

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA FUNCION RENAL,  
LA PRESION ARTERIAL Y LAS MALFORMACIONES ANATÓMICAS  
RENALES- URINARIAS Y CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON  
SINDROME DE TURNER EN LA FUNDACION CARDIOINFANTIL ENTRE  
1999 Y 2009**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Aura Lilián Martínez Gómez**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Ricardo Gastelbondo, MD.**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**Germán Briceño, MD.**

**Fundación Cardioinfantil IC**

**Universidad del Rosario**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Departamento de Pediatría**

**Bogotá**

**2011**

**Universidad del Rosario  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA FUNCION RENAL,  
LA PRESION ARTERIAL Y LAS MALFORMACIONES ANATÓMICAS  
RENALES- URINARIAS Y CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON  
SINDROME DE TURNER EN LA FUNDACION CARDIOINFANTIL ENTRE  
1999 Y 2009**

**Fundación Cardioinfantil IC**

**Tipo de investigación: Institucional y postgrado**

**Investigador principal: Aura Lilián Martínez Gómez**

**Director de Tesis: Ricardo Gastelbondo, MD.**

**Asesor Metodológico: Germán Briceño, MD.**

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Páginas</b>
Listado de gráficos	5
Listado de tablas	6
Listado de abreviaturas	7
Resumen	8
Introducción	10
Justificación	11
Problema	12
Marco Teórico	13
Objetivos	23
Propósito	24
Metodología	25
Aspectos éticos	28
Resultados	29
Discusión	44
Conclusiones y Recomendaciones	48
Bibliografía	49
Anexo	58

## LISTADO DE GRÁFICOS

		<b>Pg.</b>
Gráfica 1.	Proceso de selección de pacientes	29
Gráfica 2.	Población por edad	30
Gráfica 3 y 4.	Distribución por cariotipos	31
Gráficas 5 y 6.	Distribución por malformación renal	32
Gráfica 7.	Distribución por tipo de malformación renal	33
Gráfica 8.	Distribución por IRC	34
Gráfica 9.	Grados de IRC	34
Gráfica 10 y 11.	Malformación cardiovascular.	35-36
Gráfica 12.	Tipo de malformación cardiovascular.	36
Gráfica 13.	Alteración en presión arterial.	37
Gráfica 14.	Grado de alteración de la PA.	37

## LISTADO DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla 1. Mutaciones del cromosoma X asociadas a alteración estructural y/o funcional renal	17
Tabla 2. Variables de inclusión.	26
Tabla 3. Resultados	38
Tabla 4. IRC y Alteración en PA	39
Tabla 5. Alteración en PA e IRC	40
Tabla 6. Malformación renal y alteración en PA.	40
Tabla 7. Malformación cardiovascular y alteración en PA	41
Tabla 8. Cariotipo e IRC	41
Tabla 9. Cariotipo y malformación renal	42
Tabla 10. Cariotipo y malformación cardiovascular	42
Tabla 11. Cariotipo y presión arterial.	43

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ST	Síndrome Turner
FCI	Fundación Cardioinfantil IC
HC	Historias clínicas
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
PA	Presión arterial
TFG	Tasa de filtración glomerular
CoAo	Coartación de aorta
VA	Válvula aórtica
VM	Válvula mitral
DVAP	Drenaje venoso anómalo parcial
RH	Riñón en herradura
DP	Dilatación pielocalicial
RU	Riñón único
H	Hidronefrosis
DSC	Doble sistema colector
RM	Riñón multiquístico
RCIU	Retardo del crecimiento intrauterino
CV	Cardiovascular
MRU	Malformación renal y urinaria
FR	Función renal

## RESUMEN

Una proporción (30-70%) de los pacientes con ST presentan malformaciones renales (1-5), se desconoce la proporción que puede desarrollar insuficiencia renal (6) y no se conoce la casuística latinoamericana (7).

**Objetivo:** describir y analizar las correlaciones en frecuencias de presentación de alteraciones de la anatomía del tracto renal y urinario además del sistema cardiovascular, así como las alteraciones de la función renal y presión arterial en pacientes con ST atendidas en la FCI entre los años 1999 y 2009 (Bogotá-Colombia)

**Diseño:** estudio observacional retrospectivo por medio de revisión de historias clínicas determinando las siguientes variables:

1. Edad
2. Cariotipo
3. Tipo de malformación renal y urinaria
4. Función renal: Tasa de filtración glomerular y grado de insuficiencia renal
5. Malformación cardiovascular.
6. Presión arterial y clasificación.

**Población:** historias clínicas de niñas y mujeres atendidas en la FCI desde 1999 hasta 2009 con diagnóstico de ST confirmado por cariotipo y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** 19 registros de historias clínicas. En cuanto al cariotipo se encontró: 9 (47,3%) mosaicismos, 7 (36,8%) monosomías, 2 (10,5%) deleciones y 1 (5,2%) isocromosoma. Dentro de las malformaciones de riñón y vías urinarias 8(42,1%) presentaban las siguientes alteraciones: 6 (75%) con malformación única (tres con RH, una con dilatación pielocalicial, una hidronefrosis y un riñón multiquístico); dos pacientes con doble malformación (una con riñón multiquístico y doble sistema colector

y otra con riñón único e hidronefrosis). Al valorar la función renal se encontraron once pacientes con alteración (57,8%): un neonato con tasa de filtración glomerular disminuida y diez pacientes (52,6%) con algún grado de insuficiencia renal crónica (siete en estadio 1, dos en estadio 2, y una en estadio 5). Las alteraciones cromosómicas más relacionadas con la presencia de malformaciones renales y urinarias son la monosomía y el patrón en mosaico (42,3%). Además, el 33% de los pacientes con ST presentaban HTA e IRC mayor al estadio 2.

Al determinar las malformaciones cardiovasculares, nueve pacientes (47,3%) tenían compromiso así: una con CoAo más VA bicúspide y estenosis leve; una con cayado de aorta tortuoso más VA bicúspide; tres pacientes con estenosis de VA leve; una con estenosis de VA severa más VA bicúspide; una con DVAP supracardiaco; una con displasia mínima de la VM; otra con displasia de la VM más VA bicúspide. La malformación más frecuente fue la de VA bicúspide .

Se encontró alteración en la PA en las historias clínicas de nueve pacientes (47,3%) así: cuatro pacientes con prehipertensión, tres con hipertensión grado 1 y dos con hipertensión grado 2. Se encontró mayor frecuencia de hipertensión en pacientes con hidronefrosis y riñón poliquístico.

**Conclusión:** el ST tiene un espectro de compromiso multisistémico que amerita seguimiento, en especial en cuanto a la función renal y presión arterial, buscando disminuir complicaciones a largo plazo derivadas de la insuficiencia renal crónica y la hipertensión arterial.

## **1. Introducción**

El ST es la entidad que con mayor frecuencia afecta los cromosomas sexuales en nuestro medio, con una incidencia que fluctúa entre 1 en 2500 a 5000 niñas nacidas vivas (8-11, 80), con compromiso del desarrollo físico (talla baja, falla ovárica, alteraciones en tamaño y configuración del cuello, cubitus valgus, linfedema, malformaciones cardíacas, renales y micrognatia (1-5, 11, 12, 16-25, 36-38)), además de presentar mayor mortalidad (9, 12, 67), alteraciones emocionales(43), sexuales (21, 22) y psicológicas y sociales (12-15), lo cual ha llevado a la identificación de factores que ayuden a determinar su severidad (16-18) y mejorar el pronóstico de estas pacientes (12, 19,20). Se ha hecho mayor énfasis al compromiso cardiovascular (7, 16-18, 23) que tienen estas pacientes por ser la condición responsable de la mayor mortalidad (7,12, 67), sin embargo, pueden existir otros determinantes del pronóstico vital de las pacientes (24-27). Se ha encontrado que las malformaciones renales tienen una frecuencia del 30 al 70% entre población con ST (1-5), valor que es elevado al compararlo con la población general que es del 2,6% (2, 8), también han descrito que hasta el 90% de las pacientes ST hipertensas no tiene malformaciones cardiovasculares ni renales (7, 28, 29) y que el 52% son hiperreninémicas (30-32). Además, se sabe que las malformaciones renales son un factor de riesgo para el deterioro en la función renal en la población general (6, 33-35) tanto para adultos como para niños, pero no se ha evaluado esta asociación en pacientes con ST.

Estos datos corresponden a literatura norteamericana y europea, pero es escasa la información que se conoce en cuanto a la población latinoamericana y específicamente colombiana, de tal forma que es importante analizar las características de nuestras pacientes.

## **2. Justificación**

En busca de una mejor calidad de vida para nuestras pacientes con ST, es importante prevenir y detectar las diferentes co-morbilidades que las afectan. Dentro de estas co-morbilidades están la disminución en la tasa de filtración glomerular e hipertensión.

En cuanto a las alteraciones renales las publicaciones se centran en las alteraciones anatómicas renales y de las vías urinarias (1-5), sin embargo, en cuanto a la función renal se ha limitado a la descripción del desarrollo de insuficiencia renal y/o hipertensión arterial en algunos de los pacientes (8, 14, 15, 24, 36-38). Se hace énfasis en la determinación de la función renal periódica de forma anual (20) pero se desconoce las características que distinguen a este grupo de pacientes en especial en Latinoamérica y que especifiquen estos aspectos.

## **1. Problema**

### **1.1 Planteamiento del Problema**

El ST determina una mayor incidencia en malformaciones renales que en la población general. Las recomendaciones en cuanto a seguimiento y manejo de estas pacientes se centran en talla baja, manejo hormonal e indicaciones de manejo de malformaciones cardiovasculares características de esta patología.

### **3.2 Descripción del Problema**

La literatura describe malformaciones renales en el 30 al 70% (1, 8) de las pacientes con ST, siendo las más frecuentes en orden descendente: malformaciones del sistema colector (20%), riñón en herradura (10%) y malrotación (5%) (1-5, 36). Las alteraciones anatómicas renales y de las vías urinarias aumentan el riesgo de alteración de la tasa de filtración glomerular (5.3%) y presión arterial (3.2%) en la población general (6, 34), pero no se ha estudiado esta relación en pacientes con ST.

## **3.3 DELIMITACION DEL PROBLEMA**

### **3.3.1 Pregunta de Investigación**

Describir la población con ST atendida en la FCI entre 1999 y 2009 y evaluar las alteraciones anatómicas renales y cardiovasculares y su repercusión funcional correlacionando los cariotipos de los pacientes con la expresión fenotípica y funcional.

## **2. Marco Teórico**

### **4.1 MAPA DE BÚSQUEDA**

Para poder acercarnos al problema de investigación se realizó una búsqueda de la literatura médica al respecto, de la siguiente forma:

- Literatura publicada
  - PUBMED
  - Medline
  - LILACS.
  - Cochrane Systematic Reviews
  
- Biblioteca Universidad del Rosario
- Escuela Ciencias de la Salud
- Biblioteca Fundación Cardioinfantil.

Los términos “Medical Subject Headings” utilizados en la búsqueda fueron: "Turner" AND "Renal" AND “Nephro” AND “Blood Pressure” AND “Cardiovascular” AND “Abnormalities”, AND “Risk” AND “Chronic Renal Failure” AND “Vasculopathy” AND “Cytogenetics” AND “Molecular” AND “Genetics”. Los límites tenidos en cuenta fueron: Clinical Trial, Humans y no se determinó alguna limitación en lenguaje.

## 4.2 MARCO TEÓRICO

El ST también llamado disgenesia gonadal XO, fué descrito por primera vez en 1938; se debe a la deleción total o parcial del segundo cromosoma sexual (8, 40-47) y es una de las condiciones genéticas más comunes en la práctica pediátrica con una incidencia de 1 en 2500 niñas nacidas vivas (8, 10, 11). Es detectado hasta en un 3% de todas las concepciones (16), siendo la forma clásica (45XO) responsable del 85% de los abortos espontáneos. El diagnóstico prenatal sistemático que se hace en algunos países desarrollados, permite el aborto electivo. El ST también comprende otras alteraciones genéticas como el isocromosoma, deleción parcial, anillo y mosaico. Las alteraciones tanto anatómicas como funcionales secundarias a este defecto genético, deben ser tomadas en cuenta para ser intervenidas de forma temprana por un equipo interdisciplinario para el bienestar de estos pacientes (15,36).

El diagnóstico de ST se hace con la confirmación por cariotipo , que se hace en hijas de madres de edad avanzada (con tamizaje ecográfico o ecocardiográfico sospechoso de ST), en niñas con baja talla sin cuasa clara, adolescentes con amenorrea primaria o secundaria ó en mujeres con características fenotípicas específicas, esterilidad o abortos recurrentes (14-25, 36-38). Estas características fenotípicas incluyen: cuello alado, deformidad de Madelung, hipertelorismo, paladar profundo, micrognatia, tórax amplio y rotación del pabellón auricular, teletelia y cardiopatías entre otras (10,12).

Los cariotipos característicos de ST son la monosomía (45X), Isocromosoma (46,Xiso(Xq)), deleciones parciales, anillos o mosaicos (39,40). En las dos terceras partes de los casos, las alteraciones derivan del material genético materno. El ST clásico corresponde a la monosomía, el cual tiene las alteraciones fenotípicas anteriormente mencionadas (41,42), a nivel cardiovascular, renal, de órganos sexuales (amenorrea primaria, falla gonadal), piel (linfedema), óseo (micrognatia), auditivo (hipoacusia) y además mayor propensión a trastornos autoinmune tiroideos y otras a nivel neurológico (retardo de desarrollo psicomotor) y gastrointestinal (81).

A continuación especifico las principales características del compromiso por ST en cada sistema.

### **ST Y ANATOMIA Y FUNCION RENAL**

En diferentes revisiones del tema y estudios reportan frecuencias de las alteraciones anatómicas renales en pacientes con ST, entre el 30 y el 70%(1, 2, 8), que es contrastante al compararlo con un 2.6% de la población general (8).

Dentro de las anomalías anatómicas renales más frecuentes están: malformaciones del sistema colector (20%), riñón en herradura (10%) y malrotación (5%) (1-5, 36) que pueden aumentar el riesgo de compromiso en la tasa de filtración glomerular (6, 34).

### **SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Las cardiopatías congénitas y la disección de aorta son las principales entidades responsables de la mortalidad en las pacientes con ST (12, 67) con una reducción en la expectativa de vida de aproximadamente 10 años (68, 70-73). La cardiopatía congénita más frecuentemente descrita en esta población es la VA bicúspide hasta en un 16-30% (65), y puede o no coexistir con otra malformación como la coartación de aorta (11%) y el corazón izquierdo hipoplásico en un 13% (11). Se describe compromiso anatómico aórtico en un 28% de las pacientes con un riesgo de dilatación de la raíz del arco aórtico entre 8 y el 28% aún sin malformación previa, pero asociada con la presencia de hipertensión arterial (11). En un 12 a 13 % describen DVAP (39)

### **ST Y PRESION ARTERIAL**

La hipertensión arterial importante como co-morbilidad, está presente hasta en el 50% de la población con ST, empeorando el pronóstico en estas pacientes (8,12, 13).

Algunos estudios describen hipertensión leve hasta en un 30% (7) de las pacientes con Turner y hasta un 50% un perfil anormal de tensión arterial diurna independientemente de las alteraciones en la función renal o malformación cardiaca que tengan (28,31). Hasta el 90% de los pacientes con ST hipertensos no tienen malformaciones cardiovasculares ni renales, y el 52% son hiperreninémicos (29,30,32).

En cuanto a la relación con hipertensión arterial sin alteración anatómica cardiovascular en pacientes con síndrome de Turner, sólo Nathwani hace una aproximación informando que hasta el 90% de los pacientes con Turner hipertensos no presentan malformaciones cardiovasculares ni renales y que el 52% son hiperreninémicos (32).

## **ST Y ENDOCRINOPATIAS**

Tienen mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune, específicamente hipotiroidismo (9, 13, 82), así como diabetes tipo 2, resistencia a insulina e intolerancia a glucosa. La suplencia estrogénica está claramente indicada desde los 12 años (17, 21, 83), no solo para promover las características sexuales secundarias sino para retrasar el cierre prematuro de las epífisis y lograr obtener una mejor talla (84).

## **ST Y FERTILIDAD**

Las pacientes con ST que son mosaicos pueden tener embarazos espontáneos hasta en un 2%, con posibilidad de aborto espontáneo en un 29%, 7% de muerte perinatal y 20 % de malformaciones (46). Las niñas con mosaicismos con cromosoma y tiene un riesgo aumentado de desarrollar gonadoblastoma que va del 7 al 30% (59). Las pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida aumentan el riesgo de complicaciones como disección de aorta e hipertensión (79, 80).

## **ST Y MANIFESTACIONES NEURÓLOGICAS Y PSICOLÓGICAS**

Son totalmente competentes en habilidad verbal y coeficiente intelectual, sin embargo presentan algunas alteraciones en orientación espacial (60, 61), memoria (56), atención (59). Independientemente de su maduración neurológica, también tienen limitaciones en las relaciones interpersonales y su autoestima(81).

## **ST Y SISTEMA GASTROINTESTINAL**

Son más propensas a presentar enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y disfunción hepática además de que han descrito mayor incidencia de telangiectasia intestinal (81).

## **ST Y PIEL**

Tienen mayor presentación de *nevus* benignos, queloides, alopecia areata y vitiligo (26). Así mismo presentan alteraciones en relación al drenaje linfático lo que hace que presenten linfedema (58).

## **ST Y SISTEMA OSTEOARTICULAR**

Dentro de las principales características del ST están el acortamiento del cuarto metacarpiano, paladar ojival, micrognatía, hipoplasia de vértebras cervicales con cuello corto, *genu valgo*, entre otras (8).

Hasta un 10% cursan con escoliosis especialmente durante la adolescencia, además de osteopenia y osteoporosis en la edad adulta (20). Dentro del estudio de baja talla han identificado diferentes genes (p. ej. SHOX) que principalmente comprometen el brazo corto del cromosoma X (54, 55).

El manejo de talla baja con hormona de crecimiento es de los que han demostrado mayor efectividad, sin embargo el efecto sobre la densidad ósea aun no está totalmente claro y los estudios son controversiales (52).

### **ST GENOTIPO – FENOTIPO**

Son múltiples los estudios buscando asociación genotípica entre síndrome de Turner y fenotipo (47-50), baja talla (51-55), falla ovárica (56), hallazgos en piel (26), alteraciones oftalmológicas(27), cáncer (57), linfedema (58), trastornos cognoscitivos (59-61), y malformaciones renales (62). Han descrito mayor asociación entre las malformaciones estructurales renales y las monosomias, mientras que los defectos del sistema colector están más asociados con mosaicismos (45,62), sin embargo, no son resultados consistentes y aun no hay suficientes estudios al respecto .

No hay estudios publicados buscando asociación entre cariotipo de ST y función renal o hipertensión arterial.

Al evaluar el cromosoma X y las 702 mutaciones asociadas con algún síndrome o enfermedad, se identificaron 15 mutaciones que afectan ya sea anatómica o funcionalmente al riñón, 4 en el brazo corto y 11 en el brazo largo. Estas son:

Tabla 1. Mutaciones en cromosoma X asociadas con alteración estructural y/o funcional renal.

<b>BRAZO CORTO CROMOSOMA X</b>			
<b>Ubicación cromosómica</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Trastorno</b>
Xp22.3-p22.2	SGBS2 JBTS10	Proteína OFD1	Síndrome Simpson-Golabi-Behmel Sd Joubert
Xp22	SGBS2	Síndrome Simpson Golabi-Behmel tipo 2	Síndrome Simpson Golabi-Behmel tipo 2

Xp11.22	CLCN5, CLCK2, NPHL2, DENTS, NPHL 1	Canal de cloro 5	Enfermedad de Dent Nefrolitiasis tipo 1 Proteinuria, bajo peso molecular y nefrocalcinosis hipercalcémica
Xp11.22	TFE3	Potenciador del factor de transcripción para IgH	Carcinoma de células renales
<b>BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA X</b>			
Xq22	GLA	Alfa galactosidasa (Ags)	Enfermedad de Fabry
Xq22	AMMEC DELXq22.3 CXDELq22.3	Complejo AMME: Síndrome de Alport Retardo mental Hipoplasia facial media y eliptocitosis	
Xq22.3	COL4A5, ATS, ASLN	Colágeno IV Polipéptido alfa 5	Síndrome de Alport
Xq22.3	COL4A6 DELXq22.3 CXDELq22.3	Colágeno IV Polipéptido alfa 6	Leiomiomatosis difusa con síndrome de Alport.
Xq26	GPC3, SDYS, SGBS1	Glypican 3	Síndrome Simpson- Golabi-Behmel tipo 1 Tumor de Wilms
Xq26	OCRL LOCR NPHL2	Gen OCRL Polifosfatidil inositol polifosfato 5 fosfatasa	Enfermedad de Dent 2
Xq28	AVPR 2 DIR	Receptor de arginina vasopresina	Diabetes insípida nefrogénica

	DI1 ADHR	2	Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada
Xq28	FAM58A STAR	Familia con similitud de secuencia 58	Síndrome de STAR
Xq28	TKCR TKC	Torticulis, keloides, criptorquidismo y displasia renal	Síndrome TKCR
Chr.X	BRESEK	Síndrome de BRESHECK	Síndrome de BRESHECK
ChrX	IMAGE	RCIU, displasia metafisiaria, hipoplasia adrenal congénita y anomalías genitales.	Síndrome IMAGE

Dentro de las afecciones en el brazo corto del cromosoma X están:

- Síndrome Simpson-Golabi-Behmel: Su diagnóstico incluye características clínicas, historia familiar de herencia ligada a X y confirmación genética de la mutación GPC3. Los rasgos clínicos incluyen macrosomía, malformaciones craneofaciales (macrocefalia, hipertelorismo ocular, macroglosia, macrostomia y anomalías del paladar), leve o moderado retraso mental. Otras anomalías que puede comprometer son pezones supernumerarios, hernia umbilical, defectos congénitos del corazón, anomalías gastrointestinales y esqueléticas, y defectos renales como: nefromegalia, riñón multiquístico, hidronefrosis, hidroureter, duplicación de uréteres. En un 10% de los casos desarrollan neoplasias como el tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma adrenal, gonadoblastoma y carcinoma hepatocelular (86).
- Sd Joubert: Caracterizado por malformación cerebelar y del tallo cerebral, hipotonía, retraso del desarrollo y episodios de hiperpnea o apnea y/o

movimientos oculares atípicos. La mayoría desarrollan ataxia truncal. Otros compromisos son distrofia retiniana, coloboma, encefalocele occipital, fibrosis hepática, polidactilia, hamartomas orales, anomalías endocrinas y enfermedad renal. En cuanto a la enfermedad renal, dado que los síntomas pueden aparecer hasta la segunda década de la vida, su diagnóstico es tardío, por lo cual en estos pacientes recomiendan desde el nacimiento realizar al menos una ecografía abdominal para descartar displasia quística o fibrosis renal. Hay otras entidades que comparten la misma delección, como es el caso de la Nefronoptosis juvenil (NPHP1), la cual se caracteriza por atrofia tubular renal y fibrosis intersticial progresiva. Usualmente el compromiso renal se presenta en quienes también tiene compromiso retiniano por lo cual lo han denominado Síndrome de Joubert tipo B. El seguimiento y manejo especializado debe enfocarse en la prevención de complicaciones como anemia, hipertensión y requerimiento de diálisis o trasplante renal (87).

- Síndrome Simpson Golabi-Behmel tipo 2: Es una variable también llamada variante infantil letal del Xp22. Que además incluye hidrops fetal, ictericia, hiperreflexia, convulsiones y pulmón izquierdo trilobar (88).
- Enfermedad de Dent: Compromete la función de los túbulos proximales del riñón. Sus características son: proteinuria, hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal crónica (89).
- Nefrolitiasis tipo 1: Comprende insuficiencia renal progresiva por lesión de los túbulos renales con proteinuria, bajo peso molecular, nefrocalcinosis, hipercalciuria, hiperfosfaturia, aminoaciduria, poliuria y hematuria microscópica (90).
- Enfermedad de Fabry: Enfermedad de depósito lisosomal por deficiencia de la enzima alfa galactosidasa A generando acumulo del glicolípido globotriaosilceramida en diferentes tejidos y órganos como los vasos sanguíneos, riñón, corazón y cornea. El compromiso renal se manifiesta por proteinuria desde edades tempranas que progresa llevando a insuficiencia y falla renal. Su diagnóstico se confirma por medición de la actividad de alfa galactosidasa, estudio del gen GLA y biopsia renal. El tratamiento se basa en reemplazo enzimático (91).

- Síndrome de Alport y Leiomiomatosis difusa con síndrome de Alport: El síndrome de Alport tiene un espectro heterogene de compromiso renal, sensorial, visual y auditivo por defectos en el colágeno tipo IV de las membranas basales. Se debe a mutaciones en varios genes diferentes como el COL4A5 y Col4A3. En raras ocasiones se puede asociar con leiomiomatosis que compromete el esófago, árbol traqueobronquial y el útero, otras asociaciones menos frecuentes son con macro-trombo-citopenia, macrocefalia y retardo mental (92).
- Síndrome de STAR: Incluye sindactilia, telecanto y malformaciones renales, genitales y anales (toe syndactyly, telecanthus, and anogenital and renal malformations). Dentro de las alteraciones renales se cuentan la hidronefrosis, ptosis renal y agenesia renal .
- Síndrome TKCR: Hace referencia al conjunto de defectos en el descenso testicular, torticulis, formación de queloides y pielonefritis crónica.
- Síndrome de BRESHECK : Acrónimo que hace referencia al compromiso de anomalías cerebrales, retardo mental, displasia ectodérmica, displasia e hipoplasia renal, además de anomalías esqueléticas como hemivertebbras, escoliosis, polidactilia, enfermedad de Hirshprung, anomalías del pabellón auricular con hipoacusia, defectos oculares, paladar hendido, y riñones poliquísticos.
- Síndrome IMAGE: Incluye retardo del crecimiento fetal, anomalías del desarrollo óseo, glándulas adrenales subdesarrolladas, anomalías genitales, hipospadia, uréteres dilatados.

## **RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN ST**

Los principales motivos de consulta que llevan a la sospecha del ST son talla baja, amenorrea primaria o infertilidad.

El manejo en cuanto a talla baja en estas pacientes está muy bien estudiado, al punto de ser establecidos unos protocolos de manejo con hormona de crecimiento cuyo resultado depende de la edad de inicio del tratamiento, con muy buenos resultados y muy pocos efectos indeseados (11, 16, 20, 23). Así mismo, es frecuente la introducción de

suplencia estrogénica- progestágena para preservar la fisiología del tracto genital femenino y promover la generación de ciclos menstruales (9, 10, 13, 21, 24, 36, 37).

En la edad adulta de una mujer con síndrome de Turner se debe hacer seguimiento de la presión arterial (con y sin malformaciones cardiovasculares o renales), y función tiroidea por el riesgo de hipotiroidismo (secundario a tiroiditis autoinmune), pérdida de la agudeza auditiva, función hepática, enfermedad coronaria (por deficiencia estrogénica) y muerte por ruptura de aneurisma de aorta (8, 12, 19, 36, 38).

En las guías de cuidado de pacientes con síndrome de Turner de la Academia Americana de Pediatría (24) se recomienda el tamizaje de malformaciones renales en estos pacientes, sin embargo en la literatura describen que la búsqueda de estas malformaciones, en ocasiones se pasa por alto y que además no se promueve el seguimiento y prevención del compromiso de la función renal y la tensión arterial en estas pacientes (36).

Los pacientes con ST tienen una mayor morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares (12, 65-73). Además si las malformaciones renales aumentan el riesgo de alteración en la tasa de filtración glomerular, es de esperarse que la alta incidencia de malformaciones renales en la población con ST lleve a un riesgo elevado de insuficiencia renal.

## **ST Y LATINOAMERICA**

En cuanto a estadísticas latinoamericanas son contados los estudios publicados con respecto a ST, los cuales se limitan a describir las características genéticas y fenotípicas de esta población. Por ejemplo en el estudio titulado **“SÍNDROME DE TURNER: ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE UNA POBLACION PEDIATRICA EN UN HOSPITAL DE BOGOTA - COLOMBIA** “ (Dras Grijalba C, Duran P , Chahín S, Lema) realizado en la FCI (trabajo no publicado), describieron una población de 31 pacientes con ST correspondiente a las pacientes con este síndrome atendidas en la FCI en un periodo comprendido entre los años 2002 a 2005 encontrando una frecuencia de malformaciones renales del 35%, muy similar al descrito en la literatura(1-5) , pero no se incluyó el estudio de la función renal ni datos sobre presión arterial.

Igualmente hay varios estudios que relacionan fenotipo y genotipo tanto en poblaciones Colombianas (93), como Cubanas(94), Brasileñas (96, 97) y Chilenas (33,95) sin profundizar en función renal o presión arterial que dan cuenta de una frecuencia de

alteraciones renales del 30 al 70% (1-5) y de alteraciones en la presión arterial del 50 % (8,12,13) desconociéndose el tipo de asociaciones y la alteración funcional que conllevan.

## **5. Objetivos**

### GENERAL

Caracterizar descriptivamente la población de pacientes con ST, su cariotipo respectivo, sus alteraciones anatómicas renales, la frecuencia de hipertensión arterial y las alteraciones en la función renal y cardiovascular en las pacientes con ST atendidas en la FCI entre los años 1999 y 2009.

### ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de cariotipos entre las pacientes con ST atendidas en la FCI entre 1999 y 2009.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones anatómicas en pacientes a quienes se les realizan estudios en busca de malformaciones renales en la FCI en los últimos 10 años a quienes se les realizó ecografía y estudios gammagráficos.
3. Determinar frecuencia de alteraciones en la función renal en las pacientes con diagnóstico de ST.
4. Determinar Frecuencia de alteraciones anatómicas cardiovasculares de las pacientes con ST a quienes les fue realizado ecocardiograma convencional.
5. Determinar frecuencia en alteración de la presión arterial en paciente con ST.
6. Relacionar los cariotipos característicos del ST con malformación renal, malformación cardiovascular, así como con función renal y alteraciones en presión arterial.

## **6. Propósito**

Teniendo en cuenta que en nuestro medio son limitados los estudios en ST y con el interés de mejorar la calidad de vida y pronóstico de vida de estas pacientes, se busca concientizar sobre la necesidad de estrategias de prevención primaria y secundaria de insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial, además de generar nuevas líneas de investigación con respecto al ST.

## **7. Metodología**

### **7.1 DISEÑO**

Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo de las alteraciones anatómicas y funcionales renales, así como cardiovasculares y de presión arterial entre las pacientes con ST en la FCI de la ciudad de Bogotá entre 1999 y 2009.

### **7.2 POBLACION Y MUESTRA**

**Universo:** Todos los sujetos atendidos en la consulta externa y hospitalización en la FCI desde 1999 hasta el 2009 con posible diagnóstico de ST. (53 sujetos)

### **7.3 CRITERIOS DE INCLUSION:**

Registro en la historia clínica de confirmación diagnóstica con un cariotipo consistente con el diagnóstico clínico de ST, estudio ecográfico y/o gamagráfico renal en busca de malformación, resultado de medición de creatinina, nitrógeno uréico, hematuria, proteinuria, con tasa de filtración glomerular por medio de la ecuación de Schwartz en busca de alteración en la función renal y medición de presión arterial. (Total 19 pacientes).

### **7.4 CRITERIO DE EXCLUSION:**

Historias clínicas sin registro de presión arterial

Historias clínicas con información ilegible o incompleta.

Ausencia de registro de creatinina, nitrógeno ureico, proteinuria.

(Total excluidas 34 pacientes)

## 7.5 MUESTREO

**Universo:** 53 sujetos

**Tamaño de Muestra:** 19 posterior a aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

## 7.6 VARIABLES

**FUNCION RENAL:** Se anotó el resultado o la interpretación consignada en la historia clínica de nitrógeno ureico y creatinina séricos, hematuria y proteinuria (en uroanálisis por micción espontánea). Se tomó la formula de Schwartz para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada de acuerdo con la talla y la constante para la edad utilizada para la clasificación KDOQI (63). Para el caso de la paciente menor de un mes de edad se utilizó como referencia la escala de TFG para la edad publicada por Askenazi D et al (98).

**PRESION ARTERIAL:** Registro de la presión arterial y evaluación según edad, peso y talla (teniendo en cuenta el percentil para talla según las curvas adecuadas para ST) y para ese momento. Información que se utilizó para el cálculo del percentil respectivo de presión arterial de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría (64).

**MALFORMACIONES RENALES:** se registraron las anomalías anatómicas encontradas por cualquiera de los estudios de imágenes diagnósticas: ecografía y estudios gammagráficos.

**MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES:** se consignaron las variantes anatómicas cardíacas o vasculares diagnosticadas por ecocardiograma convencional.

Tabla 2. Variables de inclusión.

VARIABLE	MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
PESO	En kilogramos	Continua

TALLA	En centímetros	Continua
EDAD	Número de meses o de años	Continua
FUNCION RENAL	TFG y clasificación del grado de IRC según las guías KDOQI (63).	Discreta
PRESION ARTERIAL	En mmHg y clasificación según la Academia Americana de Pediatría (64).	Discreta
MALFORMACION RENAL	Por ecografía y estudios gammagráficos.	Discreta
MALFORMACION CARDIOVASCULAR	Diagnóstico por ecocardiograma	Discreta

## 7.7 PROCESO DE RECOLECCION

Fueron recopiladas las historias clínicas de las pacientes con ST de acuerdo con el sistema de registro manual y electrónico de la FCI entre los años 1999 y 2009 incluyendo código CIE10 y nombre del diagnóstico. Se realizó un formato de recolección de datos preestablecido (Anexo No.1). Los datos obtenidos fueron consignados en una hoja de Excel® y posteriormente con los datos tabulados se procedió a realizar un análisis descriptivo de frecuencias, porcentajes y gráficos explicativos.

## 7.8 PLAN DE ANÁLISIS

Descripción de la frecuencia de presentación de alteraciones en la función renal y presión arterial entre las pacientes con ST atendidas en la FCI entre los años 1999 y 2009 con relación con la literatura publicada con respecto a datos de otras latitudes.

## **8. Aspectos Éticos**

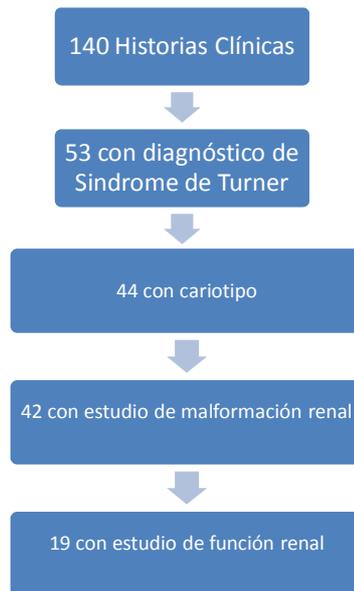
De acuerdo a la resolución N° 008430 de 1993 de las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud Colombiano en el título II capítulo 1, artículo 11, el presente estudio se califica como una investigación con muy bajo riesgo. Se anexan los siguientes documentos:

- Acta de presentación y aprobación por el comité de ética de la Fundación CardioInfantil-IC: Número 248 del 2 de diciembre del 2009. Notificación del 7 de Diciembre 2009
- Acta de presentación y aprobación por el comité de investigación de la Fundación CardioInfantil-IC número TU 391-2009 del 8 de febrero 2010.

## **9. RESULTADOS**

Fueron revisadas 140 historias clínicas con diagnóstico por archivo sistematizado (nombre y código CIE-10) compatible con ST. De las cuales 53 se correspondían con el diagnóstico, y de éstas solo 44 especificaban el cariotipo. 42 tenían estudio en busca de malformación renal y de vías urinarias y 19 tenían estudio de función renal.

Grafica 1. Proceso de selección de pacientes.

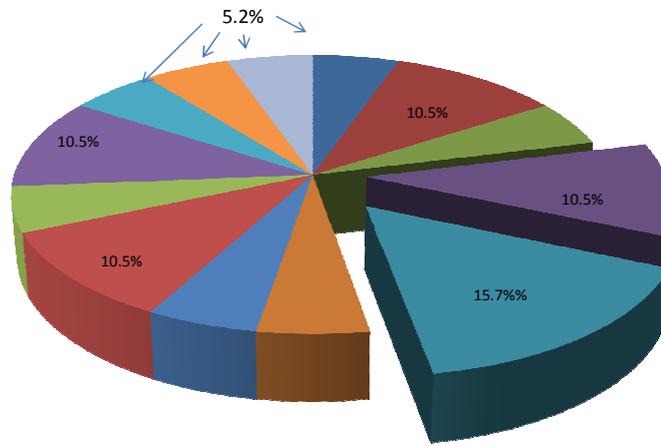


## COMPROMISO RENAL

De las 19 historias clínicas de pacientes con ST que tienen registro completo de las variables se encontró que la edad en el momento del seguimiento de la función renal era de 12 años en el 15.7%, 9,11,15 y 19 años en el 10.5% cada una y el 5.2% tenían 1 mes de edad y 7, 10,14,20 y 22 años. Siendo la mediana entre los 7 y los 14 años de edad.

Gráfica 2. Población por edad en años.

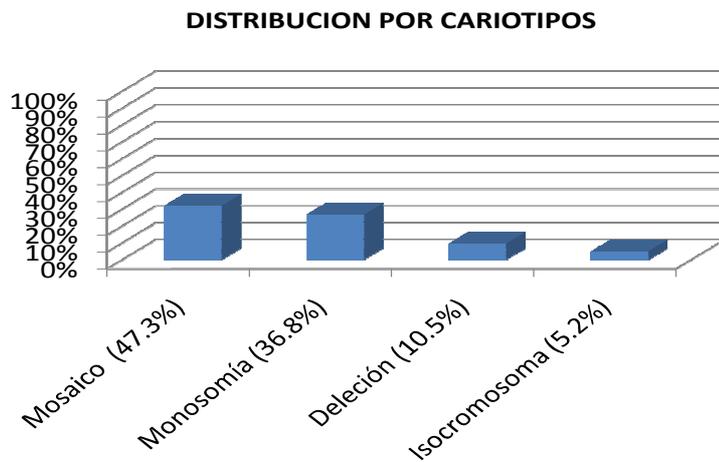
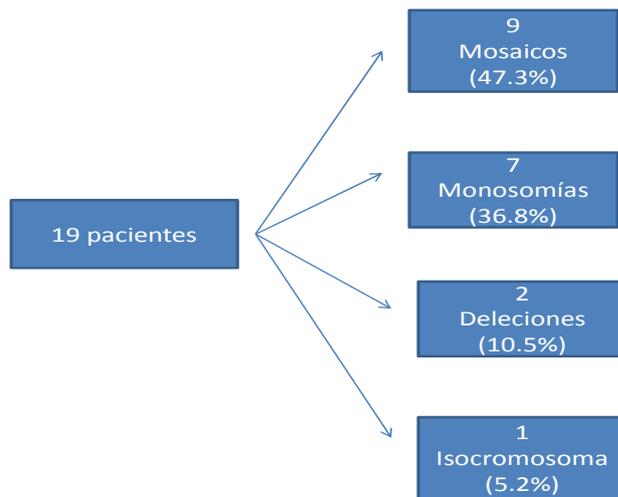
### POBLACIÓN POR EDAD



EDA D	7	9	10	11	12	13	14	15	16	19	20	22	<1
No	1	2	1	2	3	1	1	2	1	2	1	1	1
%	5.2	10.5	5.2	10.5	15.7	5.2	5.2	10.5	5.2	10.5	5.2	5.2	5.2

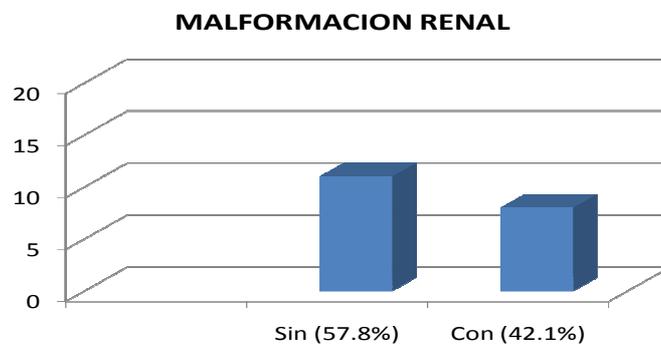
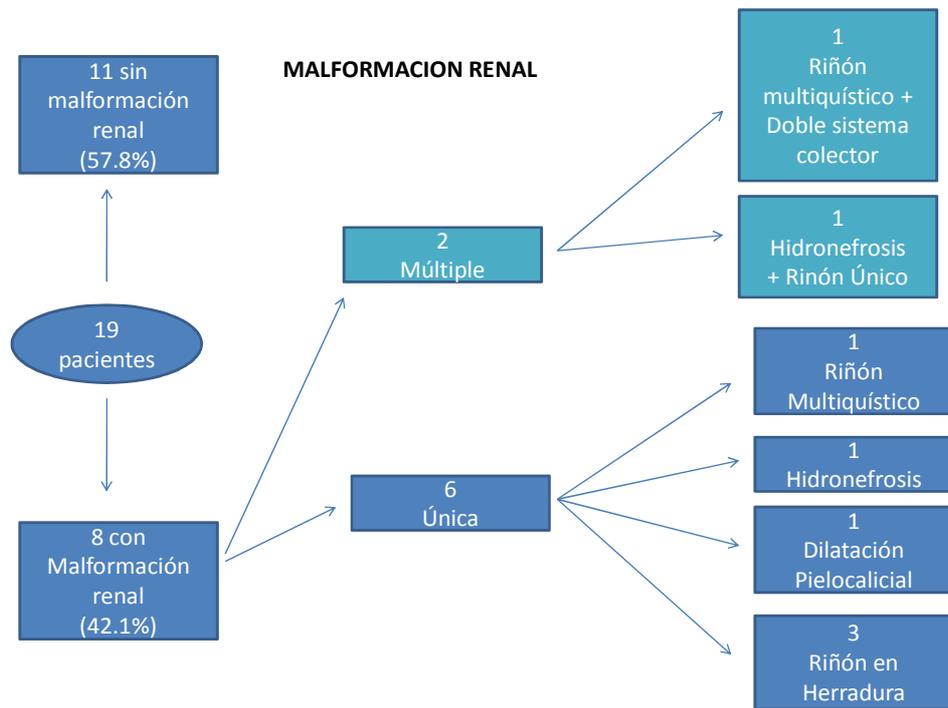
Se encontró que 9 pacientes (47.3%) presentaban mosaicismos; 7 pacientes (36.8%) presentaron monosomías; 2 pacientes (10.5%) con deleciones y 1 paciente (5.2%) presentó isocromosoma, lo que evidencia que predominan los mosaicismos y luego las monosomías en frecuencia.

Gráficas 3 y 4. Distribución de la población por cariotipo.

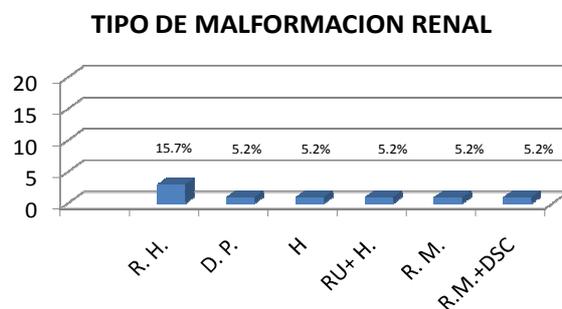


Se encontró que 8 pacientes (42.1%) tenían malformación renal y de vías urinarias así: 6 pacientes (75%) presentaron malformación única (3 pacientes con riñón en herradura, 1 con dilatación pielocalicial, hidronefrosis y riñón multiquístico) y 2 pacientes (25%) con doble malformación así: 1 riñón multiquístico con doble sistema colector y 1 con riñón único e hidronefrosis). Un poco menos de la mitad de los pacientes presentaron malformación renal y en ellos predominó la malformación única en un 75% de los casos con una mayor frecuencia de riñón en herradura.

Gráficas 5 y 6. Distribución por malformación renal



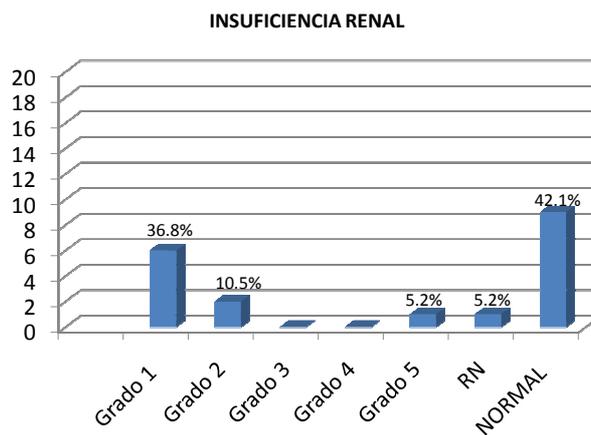
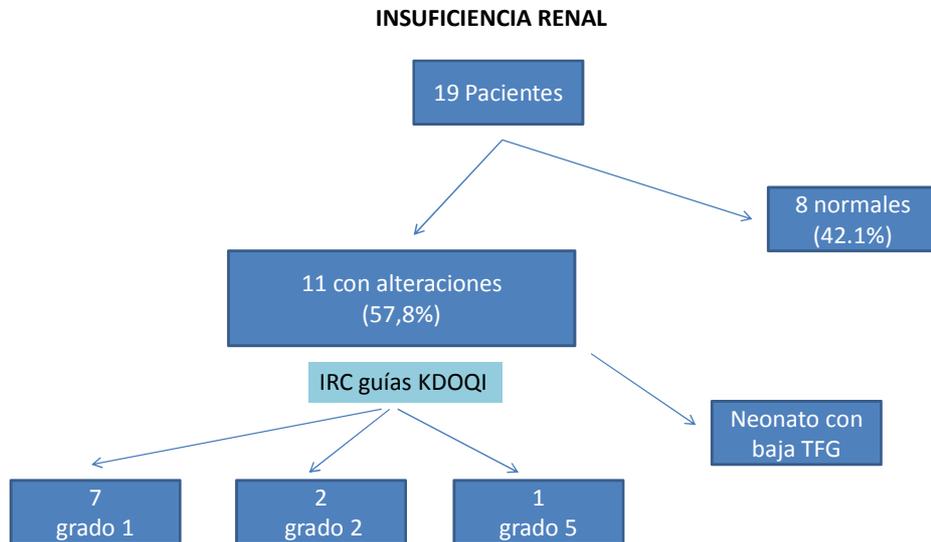
Gráfica 7. Distribución por tipo de malformación renal



ABREVIATURA	SIGNIFICADO
RH	Riñón en herradura
DP	Dilatación pielocalicial
H	Hidronefrosis
RU	Riñón único
RM	Riñón multiquístico
DSC	Doble sistema colector

Dentro de la población, 11 pacientes (57,8%) cursaban con algún grado de insuficiencia renal crónica (IRC) así: siete pacientes estaban en estadio 1, dos pacientes en estadio 2, una paciente en estadio 5. Una paciente de un mes de edad con TFG de 46.8ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentó riñón en herradura. El promedio de TFG de los pacientes con IRC fue de 107.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) con una mínima de 6.1 y una máxima de 191.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Gráfica 8 y 9. Distribución de pacientes con IRC y estadios.

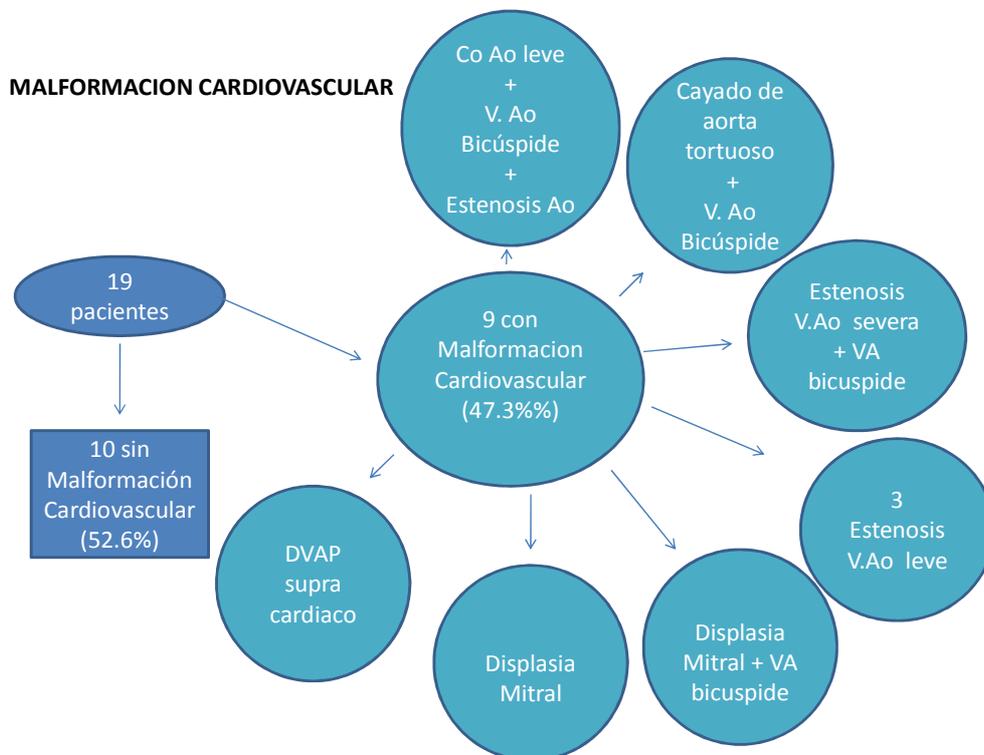


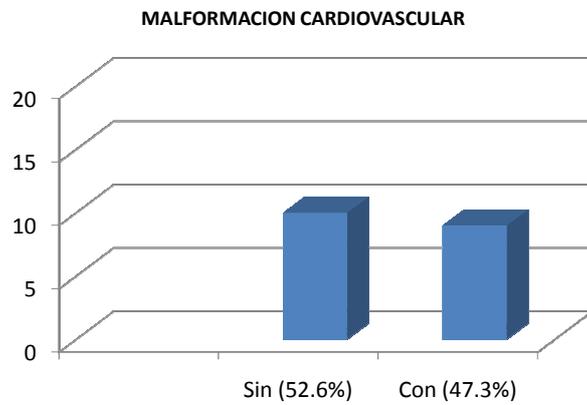
## COMPROMISO CARDIOVASCULAR

En la población estudiada a 9 pacientes (47.3%) se les identificó malformación cardiovascular así:

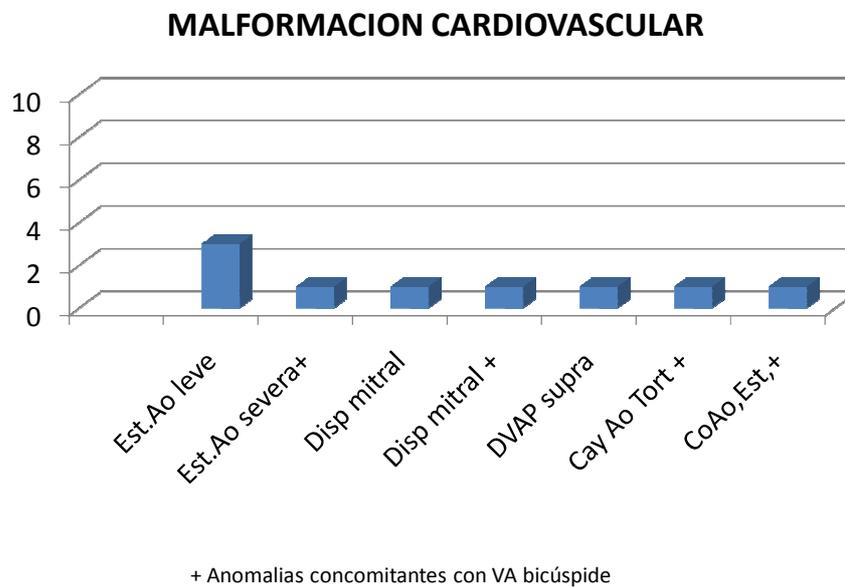
Se encontró una paciente con CoAo más VA bicúspide más estenosis leve; una paciente con cayado de aorta tortuoso más VA bicúspide; tres pacientes con estenosis de la VA leve; una paciente con estenosis VA severa más VA bicúspide; una paciente con DVAP supracardiaco; una paciente con displasia mínima de la válvula mitral; una paciente con displasia de la válvula mitral más VA bicúspide. Es decir que casi la mitad de los pacientes presentaban alteración cardiovascular y entre ellos son igualmente comunes las alteraciones mixtas de la válvula aórtica que las simples y aún que los drenajes venosos anómalos.

Gráficas 10 y 11. Distribución por malformación cardiovascular





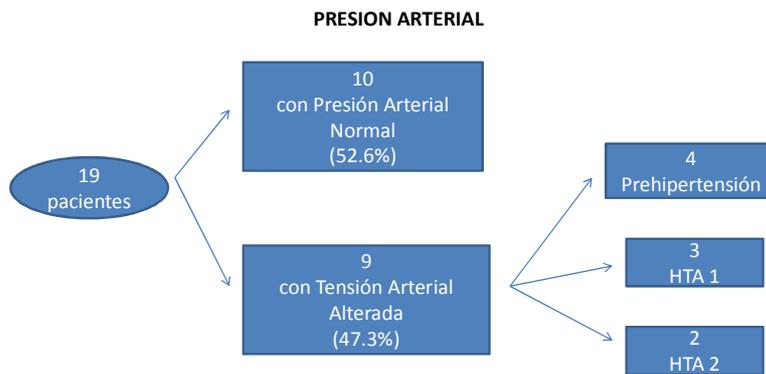
Gráfica 12. Distribución por tipo de malformación cardiovascular.



Se encontró que 10 pacientes presentaron tensión arterial normal (52%), 9 pacientes (47,3%) tenían alteración en la PA así: 4 pacientes (21%) con prehipertensión

(PreHTA), 3 pacientes (15,7%) con hipertensión arterial (HTA) grado 1 y 2 pacientes (10,5%) con HTA grado 2. Es decir que menos de la mitad de los pacientes presentaban alteración de la presión arterial.

Gráfico 13. Distribución por alteración en presión arterial.



Gráfica 14. Distribución por grado de alteración en presión arterial.

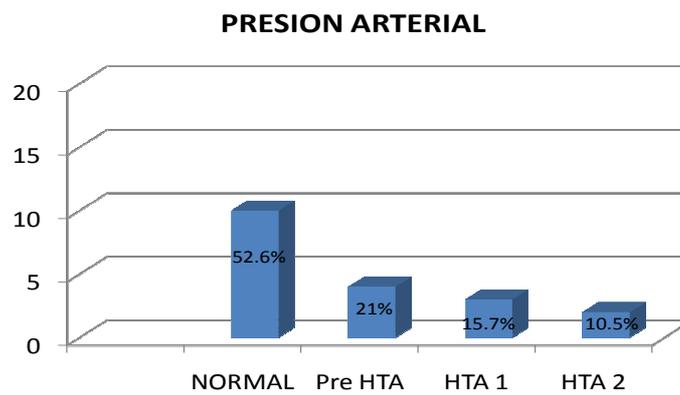


Tabla 3. Resultados generales

EDA D	CARIOTIPO	Malformación Renal	TFG ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Malformación Cardiovascular	Clasificación IRC	Tensión Arterial
<b>MONOSOMIA</b>						
12a	45X	RH	191.6 184.5	Estenosis VA Severa + V. Aórtica bicúspide	Grado 1	Normal
15a	45X	H+R.U	6.1	NO	Grado 5	HTA2
7a	45X	DSC+ R.M	182.1 165.3	DVAP Supracardiaco	Grado 1	PreHTA
20a	45X	NO	135.6	Estenosis leve VA	Normal	HTA 1
10a	45X	RH	98.8	NO	Grado 1	Normal
15a	45X	H	76	Cayado de Ao tortuoso + VA bicúspide	Grado 2	PreHTA
12a	45X	DP	108	NO	Grado 1	Normal
<b>DELECIÓN PARCIAL</b>						
19a	46XX del (X)5q	NO	105.1	NO	N/A	Normal
16a	46,X, del(X)(p11.1)	NO	104.4	Displasia mínima de VM	N/A	HTA1
<b>ISOCOMOSOMA</b>						
19a	46,X,i(Xq)	NO	89.11	NO	Grado 1	Normal
<b>MOSAICO</b>						
11a	45X/46XX 87%/13%	NO	157.8 160.3	NO	Grado 1	PreHTA
RN	45X/46XX 90%/10%	R H	46.8	Estenosis VA leve	Neonato con TFG disminuida	Normal
13a	45X/46XX 20%/80%	NO	122.6	NO	Normal	Normal

14a	45X/46XY 20.6%/79.4%	NO	132.9	Estenosis VA leve	Normal	PreHTA
11a	45X/46XY	R.M	68 62	NO	Grado2	HTA2
22a	45X/46,X,i,Xq	NO	107.4	NO	Normal	Normal
12a	45X/ 46,X,i,(X)(q10) 48%/52%	NO	118.4	NO	Normal	Normal
9a	45X/46,X,r(X) 36%/64%	NO	124.4	VA bicúspide con displasia minima de VM	Normal	Normal
12a	45X/46X,r,(y)/4 6 XY 91%	NO	142.2 147.5	CoAo leve con VA bicúspide y estenosis leve	Grado 1	HTA1

En cuanto a las asociaciones analizadas se encontró lo siguiente:

Tabla 4. IRC y alteración en la PA.

Número de pacientes (%)	Grado de IRC	Alteración en PA
4 (36%)	IRC 1	Normal
2 (18.1%)		Pre HTA
1 (9%)		HTA 1
2 (18,1%)	IRC2	Pre HTA
1 (9%)		HTA 2
1 (9%)	IRC5	HTA2

La paciente en edad neonatal con TFG disminuida para su edad no presentó alteración en la presión arterial.

Tabla 5. Alteración en la PA e IRC

No de pacientes (%)	Alteración en la PA	Grado de IRC
1 (10%)	Pre HTA	Normal
2 (20%)		IRC 1
1 (10%)		IRC 2
2 (20%)	HTA1	Normal
1 (10%)		IRC 1
1 (10%)	HTA 2	IRC2
1 (10%)		IRC 5

Tabla 6. Malformación renal y alteración en la PA

No de pacientes	Tipo de malformación renal	Alteración en PA
3 (37%)	Riñón en Herradura	Normal
1 (12,5%)	Dilatación pielocalicial	Normal
1 (12,5%)	Hidronefrosis	PreHTA
1 (12,5%)	Riñón multiquístico	HTA2
1 (12,5%)	Riñón multiquístico con doble sistema colector	Pre HTA
1 (12,5%)	Riñón único e hidronefrosis	HTA 2

Como se puede apreciar la hidronefrosis y el riñón multiquístico están más asociados a la presencia de HTA.

Tabla 7 . Malformación cardiovascular y alteración en la PA

No de pacientes	Malformación CV	Alteración en PA
1	CoAo+ VA bicúspide+ estenosis leve	HTA1
1	Cayado de Ao tortuoso+ VA bicúspide	Pre HTA
1	Estenosis VA leve	Normal
1		PreHTA
1		HTA1
1	Estenosis VA severa + VA bicúspide	Normal
1	DVAP supracardiaco	PreHTA
1	Displasia VM minima	HTA 1
1	Displasia VM mínima + VA bicúspide	Normal

Tabla 8. Cariotipo e IRC

No de pacientes (%)	Cariotipo	Grado de IRC
1 (5,3%)	Monosomía	Normal
4 (21%)		IRC1
1 (5,3%)		IRC2
1 (5,3%)		IRC5
2 (10,5%)	Delección parcial	Normal
1 (5,3%)	Isocromosoma	IRC1
4 (21%)	Mosaico	Normal
3 (15,7%)		IRC1
1 (5,3%)		IRC2
1 (5,3%)		RN

Las pacientes con alteraciones en mosaico y monosomía presentan mayor frecuencia de alguna alteración de la TFG y en el patrón de monosomía se encontró una paciente con mayor grado de avance de la IRC.

Tabla 9. Cariotipo y Malformación Renal

No de pacientes (%)	Cariotipo	Malformaciones Renales ó urinarias
2 (10,5%)	Monosomía	RH
1 (5,3%)		RU+H
1 (5,3%)		RM+DSC
1 (5,3%)		DP
1 (5,3%)		H
1 (5,3%)		Normal
2 (10,5%)	Delección parcial	Normal
1 (5,3%)	Isocromosoma	Normal
7 (36,8%)	Mosaico	Normal
1 (5,3%)		RH
1 (5,3%)		RM

En la anterior tabla se observa que la monosomía se asocia a mayor presencia de malformaciones de riñón y vías urinarias y luego en menor medida el patrón mosaico. Las deleciones parciales y el isocromosoma no mostraron alteraciones renales o urinarias.

Tabla 10 . Cariotipo y malformación cardiovascular.

No de pacientes (%)	Cariotipo	Malformación Cardiovascular
3 (15,7%)	Monosomía	Normal
1 (5,3%)		Cayado de aorta tortuoso + VA bicúspide
1 (5,3%)		DVAP supracardiaco
1 (5,3%)		Estenosis VA leve
1 (5,3%)		Estenosis VA severa + VA bicúspide
1(5,3%)	Delección parcial	Normal
1(5,3%)		Displasia mínima de VM
1(5,3%)	Isocromosoma	Normal
5 (26,3%)		Normal

2 (10,5%)		Estenosis VA leve
1(5,3%)		Displasia mínima de VM + VA bicúspide
1		CoAo+VA bicúspide+ estenosis leve

Tabla 11. Cariotipo y alteración en la PA

No de pacientes	Cariotipo	Alteración en PA
3	Monosomía	Normal
2		Pre HTA
1		HTA1
1		HTA2
1	Delección parcial	Normal
1		HTA1
1	Isocromosoma	Normal
5	Mosaico	Normal
2		Pre HTA
1		HTA 1
1		HTA2

## DISCUSION

Al revisar los patrones cromosómicos, la monosomía (31,8%) en primer lugar, seguida del mosaicismo(10,5%) se asociaron a malformaciones renales y de vías urinarias, las deleciones parciales y el isocromosoma no mostraron alteraciones a este nivel. Además en este estudio predominaron las alteraciones estructurales tanto en las monosomías como en los mosaicismo, lo cual diverge de lo descrito en la literatura donde describen predominio de alteraciones estructurales en las monosomías mientras que los mosaicismos se asocian más con alteraciones del sistema colector (45,62). En cuanto a compromiso funcional, tanto las monosomías como los mosaicismos e isocromosomas demostraron compromiso en orden descendente. Por otro lado las dos pacientes con deleción no presentaron alteración funcional renal. Teniendo en cuenta que en la población general (estudios en adultos) las malformaciones renales predisponen a compromiso funcional renal (6,34) era de esperarse este resultado, sin embargo se necesitan más estudios en población con ST para evaluar este comportamiento.

El hallazgo de alteraciones de la función renal en el 57.8% es considerable, y aún más teniendo en cuenta que no hay estudios en ST al respecto.

En general la proporción de malformaciones renales encontradas en esta población (42.1%) concuerda con la descrita mundialmente (30-70%) (1-5). Dentro de ellas, la malformación única fue la más frecuente (75% de los casos), sin embargo los estudios no discriminan entre malformaciones únicas y múltiples. De las malformaciones únicas identificadas en este estudio, el riñón en herradura correspondió a la mitad de los casos, mientras que en la literatura describen que predominan las anomalías del sistema colector con el 20% (36).

Las pacientes con riñón en herradura y dilatación pielocalicial no mostraron alteración en la presión arterial, mientras que las pacientes con hidronefrosis y riñón multiquístico demostraron mayor compromiso (50% de los casos), lo cual se encuentra por debajo de las proporciones descritas en la literatura con un 90% de pacientes hipertensas sin alteración anatómica (32).

Al evaluar la asociación de alteración de presión arterial con IRC, el 50% de las pacientes con malformación renal y el 63% de las pacientes con algún grado de IRC

resultaron hipertensas, siendo mayor el grado de hipertensión cuanto mayor era el grado de insuficiencia renal.

Al tener en cuenta además los hallazgos cardiacos el 47.3% de las pacientes tenían alguna malformación cardiovascular, siendo la VA bicúspide la más frecuente (44,4%) y luego la estenosis aórtica (33,3%), seguida de la displasia de VM (22,2%) y la coartación de aorta (11%) entre los casos examinados. Estos datos concuerdan con la literatura en el sentido que entre un 40 a 70% tienen malformaciones cardiovasculares (11) correspondientes en orden de mayor a menor frecuencia VA bicúspide (16-30%), compromiso aórtico (28%), CoAo (11-28%), DVAP (12-13%) (39,65).

En cuanto a las alteraciones en la presión arterial (47.3%), está dentro de las cifras publicadas en los estudios existentes (30-50%) y al parecer con predominio de alteraciones cardiovasculares de base (7,8,12,13). Este es un factor de riesgo más para comprometer la función renal a largo plazo en el que habría que determinar con otro tipo de estudios si se presenta tempranamente como causa del deterioro de estos pacientes o si es consecuencia del compromiso renal avanzado. El 66% de estas pacientes con ST con malformación cardiovascular, presentan algún grado de hipertensión arterial, lo cual estaría por encima de lo publicado en la literatura en cuanto a poblaciones con ST sobre las cuales refieren la hipertensión se halla independiente de las malformaciones anatómicas.

Así mismo es alta la proporción de pacientes halladas con cifras de prehipertensión arterial (21%) generando inquietud en cuanto a qué se puede lograr en prevención y diagnóstico temprano de prehipertensión arterial e hipertensión arterial en este grupo poblacional. Ello despierta reflexiones en torno a la indicación de seguimiento programado de la función renal y la tensión arterial dentro de los protocolos de manejo clínico en Síndrome de Turner. También se sugiere por estos resultados la posibilidad de hacer diagnóstico prenatal intentando encontrar asociación con el tipo de alteración cromosómica encontrada para así poder determinar el riesgo de las pacientes para padecer IRC ó HTA. Se deberán realizar estudios con mayor base poblacional que permitan corroborar esta hipótesis.

Se encontró mayor frecuencia de malformaciones cardiovasculares en los grupos con HTA (66%) cuya interpretación requeriría más estudios en población con ST. Igualmente se encontró mayor frecuencia de malformaciones cardiovasculares entre dos grupos de alteraciones cromosómicas: en el 57,1% de las pacientes con monosomía y el 44,4% de las pacientes con mosaicismo, en la misma proporción en que tenían compromiso de la presión arterial. Desafortunadamente no se cuenta con estudios similares para evaluar esta relación.

Dada la asociación de ST y HTA aún sin malformación renal (10.5%) o cardiovascular (10.5)% en este estudio y con respecto a las publicadas (30-50%) (8,12,13) esta se constituye en otra área con gran incertidumbre y a tener en cuenta para ser vigilada en este grupo poblacional; es decir que no se debe bajar la guardia a pesar de que no exista malformación renal.

Llama especial atención la existencia de 15 mutaciones en el cromosoma X que se asocian ya sea con algún grado de displasia o alteración como nefrocalcinosis, nefrolitiasis o cáncer renal, y la alta asociación entre malformación renal e IRC (42.1%) en pacientes con ST encontrados en este estudio a pesar del pequeño tamaño de la muestra, que ameritaría ser comparado con otros estudios en otras poblaciones con ST, con los cuales no se cuenta.

Hay que mencionar que la FCI es un centro de referencia para el manejo de pacientes con ST, la cual cuenta con la especialidad de endocrinología de adultos y pediátrica, facilitando la recolección del tamaño de la muestra. Sin embargo no todas las pacientes tenían seguimiento por nefrología y genética por diversas razones (no lo cumplieron las pacientes, se encontraron historias incompletas y a algunos de los pacientes se les pudo haber realizado el seguimiento en otra institución), lo cual podría modificar los resultados aquí presentados. De igual forma no todas las pacientes que estaban en seguimiento por nefrología tenían los resultados de los estudios solicitados por esta especialidad, a pesar de estar solicitados y permanecer en control en esta institución.

En cuanto a las cifras de la presión arterial, se puede mencionar que pueden tener sesgo de medición única y muchas veces no realizada en condición basal óptima, mientras que en los estudios publicados de pacientes con ST, se han registrado comportamientos de tensión arterial a lo largo de 24 horas (7, 28-32 ; aún así, alertan en cuanto a la

necesidad de estandarizar y vigilar la adecuada toma de tensión arterial en nuestras pacientes y evaluar que tan adecuada es la tensión obtenida según la talla y la edad.

Todos estos sesgos no controlados identificados durante la realización de este estudio, limitan su interpretación, limitan el tamaño final de la muestra y el poder de los resultados. Sin embargo, los datos obtenidos, constituyen una alarma para optimizar el manejo de estas pacientes por medio de la inclusión en los protocolos de seguimiento, de una medición de creatinina, nitrógeno ureico, sedimento urinario (hematuria, proteinuria) y presión arterial con repetición regular según la condición de cada paciente.

Esto permitiría desarrollar un nuevo estudio prospectivo para una mejor interpretación, determinar su temporalidad y la aplicabilidad de los resultados para poder llegar a mejorar la intervención al respecto.

Además se podría insistir ante las agencias responsables de la salud pública, sobre la importante de tener en cuenta la IRC y la HTA como comorbilidades en estas pacientes. Así mismo, la necesidad de relacionar el cariotipo con estas alteraciones.

## CONCLUSIONES

- Las pacientes con monosomía y el mosaicismo se caracterizaron por tener más y mayores malformaciones renales, mayor grado de IRC y más frecuencia de HTA.
- Una alta proporción de pacientes tuvieron algún grado de IRC (57,8%).
- El 63% de las pacientes con IRC tenían alteración en la presión arterial, siendo más severa cuanto mayor era el grado de IRC.
- Existe un importante porcentaje de pacientes con ST con prehipertensión y otro importante grupo que presentan HTA a pesar de no presentar malformación anatómica.
- La frecuencia de malformaciones renales en la población con Turner en FCI (42.1%) es similar a la reportada en literatura mundial 30-70%. Existe además compromiso funcional renal un poco más de la mitad de los pacientes.
- De acuerdo con el tipo específico de malformación renal, la más frecuente fue el riñón en herradura así como hay mayor presencia de HTA en los casos de riñón único y el multiquístico.
- El 47.3% de las pacientes tenían alguna malformación cardiovascular, siendo la VA bicúspide la más frecuente (21%) que se encontró predominantemente acompañada de estenosis VA.

Se requieren estudios de mayor impacto, analíticos, de cohortes prospectivas, que permitan realizar recomendaciones en el manejo y seguimiento de estos pacientes. De todas formas se han dejado recomendaciones importantes que pueden ser tenidas en cuenta en el área de salud pública respecto a protocolos de diagnóstico y prevención primaria y secundaria que deberán soportarse mejor en tales trabajos a realizar a futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tükel T, Bas F, Kılıç G, Basaran S, Günöz H, Apak M. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 2000 Oct;14(12):1111-4.
2. Fanos V, Schena S, Dal Moro A, Portuese A, Antoniazzi F. Multicystic kidney dysplasia and Turner syndrome: two cases and a literature review. *Pediatr Nephrol.* 2000 Aug;14(8-9):754-7.
3. Flynn MT, Ekstrom, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1996 Aug;10(4):498-500. Colsubsidio.
4. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging 141 patients. *Pediatrics* 1988 Dec;82(6):852-6. Urosario-Colsubsidio.
5. Herman TE, Segel MJ. Renal cyst associated with Turner's syndrome. *Pediatr Radiol.* 1994; 24 (2):139-40. Colsubsidio-Javeriana-Andes
6. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progresión of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007 Jul;22(7):1014-20. Epub 2007 Mar 23
7. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. The influence of renal cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Mar ;(3): 371-7.
8. Loscalzo M.L. Turner Syndrome. *Pediatrics in Review* Vol 29 N7 July 2008. 219-226.
9. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner Syndrome. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151 657-687.
10. Gravholt CH, Stochholm K. The epidemiology of Turner syndrome. *International Congress Series* 1298 (2006) 139-145.
11. Sybert V, and McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38
12. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa R and Gravholt CH. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* October 2006, 91 (10):3897-3902.

13. Gravholt CH. Epidemiological, Endocrine and Metabolic Features in Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 49 N 1 Fevereiro 2005
14. Guide-Affection de longue durée Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins, rédigé et validé par le Collège de la Haute Autorité de santé, janvier 2008.
15. Guide-Affection de longue durée Syndrome de Turner. Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des maladies/ Actualisation mars 2010.
16. Kavoussi S, Christman G and Smith Y. Healthcare for Adolescents with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2006) 19:257-265.
17. Batch J. TURNER SYNDROME IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. *Best Practice and Research clinical endocrinology and metabolism* vol 16 N 3 pp 465-482, 2002.
18. McCarthy K and Bondy C. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008;3(6):771-775.
19. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS and Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews* 23(1):120-140.
20. Frías JL, Davenport M. Health Supervision for Children With Turner Syndrome. *PEDIATRICS* Vol 111 N3 March 2003. pp 692-702.
21. López Sigüero JP. SINDROME DE TURNER. Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital Materno-Infantil de Málaga.
22. Le syndrome de Turner. FLASH INFO. Extraits du Guide-Affection de longue durée Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins, rédigé et validé par le Collège de la Haute Autorité de santé, janvier 2008. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2008)21, 274-276.
23. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;vol 86 N7
24. Rieser P, and Davenport M. TURNER SYNDROME: A GUIDE FOR FAMILIES. U.S.A Turner Society.
25. Suzigan L, Paiva R, Lemos S, Baptista MT, Guera G, Magna L, Maciel S. Turner syndrome: the patients view. *Journal de Pediatria* Vol 80, N4 , 2004.
26. Lowenstein E, Kim K, and Glick S. Turner's syndrome in dermatology. *AM ACAD DERMATOL* MAY 2004.

27. Saenger P, Nussbaum H, Lippe B. Ophthalmological and ontological problems in Turner Syndrome. International Congress Series 1298 (2006) 49-57
28. Nathwani NC, Unwin R, Brook C.G.D and Hindmarsh P.C . Blood pressure and Turner syndrome. Clinical Endocrinology (2000) 52,363-370.
29. Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M, Ebbehøj E and Christiansen JS. Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. Journal of Hypertension 2006, Vol 24 N2, 353-360.
30. Gravholt CH, Hjerrild B. Hypertension and ischemic cardiovascular disease in Turner syndrome. International Congress Series 1298 (2006) 174-179.
31. Hjerrild B, Mortensen K, Sorensen KE, Pedersen EM, Andersen NH, Lundorf E, Jansen KW, Horlyck A, Hager A, Christiansen JS, Gravholt CH. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010, 12:12. 1-10.
32. Nathwani NC, Unwin R, Brook C.G.D. and Hindmarsh P.C. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. Clinical Endocrinology (2000) 52, 371-377.
33. Román R, Vallejos M, Muñoz M, Schneider R, Youlton R, Henriquez C y Cassorla F. Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. Rev Med Chile 2002;130:977-984.
34. De Lucas C, Nocea A, San Román J, Espíndola B, Écija J.L. y Vázquez Martul M. Valoración de la morfología y función renal en una serie de 95 pacientes pediátricos con riñón único. NEFROLOGÍA. Volumen 26. Número 1. 2006. 56-63.
35. Kuwertz-Broeking E., Brinkmann O.A., Von Lengerke H.J., Sciul J, Freund S, Bulla M., Harms E, and Hertle L. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. BJU International. 2004, 93, 388-392.
36. Bondy C and for The Turner Syndrome Consensus Study Group. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92 (1):10-25.2006
37. Hjerrild BE, Mortensen KH and Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. British Medical Bulletin 2008;86:77-93.

38. Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome : from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006;91:513-520.
39. Bondy C.A. Turner's Syndrome and Chromosome-Based Differences in Disease Susceptibility. *Gender Medicine* 2006; 3:18-30.
40. Wolff D. Advances in Laboratory Evaluation of Turner Syndrome and its Variants: Beyond Cytogenetics Studies. *Indian J Pediatr* 2000; 67 (11):825-829.
41. Kuznetzova T, Baranov A, Schwed N, Ivaschenko T, Malet P, Giollant M, Savitsky G. A., Baranov V. Cytogenetic and molecular findings in patients with Turner's syndrome stigmata. *Med Genet* 1995;32:962-967.
42. Longui C.A, Rocha M.N., Albuquerque L.C., Gir G., Eustaquio de Miranda R, de Souza Lima T.A., Barbosa M, and Montel Osmar. Molecular detection of XO-Turner síndrome. *Genet Mol Res* 1 (3):266-270 (2002).
43. Kesler SR. Turner Syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007 July;16(3):709-722.
44. Arçaújo A and Ramos E.S. Cryptic mosaicism involving a second chromosome X in patients with Turner syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2008)41: 368-372.
45. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, Hasegawa Y, Horikawa R, and Tachibana K. Turner Syndrome and Xp Deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (11):5498-5508.
46. Bianco B., Nunes M, Guedes A.D., Verreschi I. Clinical implications of the detection of Y-chromosome mosaicism in Turner's syndrome: report of 3 cases. *Fertility and Sterility* Vol 90, N4, October 2008 1197e17-e20.
47. Collins A.L, Cockwell A.E., Jacobs P.A., Dennis N.R. A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring (X) cell line and 16 45,X patients. *J Med Genet* 1994; 31:528-533.
48. Rappold G., Blum W., Shavrikova E.P., Crowe B.J., Roeth R., Quigley C.A., Ross J.L., Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306-313.
49. Tsezou A, Hadjiathanasiou Ch, Gourgiotis D, Galla A, Kavazarakis Em, Paspadaki A, Kapsetaki M, Sismani C, Theodoridis Ch, Patsalis Pc, Moschonas N, and Kitsiou S. Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with

- clinical phenotype and response to growth hormone therapy. *Clinical Genetics* Volume 56, Issue 6, 441-446. 2001.
50. Probst F.J., Mitchell Lance C., Cheung S.W., Justice M.J. Genotype, Phenotype, and Karyotype Correlation in the XO Mouse Model of Turner Syndrome. *Journal of Heredity* 2008;99 (5) 512-517.
  51. Gircquel C., Gaston V, Cabrol S and Le Bouc Y. Assessment of Turner's Syndrome by Molecular Analysis of the X Chromosome in Growth-Retarded Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83:1472-2476.
  52. Andrade A.C., Baron J., Manolagas S.C., Shaw N.J., Rappold G.A., Donaldson M.D.C., Gault E.J., Säwendahl L. Hormones and Genes of Importance in Bone Physiology and Their Influences on Bone Mineralization and Growth in Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:161-165.
  53. Figueredo C., Kochi C., Longui C.A., Rocha M.N., Richeti F., Evangelista N.M.A. , Calliari L.E.P., and Monte O. Size of exon 1-CAG repeats of the androgen receptor gene employed as a molecular marker in the diagnosis of Turner Syndrome in girls with short stature. *Genetics and Molecular Research* 7 (1):43-49 (2008).
  54. Jorge AA, Nishi MY, Funari MF, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*,2008 Jul;52(5):765-73.
  55. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mayrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones (Athens)*2006 Apr-Jun;5(2):107-18.
  56. Ross J.L, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A, Roeltgen D. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 Apr;89 (4):1817-22
  57. Schoemaker M.J., Swerdlow A.J., Higgins C.D., Wright A.F., Jacobs P.A. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:239-46.
  58. Boucher C, Sargent C, Ogata T, Affara N.A. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet* 2001;38:591-598.

59. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A and Roeltgen D. The Effect of Genetic Differences and Ovarian Failure: Intact Cognitive Function in Adult Women with Premature Ovarian Failure Versus Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 89, N 4 1817-1822. 2004.
60. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;65(1):47-56. Epub 2006 Jan4.
61. Hart SJ, Davenport ML, Hooper SR, Belger A. Visuospatial executive function in Turner syndrome: functional MRI and neurocognitive findings. *Brain.* 2006 May;129 (Pt5):1125-36. Epub 2006 Feb 27.
62. Pasquali L, d'Annunzio G, Gastaldi R, DiBattista E., Clacaterra V, Larizza D, Lorini R and D'Aamato E. Collectrin gene screening in Turner syndrome patients with kidney malformation. *Journal of Genetics,* Vol 88, N1, April 2009.
63. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification and Stratification. *PEDIATRICS* Vol 111, N 6 June 2003 1415-1422.
64. Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents del National Heart Lung and Blood Institute y la American Academy of Pediatrics publicado en *Pediatrics* de Agosto del 2004.
65. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: What prevention?. *Archives of Cardiovascular Disease* (2008) 101, 485-490.
66. Bondy C, Rosing D. Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility\_Vol* 91, N5, May 2009 e21-e32. Letter to the Editor.
67. Matura LA, Ho VB, Rosing DR and Bondy CA. Aortic Dilatation and Dissection in Turner Syndrome. *CIRCULATION* 2007; 116; 1663-1670.
68. Lopez L, Arheart KL, Colan S, Stein N, Lopez-Mitnik G, Lin A, Reller M, Ventura R, and Silberbach Michael. Turner Syndrome Is an Independent Risk Factor for Aortic Dilation in the Young. *Pediatrics* 2008;121;e1622-e1627.

69. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, and Rosing DR. Prolonged Rate-Corrected QT Interval and Other Electrocardiogram AbNormalities in Girls With Turner Syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e1220-e1225.
70. Baguet JP, Douchin S, Pierre H, Rossignol AM, Bost M, Mallion JM. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart* 2005;91;1442-1446.
71. Ostberg JE, Conway GS. Vasculopathy in Turner Syndrome. *International Congress Series 1298* (2006) 117-122.
72. Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C, Halcox J and Conway GS. A Comparison of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging in Cardiovascular Screening of Adults with Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, Vol 89, N 12 5966-5971.
73. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JPI, Storry C, McCarthy C, and Conway GS. Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial Dilatation and Intimal Thickening without Endothelial Dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005, Vol 90, N 9 5161-5166.
74. Gunther D.F., Euster E., Zagar A.J., Bryant C.G., Davenport M.L., Quigley C. Ascertainment Bias in Turner Syndrome: New Insights From Girls Who Were Diagnosed Incidentally in Prenatal Life. *Pediatrics* 2004;114;640-644.
75. Van Dyke D.L. Wiktor A. Testing for sex chromosome mosaicism in Turner syndrome. *International Congress Series 1298* (2006)9-12.
76. Zinn A, and Ross J. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current Opinion in Genetics and Development* 1998, 8:322-327.
77. Meng H, Hager K, Rivkees S.A., and Gruen J.R. Detection of Turner Syndrome Using High-Throughput Quantitative Genotyping. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 90, N 6 3419-3422.
78. Nazarenko S, Timoshevsky V, and Sukhanova N. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clinical Genetics* Volume 56, Issue1, 59-65. 2001.
79. Silveira Ramos E. Turner syndrome: counseling prior to oocyte donation. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125 (2):112-4.
80. Velasco H, García N, Madero I, Duque M, Saumet J, López C, León M, Avila L, Ruiz J. Complicaciones materno fetales en pacientes con Síndrome de Turner.

- Reporte de dos casos manejados con donación de óvulos. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 57 (2); 2006. 116-122.
81. Davenport Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95; 2010: 1487-1495.
  82. Larizza D, Calcaterra V, Marinetti M. Autoimmune stigmata in Turner síndrome: When lacks an X chromosome. *Journal of Autoimmunity* 33 (2009) 25-30.
  83. Goetghebeur M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Grégoire P, Deal Ch. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decisionmaking framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010, 8:4.
  84. Versiani A, Novati I, Andrade E. Turner syndrome: searching for better outcomes. *CLINICS* 2008;63 (2):173-8.
  85. Grijalba C, Duran P, Chahín S, Lema. "SÍNDROME DE TURNER: ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE UNA POBLACION PEDIATRICA EN UN HOSPITAL DE BOGOTA – COLOMBIA". 2003. Realizado en la FCI (trabajo no publicado).
  86. Gurrieri F, Cappa M, Neri G. Further delineation of the Simpson-Golabi-Behmel (SGB) syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 136–7.
  87. Bennett CL, Meuleman J, Glass IA, Chance PF. Clinical and genetic aspects of the Joubert syndrome: a disorder characterised by cerebellar vermian hypoplasia and accompanying brainstem malformations. *Curr Genomics.* 2003; 4: 123–9.
  88. Terespolsky D, Farrell SA, Siegel-Bartelt J, Weksberg R. Infantile lethal variant of Simpson-Golabi-Behmel syndrome associated with hydrops fetalis. *Am J Med Genet.* 1995; 59: 329–33.
  89. Cebotaru V, Kaul S, Devuyst O, *et al.* (August 2005). "High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease". *Kidney Int.* 68 (2): 642–52
  90. Stechman M, Loh N, Thakker R. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* (2009)24: 2321-2332
  91. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Caceres G, Martinez P, Kisinovskiy I, Bianchi S, Tarabuso AL, Reisin RC. (2010). "Misdiagnosis in Fabry disease". *J Pediatr.* 156 (5): 828–831.

92. Jonsson J, Renieri A, Gallagher P, Kashtan C, Cherniske E, Bruttini M, Piccini M, Vitelli F, Ballabio A, Pober B. Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia and elliptocytosis: a new X linked continuous gene deletion syndrome? *JYMed Genet* 1998;35:273-278.
93. Ramirez G, Herrera J, Durango N, Ramirez J. Cariotipo 45,X/46,X,r(X) en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Turner. *IATREIA* vol 13, N3, septiembre 2000. 161-166.
94. Santana F, Verdeja O, Padrón R. Menstruación Espontánea en la Disgenesia Gonadal Turneriana: a propósito de 6 pacientes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999;5: 140-145.
95. Gutierrez J, Carstens E, Corral E. Síndrome de Turner: diagnóstico citogenético prenatal y hallazgos ultrasonográficos. *Revista Chilena de Ultrasonografía* Volumen 3 N2 2000.
96. Rocha M, Melo M, Longui C, de Olivera D, Figueiredo C, Pacchi P. A three-step molecular protocol employing DNA obtained from dried blood spots for neonatal screening for 45,X Turner syndrome. *Genet. Mol. Res.* 4(4):749-754 (2005).
97. Jung M, do Amaral J, Gomes S, da Costa A, Wuillaume S, Cabral M. Diagnóstico da Síndrome de Turner: a experiência do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia-Rio de Janeiro, de 1970-2008. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 10(1):117-124. Jan-mar. 2010.
98. Askenazi D, Ambalavanan N, Goldstein S. Acute Kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* (2009)24:265-274.

**ANEXO No. 1**

IDENTIFICACION

NOMBRE

APELLIDO

FECHA DE NACIMIENTO

HISTORIA CLINICA

1. EDAD: Años (edad de diagnóstico de Turner)
2. Cariotipo: CUAL
  1. 45X
  2. DELECIÓN PARCIAL
  3. ISOCROMOSOMA
  4. ANILLO
  5. MOSAICISMO
3. INTERCONSULTA CON NEFROPEDIATRIA NO SI
4. FUE REALIZADO ESTUDIO EN BUSCA DE MALFORMACION RENAL NO SI
5. FUE SOLICITADO ESTUDIO PARA MALFORMACION RENAL Y NO FUE REALIZADO \_
6. MALFORMACION RENAL NO SI CUAL
  1. RIÑÓN EN HERRADURA
  2. RIÑÓN UNICO
  3. PILECTASIA
  4. HIDRONEFROSIS
  5. RIÑÓN MULTIQUÍSTICO
  6. PTOSIS RENAL
  7. DOBLE SISTEMA COLECTOR
  8. HIPERTROFIA RENAL COMPENSATORIA
  9. EXCLUSIÓN FUNCIONAL
  10. REFLUJO VESICO URETERAL
  11. ROTACION RENAL
  12. OTRO \_\_\_\_\_

7. INFECCION URINARIA NO SI
1. UNICA
  2. RECURRENTE
  3. COMPROMISO SISTEMICO NO SI
  4. RECIBIO PROFILAXIS ANTIBIOTICA NO SI
8. FUERON SOLICITADOS ESTUDIOS DE FUNCION RENAL NO SI
9. FUERON SOLICITADOS ESTUDIOS DE FUNCION RENAL PERO NO FUERON REALIZADOS\_
10. TIENE ESTUDIO DE FUNCION RENAL SI NO
1. ALTERADA / VALOR
  2. NORMAL /VALOR
11. TIENE ESTUDIO EN BUSCA DE MALFORMACION CARDIACA NO SI
12. TIENE MALFORMACION CARDIOVASCULAR NO SI
1. COARTACION DE AORTA
  2. OTRO \_\_\_\_\_
13. HIPERTENSION ARTERIAL NO SI
- a. PREHTA
  - b. GRADO1
  - c. GRADO2