

Lo inexplicable en el síndrome de Turner puro: su presentación con desarrollo puberal y menstruaciones normales. Caso clínico

Drs. José Terán Dávila, Alejandro D. Teppa Garrán, Lisbeth Camargo Marín

Servicio de Salud Reproductiva. Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Aunque el síndrome de Turner fue descrito como una entidad nosológica independiente en 1938 por Turner (1), cuando evaluó a 7 pacientes, de 15 a 23 años de edad, con manifestaciones clínicas que incluían talla baja, infantilismo sexual, pterygium colli y cubitus valgus; no obstante, más de un siglo antes, Morgagni (2), en 1761, probablemente realizó la primera descripción en la literatura sobre disgenesia gonadal, cuando hizo referencia al caso de una mujer fallecida por peritonitis y en la que en la autopsia observó, y citamos: "una vagina estrecha, clítoris reducido, útero infantil y en lugar de ovarios, refirió la presencia de corpúsculos de apariencia blanquecina" (es muy probable que se deba a lo que hoy describimos como las bandeletas de tejido conectivo que sustituyen al ovario en el síndrome de Turner). Por otra parte, en el transcurso del año 1942, Albright y col. (3) y Varney y col. (4), reportaron que las pacientes con síndrome de Turner presentaban una elevada excreción urinaria de gonadotropinas, lo que sugería que el infantilismo sexual era causado por deficiencia gonadal y no por un trastorno de origen hipofisario, como pensaba Turner. Este importante hallazgo endocrinológico recibió, dos años después, el apoyo histológico, cuando Wilkins y Freischmann (5), encontraron en una paciente con síndrome de Turner, la presencia de gónadas acintadas con ausencia de folículos. Por otra parte, los hallazgos precisos, en todo caso, no fueron realizados sino años más tarde con el desarrollo de las técnicas citogenéticas, cuando en 1959, Ford y col. (6), y Fraccaro y col. (7), encontraron en tres pacientes con síndrome de Turner, un número de cromosomas de 45, por

ausencia de un cromosoma sexual X. Es importante destacar, que este hallazgo citogenético presente en el síndrome de Turner fue realizado tres años después de un hecho histórico en la medicina, cuando Tjio y Levan (8), determinaron el número diploide de 46 cromosomas en el ser humano.

El síndrome de Turner es una disgenesia gonadal con fenotipo femenino y características clínicas o estigmas físicos precisos como: talla baja (menor 150 cm), ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, cuello corto por hipoplasia de vértebras cervicales, paladar hendido, implantación baja del cabello, pterygium colli, higroma quístico, tórax ancho y amplio con pezones separados, acortamiento del cuarto metacarpiano, cubitus valgus, coartación aórtica, linfedema neonatal, nevos pigmentados, anomalías renales, entre otros, con presencia de vagina, útero y trompas de Falopio, aunque los ovarios son disgenéticos (9,10). Debido a la disgenesia ovárica, presentan niveles elevados de gonadotropinas y bajos de estradiol, situación conocida como hipogonadismo hipergonadotrópico y precisamente este hipoestrogenismo es el causante del retraso o ausencia en la aparición de las características sexuales secundarias y en consecuencia amenorrea primaria. Todas estas manifestaciones clínicas ocurren en los casos de pacientes con síndrome de Turner puro (45,XO); aunque, bajo circunstancias especiales, se puede presentar un síndrome de Turner no puro, es decir, de variedad mosaico (11,12), que puede tener gónadas normales y no presentar los estigmas físicos característicos de la variedad pura, y por si fuera poco, realizar desarrollo puberal espontáneo, tener ciclos menstruales regulares y embarazos; sólo que la mayoría terminan en una insuficiencia ovárica primaria precoz (13). No obstante, el elemento más curioso está en el grupo de pacientes con síndrome de Turner puro, y

Recibido: 23-07-00

Aceptado para publicación: 06-08-00

que sin embargo, además de no presentar la mayoría de los estigmas físicos típicos de esa variedad, también manifiestan un desarrollo ginecológico y endocrinológico reproductivo similar al descrito para el mosaico (14,15). En este sentido, Wray y col. (16), publicaron en 1981, una revisión de 10 casos de pacientes con síndrome de Turner puro (no mosaico), que presentaron ciclos menstruales ovulatorios y, en algunas de ellas, con embarazos. Sobre este particular, uno de los casos más insólitos descritos fue el publicado en 1985, por Baudier y col. (17), cuando reportaron el caso de una mujer de 27 años, con síndrome de Turner puro, demostrado en estudios citogenéticos en 265 metafases tanto en linfocitos, fibroblastos y gónadas (este último con motivo de la intervención quirúrgica para la ligadura tubárica), sin estigmas turnerianos clásicos, excepto talla baja y que tuvo, bien documentados, cuatro embarazos, dos partos y dos abortos, uno de estos últimos gemelar. Kaneko y col. (18), publicaron en 1990, el caso de una mujer de 30 años de edad con síndrome de Turner puro, quien presentó escasos estigmas turnerianos, menarquía a los 14 años, desarrollo de caracteres sexuales secundarios normales y un embarazo y parto normales. Más recientemente, Pasquino y col. (19), publicaron en 1997, un estudio multicéntrico retrospectivo, realizado en Italia, en el cual reportaron 25 casos de síndrome de Turner puro, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios y menarquía espontánea.

Hemos revisado todos los pacientes evaluados en la Consulta de Genética de nuestro Servicio, desde su fundación en 1982 hasta mayo de 2000, totalizando 5 208 pacientes, de los cuales 72 son síndrome de Turner, y solamente uno de estos últimos, presenta las características de incompatibilidad genética con la expresión clínica, que es precisamente, el caso que describiremos a continuación y motivo de esta comunicación.

Caso clínico

Paciente de 36 años de edad, sin antecedentes familiares en relación con su padecimiento actual, excepto por tener una prima hermana con un hijo con síndrome de Down, concebido antes de los 35 años de edad. Producto de un embarazo y parto sin complicaciones, con desarrollo psico-motor normal, aunque de talla baja. Presentó menarca a los 13 años de edad, precedida por pubarquía y telarquía normales y desde entonces, eumenorreica hasta los

24 años de edad, cuando manifestó oligomenorreas, motivo por el cual se le realizó, en un centro médico privado, una cuña bilateral de ovarios, manteniéndose en amenorrea desde ese momento. A los 25 años de edad, se le practicó mamoplastia reductora. Es referida a nuestro centro por hipogonadismo-hipergonadotrópico y estudio citogenético sobre 20 metafases en sangre periférica que reporta 45,XO que reveló la presencia de un síndrome de Turner puro.

Al examen físico se aprecia una paciente en buenas condiciones generales, con talla de 142 cm y peso de 50 kg, presencia de múltiples nevos pigmentados, implantación baja tanto de ambos pabellones auriculares, como también en la inserción posterior del cabello (Figura 1), se aprecia también un evidente volumen y desarrollo mamario (Figura 2). Los exámenes paraclínicos revelaron la presencia de un hipogonadismo-hipergonadotrópico, normoprolactinéxico, con perfil tiroideo normal, dislipidemia y osteoporosis (más de 2,5 desviaciones estándar en la densimetría ósea de columna y fémur). En vista de la discordancia entre los hallazgos clínicos y los citogenéticos, estudiamos 50 metafases adicionales en linfocitos de sangre periférica, las cuales revelaron también la presencia de 45,XO; y además, se tomó la decisión de investigar en otra línea celular como la piel, pero lamentablemente este estudio no fue realizado, debido a que la paciente no acudió de nuevo a la consulta. Actualmente se encuentra en tratamiento con terapia hormonal cíclica y alendronato sódico, para detener y si es posible incrementar la densidad mineral ósea.



Figura 1. Paciente con síndrome de Turner puro 45XO. Nótese la implantación baja tanto del cabello como de los pabellones auriculares.



Figura 2. Paciente con síndrome de Turner puro 45X0. Nótese el evidente desarrollo mamario y la presencia de vello púbico de características sexuales.

DISCUSIÓN

Embriológicamente, las células primordiales germinales migran, mediante movimientos ameboides, desde el saco vitelino hacia la cresta gonadal histológicamente indiferenciada, en donde toman el nombre de oogonias, las cuales, inician un proceso de rápida multiplicación, incrementando su número hasta aproximadamente 7 millones en la semana 20 de la etapa intrauterina y, desde entonces, se mantendrá una involución constante, a través del proceso de atresia folicular (20,21). No obstante, por una razón desconocida, el proceso de atresia folicular se acelera en las pacientes con síndrome de Turner y, concomitantemente, presentan fibrosis acelerada del estroma, lo que conduce a la formación de las estrías gonadales, características del síndrome; motivo por el cual, después de los 12 a 14 años de edad requieren terapia hormonal de reemplazo para inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (22).

Precisamente, si algo no está bien aclarado es cómo se realiza la fisiopatología del síndrome de Turner. Múltiples teorías genéticas han intentado

explicar el evento por el cual se presenta la disfunción gonadal y la serie de estigmas bien reconocidos del citado síndrome. Se han propuesto muchas hipótesis, en un intento por entender la variedad de la función ovárica de estos pacientes. Se ha especulado desde mediadores no conocidos que podrían modificar genéticamente la organogénesis controlada y, por otra parte, se ha planteado la posibilidad de que la información genética de cada uno de los cromosomas X, sea significativamente diferente y, por tanto, la formación y mantenimiento de los folículos primordiales dependería de cuál cromosoma X se mantiene activo (17). En este sentido, se ha reportado que la monosomía X (45,X) puede originarse, tanto durante la oogénesis como en el transcurso de la espermatogénesis o incluso, después de la fertilización; no obstante, los estudios señalan generalmente, al cromosoma ausente como el paterno (23). Asimismo, Wray y col. (16), propusieron la existencia de un factor citoplasmático en el oocito, el cual sobreviviría en las primeras divisiones celulares del cigoto, por lo cual se mantendría, aunque por muy breve tiempo, la influencia de los dos cromosomas.

Por otra parte, la existencia de alteraciones estructurales en los cromosomas podrían estar involucradas en la disociación entre las manifestaciones clínicas características del síndrome de Turner y el cariotipo expresado (24). Asimismo, en una variedad atípica de presentación del síndrome de Turner, algunas células expresan un cromosoma Y. En estos casos, el espectro de manifestaciones clínicas involucran virilización y un "estirón" puberal acentuado (24).

Más temprano que tarde, la insuficiencia ovárica prematura es el destino endocrinológico del síndrome de Turner. Por tanto, el uso de la terapia hormonal de reemplazo es necesario para el desarrollo no sólo de los caracteres sexuales secundarios, sino también para prevenir las complicaciones cardiovasculares y la osteoporosis, debidas al hipoestrogenismo (25). Por otra parte, en la mayoría de los casos, las pacientes con síndrome de Turner recurren a los programas de donación de oocitos, como la única opción de tratamiento para lograr la fertilidad. De esta manera, actualmente se investiga acerca de la edad óptima de estas pacientes para poder obtener los folículos y criopreservar los oocitos, con la finalidad de tratamientos para la esterilidad futuros (25).

La incidencia de pubertad espontánea en pacientes con síndrome de Turner ha sido reportada entre el 5% a 10% (18,19), pero esto es referido princi-

palmente a la variedad mosaico, la cual tiene también una línea celular 46,XX que puede preservar la función ovárica. Aunque varios autores han publicado anteriormente casos similares al nuestro, a la luz de los conocimientos actuales aún no es posible explicar esta curiosa discordancia entre la evolución clínica y los hallazgos citogenéticos que presentan, eventualmente, algunos pacientes con síndrome de Turner puro, como el que ha sido motivo de esta publicación.

El caso que presentamos en este trabajo, resulta sumamente interesante, porque se trata de una paciente con baja expresión de anomalías somáticas turnerianas, desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios, menarquía espontánea a los 13 años y ciclos menstruales regulares por un período de 10 años, pese a tratarse de un síndrome de Turner puro.

REFERENCIAS

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566-570.
2. Morgagni JB. De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis. Neap. ex Typogr. Raymundiana, Liber III (De Morbis Ventris), Epist Anant Med 1762; XLVI:215-216.
3. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci* 1942;204:625-629.
4. Varney RF, Kenyon AT, Koch FC. An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women: Ovarian dwarfism. *J Clin Endocrinol* 1942;2:137-141.
5. Wilkins L, Fleischmann W. Ovarian agenesis. Pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinol* 1944;4:357-364.
6. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;1:711-713.
7. Fraccaro M, Kaijer K, Lindsten J. Chromosome complement in gonadal dysgenesis. *Lancet* 1959;1:886-888.
8. Tjio JH, Levan A. The chromosome number in man. *Hereditas* 1956;42:1-6.
9. Terán Dávila J. Amenorrea primaria: clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca; 1995.p.293-330.
10. Armendares Sagrera S. Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico. Mexico: Salvat Mexicana de Ediciones; 1979.
11. Leniewicz R, Panasiuk B, Midro A. Spontaneous menstruation in patients with Turner syndrome in our observations. *Ginekol Pol* 1998;69:1245-52.
12. Blumenthal AL, Allanson JE. Turner syndrome in a mother and daughter: r(X) and fertility. *Clin Genet* 1997;52:187-191.
13. Rogli A, Katelan D, Koi-Rukavina B, Kori M. Turner's syndrome-case report of a female patient with chromosome mosaicism. *Lijec Vjesn* 1998;120:210-212.
14. McNeil LW, Daniell JF, Russell MH, Rabin D. Isolated growth hormone deficiency, ovarian dysgenesis and Turner stigmata with normal chromosomal complement. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;98:95-98.
15. Jacquemyn Y, Dumon J, Buytaert P. Ovarian function in the non-mosaic Turner syndrome; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:187-191.
16. Wray HL, Freeman MV, Ming PL. Pregnancy in the Turner syndrome with only 45,X chromosomal constitution. *Fertil Steril* 1981;35:509-515.
17. Baudier MM, Chihal H, Dickey RP. Pregnancy and reproductive function in a patient with nonmosaic Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1985;65(Suppl):60-64.
18. Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M. Turner's syndrome-review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:81-7.
19. Pasquino A, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous puberal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810-1813.
20. Terán Dávila J, Teppa Garrán A, Molina Vélchez R, Febres Balestrini F. Insuficiencia ovárica prematura ("Menopausia precoz"). En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.193-207.
21. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1963;158:417-422.
22. Weiss I. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet* 1971;8:540-544.
23. Sanger R, Tippett P, Gavin J. Xg groups and sex abnormalities in people of Northern European ancestry. *J Med Genet* 1971;8:417-419.
24. Jones OW, Cahill TC. Basic genetics and patterns of inheritance. En: Creasy RK, Resnik R, editores. *Maternal-fetal Medicine*. 4ª edición. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 1999.p.1-39.
25. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-110.