

EL HUESO EN EL SÍNDROME DE TURNER

María Elena Peralta López,⁽¹⁾ Mirta Miras,⁽²⁾ Adriana Pérez,⁽¹⁾ Nori Tolosa de Talamoni⁽¹⁾

1) Laboratorio de Vitamina D y Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas",

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

2) Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Resumen

Las pacientes con síndrome de Turner presentan retardo en el crecimiento óseo, que determina una talla final muy inferior a la normal. Muestran anomalías óseas tales como metacarpianos cortos, *cubitus valgus*, *genu valgum*, deformidad de Madelung, micrognatia y paladar ojival, cuya etiología se atribuye a la delección heterocigota del gen *SHOX* debido a la ausencia total o parcial del cromosoma X. Esta haploinsuficiencia de *SHOX* podría también contribuir, junto con otros genes, a la hipomineralización ósea predominantemente cortical que presentan estas niñas, la cual se agudiza en la adolescencia y en la vida adulta, etapa en la que se añade hipomineralización del hueso trabecular, producto de la deficiencia estrogénica crónica. Estas alteraciones conducen a un incremento en el riesgo de fracturas. La administración de hormona de crecimiento mejora sustancialmente la talla final, mientras que la terapia de reemplazo hormonal es fundamental para la adquisición y el mantenimiento de la densidad mineral ósea.

Palabras clave: síndrome de Turner, gen *SHOX*, densidad mineral ósea, riesgo de fracturas, hormona de crecimiento, estrógeno

Summary

THE BONE IN TURNER SYNDROME

Turner syndrome patients show growth retardation which leads to a final height considerably lower than the average. Short metacarpals, cubitus valgus, genu valgum, Madelung's deformity, micrognatia and high arched palate are the result of the heterozy-

gous deletion of the SHOX gene due to the partial or total absence of one X chromosome. This haploinsufficiency of SHOX could also determine, together with other genes, the selective cortical bone deficiency of these girls, which is intensified during adolescence and adulthood because of the addition of trabecular hypomineralization as a consequence of estrogen deprivation. This defective mineralization leads to an increase in fracture risk. Growth hormone therapy improves final height whereas hormone replacement therapy is crucial for the acquisition and maintenance of bone mineral density.

Key words: Turner syndrome, *SHOX* gene, bone mineral density, fracture risk, growth hormone, estrogen

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es uno de los trastornos cromosómicos más frecuentes en el ser humano: afecta a 1 de cada 2.500-3.000 recién nacidas vivas y se caracteriza por la ausencia total o parcial de un cromosoma X. Cerca del 50% de las pacientes presentan cariotipo 45,XO y el resto poseen cariotipo 45,XO/46,XX u otros mosaicos o una variedad de cromosoma X estructuralmente defectuosa. Esto determina la disgenesia ovárica, amenorrea primaria y, en consecuencia, el infantilismo generalizado característico en estas pacientes.¹ Es frecuente la presencia de anomalías congénitas en distintos órganos y sistemas, siendo las cardiovasculares las más serias. El sis-

* Dirección postal: Cosquín 1673, Barrio Jardín, (5014) Córdoba. Argentina.



tema músculo esquelético también se halla afectado. Estas pacientes presentan trastornos del crecimiento, que comienzan a manifestarse levemente en la vida intrauterina y que se agudizan notablemente en la infancia y en la etapa prepuberal.² Estas alteraciones llevan progresivamente a una de las

manifestaciones más frecuentes del ST que es la talla baja, presente en el 100% de las pacientes, y que suele acompañarse de malformaciones óseas características, así como también de trastornos de la mineralización ósea cuya etiología aún no ha sido completamente dilucidada (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones esqueléticas del Síndrome de Turner

ALTERACIONES ÓSEAS		FRECUENCIA (%)
Defectos en la mineralización ósea	Osteopenia/osteoporosis	50-80
	Riesgo de fracturas incrementado	—
Trastornos del crecimiento esquelético	Talla baja	100
	Edad ósea retardada	85
	Cuello corto	40
	Cúbito valgo	50
	Metacarpianos cortos	35
	Escoliosis	10
	Cifosis	10
	<i>Genu valgum</i>	35
	Micrognatia y paladar ojival	38
	Deformidad de Madelung	5
Luxación congénita de cadera	20	

Defectos en el crecimiento y desarrollo óseo

El retardo en el crecimiento esquelético y la talla baja presentes en las pacientes con ST suelen estar acompañados de otras anomalías óseas como metacarpianos cortos, *cubitus valgus*, *genu valgum*, deformidad de Madelung, micrognatia y paladar ojival, las cuales también se hallan presentes, con mayor o menor frecuencia, en otras patologías como el síndrome de Léri-Weill y la displasia mesomélica de Langer. Se ha detectado que estas últimas patologías son productos de diferentes deleciones del gen *SHOX*³ ubicado en la región pseudoautosómica PAR 1 cercana al telómero de los cromosomas sexuales. Dado que todas las pacientes con ST presentan deleción heterocigota de dicho gen por la ausencia total o parcial del cromosoma X, se sostiene que las anomalías

esqueléticas en el ST también son consecuencia de la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.⁴

El gen *SHOX* codifica para un factor de transcripción SHOX que estaría involucrado, entre otras funciones, en el crecimiento y desarrollo óseo. Estudios de inmunohistoquímica mostraron su expresión en los condrocitos hipertróficos del cartílago de crecimiento humano fetal y puberal, lo que sugiere que podría regular la diferenciación de los condrocitos a este nivel. La insuficiencia de SHOX podría promover la proliferación atípica y la diferenciación defectuosa de los condrocitos, siendo de esta manera responsable del retardo de crecimiento y, por ende, de la baja talla, así como también de las anomalías esqueléticas del ST y demás patologías que muestran deleciones de *SHOX*.⁵

Defectos en la mineralización ósea

Osteopenia y osteoporosis secundaria

Ya en las primeras descripciones del ST se advertía, con llamativa frecuencia, la presencia de osteopenia radiográfica.⁶ Estudios más recientes evidencian una disminución significativa en la densidad mineral ósea (DMO) detectada por DXA en niñas, jóvenes y mujeres adultas con ST;^{7,8} sin embargo, esta metodología, por su naturaleza bidimensional, es notablemente influenciada por la talla baja, lo que podría conducir a una subestimación de la DMO en estas pacientes.⁹ Por esto se aconseja la valoración de la DMO por métodos independientes de la talla como el QCT (*Quantitative Computed Tomography*) o la DMO volumétrica (conversión de la densidad areal detectada por DXA), especialmente en pacientes con estatura inferior a 1,50 m.¹⁰

No obstante, aun después de realizar las correcciones correspondientes a la talla, se detectó en reiterados estudios –tanto por DXA como por QCT– osteopenia y osteoporosis en sitios con claro predominio de hueso cortical como el cuello de fémur y el tercio proximal del radio, lo que sugiere un déficit real y selectivo del hueso cortical en estas pacientes.¹¹⁻¹³ Este déficit cortical es evidente en las niñas, pero es más notorio en las pacientes adultas, lo que sugiere que podría estar relacionado con una deficiencia estrogénica o andrógena en el momento clave de adquisición de la masa ósea.¹³ En niñas sanas, los niveles de estrógenos experimentan una elevación característica antes y durante la pubertad, que favorece tanto la tasa de aposición ósea en endostio como la formación ósea periostica, lo que se traduce en un aumento del grosor de la cortical.¹⁴ La ausencia de pubertad espontánea y el inicio tardío de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en las pacientes con ST impediría una formación normal del hueso cortical, el cual no mejora con la THR posterior.¹⁰ No se descarta que este déficit cortical pudiera producirse, al menos en parte, por la haploinsuficiencia de algún gen del cromosoma X como el gen *SHOX*, clave en el desarrollo y creci-

miento óseo¹⁵ o por algún defecto propio del tejido conectivo que podría justificar también la elevada mortalidad por disección aórtica en estas pacientes.¹⁶ Defectos en el metabolismo de la vitamina D podrían también participar en la patogénesis de la osteopenia en el ST. Gravholt et al.¹² reportaron la existencia de niveles normales o bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, disminución de 25OHD_3 e incremento de PTH, lo que sugiere una adecuada conversión de 25OHD_3 en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pero quizás disminución en la captación del 25OHD_3 o menor ingesta de vitamina D. Además, las pacientes con ST presentan disminución de DMO trabecular, producto de la deprivación crónica y sostenida de estrógenos, que es más acuciante en pacientes que discontinúan la THR.¹⁷

Incremento en el riesgo de fracturas

Las pacientes con ST poseen un leve incremento en el riesgo de fracturas causadas por trauma de impacto alto a medio, que sería cercano al 25%, de acuerdo con un estudio llevado a cabo en Dinamarca.¹⁸ Este incremento del riesgo de fracturas muestra dos picos etarios bien destacados, el primero en la infancia, período en el que predominan ampliamente las fracturas del antebrazo, y el segundo, después de los 45 años.¹⁰ La existencia de estos dos picos etarios es reflejo de la complejidad etiológica del trastorno de la mineralización ósea que presentan estas pacientes, la cual obedece a un conjunto de factores que interactúan entre sí. La osteopenia/osteoporosis secundaria, anteriormente mencionada, podría llevar al aumento en el riesgo de fracturas después de los 45 años. La fragilidad ósea independiente de la DMO sería también otro factor de riesgo importante.^{9,19}

El pico de incremento en el riesgo de fracturas presente en la infancia podría estar determinado, al menos en parte, por un defecto primario de la formación ósea. La haploinsuficiencia de genes situados en el cromosoma X podría ser responsable de una alteración mecánica en el sistema esquelético de las pacientes con ST. Uno de los genes candidatos, como se mencionó



antes, es *SHOX*. Todos las pacientes con ST presentan haploinsuficiencia para esta región,²⁰ lo que explicaría la falta de correlación entre cariotipo y riesgo de fracturas.

Las pacientes con síndrome de Turner poseen reducción en el tamaño de huesos tales como los del antebrazo (-53%), las vértebras lumbares (-18%) y los de la cadera (2%),^{9,12} siendo un factor de riesgo de fracturas. La alteración de la geometría ósea también constituye otro factor de riesgo importante en el ST. Un estudio realizado por Nissen y col.²¹ detectó en fémur que el diámetro del cuello era mayor y el de la cabeza menor que en el grupo de controles sanas. Se desconoce si estos cambios podrían contribuir al incremento en el riesgo de fractura y, si fuera así, tampoco se conocen los mecanismos desencadenantes.

Por último, cabe destacar la mayor propensión de las pacientes con ST a las caídas, debido a cierto deterioro en la audición y el equilibrio,²² así como en la visión²³ y en la función cognitiva visuoespacial y en la motricidad.²⁴

Tratamiento hormonal: efectos sobre el hueso en ST

Hormona de crecimiento (GH)

La talla baja es el hallazgo más frecuente y uno de los problemas más preocupantes para las pacientes con ST.²⁵ Aquéllas que no reciben tratamiento alcanzan estaturas de alrededor de 20 cm por debajo de la media de las mujeres normales de su respectiva población.²⁶ A pesar de tener niveles séricos normales de GH, estas pacientes se benefician con la administración farmacológica de la hormona. Como lo demostró un estudio llevado a cabo en Canadá, el tratamiento con dosis moderadas de GH permite mejorar la talla final en aproximadamente unos 7 cm, aunque sin llegar a la estatura normal.²⁷ La respuesta individual a la GH está determinada por numerosos factores, entre los que se destacan la altura individual y la edad al inicio de la terapia, la altura de los padres, la duración y la dosis empleada.² Hamelin y col.²⁸ obtuvieron resultados que

sugieren que la impronta ligada al cromosoma X también podría jugar un rol de importancia en la respuesta al tratamiento, ya que observaron que la retención del cromosoma X materno se asocia a una mejor respuesta al tratamiento con GH, si se la compara con la de aquellas niñas que presentan intacto el cromosoma paterno. Esto podría estar determinado por polimorfismos en genes relacionados con el mecanismo de acción de la hormona, como el gen del receptor de GH entre otros.

La edad óptima para el inicio del tratamiento con GH no se ha establecido, y debe ser considerado tan pronto como el fallo de crecimiento se haga evidente. Se recomienda comenzar con una dosis de 0,375 mg/kg·sem, que será más efectiva si se aplica diariamente por la noche. Esta dosis puede adaptarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente y sus niveles de IGF-I.²

El efecto de hormona de crecimiento sobre la DMO es menos claro y existen evidencias contradictorias al respecto. Algunos estudios encontraron efecto positivo de la GH sobre la DMO;²⁹ sin embargo, investigaciones más recientes no detectaron ningún efecto sobre la DMO cortical ni la trabecular.^{30,31}

Tratamiento de reemplazo hormonal

Si bien más del 20% de las pacientes con ST desarrollan pubertad espontáneamente,² la gran mayoría no lo hace, y es en este grupo en el que la inducción de la pubertad por medio del TRH es de gran importancia, ya que promueve el desarrollo oportuno de los caracteres sexuales secundarios, mejor funcionamiento psicosocial y adecuada adquisición del pico de masa ósea en las adolescentes.² El inicio, la dosis y la forma de dicha inducción puberal debe asemejarse lo más posible al proceso fisiológico. La administración oral de estrógenos es muy utilizada, sin embargo las vías transdérmica e inyectable parecieran ser alternativas más fisiológicas.² Bondy et al.² aconsejan el inicio temprano a la edad de 12 años con dosis bajas de estradiol (la décima parte de

la dosis de reemplazo en el adulto) y un aumento gradual en un período de 2 a 4 años, hasta alcanzar la dosis que garantiza niveles adecuados de estradiol en la mujer adulta (estradiol oral 2 mg/d; estradiol transdérmico 0,1 mg/d; cipionato de estradiol inyectable 2,5 mg/mes). Recomiendan postergar la combinación con progestágenos hasta la aparición del primer sangrado o 2 años posterior al inicio del tratamiento con estrógenos.

Conclusiones

Las pacientes con síndrome de Turner presentan retardo en el crecimiento óseo, y talla final muy inferior a la normal, que puede ser sustancialmente mejorada gracias al diagnóstico oportuno y al tratamiento adecuado con hormona de crecimiento. Las anomalías óseas tales como metacarpianos cortos, *cubitus valgus*, *genu valgum*, deformidad de Madelung, micrognatia y paladar ojival, se atribuyen a la delección heterocigota del gen *SHOX* causada por la ausencia total o parcial del cromosoma X. Esta haploinsuficiencia de *SHOX* podría contribuir, junto con otros genes, a la hipomineralización ósea, la cual se manifiesta en la infancia y se agudiza en la adolescencia y en la adultez, a consecuencia de la deficiencia estrogénica. La terapia de reemplazo hormonal es de gran importancia, tanto para la inducción puberal como para el mantenimiento de niveles estrogénicos adecuados y, contribuye a la adquisición y al mantenimiento de la densidad mineral ósea. El estudio de genes relacionados con el hueso, tanto en el cromosoma X como en otros cromosomas, sería importante a los fines de dilucidar la etiología de la reducción de la DMO en estas pacientes y posiblemente orientar la prevención y el tratamiento en este sentido.

Agradecimientos: El presente trabajo se financió con fondos de FONCYT (PICT2005-32464), CONICET (PIP 2005/6) y SECYT (UNC). La Dra. Nori Tolosa de Talamoni es Investigadora de Carrera del Consejo Nacional de Investigación Científica (CONICET-

Argentina). La Méd. María Elena Peralta López es Becaria Doctoral de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba. (SECYT-UNC)

(Recibido: octubre de 2008. Aceptado: noviembre de 2008)

Referencias

1. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227-38.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
3. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306-13
4. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphism associated with defects in the *SHOX* gene. *Hormones* 2006; 5: 107-18.
5. Marchini A, Marttila T, Winter A et al. The short stature homeodomain protein *SHOX* induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004; 279: 103-14.
6. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed-neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-74.
7. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Skeletal demineralization in Turner's Syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34:519-22.
8. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner Syndrome-importance of growth pro-



- moting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 497-502.
9. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, *et al.* Bone mineral density and fractures in Turner Syndrome. *Am J Med* 2003; 115: 259-64.
10. Bakalov VK, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9:145-51.
11. Bechtold S, Rauch F, Noelle V, *et al.* Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5819-23.
12. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2798-808.
13. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J *et al.* Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5717-22.
14. Sumnik Z, Land C, Coburger S, *et al.* The muscle-bone unit in adulthood: influence of sex, height, age and gynecological history on the bone mineral content and muscle cross-sectional area. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 195-200.
15. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49: 145-56.
16. Rubin K. Turner Syndrome and Osteoporosis: Mechanisms and prognosis. *Paediatrics* 1998; 102: 481-5.
17. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 971-7.
18. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 89-96.
19. Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttman H, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 60-4.
20. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113: 116-23.
21. Nissen N, Gravholt CH, Abrahamsen B, *et al.* Disproportional geometry of the proximal femur in patients with Turner syndrome: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 987-03.
22. Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 643-7.
23. Brunnerová R, Lebl J, Krásný J, Průhová S. Ocular manifestations in Turner's syndrome. *Cesk Slov Oftalmol* 2007; 63: 76-84.
24. Holzapfel M, Barnea-Goraly N, Eckert MA, Kesler SR, Reiss AL. Selective alterations of white matter associated with visuospatial and sensorimotor dysfunction in turner syndrome. *J Neurosci* 2006; 26: 7007-13.
25. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 2005; 139: 57-66.
26. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children

- and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003887.
27. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360-6.
28. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3002-10.
29. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, *et al*; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res* 2001; 50: 417-22.
30. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4302-5.
31. Aycan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, *et al*. The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 769-72.
32. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-3.