

Síndrome de Turner

Nuestra experiencia en la creación del Registro Institucional y de la Unidad Interdisciplinaria en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Un primer paso para el mejor seguimiento

Liliana A. Santangelo, María Inés Ortiz, Andrea L. Paissan, Patricia Fainstein Day
y Pablo Knoblovits

RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) resulta de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma sexual en fenotipos femeninos. Tiene una incidencia de 1:2000- 2500 nacidas vivas. Recién en la última década se ha puesto atención a la salud de las adultas con ST. La mortalidad es 3 veces superior respecto de la población general debido al riesgo de disección aórtica por anomalías cardiovasculares estructurales y aterosclerosis vinculada a hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y obesidad. También presentan elevada prevalencia de enfermedades autoinmunitarias. Objetivo: evaluar la calidad del seguimiento clínico de pacientes adultas con ST, comparando los controles de salud preconformación y posconformación del Registro y de la Unidad Interdisciplinaria.

En el año 2017 fuimos convocados para integrar el Programa de Enfermedades Raras del Hospital Italiano de Buenos Aires.

A partir de la creación del Registro Institucional y del equipo multidisciplinario obtuvimos mejoría significativa en los controles por las especialidades de cardiología, endocrinología y otorrinolaringología, en los controles bioquímicos del metabolismo lipídico, hidrocarbonado, hepatograma, TSH y anticuerpos para celiaquía e imágenes cardiovasculares y densitometría ósea.

En conclusión, el seguimiento sistematizado e institucional, mediante el Registro y la creación de la Unidad Interdisciplinaria de Síndrome de Turner, permitió encontrar las falencias del sistema de atención y optimizar el seguimiento de esta población.

Palabras clave: síndrome de Turner, Registro Institucional, equipo multidisciplinario, mujeres adultas.

TURNER SYNDROME. OUR EXPERIENCE IN DEVELOP THE INSTITUTIONAL REGISTRY AND THE MULTIDISCIPLINARY UNIT AT ITALIAN HOSPITAL OF BUENOS AIRES. A FIRST STEP TO THE BEST WOMEN HEALTH FOLLOW-UP

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) results from the complete or partial absence of the second sex chromosome in female phenotypes. It has an incidence of 1: 2000-2500 girls born alive.

Only in the last decade has been paid attention to the health of adults women with TS. Mortality is 3 times higher than in the general population due to the risk of aortic dissection cause to structural cardiovascular anomalies and atherosclerosis related to hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity. They also have a high prevalence of autoimmune diseases.

Until nowadays in Argentina do not exist a national registry of this disease that complies with the international follow-up recommendations for these patients.

We proposed to develop the institutional register at 2014 and a multidisciplinary team was created to care and follow up girls and women with TS during 2015.

It was indexed to Italian Hospital of Buenos Aires' Rare Diseases Program since 2017.

After the creation of the institutional registry and the multidisciplinary team we obtained a significant improvement in cardiology, endocrinology and otorhinolaryngology schedule visits, in lipids and hydrocarbon metabolism, liver, thyroid and celiac diseases biochemical controls and in the performance of cardiovascular MNR and bone densitometry.

In conclusion, the systematized and institutional follow-up, through the registry and the creation of the Interdisciplinary Unit of Turner Syndrome, allowed us to find the flaws of the care system and to optimize the follow up of this population.

Key words: Turner syndrome, Institutional Registry, multidisciplinary clinics, adult women.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2019; 39(1): 12-18.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción del síndrome de Turner (ST) fue realizada en el año 1938 por el Dr. Henry Turner, quien observó en 7 mujeres de entre 15 y 23 años amenorrea primaria, ausencia de caracteres secundarios y baja estatura. Algunos años más tarde, Albright y cols. comunicaron el hallazgo de niveles elevados de gonadotrofinas urinarias durante la pubertad en mujeres con las características descriptas, lo que permitió establecer que se trataba de un trastorno gonadal y no hipotálamo-hipofisario¹. Sin embargo, no fue sino hasta 1959, cuando Ford, Fracaro y cols. diagnosticaron la causa de estos síntomas mediante el estudio del cariotipo y observaron tan solo un cromosoma X, demostrando así que el síndrome de Turner era resultado de un trastorno cromosómico numérico (Fig. 1)^{1,2}.

Hoy sabemos que el ST es el resultado de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma sexual, sea un X o un Y, en fenotipos femeninos (50% de los casos corresponden a cariotipos 45,X y el resto a mosaicismos, isocromosomas del brazo largo i(Xq) o corto i(Xp), anillos del cromosoma r(X) o cariotipos con un cromosoma Y o parte de este)^{3,4}.

El síndrome de Turner tiene una incidencia de 1:2000-2500 niñas nacidas vivas. La prevalencia prenatal es mucho mayor, y está bien documentada la elevada mortalidad intrauterina (1 de cada 15 abortos espontáneos)²⁻⁵.

Desde su primera descripción han transcurrido 8 décadas y en todos estos años se ha recopilado información muy valiosa hasta llegar a nuestro actual conocimiento. Más allá de la baja talla, la disgenesia gonadal y las caracte-

rísticas dismórficas, el síndrome de Turner se asocia con un amplio abanico de trastornos que afectan a casi todos los órganos^{3,4} (Cuadro 1 y Fig. 2).

Desde hace varias décadas, las niñas con ST son tratadas con estrógenos, cuando la producción endógena de estos se torna insuficiente para inducir caracteres sexuales secundarios en la edad puberal, y con hormona de crecimiento (GH) para mejorar su talla adulta, con intensivos controles de salud durante esta etapa de la vida. Sin embargo, tales controles de salud se tornan subóptimos durante la adultez^{4,5}.

Solo en los últimos diez años se ha puesto atención en la salud de las mujeres adultas con síndrome de Turner. Algunas complicaciones de salud son progresivas y aumentan con la edad.

Está bien documentado que la mortalidad, en aquellas mujeres sin controles periódicos de salud, es 3 veces superior respecto de la población general y es más alta en pacientes con cariotipos clásicos 45,X. Esto ocurre a causa del riesgo aumentado de disección aórtica determinado por anomalías cardiovasculares estructurales y aterosclerosis relacionada con hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y obesidad.

Además, las pacientes con ST presentan elevada prevalencia de enfermedades autoinmunitarias, como disfunción tiroidea, cirrosis, enfermedad celíaca además de osteoporosis, hipoacusia, déficits neurocognitivos y problemas emocionales^{3,4,6-10}.

Los embarazos espontáneos ocurren solo en 2-7% de las mujeres con ST. Con los avances en medicina reproductiva, la ovodonación representa una opción para el tratamiento de la infertilidad con tasas de embarazo similares a las de otras

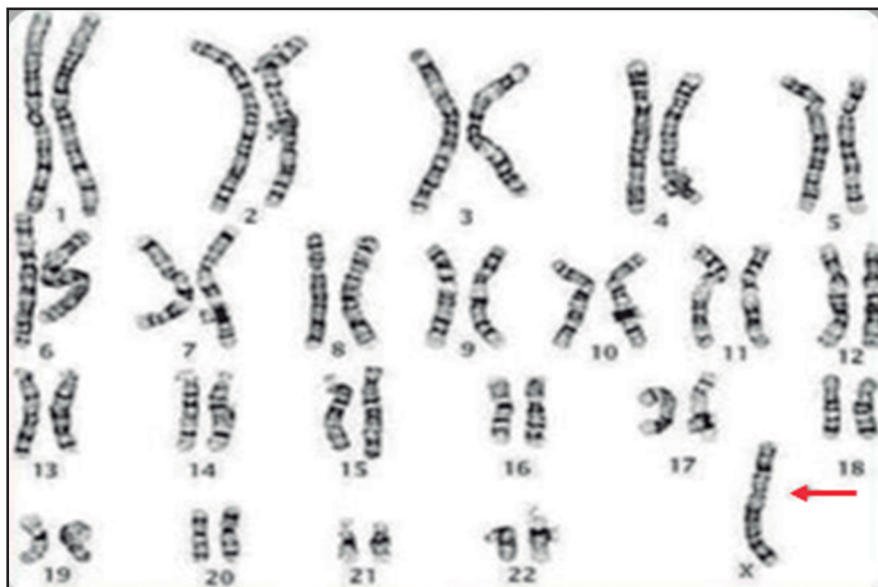


Figura 1. Cariotipo 45,X. Obsérvese el cromosoma X no apareado⁴.

Cuadro 1. Morbilidad y mortalidad asociadas al síndrome de Turner.
Adaptado de: *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9 (Suppl 2): 736-45.

Morbilidad	Mortalidad
Patología endócrina: RR 4,9	Muerte temprana RR 4,2
Hipotiroidismo RR 5,8	Cariotipo precede mortalidad:
DBT II RR 4,4	• 45,X y presencia de Isocromosoma,
DBT I RR 11,6	aumenta 4 veces mortalidad
Cardiopatía isquémica y DLP: RR 2,1	
HTA RR 2,9	
ACV RR 5,7	
Osteoporosis (RR 10,1) fracturas (RR 2,16)	
Malformaciones	
• Cardíacas RR 13,4	
• Sistema urinario RR 8,8	
• Cabeza, cuello y oídos RR 3,3	
Riesgo de cáncer RR similar a otras mujeres	

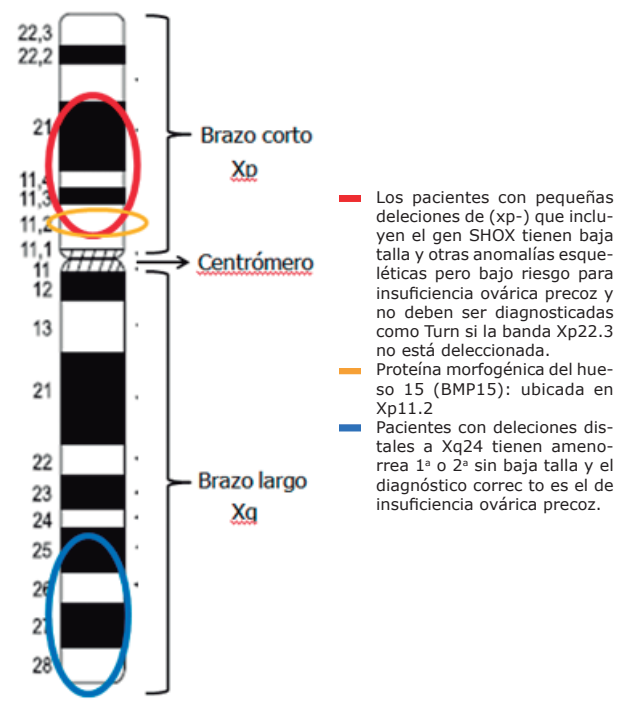


Figura 2. Loci del Cromosoma X y su expresión clínica. Las anomalías en el cromosoma X, tales como el 46,Xr(x) ó 46,Xi(xp) son frecuentes y tienen fenotipos indistinguibles del 45,X.

causas de infertilidad. Asimismo, el embarazo confiere un riesgo adicional por aumento de la morbilidad y mortalidad maternas por hipertensión arterial y eventual disección aórti-

ca aun sin antecedentes de factores de riesgo conocidos^{4,6,11}. Desde el año 2007 se han redactado guías y recomendaciones de expertos, con cuidados estandarizados y controles periódicos multidisciplinarios, resultados de la experiencia acumulada en centros médicos internacionales especializados en síndrome de Turner³⁻⁸ (Cuadro 2).

En la Argentina no existe un registro nacional de esta enfermedad que cumpla con las recomendaciones internacionales de seguimiento de estas pacientes.

Es por ello que durante el año 2014 nos propusimos crear, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, un Registro Institucional y, a partir del año 2015, comenzamos con el equipo multidisciplinario para la atención y seguimiento evolutivo de niñas y mujeres con esta afección.

Además, a partir del año 2017, fuimos convocados a integrar el Programa de Enfermedades Raras del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo es evaluar la calidad del seguimiento clínico de pacientes adultas con ST, comparando los controles de salud preconformación y posconformación del Registro y de la Unidad Interdisciplinaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en pacientes adultas con diagnóstico de síndrome de Turner (mayores de 16 años), en seguimiento en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en el período 2002 a 2017.

Se incluyeron las pacientes que tuvieron como motivo de consulta el síndrome de Turner, que hubieran sido eva-

Cuadro 2. Seguimiento de pacientes con síndrome de Turner. Adaptado de: Bondy CA. JCEM. 2007; 92(1):10-25 y Gravholt et al. EJE. 2017; 177(3): G1-70.

Controles	Frecuencia
<i>Controles médicos</i>	
Control endocrinológico	Anualmente
Control cardiológico	Anualmente
Control otorrinolaringológico	Anualmente
<i>Control patología cardíaca</i>	
Control de presión arterial	Anualmente
ECG	Basal al diagnóstico
Ecocardiograma/RMN cardíaca	1.a consulta y cada 5-10 años Antes de buscar embarazo
<i>Evaluación metabólica</i>	
Glucemia y lípidos	Anualmente
<i>Evaluación de patología hepática</i>	
Hepatograma	Anualmente
<i>Patología autoinmunitaria</i>	
Evaluación	Anualmente
Enf. celíaca (Ac. anti gliadina, antitransglutaminasa)	Cada 2-5 años
<i>Evaluación de malformación congénita renal</i>	
Ecografía renal	Al diagnóstico (no es necesario repetir)
<i>Evaluación ósea</i>	
Densitometría	Basal, si es normal a los 45-50 años
<i>Evaluación audición</i>	
Audiometría y control otorrinolaringológico	Basal, luego cada 2-3 años.

luadas en algún momento en el Hospital Italiano por este motivo, y se las dividió en 2 grupos: aquellas evaluadas entre 2002 y 2014 (antes de la conformación del equipo multidisciplinario) y las evaluadas entre 2014 y 2017 (luego de la conformación del equipo multidisciplinario).

Se excluyeron aquellas pacientes con Historia Clínica incompleta, donde no se puedan obtener datos de los estudios realizados.

Se evaluó el grado de control clínico de las pacientes, antes y después de la conformación del equipo multidisciplinario,

según las guías de práctica clínica publicadas en los años 2007⁴ y 2017⁶, a través de los datos registrados en la Historia Clínica.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como medias y desvío estándar y mediana e intervalo intercuartil según su distribución. Las variables categóricas se expresan como frecuencias relativas, porcentajes y su intervalo de confianza 95%. Las comparaciones entre grupos se realizarán con T test o Mann Whitney, según distribución de variables cuantitativas y chi² para las variables categóricas.

Se consideró como significativo estadísticamente un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el *software* STATA v13[®] para el análisis de los datos.

Consideraciones éticas

El presente estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6, y fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos e Investigación (Protocolo N.º 2329). Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no implicó ningún riesgo adicional para el paciente. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 Ley de Habeas data.

RESULTADOS

Previo a la conformación del equipo multidisciplinario (años 2002-2014)

Desde 2002, cuando se inició la Historia Clínica electrónica, hasta 2014 encontramos 41 pacientes evaluadas en el hospital por síndrome de Turner, de las cuales el 21,95% presentó cariotipo 45,X (n=9), el 12,19% isocromosoma del X (n=5), el 41,46% eran mosaicos (n= 17), el 4,87% tenían otras deleciones (n=2) y el 19,51% no presentaban registro de cariotipo en la Historia Clínica (n=8).

De estas 41 pacientes adultas con síndrome de Turner se observó que el 35% tenía seguimiento endocrinológico, 30% control cardiológico y 15% control otológico anual. El 95,5% presentó control anual de presión arterial; el 52,5% realizó un ECG basal, el 77,5% tenían ecocardiograma basal y tan solo el 10%, resonancia cardíaca y de grandes vasos. La evaluación del riesgo metabólico mostró en el 85% de los pacientes medición de glucemia anual y en el 97,5% control anual de lípidos.

Teniendo en cuenta el control de patologías prevalentes en pacientes con ST, el 80% presentaban al menos una imagen renal para evaluar malformaciones, el 90% tenían TSH anual, el 87,5% control de hepatograma anual para

control de enfermedad hepática asociada al ST y el 80%, medición de anticuerpos anti gliadina en los últimos 5 años para evaluar la asociación con enfermedad celíaca. En cuanto a la evaluación del metabolismo óseo, solo el 55% tuvo densitometría ósea basal. En el cuadro 3 se consignan los datos comparativos anteriores y posteriores a la creación del equipo multidisciplinario.

Posterior a la conformación del equipo multidisciplinario (años 2014-2017)

Luego de la conformación del equipo multidisciplinario continuaron en seguimiento activo 30 pacientes, de los cuales el 20% presentaron cariotipo 45,X (n=6), y en el 6,66% 46, Xi(Xq) (n=2), el 60% mosaicismos (n=18), otros cariotipos no mosaico en el 6,66% (n=2) y el 6,66% no hubo registro del cariotipo en la Historia Clínica (n=2).

Cuadro 3. Datos comparativos previos y posteriores a la creación del equipo multidisciplinario

N	Preequipo multidisciplinario % (n)	Posequipo multidisciplinario % (n)	p (IC 95%)
	41	30	
Controles clínicos			
Endocrinológico	14 (35%) (IC 95% 20,63-51,68%)	29 (96,67%) (IC 95% 82,78-99,92%)	< 0,001
Cardiológico	12 (30%) (IC 16,56-46,53%)	23 (76,67%) (IC 57,72-90,07%)	< 0,001
Otorrinolaringológico	6 (15%) (IC 95% 5,81-29,75%)	13 (43,33%) (IC 95% 24,46-62,57%)	0,008
<i>Screening cardiovascular</i>			
Control de presión arterial anual	39 (97,5%) (IC 95% 86,84-99,94%)	28 (93,33%) (IC 95% 77,93-99,18%)	NS
ECG basal	21 (52,5%) (IC 95% 36,13-68,49%)	21 (70%) (IC 95% 50,6-82,27%)	NS
Ecocardiograma cada 5 años	31 (77,5%) (IC 95% 61,55-89,16%)	25 (83,33%) (IC 95% 65,28-94,36%)	NS
RMN cardíaca y grandes vasos	4 (10%) (IC 95% 2,79-23,66%)	16 (53%) (IC 95% 34,33-71,66%)	0,001
<i>Control de patología prevalente</i>			
Imagen renal basal	32 (80%) (IC 95% 64,35-90,95%)	26 (87%) (IC 95% 69,28-96,24%)	NS
Medición de TSH anual	36 (90%) (IC 95% 76,34-97,21%)	30 (100%) (IC 95% 88,43-100%)	0,07
Control hepatograma anual	35 (87,5%) (IC 95% 73,2-95,81%)	26 (86,67%) (IC 95% 69,28-96,24%)	NS
Medición anticuerpos anti gliadina cada 5 años	32 (80%) (IC 95% 64,35-90,95%)	25 (83,33%) (IC 95% 65,28-94,36%)	NS
Densitometría ósea basal	22 (55%) (IC 95% 38,49-70,74%)	29 (96,67%) (IC 95% 82,78-99,92%)	< 0,001
Control glucemia anual	34 (85%) (IC 95% 70,16-94,29%)	30 (100%) (IC 95% 88,43-100%)	0,02
Control de lípidos anual	39 (97,5%) (IC 95% 86,84-99,94%)	30 (100%) (IC 95% 88,43-100%)	NS

Controles periódico anuales: hubo un incremento en la realización del control endocrinológico de 35 a 96,67% ($p < 0,001$), cardiológico de 30 a 76,67% ($p < 0,001$) y otorrinolaringológico de 15 a 43,33% ($p = 0,008$) (véase cuadro 3).

Evaluación de patología prevalente: obtuvimos mejoría en los controles respecto de la valoración del metabolismo hidrocarbonado (las determinaciones de glucemia aumentaron de 85 a 100%, $p = 0,02$); en cuanto a la salud ósea (densitometría ósea de 55 a 97%, $p < 0,001$) y cardiovascular (RMN cardíaca y de grandes vasos), aumentó de 10 a 53%, $p < 0,001$) (véase cuadro 3).

Las determinaciones de TSH, lípidos, hepatograma y anticuerpos anti gliadina se realizaron en 100%, 86,67% y 83,33% de las pacientes, respectivamente, con una tendencia a la mejora de los controles pero sin alcanzar variación estadísticamente significativa antes y después de la creación del equipo interdisciplinario.

DISCUSIÓN

El síndrome de Turner es una condición multisistémica que requiere la creación de un equipo multidisciplinario de salud para el cuidado de niñas, adolescentes y mujeres adultas. Esto permite descubrir patologías previamente no diagnosticadas en un alto porcentaje de las mujeres adultas con ST. Además está bien documentado que la intervención médica temprana disminuye sustancialmente el aumento de morbilidad-mortalidad y mejora la calidad de vida en las pacientes con ST^{3-5,7,8}.

Remitiéndonos a las indicaciones de las guías de práctica clínica de 2007 y 2017, nuestros resultados evidenciaron fallas en cuanto a control clínico y seguimiento multidisciplinario previo a la conformación del equipo multidisciplinario de ST en el Hospital Italiano de Buenos Aires. En publicaciones del año 2006, Bondy y cols. evaluaron a 126 mujeres adultas (edad media 36 años [DS, 11]; rango, 18-62 años) con ST que habían participado en el protocolo del National Institute of Health. Investigaron 3 estudios de *screening*: ecocardiograma, ecografía renal y control auditivo, y observaron que solo un tercio de las pacientes

habían realizado los 3 estudios al menos una vez, pero el 31% [IC, 24 a 40%] nunca se realizó un ecocardiograma¹². Asimismo, en el año 2009, el grupo de Marie Devernay publicó en Francia un cuestionario suministrado a 568 pacientes con ST mayores de 18 años que habían finalizado terapia con GH (media de 6 años antes de recibir el cuestionario) y se observaron que, aunque el 95% habían visto a algún profesional en los últimos 4 años, el 40% habían consultado al endocrinólogo y solo el 10% habían visitado al cardiólogo o al otorrinolaringólogo. En cuanto a los controles establecidos por la guía de 2007, solo el 3,5% tenían controles completos y el 16% no tenían ningún control¹³.

En Bélgica, tras la realización de un cuestionario a 102 mujeres adultas con ST, encontraron que, a pesar de que el 40% refería algún problema de salud, el 13% no había consultado a ningún médico¹⁴.

Nuestro trabajo demuestra que, tras la creación de un Registro Institucional y de la Unidad Multidisciplinaria de ST, se logra el objetivo de optimizar los controles periódicos de salud y el seguimiento de estas pacientes por los distintos profesionales y especialidades intervinientes.

Y además, coincidiendo con las publicaciones internacionales e independientemente del sistema de salud del cual se trate –público (como el de Bélgica o Francia) o privado como el nuestro, que dispone de un equipo de salud multidisciplinario y del estricto control–, no todas nuestras pacientes realizaron las evaluaciones y/o estudios solicitados, ni concurrieron a las consultas preestablecidas, y no hemos logrado que el 100% de las pacientes realice el seguimiento.

CONCLUSIÓN

El seguimiento sistematizado e institucional, mediante el registro y creación de la Unidad Interdisciplinaria de Síndrome de Turner, permite optimizar los controles en esta población y encontrar las falencias del sistema de atención. Esto, además, nos permite impulsar los cambios necesarios para lograr un seguimiento integral con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de las mujeres afectadas.

REFERENCIAS

1. Turner HH. A Syndrome of infantilism (disorder), congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938; 23:566-74.
2. Peuchot JC, Giraud DA, Giorgiutti E. Síndrome de Turner. Hallazgo de un cariotipo infrecuente. *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101:422-3.
3. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*. 2008; 86:77-93.
4. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1):10-25.
5. Pinsky JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6):E994-1003.
6. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al.; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(3):G1-G70.
7. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(9):E1517-26.
8. Conway GS, Band M, Doyle J, et al. How do you monitor the patient with Turner's syndrome in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(6):696-9.
9. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int*. 2013; 33(1):24-30.
10. Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, et al. Clinical care of adult Turner syndrome--new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012; 9 (Suppl 2):739-49.
11. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod*. 2013; 28(6):1598-609.
12. Bondy C, Bakalov VK, Lange ED, et al. Deficient medical care for adults with Turner syndrome. *Ann Intern Med*. 2006; 145:866-7.
13. Devernay M, Ecosse E, Coste J, et al. Determinants of Medical care for young Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3408-13.
14. Verlinde F, Massa G, Lagrou K, et al.; Belgian Study Group of Paediatric Endocrinology. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res*. 2004; 62(4):161-7.