la que contribuyen las posibles alteraciones renales e hipertensión arterial (HTA). Todo ello implica que el ST tenga una tasa de mortalidad hasta cuatro veces superior frente a población general en contexto de cardiopatía isquémica e ictus (41% muertes). No obstante, las cardiopatías congénitas serían causa de mortalidad temprana (8%)⁹.

Entre las posibles alteraciones cardiológicas predominan los defectos del corazón izquierdo: válvula aórtica bicúspide (15-30%; ocurre hasta 30-60 veces más frecuente en ST frente a 46,XX; postulándose como marcador independiente para su sospecha diagnóstica), elongación del arco aórtico transversal (40-50%), coartación de aorta (7-18%) y dilatación aórtica

(3-42%), cuya disección es potencialmente mortal. Defectos del lado derecho, como drenaje venoso pulmonar anómalo, vena cava superior izquierda, del tabique auricular o ventricular, *ductus* arterioso persistente, valvulopatía mitral o corazón izquierdo hipoplásico, son menos frecuentes⁷ (Tabla 1).

Se postula la asociación de cardiopatía con la malformación linfática, siendo más frecuente en aquellas pacientes con 45X, cuello alado y tórax con aumento del diámetro anteroposterior²⁰. Según el defecto cardiaco, precisarán profilaxis de endocarditis en algunas situaciones. Es preciso monitorizar la dilatación aórtica, especialmente en sujetos de riesgo como aquellos con válvula aórtica displásica, con coartación, estenosis o insuficiencia, o hipertensión⁹.

3.2.4. Malformaciones renales

Un 30-50% de los ST padecen alguna malformación renal, la más frecuente es el riñón en herradura (10%, más en 45,X0), seguida de sistemas colectores dobles (15%), hidronefrosis (5-15%), y ya más raramente aplasia renal (3%), riñón ectópico o multiquístico (<1%). Por ello, al diagnóstico se solicita una ecografía renal para el despistaje de estas alteraciones. No existen protocolos establecidos para el seguimiento de infección de orina/reflujo, si bien hay que sospecharlas ante clínica en estas pacientes⁹.

3.2.5. Fenotipo turneriano

En este apartado describiremos la apariencia externa de estas pacientes, si bien las anomalías esqueléticas han sido previamente expuestas.

A nivel **facial** se describe la “facies de esfinge”, hipomímica y con expresión melancólica de-

bido a la oblicuidad antimongoloide de los ojos y el labio superior fino en V invertida. Pueden existir epicanto, ptosis y estrabismo. La nariz es recta y prominente. El *filtrum* largo y marcado. El paladar es ojival, y junto a la coexistencia con micrognatia, condiciona las dificultades en la alimentación y el fallo de medro que presentan estas pacientes fundamentalmente en los primeros años de vida. Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto, debido a la hipoplasia de vértebras cervicales, con piel redundante formando el *pterygium colli*. El cabello se implanta bajo en la parte posterior del cuello²¹.

Las **malformaciones linfáticas**, además de condicionar el *pterygium colli*, provocan el tórax ancho, en escudo, prominente, con aumento del diámetro biacromial, que sugiere la imagen de mamilas separadas. Los pezones son hipoplásicos, en ocasiones invertidos²².

En las **extremidades** es notoria la desproporción entre el segmento superior y el inferior, se observa acortamiento distal, piernas musculadas, la citada deformidad de Madelung con acortamiento del cuarto o el quinto metacarpiano, *cubitus valgus*, etc. El linfedema distal neonatal desaparece a lo largo de los 18 primeros meses de vida. Condiciona unas uñas hipoplásicas e hiperconvexas características^{7,21}.

A nivel **cutáneo** se describen *nevi* múltiples (25%), hemangiomas, pilomatricomas (2,6%), vitiligo (2,7-6%), mayor incidencia de dermatitis atópica y predisposición a la formación de cicatrices queloides (3%). Aunque el tratamiento con rhGH puede influir en el crecimiento de los *nevi*, no aumenta su número ni su transformación maligna⁹.

3.2.6. Otras alteraciones

A nivel **ocular** se han descrito estrabismo, ptosis, epicantero, hipertelorismo, ambliopía, daltonismo, queratocono, glaucoma, lenticono, cataratas, daltonismo, etc. (Tabla 1). De todos ellos, los defectos refractivos son los más frecuentes (miopía, hipermetropía: 20-50%). El estrabismo puede llegar a afectar hasta un 30% de las pacientes, sobre todo a los 2-3 años de edad, aunque puede aparecer desde los 6 meses hasta los 7 años. Su corrección es prioritaria puesto que puede degenerar en ambliopía (>15%). Por ello se recomienda un examen visual entre los 12-18 meses de edad⁹.

Las alteraciones **auditivas** son frecuentes e importantes. Son comunes la presencia de otitis media (50-70%) de causa multifactorial. Se postulan la conformación facial (retraso del desarrollo esquelético), las anomalías del oído externo y el pabellón y la respuesta inmunitaria deficitaria (inherente a defectos en el cromosoma X, por depleción estrogénica) como factores causales. Se han descrito colesteatoma (5%) y diferentes grados de hipoacusia, tanto neurosensorial (50%) como de conducción (10-40%), con correlación positiva con los cariotipos 45X y 46,Xi(Xq). Se recomienda una detección precoz de estas alteraciones y un tratamiento agresivo de las otitis, con controles cada 5 años como mínimo por parte del especialista⁹.

La tasa de **alteraciones autoinmunes** en el ST no es despreciable, la más prevalente es la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto. Hasta un 30% de las pacientes con ST desarrollan hipotiroidismo, con una incidencia anual de un 3%, y es raro antes de los primeros 4 años de vida

e independiente del tratamiento con rhGH. También son frecuentes otras inmunopatías, tales como la enfermedad celíaca (4-6%) con anticuerpos antitransglutaminasa, hasta en un 2-16,6% de pacientes y riesgo entre 2-5 veces mayor según tasas de biopsia; la enfermedad inflamatoria intestinal (2-3%; más en 46,Xi(Xq)), la alopecia, el vitíligo, la artritis idiopática juvenil, etc. En algunas niñas se observa cierto grado de hipertransaminasemia (FA, GOT, GPT, GGT) (50-80%), que puede normalizarse tras iniciar terapia estrogénica. La tasa de cirrosis es hasta 6 veces más alta en comparación con población general⁷. Otras manifestaciones digestivas son las malformaciones vasculares (7%), cuyo sangrado es anecdótico (hemangiomas, telangiectasias, ectasias venosas)⁹.

3.2.7. Psiquismo

La inteligencia suele ser normal, aunque tienen mayor tendencia a presentar déficits de aprendizaje, especialmente en las áreas no verbales: visoespacial, matemáticas, psicomotricidad, etc. Todo ello, sumado a la hipoacusia, puede condicionar dificultades de aprendizaje. En general, poseen poca capacidad de organización y de concentración, con riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención e hiperactividad (25%)⁷. Esto, sumado a las condiciones físicas (talla baja, apariencia infantil), provoca bajos niveles de autoestima y una dependencia hacia sus progenitores, con fracaso en la autonomía, depresión, ansiedad, etc.⁹. La terapia con rhGH no ha demostrado claros beneficios sobre las funciones cognitivas; sin embargo, la terapia sustitutiva con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal, el tiempo de procesamiento y motricidad, la satisfacción y la autoestima²³.

3.3. Adultos

A parte de las complicaciones ya mencionadas, cabe señalar el alto riesgo de las pacientes con ST de padecer **síndrome metabólico**. Un 15-50% de las pacientes con ST adultas presentan alteración de la tolerancia a la glucosa y un riesgo aumentado de padecer diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (riesgo relativo: 4,4) frente a la población general. Ello se debe a resistencia insulínica y a una hiporrespuesta en las células beta del páncreas. Asimismo, la obesidad, el incremento de la masa grasa y visceral como consecuencia del sedentarismo y el hipogonadismo contribuyen a ello. La hipercolesterolemia se describe entre un 37-50% de los casos⁹. La terapia hormonal sustitutiva mejora la sensibilidad a la insulina y la rhGH incrementa la masa magra, aunque también incrementa la insulinoresistencia sin influir en la célula beta²³.

Por otro lado, el 20-40% de las niñas y un 60% de las adultas con el síndrome padecen **hipertensión arterial**, cuyo origen no está bien dilucidado (cardiogénico, renal, vascular, disautonomía, etc.), aunque es preciso el despistaje de anomalías cardíacas y renales cuando se presenta. El fallo ovárico precoz condiciona un perfil proinflamatorio a nivel vascular¹⁶. Se propugna un estilo de vida saludable, evitando obesidad. No hay umbral de presión arterial o fármaco con evidencia de mayor eficacia en su abordaje, aunque generalmente se opta por inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) o β -bloqueantes⁹.

Todo esto condiciona una mortalidad aumentada hasta cuatro veces en estas pacientes. Hasta un 41% de las muertes son debidas a cardiopatía isquémica o ictus, siendo las car-

diopatías congénitas causa de mortalidad temprana con una mortalidad en torno a 8%²⁴.

La **disección de aorta** afecta a 40 de cada 100 000 pacientes con ST/año (0,6-1,4%) con una mediana de edad de entre 30 y 35 años. Suele precederse de dilatación de la raíz aórtica en un 3-42%, siendo letal en 2% de los casos. Generalmente afecta a la aorta ascendente y sucede a menores diámetros que en población general. Es preciso el control estricto de la presión arterial y del diámetro de la aorta mediante ecocardiografías y angiorresonancia (más precisa en adultos), especialmente durante el embarazo, cuando el riesgo de ruptura es elevado (letalidad intraembarazo del 2%). Asimismo, precisan una vigilancia especial las válvulas de la aorta displásicas (coartación, estenosis, insuficiencia, bicúspides) o si existe elongación del arco aórtico transverso. Existen protocolos específicos de seguimiento por parte de los cardiólogos especialistas, aunque están descritas disecciones en pacientes sin factores de riesgo ni dilatación previa. La terapia con rhGH no se asocia a mayor dilatación⁷.

Además, estas pacientes están predisuestas a **procesos neoplásicos**, con un riesgo algo superior frente a población general (riesgo 0,9-1,34) sobre todo aquellas con restos del cromosoma Y o masculinizadas, donde el riesgo de gonadoblastoma es de un 7,9% acumulado a la edad de 25 años; además de tumores del sistema nervioso central (riesgo: 4,3-6,6), meningiomas (riesgo: 12-14), tumores de vejiga, útero y melanoma (riesgo: 2-3 veces)²⁵. Estudios pasados observaron que el riesgo de cáncer de mama es menor (probablemente por menor exposición estrogénica). Con las nuevas terapias estrogénicas a largo plazo no parece existir un riesgo mayor de cáncer de mama que

en población general. No existen protocolos de despistaje de cáncer específicos al ST dado que el riesgo neoplásico no es sustancialmente elevado, si bien se recomienda la gonadectomía ante restos de cromosoma Y⁹.

3.3.1. Osteoporosis

No es infrecuente el hallazgo de osteoporosis en el ST. El déficit estrogénico puede contribuir, aunque hay autores que defienden que es un defecto primario del propio hueso^{26,27}. La incidencia de fracturas se eleva en las pacientes con ST a partir de los 45 años, especialmente en aquellas con densitometrías con baja mineralización ósea, antecedentes de fracturas familiares e hipoacusia. De ahí la necesidad de una correcta sustitución hormonal, moni-

zación densitométrica, ingesta de calcio adecuada y ejercicio físico en las afectas por este síndrome. La rhGH incrementa la cortical ósea, pero no se ha demostrado que reduzca la tasa de fracturas ni la densidad mineral ósea. No está avalada la profilaxis universal con vitamina D, salvo tratar en pacientes deficitarias⁹.

4. MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Ante aquellas pacientes con los datos clínicos mencionados, especialmente aquellas con talla baja y retraso de la pubertad, es preciso la realización de un cariotipo en linfocitos de sangre periférica, con al menos un análisis mínimo de 20 células (indicaciones de cariotipo en la **Tabla 2**). Con ello generalmente se obtiene el

Tabla 2. Indicaciones de realización de cariotipo⁹

<p>Como único rasgo clínico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Higroma quístico fetal o <i>hydrops</i>, especialmente en casos graves • Talla baja inexplicada • Cardiopatías congénitas izquierdas de tipo obstructivo: típicamente válvula aorta bicúspide, coartación, estenosis aórtica (con/sin válvula bicúspide), anomalías de la válvula mitral y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico • Pubertad/menarquia retrasada inexplicadas • Infertilidad • Rasgos faciales característicos en una mujer: hendidura palpebral con desviación antimongoloide, epicanto, implantación baja de orejas, micrognatia, paladar estrecho, cuello corto y ancho/alado
<p>Al menos dos de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías renales (riñón en herradura, aplasia o hipoplasia) • Deformidad de Madelung • Problemas neuropsiquiátricos • <i>Nevi</i> melanocíticos múltiples • Uñas hiperconvexas o displásicas • Otras anomalías congénitas: drenaje venoso pulmonar anómalo, CIA <i>ostium secundum</i>, CIV muscular o membranosa • Hipoacusia temprana (<40 años) en presencia de talla baja

CIA: comunicación interauricular; **CIV:** comunicación interventricular.

diagnóstico. En aquellos casos de sospecha firme y resultado normal del cariotipo, se puede proceder a revisar un mayor contaje de metafases o analizar otros tejidos como fibroblastos de piel, mucosa bucal o epitelio vesical en muestra de orina. Debe repetirse el cariotipo en casos de diagnóstico intraútero, aquellos diagnósticos obtenidos mediante hisopos en mucosa bucal o aquellos con cariotipo no disponible o cuyo diagnóstico se realizó hace mucho tiempo. No existe aún evidencia suficiente que respalde el diagnóstico prenatal no invasivo mediante análisis de sangre fetal en sangre materna; tampoco se respalda un *screening* universal para todas las recién nacidas hasta mejoría de la metodología diagnóstica⁹.

Por otro lado, es necesaria la detección de restos de cromosoma Y (no solo SRY), ya que se relaciona con la aparición de tumores de células germinales (gonadoblastoma) hasta en un 5-10% de los casos. Un 10% de las pacientes con ST pueden presentarlo. Por ello es esencial su determinación, especialmente en casos donde exista virilización y no exista detección en sangre periférica. En tal situación se recomienda investigar al menos 2-3 tejidos diferentes para la búsqueda de restos crípticos de Y (por ejemplo, FISH en células de mucosa bucal)⁷. Ante detección de restos de cromosoma Y se indica gonadectomía con preservación uterina, para posibilitar futuros embarazos con ovodonación²⁴.

En la **Tabla 3** se expone el protocolo de seguimiento de estos pacientes. Al diagnóstico se evaluará crecimiento y pubertad –en función de la edad–, presión arterial y examen cutáneo, y se derivará a Cardiología, Genética, Psicología (en función de hallazgos) y Endocrinología. Se realizará ecografía renal para despistaje de

malformaciones urinarias, así como análisis de sangre con función tiroidea con anticuerpos, perfil lipoproteico (especialmente si se plantea inicio con hormona de crecimiento) y búsqueda de restos de cromosoma Y. Hacia el año de vida es pertinente la evaluación por Otorrinolaringología (ORL) y Oftalmología. La prevalencia de trastornos inmunitarios obliga a vigilar la función tiroidea anualmente y marcadores que descarten enfermedad celíaca a partir de los 2 años. Desde los 10 años se chequeará glucosa en ayunas con HbA1c, perfil hepático, desarrollo puberal y evaluación de salud ósea (vitamina D) y escoliosis (aunque en pacientes en tratamiento con rhGH es obligado durante todo su seguimiento). En el adulto se realizará anualmente analítica de sangre (función hepática, renal, glucosa en ayunas y lipidograma) con función tiroidea. Cada 3-5 años se evaluará la función auditiva, densitometría ósea y salud cardiovascular de manera individualizada^{9,24}.

4.1. Talla baja

El uso de **hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH)** en las pacientes con ST es una indicación aceptada y avalada por diferentes estudios multicéntricos. La libre evolución de estas pacientes origina talla baja (media de 142 cm) con una pérdida aproximada de 20 cm; con diferencias entre pacientes tratados y no de entre 0,5 y 1,5 desviaciones estándar (DE) (7-10 cm de mejoría). Un objetivo razonable de beneficio sería ganancia de >1 cm/año sobre lo esperado⁹.

El tratamiento con rhGH debe iniciarse cuando se constate un descenso de velocidad de crecimiento (ajustado a edad ósea) <P10, mantenido un mínimo de 6 meses a partir de los 2 años

Tabla 3. Seguimiento del síndrome de Turner⁵

	Al diagnóstico	Infancia	Adulto
Peso y talla	+	En cada revisión	
Cardiovascular	+ (eco, ECG)		
Presión arterial	+	En cada revisión	
Coartación/dilatación de aorta	+	En función de hallazgos (ecografía/ETE/RM) cada 5-10 años, preconcepcional o ante HTA*	
Perfil lipídico		Anual (si tto. GH)	Anual si existe otro factor de riesgo cardiovascular (HTA, obesidad, tabaco, diabetes, sedentarismo)
Función tiroidea (TSH, T4L y anticuerpos)	+	Anual	
Enfermedad celíaca		Cada 2 años (>2 años)	Si síntomas o cada 2-5 años
Ecografía renal	+		
Búsqueda de restos de CRV	+		
Vitamina D		Cada 2-3 años (> 9-11 años)	Cada 3-5 años
Retraso puberal		Anual a partir de los 10 años	
Diabetes (glucosa en ayunas y HbA1c)		Anual (a partir de los 10 años)	
Enfermedad hepática (GOT, GGT y FA)		Anual (> 10 años)	Anual. Si aumentan realizar ecografía (despistaje de esteatosis, nódulos o hipertensión portal)
Otorrinolaringología (audiometría)**	+	Cada 3 años (>9-12 meses)'	Cada 5 años
Evaluación oftalmológica**	+	A partir de los 12-18 meses'	
Evaluación dental	+	Si lo precisa	
Alteraciones óseas	+		
Displasia de caderas		En lactantes	
Escoliosis y cifosis		6 meses/anual si tto. con rhGH	
Densidad mineral ósea		Peripubertad	Cada 5 años, especial atención en menopausia (retirada tratamiento estrogénico)
Dermatología	+	Anual	
Evaluación psicológica-social (desarrollo, rendimiento, integración, sexualidad)	+	Anual	

ETE: ecocardiograma transesofágico; **GH:** hormona del crecimiento; **HTA:** hipertensión arterial; **RM:** resonancia magnética.

*Seguimientos específicos según protocolos específicos en función de grado de dilatación aórtica (ASI: *Aortic Size Index* [ASI] >2,0 cm/m²: vigilancia estrecha).

**Seguimientos específicos en función de los hallazgos.

de vida. No debería demorarse más tarde de los 4 años de edad, pues la mayoría de los pacientes es cuando alcanzan un percentil de estatura <P5, aunque los beneficios serán superiores si el inicio es anterior²⁸.

La dosis inicial recomendada es de **0,045-0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m²/día**, pero es flexible y se admite hasta un máximo de 0,067 mg/kg/día en aquellos casos con inicio a edades tardías, con talla inicial muy baja o con respuesta inadecuada en el primer año de tratamiento. Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) han de permanecer en el rango de la normalidad (+2 DE). El tratamiento con rhGH ha de retirarse cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm durante el último año²⁸.

El estudio internacional KIGS estableció unas variables predictivas de talla adulta, siendo por orden de importancia: talla al inicio del tratamiento con rhGH (+), respuesta en el primer año (+), talla genética (+), edad al inicio del tratamiento (-), dosis media semanal de rhGH (+) y tiempo de tratamiento antes de la inducción de la pubertad⁹.

La rhGH reduce la masa grasa e incrementa la masa magra, mejora la presión arterial y los niveles de HDL-colesterol. Mejora las proporciones corporales del ST, excepto el tamaño de los pies. Empeora la sensibilidad a la insulina, con cierta persistencia tras el cese de tratamiento (hasta 5 años). Aunque la HbA1c se eleva, en general no alcanza rangos patológicos. No afecta a nivel cardiológico ni en la densidad mineral ósea. Es preciso vigilar estos aspectos durante el tratamiento, así como la aparición de edema, cifoescoliosis (10-20%) o epifisiolisis femoral (descritos también en au-

sencia de tratamiento con rhGH) e hipertensión intracraneal²⁴.

La **oxandrolona** en combinación con rhGH en dosis de 0,03-0,05 mg/kg/día (o inferior, dosis máxima 2,5 mg para minimizar efectos secundarios) es una opción en aquellas pacientes de diagnóstico tardío con compromiso de talla importante y edades comprendidas entre los 10 y los 12 años y sugerido en aquellos casos de crecimiento lento a pesar de terapia con rhGH y buen cumplimiento. Es necesario llevar un control de la presión arterial, edad ósea (posible aceleración), signos de virilización (clitoromegalia, acné, profundización de la voz, deceleración de telarquia) enzimas hepáticas, perfil lipoproteico (disminución de HDL-colesterol) e intolerancia hidrocárbica. Se describen mejorías potenciales en torno a un 25-50% (2-5 cm frente a rhGH exclusiva). Efectos modestos en la proporcionalidad corporal, transitorio sobre masa magra y algo más patente a nivel cognitivo en la memoria^{9,28}.

4.2. Inducción de la pubertad

Un 90% de las pacientes con ST presentarán insuficiencia ovárica y amenorrea primaria y hasta 15-30% pubertad espontánea pero incompleta, con un 6% de irregularidad menstrual. La elevación de gonadotropinas (FSH, LH), niveles bajos de hormona antimülleriana (AMH) o una inhibina B indetectable son predictores de fallo ovárico precoz⁹.

La edad de inducción de la pubertad es un aspecto controvertido, ya que supone un avance en la edad ósea restando potencial de crecimiento, pero es necesaria para la adquisición del fenotipo femenino, reforzar la autoestima y la función cognitiva-motora y lograr una adecuada masa ósea en estas pacientes. Ha de

consensuarse con la paciente y su familia. La mayoría de los autores coinciden en inducir la pubertad a partir de los 11-12 años de edad cronológica, y no más allá de los 14 años. Se comenzará en monoterapia a dosis bajas de estrógenos, escalonadas con incrementos cada 6 meses a lo largo de 2-3 años, imitando la pu-

bertad fisiológica, sin detrimento en la talla adulta o en el efecto de la rhGH. Se finalizará a la edad media de menopausia (50-51 años)⁹.

En la **Tabla 4** se exponen las diferentes modalidades de tratamiento (oral y transdérmico), la vía transdérmica es de elección pues se mini-

Tabla 4. Terapia con esteroides sexuales²⁸

Semestres	17β-estradiol (alternativas)		Progesterona
	Estradiol transdérmico (de elección)	Estradiol micronizado vía oral	
Primer	Posibilidades: <ul style="list-style-type: none"> • 3,125 µg (1/8 parche de 25µg) cada 72 horas • 6,25 µg (1/4 parche de 25 µg) durante 72 horas y descanso el resto de semana • Solo uso nocturno (descanso durante el día): 6,25 µg cada 72 horas o 0,05 µg/kg (si preocupación por mama y buena talla 0,1 µg/kg/día) 	0,25 mg cada 48 h o 0,5 µg/kg/día	No (salvo sangrado recidivante)
Segundo	6,25 µg (1/4 parche 25 µg) cada 72 horas o 0,1 µg/kg cada 72 horas	0,5 mg cada 48 h o 0,25 mg cada 24 h	
Tercero	12,5 µg (1/2 parche de 25 µg) durante 3 días y 6,25 mg el resto de los días o 0,2 µg/kg cada 72 horas	0,5 mg cada 24 h	
Cuarto	12,5 µg (1/2 parche 25 µg) cada 72 horas	0,5 mg y 1 mg alternando	
Quinto	25 µg (1 parche 25 µg) cada 72 horas	1 mg cada 24 h	Tras 2-3 años o sangrado recidivante, añadir progestágeno
Sexto	37 µg (1 parche y medio 25 µg) cada 72 horas	1,5 mg cada 24 h	Días 1-15: estrógeno
Adulta (terapia de mantenimiento)	50 - 100 µg al día (algunos autores proponen bajar dosis a la mitad en 4. ^a -5. ^a década)	1-2 mg cada 24 h	Días 15-25: estrógeno más progestágeno Días 26-28: descanso Preparados posibles: Parche combinado 17-β-estradiol combinado con noretisterona administrado secuencialmente (28 días) Progesterona micronizada oral: 100 mg/día vía oral con parche de estrógeno de 25 µg, o 200 mg/día vía oral con parche de estrógeno 50 µg (nocturno, pues da somnolencia). Mayores dosis en obesas o en aquellas con abundante flujo menstrual (>estradiol en tejidos periféricos) Vaginal: 50 mg/día (menor somnolencia que vía oral) Acetato de medroxi-progesterona: 5-10 mg al día vía oral

Preparados comerciales disponibles en nuestro país			
Principio activo	Fármaco	Envases	Financiado
Estradiol	Evopad 25, 50, 75 y 100 µg	8 parches	Sí
	Estraderm matrix 25, 50 y 100 µg	8 parches	No
	Estradot 25, 37'5, 50 y 75 µg	8 parches	No
	Progynova comprimidos 1 mg	20 comprimidos	Sí
	Oestraclin gel 0,6 mg/g	Tubo 80 g	Sí
Progesterona	Progeffik 100 mg	30 cápsulas	Sí
	Progeffik 200 mg	15 y 60 cápsulas	No
	Urogestram 100 mg	30 y 60 cápsulas	No
	Urogestram 200 mg	15 y 60 cápsulas	No
	Crinone 8% gel vaginal (1 aplicador 90 mg)	6 aplicadores	Sí
	Lutinus 100 mg comprimido vaginal	21 comprimidos	No
Medroxi-progesterona	Progevera 5 mg	24 comprimidos	Sí
	Progevera 10 mg	30 comprimidos	Sí
Combinados estradiol/medroxi-progesterona (algunos autores proponen bajar dosis a la mitad en 4. ^a -5. ^a década)	Perifem 2 mg/10 mg	21 comprimidos	Sí

miza el primer paso hepático, aumentando la estabilidad en los niveles plasmáticos y minimizando el acúmulo en otros tejidos y el potencial estado procoagulante. Se monitorizará el estadio de Tanner, la edad ósea y el crecimiento uterino mediante ecografía durante el tratamiento inductivo, siendo de poca utilidad los valores de gonadotropinas pues no llegan a alcanzar los rangos fisiológicos hasta dosis plenas de tratamiento estrogénico²⁸.

La terapia hormonal sustitutiva mejora el perfil cardiovascular al incidir en el estado proinflamatorio vascular presente en el fallo ovárico prematuro, reduciendo a su vez la aterogénesis, la obesidad central y la HTA. Además, mejora la función cognitiva, la osteoporosis y los síntomas derivados del déficit estrogénico en

adultos (*flushes*, sequedad vaginal, etc.). No se asocia con hepatopatía y generalmente el tratamiento se mantiene a pesar de cifras de hipertransaminasemia, que mejoran parcialmente. Si persisten altas más allá de 6-12 meses se realizará una ecografía que descarte esteatosis hepática o se referirá al especialista. Otros efectos adversos son edemas, retención hidrosalina, ganancia ponderal, coleditiasis, pancreatitis, hipercoagulabilidad (menor con vía transdérmica), etc.²³.

Actualmente está en estudio la terapia a dosis bajas de estrógenos en etapa prepuberal, aunque todavía no se emplea dado que las dosis, tiempo, perfil de seguridad quedan por definir. Se sugieren efectos beneficiosos sobre mejoría en inicio de telarquia, talla y cognitivos²⁹.

4.3. Otros aspectos del tratamiento

La transición a unidades de adultos se realizará cuando se haya adquirido la talla final y la inducción puberal se haya completado, generalmente a los 18 años. Es preciso un manejo multidisciplinario, con especial atención al desarrollo de síndrome metabólico y la salud cardiovascular.

En aquellas pacientes con función ovárica residual (mosaicos, pubertad espontánea, FSH y AMH normales) se está ensayando la posibilidad de criopreservación de ovocitos antes de su regresión. Otras alternativas serían la fecundación *in vitro* con ovodonación (generalmente de un familiar e idealmente transferencia de un embrión) y adopción.

No obstante, existen tasas de embarazo espontáneo de entre un 4,8 y un 7,6%. Son embarazos de alto riesgo, tanto para la madre y el feto. Están descritas mayor tasa de malformaciones fetales (30%), anomalías cromosómicas (síndrome de Down, 60%) y mortalidad perinatal (10%) en contexto de prematuridad, cesárea y bajo peso al nacimiento. La madre presenta mayor incidencia de abortos, complicaciones obstétricas (rotura uterina, hemorragia, preeclampsia) y cardiovasculares (riesgo de disección aórtica). El chequeo cardiovascular es obligado a nivel pregestacional, aunque su normalidad no exime de complicaciones durante la gestación. Existen protocolos específicos en función del grado de dilatación aórtica, con un control estricto de la presión arterial (135/85) y control mediante resonancia magnética o ecografía transesofágica⁹. En casos de una disección de aorta previa, no se recomienda gestación.

Para concluir, hay que tener presente que, en las pacientes con ST, lo que más condiciona su

vida es la talla baja, la inexistencia de caracteres sexuales secundarios y la infertilidad. De hecho, en estudios de calidad de vida realizados se observan puntuaciones bajas en el funcionamiento social y altas en escalas de depresión, hechos que hay que tener en cuenta en su tratamiento evolutivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Eur J Pediatr.* 1930;49:271-6.
2. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinol.* 1938;23:566-74.
3. Ford C, Jones K, Polani P, De Almeida J, Briggs J. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet.* 1959;4(1):711-3.
4. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014 Apr 30;133(4):417-24.
5. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, *et al.* Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet.* 1990 Oct;47(4):656-63.
6. Collin J. An introduction to Turner syndrome. *Paediatr Nurs.* 2006 Dec;18(10):38-43; quiz 44.
7. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>

8. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):403-10.
9. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, *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 Sep 13;177(3):G1-70.
10. Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet*. 1995 Sep;57(3):661-6.
11. 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*. 2004 Sep 1;114(3):640-4.
12. Tokita MJ, Sybert VP. Postnatal outcomes of prenatally diagnosed 45,X/46,XX. *Am J Med Genet Part A*. 2016 May;170(5):1196-201.
13. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, *et al*. The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res*. 2002;99(1-4):276-84.
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*. 2006 Jan 8;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. *J Med Genet*. 2013 Oct;50(10):662-5.
16. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*. 2008 Feb 18;86(1):77-93.
17. Rappold G, Blum W. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007 May;44(5):306-13.
18. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec*. 1966 Jul;155(3):369-83.
19. Lunding SA, Akglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, *et al*. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):E1030-8.
20. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, *et al*. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1694-700.
21. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1487-95.
22. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*. 2000 Oct 1;137(4):455-9.
23. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Bäckeljauw PF, Gravholt CH, *et al*. Estrogen replacement in turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1790-803.
24. Bäckeljauw P. Management of Turner syndrome in children and adolescents. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-turner-syndrome-in-children-and-adolescents>

25. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):239-46.
26. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, *et al*. Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5717-22.
27. Hansen S, Brixen K, Gravholt CH. Compromised trabecular microarchitecture and lower finite element estimates of radius and tibia bone strength in adults with turner syndrome: a cross-sectional study using high-resolution-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2012 Aug;27(8):1794-803.
28. Barreda-Bonis A, Sellers-Carrera M. Síndrome de Turner. En: *EndocrinoPED* [en línea] [consultado el 29/10/2018]. Disponible en: <http://www.wepediatria.com/endocrinoped/endocrinopedia.php>
29. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):E1754-64.

