

---

## CASO CLÍNICO

---

# Síndrome de Turner y Acromegalia: ¿Causalidad o coincidencia?

## Turner Syndrome and Acromegaly: ¿Causality or Coincidence?

CASO PRESENTADO EN LAS PRIMERAS JORNADAS DE JÓVENES MÉDICOS ENDOCRINÓLOGOS EN FORMACIÓN

Catoira NP, Verna C, Boquete HR, Suárez M, Fideleff HL

Unidad de Endocrinología Hospital Álvarez

---

### RESUMEN

El Síndrome de Turner (ST) tiene una incidencia de 1/2500 a 1/3000 recién nacidos vivos y está determinado por la pérdida parcial o completa de un cromosoma X. El déficit de talla, desde la etapa pediátrica, y la amenorrea primaria, en la pubertad, constituyen los hallazgos clínicos más frecuentes de observar. Se presenta el caso de una paciente de 16 años con ST en la cual se diagnosticó una acromegalia en el curso de su seguimiento. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:30-34, 2013**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** síndrome de Turner, disgenesia gonadal, acromegalia, origen parental del cromosoma X

Caso clínico parcialmente presentado en la *Primera Jornada de jóvenes médicos endocrinólogos de SAEM 2011*.

### ABSTRACT

Turner's syndrome (TS) affects approximately 1 out of every 2000 female live births, and is determined by the partial or complete loss of an X chromosome. Short stature in pediatric stage, and primary amenorrhea, at puberty, are the most frequent clinical features observed. We present a case of a 16-year-old patient with TS diagnosed with acromegaly during her follow-up. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:30-34, 2013**

Authors declare no conflict of interest.

**Key words:** Turner Syndrome, gonadal dysgenesis, acromegaly, parental origin of X chromosome.

Case report partially presented at the First Meeting of Young Endocrinologists - SAEM 2011

---

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Turner (ST) es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes, caracterizada por la pérdida parcial o completa de un cromosoma X. Tiene una incidencia aproximada de 1/2000 recién nacidas vivas<sup>(1)</sup>.

La fórmula genética muestra que el 50 % son monosomías 45 X, el 20-30 % son mosaicismos

con presencia de dos o más líneas celulares, y el resto presenta alteraciones estructurales como deleciones, translocaciones<sup>(2)</sup>, cromosomas en anillo o marcadores en uno de los X<sup>(3,4)</sup>.

Los hallazgos clínicos más frecuentes (95 %) son la baja talla y aquellos dependientes de la disgenesia gonadal: ausencia de desarrollo puberal, retraso puberal, amenorrea primaria. Además, se describen una gran variabilidad de signos según las

Recibido: 02-08-2012      Aceptado: 14-11-2012

**Correspondencia:** Hugo L. Fideleff. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. Hospital T. Álvarez. Aranguren 2701 - 1406 FWY - CABA, Argentina. Tel.: +54 11 4611 6666 (ext. 2283) - Fax: +54 11 4612 6563 - e-mail: hugofideleff@arnet.com.ar

diferentes anomalías cromosómicas y la haploinsuficiencia presente<sup>(3)</sup>.

La talla final de las mujeres con diagnóstico de ST varía según los diferentes países; en Argentina, sin haber sido tratadas con hormona de crecimiento (GH), llegan a una talla promedio de 137,8 cm<sup>(5)</sup>.

Presentamos un caso de ST en el cual llamó la atención la talla final alcanzada, la cual fue acorde a su talla objetivo genética sin haber sido tratada con GH exógena y en quien, durante el seguimiento clínico, se constató la aparición de acromegalia.

### CASO CLÍNICO

Paciente con ST, cariotipo 45 X -diagnosticado a los 14 años por retraso puberal-, quien consultó por primera vez en nuestro servicio a la edad de 16 años. Nacida por parto eutócico de 36 semanas de gestación, peso 2700 g y talla 46 cm (percentilo 25), sin antecedentes patológicos de importancia durante la etapa neonatal y su infancia. Al examen físico presentaba: Peso: 47,300 Kg., Talla: 150,6 cm (SDS según tablas para nacionales ST: + 2.2, Fig. 1), IMC: 19.7 (percentilo 25), TA: 100/60, clínicamente eutiroides, mamas y vello pubiano ambos Tanner III. Se constataba ligera brevedad del 4° y 5° metacarpianos, cúbito valgo, implantación baja del cabello, separación de mamas y pterigium coli. En el momento de la consulta a nuestra Unidad no se indicó GH dado que su talla era normal para la población general, estaba acorde a su talla objetivo genética y presentaba una edad ósea de 13 años. Se encontraba en tratamiento irregular con valerato de estradiol 2 mg y levonorgestrel 0.25 mg. Se le solicitó: Ecografía renal y ecocardiograma (normales), búsqueda de fragmentos del cromosoma Y (negativa), DMO (Lunar Soft pediátrico) con L2-L4 0.828 g/cm<sup>2</sup>, Z score -2 y no había efectuado audiometría. El resto de los exámenes complementarios fueron normales.

Regresó a la consulta luego de 4 años, a los 20 años de edad, refiriendo que le habían modificado el tratamiento (valerato de estradiol 1 y 2 mg + acetato de norestisterona 1 mg), el cual no cumplía correctamente; sus deprivaciones eran irregulares. Refería crecimiento de manos y pies de 2 a 3 años de evolución. Al examen físico se constató: aumento de tejidos blandos en extremidades, prognatismo, acrocordones y ensanchamiento de labios, nariz y dedos (Fig. 2), por lo cual fue reevaluada con estudios de laboratorio, densitométricos, audiométricos y por imágenes.

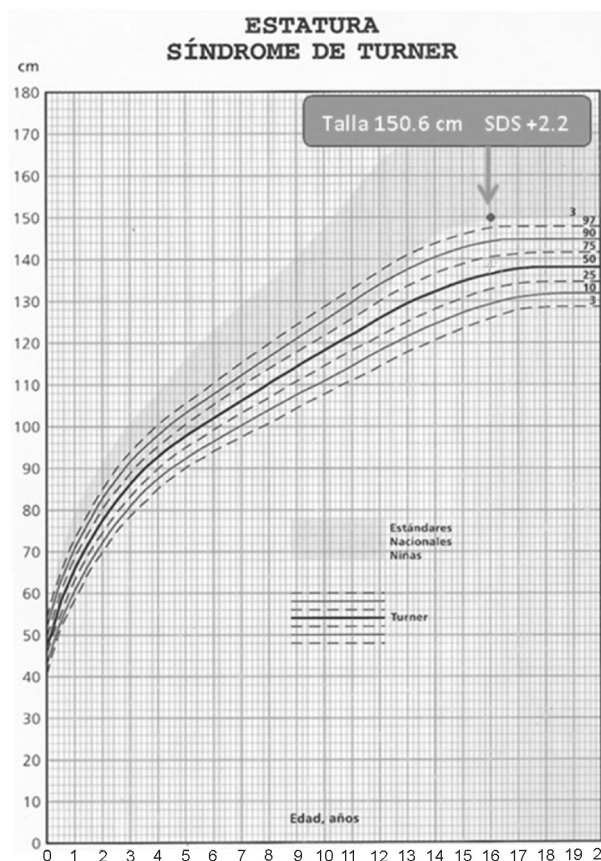


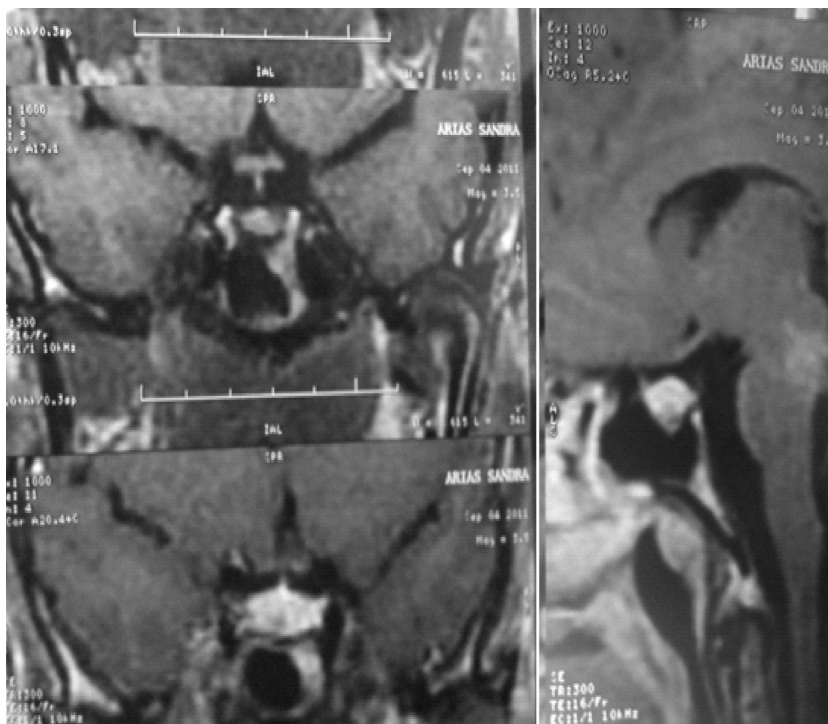
Figura 1. Talla de la paciente a los 16 años, ubicada en la tabla nacional de estatura para niñas con ST. (Lejarraga)<sup>(5)</sup>

Los resultados fueron T4L 1,4 µg/dl, TSH 1,2 µUI/l, aTPO < 10 U/ml, GH 3,3 µg/l, IGF-I: 700 ng/ml (SDS +4 para pacientes de 20 a 25 años), Insulina 6,9 mUI/ml, Glucemia 92 mg/ml, HOMA 1,5, Colesterol total 145 mg%, Colesterol HDL 41 mg%, Triglicéridos 71 mg%. La evaluación del metabolismo fosfocálcico y el resto de los estudios bioquímicos fueron normales. No había realizado angiRMN ni audiometría; la nueva DMO mostró una variación 2005 a 2009 de +3,7 %. Ante el cuadro clínico y los valores de IGF-I, se solicitó repetir IGF-I: 610 ng/ml (SDS+ 3,6) y se dosó PRL 17,5 ng/ml, Cortisol 9,09 ng/ml y se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG):

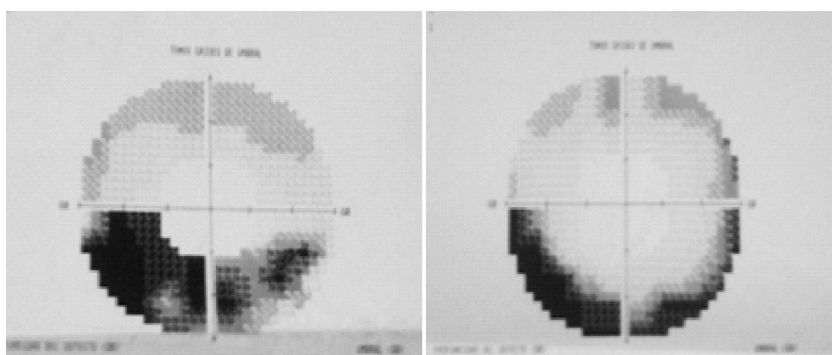
	B	15'	30'	60'	90'	120'
Glu	78	102	92	98	89	125
GH ng/ml	3,1	4	4,3	6,6	4,3	3,1



**Figura 2.** Imágenes de la paciente en las que se observan los acrocordones, prognatismo, ensanchamiento de labios y nariz y agrandamiento de manos.



**Figura 3.** RMN de la paciente.



**Figura 4.** CVC de la paciente.

Con estos exámenes complementarios en los cuales se constataron dos dosajes de IGF-I elevados y concentraciones de GH que no inhibieron en el transcurso de la PTOG, se confirmó que la paciente presentaba un cuadro de "hipersomatotrofismo", razón por la cual se le solicitó Campo visual computarizado (CVC) y una RMN selar.

La RMN mostró: "...imagen compatible con adenoma medial parasagital derecho que produce ligera convexidad del borde selar superior de ese lado." (Fig. 3).

El CVC informó: "...escotomas en región temporal de OI y región nasal de OD" (Fig. 4). La paciente refería aparición de parestesias en manos, hiperhidrosis y artralgias. Con todos estos elementos clínicos, bioquímicos, oftalmológicos e imágenes, se realizó el diagnóstico de acromegalia, siendo derivada a neurocirugía.

## DISCUSIÓN

En esta comunicación se presenta una paciente con formula cromosómica 45X y estatura final acorde a su talla objetivo genética sin nunca haber recibido GH, lo cual constituye un hecho infrecuente de observar.

Es bien sabido que, en las mujeres, uno de los cromosomas X es inactivado al azar, generando una monosomía funcional. Sin embargo, algunos genes de este cromosoma escapan a la inactivación, dado que se requiere la carga genética de ambos alelos para expresarse adecuadamente. Las mujeres con ST con monosomía del X, presentan haploinsuficiencia de genes que habitualmente se expresan en los dos cromosomas sexuales.

Es controvertida la hipótesis de la expresión fenotípica variable según el origen parental del cromosoma X, que explicaría las características físicas del ST de acuerdo al origen materno o paterno del X, particularmente en lo referido a talla, alteraciones acústicas, anormalidades cardiovasculares, enfermedades metabólicas y respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento<sup>(6-9)</sup>.

Chu y col.<sup>(7)</sup>, al igual que otros autores, encuentran correlación significativa de talla de pacientes con ST con la talla materna, en aquellas pacientes que conservan el cromosoma X materno (X<sub>m</sub>), sugiriendo influencia de genes del mismo en el crecimiento y la determinación de la talla final. A diferencia de estos grupos, Bondy y col.<sup>(8)</sup>, no encuentran influencia del origen parental del X respecto a la talla final. Por otra parte, es conocido

que en la especie humana la talla es una variable poligénica en la que están involucrados genes del cromosoma X, genes del cromosoma Y y genes autosómicos.

Por otra parte, en relación a esta paciente, es interesante destacar que distintos autores no encuentran una asociación entre ST y acromegalia, enfatizando que solo constituiría una asociación casual<sup>(10-12)</sup>. Podríamos hipotetizar que el hipersomatotrofismo "subclínico" presente en etapas previas al diagnóstico, pudiera haber jugado un rol en la talla alcanzada por la paciente.

En conclusión, las evidencias aportadas por los diferentes autores en la literatura, abonan a favor de una coincidencia sumamente infrecuente de ambas patologías. Más allá de especulaciones teóricas, en toda niña o adolescente con ST sin tratamiento con GH y en quien se registra una importante aceleración de la velocidad de crecimiento, debería evaluarse la posibilidad de esta asociación.

**Agradecimientos:** A los médicos de la Unidad de Endocrinología del Hospital T. Álvarez que colaboraron con la preparación del caso y del marco teórico en las Primeras Jornadas de Jóvenes Médicos Endocrinólogos en Formación de SAEM: Jesica Baran, Laila Bielski, Cecilia Closs, María José Massi, Francisco Meza Saltos, Gonzalo Moscoso, Mariángeles Ruffini, Silvina Sankowicz, Judith Setton y Leidy Tejerina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Saenger P, AlbertssonWikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R and Silberbach M.** Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3061-3069, 2001
2. **Gilligan M, Boquete H, Llano M, Suárez M, Azaretzky M, Arroyo MV, Rozental S, Fideleff H.** Insuficiencia ovárica primaria familiar asociada a una translocación X; autosoma. *RAEM* 48(3):164-168, 2011
3. **Elsheikh M.** Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev* 23:120-40, 2002
4. **Frías J, Davenport ML.** Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 111: 692-702, 2003
5. **García Rudaz C, Martínez AS, Heinrich JJ, Lejarraga H, Keselman A, Laspiur M, Bergadá, C.** Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol.* 22(6):533-44, 1995
6. **Hamelin C, Anglin G, Quigley CA, Deal CL.** Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *JCEM* 91(8): 3002-10, 2006
7. **Chu CE, Donaldson MD, Kelnar CJ, Smail PJ,**

- Greene SA, Paterson WF, Connor JM.** Possible role of imprinting in the Turner phenotype. *J Med Genet* 31(11):840-2, 1994
8. **Bondy CA, Matura LA, Wooten N, Troendle J, Zinn AR, Bakalov VK.** The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet.* 121:469-74, 2007
9. **Álvarez Nava F, Lanes R, Quintero J, Miras M, Fideleff H, Mericq V, Marcano H, Zabala M, Soto M, Pardo T, Borjas L, Villalobos J, Gunczler P, Unanue N, Tkalenko N, Boyanofsky A, Silvano L, Franchioni de Muñoz L, Llano M, Fideleff G, Azaretzky M y Suárez M.** Effect of the parental origin of the X-chromosome on the clinical features, associated complications, metabolism and the two-year-response to Growth Hormone of patients with Turner syndrome. *Horm Res Pediatr* 76 (S4):19-20, 2011
10. **Willense CH.** A patient suffering from Turner´s syndrome and acromegaly. *Acta Endocrinol* 39:204-12, 1962
11. **Bolanowski M, Lomna-Bogdanov E, Kosmala W, Malczewska J, Slezak R, Zadrozna B, Podgórski JK.** Turner´s Syndrome followed by acromegaly in the third decade of life: an unusual coincidence of two rare conditions. *Ginecol Endocrinol.* 16(4):331-4, 2002
12. **Yamazaki M, Sato A, Nishio S, Takeda T, Miyamoto T, Katai, M.** Acromegaly accompanied by Turner syndrome with 47, XXX/45,X/46, XX mosaicism. *Inter Med.* 48(6):447-53, 2009