



Implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo

Eunice López Muñoz,* Adelina Hernández Zarco,** Alfonso Hernández Peñaflie***

RESUMEN

Las mujeres con síndrome de Turner tienen alta incidencia de complicaciones obstétricas severas, incluido el riesgo de muerte durante la gestación. Un equipo médico que incluya especialistas en Cardiología, Genética y Medicina materno-fetal debe realizar una evaluación preconcepcional y prenatal de estas mujeres en caso de considerar la posibilidad de embarazo. Se revisan las principales implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo y se hacen algunas recomendaciones para el seguimiento y vigilancia de las pacientes.

Palabras clave: síndrome de Turner, embarazo, fertilidad.

ABSTRACT

Turner syndrome patients have high risk of severe obstetrical complications and even of death during pregnancy. A medical team including cardiologists, geneticists and maternal-fetal medicine specialists should perform a preconception and prenatal assessment in case pregnancy is contemplated. The main clinical implications for fertility and pregnancy in Turner Syndrome are reviewed and recommendations for management and follow-up of these patients are given.

Key words: Turner syndrome, fertility, pregnancy

RÉSUMÉ

Les femmes atteintes du syndrome de Turner ont une incidence élevée de complications obstétricales graves, y compris le risque de décès pendant la grossesse. Une équipe médicale qui comprend des spécialistes en cardiologie, génétique et médecine maternelle et foetale doivent faire avant la conception et l'évaluation prénatale de ces femmes envisager la grossesse. Nous passons en revue les principales implications cliniques du syndrome de Turner sur la fertilité et la grossesse et formule quelques recommandations pour le suivi et la surveillance des patients.

Mots-clés: syndrome de Turner, la grossesse, la fertilité.

RESUMO

Mulheres com síndrome de Turner tem uma alta incidência de complicações obstétricas severas, incluindo risco de morte durante a gravidez. A equipe médica que inclui especialistas em Cardiologia, Genética e Medicina Materno-Fetal deve fazer pré-concepção e avaliação pré-natal dessas mulheres deve considerar a gravidez. Nós revisamos as principais implicações clínicas da síndrome de Turner sobre a fertilidade e gravidez e faz algumas recomendações para monitoramento e vigilância dos pacientes.

Palavras-chave: síndrome de Turner, gravidez, fertilidade.

- * Doctora en Ciencias y médica especialista en Genética, Departamento de Genética, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia núm. 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.
- ** Médica especialista en Genética, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.
- *** Médico especialista en Ginecoobstetricia y Curso de Alta Especialidad en Medicina Materno Fetal. Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE del Hospital de Gineco Obstetricia núm. 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Eunice López Muñoz, Departamento de Genética, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia núm. 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Río Magdalena 289, 6º piso, colonia Tizapán San Angel, México 01090, DF. Correo electrónico: astridkaryme2001@yahoo.com.mx
Recibido: 28 de marzo 2012. Aceptado: 5 de julio 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, Hernández-Peñaflie A. Implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):521-527.

Se describió por primera vez el síndrome de Turner en 1938.¹ Su frecuencia reportada a escala mundial es una de cada 2500 recién nacidas vivas;² se le considera la alteración de los cromosomas sexuales más frecuente en mujeres. Se identifica por monosomía parcial o total de un cromosoma X con o sin mosaicismo y se confirma mediante estudio citogenético (Cuadro 1).^{3,4}

Algunas características fenotípicas conducen al diagnóstico de síndrome de Turner en la niñez (Cuadro 2),^{5,6} mientras que en la adolescencia y edad adulta se considera este diagnóstico cuando hay retraso en la pubertad o infertilidad primaria.⁷

En alrededor de 90% de los casos de síndrome de Turner hay disgenesia ovárica y falla gonadal, por lo que se considera una de las principales causas de amenorrea primaria (85% de los casos). Durante muchos años, las mujeres con este padecimiento se han considerado

Cuadro 1. Constitución cromosómica más frecuente en pacientes con síndrome de Turner^{3,4}

Alteraciones numéricas	Alteraciones estructurales
Monosomía regular del X (en Pérdida de material del brazo corto del X)	<ul style="list-style-type: none"> • Isocromosoma de brazos largos (en 17%) 46,X,i(X)(q) • Deleción del brazo corto (en 6%) 46,X,del(X)(p)
55-60%)	
• 45,X	
Mosaico (en 24%)	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de material en el brazo largo del X • Deleción del brazo largo 46,X,del(X)(q) • Translocaciones X autosoma 46,X,t(X;13)(q27;q12) • Translocación X;X 46,X,t(X;X)(q22;q11.2) • Anillo del X (en 7%) 46,XX,r(X) • Deleción del brazo corto del Y (en 4%) 46,X,del(Y)(p) • Isocromosoma del Y 46,X,i(Y)(q)
• 45,X/46,XX	
• 45,X/47,XXX	
• 45,X/46,XY (en 4%)	
• 45,X/46,XX/47,XXX	
Mosaico para 45,X y una alteración estructural en X o Y (anillo, isodicéntrico, pseudo-isodicéntrico, recombinante) en menos de 1%	

Cuadro 2. Características clínicas del síndrome de Turner^{5,6} (continúa en la siguiente página)

Característica	Prevalencia (%)
Crecimiento	90
<ul style="list-style-type: none"> • Recién nacidos pequeños para la edad gestacional • Talla baja con velocidad de crecimiento menor al percentil 10 para la edad 	
Ovario	90
<ul style="list-style-type: none"> • Retraso puberal • Amenorrea primaria • FSH elevada • Disgenesia gonadal • Insuficiencia ovárica 	
Dermatológicas	70
<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia o hirsutismo • Linfedema en extremidades • Displasia o hipoplasia ungueal • Nevos pigmentados múltiples • Vitíligo 	
Cavidad oral	70
<ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia dental • Alteración del desarrollo dental • Paladar alto arqueado u ojival 	
Mandíbula	70
<ul style="list-style-type: none"> • Micrognatia 	
Cuello	70
<ul style="list-style-type: none"> • Cuello alado (<i>Pterigium colli</i>) • Línea capilar posterior baja • Cuello corto 	
Tórax	70
<ul style="list-style-type: none"> • Teletelia (pezones separados) • Pezones invertidos • Tórax en escudo 	
Otorrinolaringológicas	50
<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media crónica • Hipoacusia conductiva o sensorineurial • Implantación baja de pabellones auriculares • Pabellones auriculares displásicos 	
Renales	50
<ul style="list-style-type: none"> • Agenesia renal • Riñón en herradura • Doble sistema colector • Alteraciones vasculares 	
Sistema vascular	50
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial sistémica • Coartación de la aorta • Estenosis de la aorta • Aneurismas de la aorta • Válvula aórtica bicúspide 	
Sistema osteoarticular	50
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cubitus valgus</i> • <i>Genu valgum</i> • Osteoporosis • Deformidad vertebral (escoliosis, xifosis) • Acortamiento del cuarto metacarpiano 	

Cuadro 2. Características clínicas del síndrome de Turner^{5,6} (continuación)

Característica	Prevalencia (%)
Tiroides	50
• Hipotiroidismo • Autoanticuerpos tiroideos	
Hígado	30
• Enzimas hepáticas anormales • Hígado graso	
Oftalmológicas	30
• Epicanto • Ptosis • Estrabismo • Nistagmo • Miopía	

infértilles (98% de los casos). Sin embargo, hay reportes de pacientes con desarrollo puberal y logrado embarazos en forma espontánea (2 a 5% de los casos), en particular cuando la región cromosómica Xq13-q27 se ha conservado o hay una línea celular 46,XX en mosaico que preserva la función ovárica durante más tiempo.⁷⁻¹⁰ Las técnicas de reproducción asistida también han logrado embarazos exitosos en mujeres con síndrome de Turner.^{11,12} Por esto, es muy importante sugerirles medidas preventivas en caso de embarazo e incluso proporcionarles evaluación integral y asesoramiento genético pertinente.

Debido al riesgo elevado de complicaciones maternas y la alta tasa de mortalidad entre las mujeres que padecen síndrome de Turner, deben tomarse en consideración diversos aspectos antes, durante y después del embarazo, incluyendo evaluaciones por especialistas en Medicina materno-fetal, Cardiología y Genética antes de considerar la posibilidad de embarazo o de reproducción asistida (Figura 1).¹³

El *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)¹⁴ y el *French College of Obstetricians and Gynaecologists* (FCOG)¹⁵ han hecho diversas sugerencias para el tratamiento de pacientes con síndrome de Turner que desean embarazarse.

En este trabajo se revisan las principales implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo y se hacen algunas recomendaciones para el seguimiento y vigilancia de las pacientes.

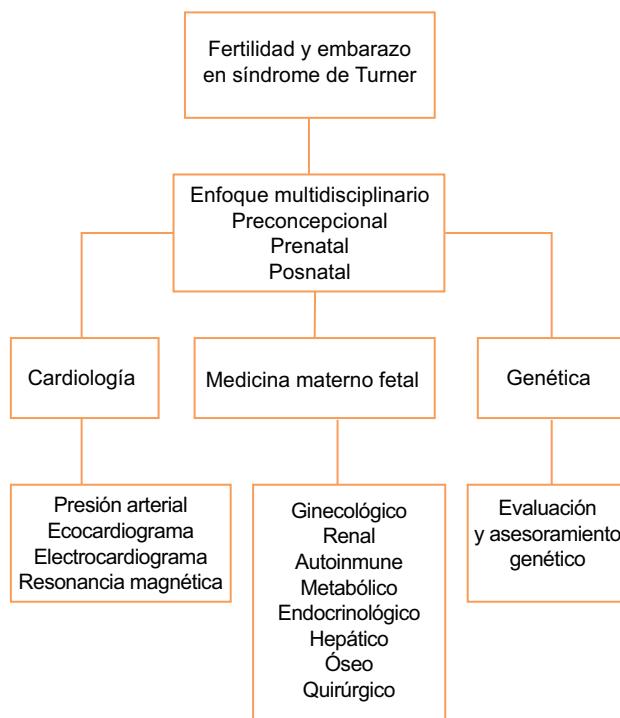


Figura 1. Enfoque multidisciplinario de la fertilidad y el embarazo en mujeres con síndrome de Turner.

Implicaciones pregestacionales

Cardiovasculares

Debido al riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares letales en las pacientes con síndrome de Turner, se recomienda la evaluación ecocardiográfica como medida estándar del cuidado de las pacientes desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. Sin embargo, la ecocardiografía tiene limitaciones considerables en la evaluación de las anomalías vasculares torácicas, en particular en las adolescentes y mujeres adultas, por lo que se sugiere, también, la evaluación cardiológica mediante resonancia magnética.¹⁶

La prevalencia de malformaciones cardiovasculares en mujeres con síndrome de Turner es 25 a 50% (incluyendo coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide, conexión anómala de la vena pulmonar y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico). Tienen tendencia a la hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad, lo que incrementa el riesgo de rotura o disección aórtica, dada la combinación de cambios en la pared aórtica (aterosclerosis), hipertensión arterial previa o enfermedad hipertensiva del embarazo.¹⁶⁻¹⁸ El ASRM¹⁴ y el FCOG¹⁵ recomiendan la evaluación car-

diológica previa al embarazo, preferentemente realizada por un cardiólogo experto en enfermedades cardíacas congénitas en el adulto.

El diámetro aórtico, por si solo, tal vez no sea un factor predictivo de riesgo en mujeres con síndrome de Turner debido a la talla y superficie corporal reducidas de las pacientes. Por ello se sugiere medir el diámetro de la aorta ascendente a la altura de la arteria pulmonar mediante resonancia magnética y calcular el índice del tamaño aórtico (ASI) ajustado por área de superficie corporal. Un ASI mayor de 2 cm/m² identifica a pacientes con riesgo elevado de disección aórtica.¹⁹

Algunos reportes sugieren la asociación entre la elongación del arco aórtico transverso y el riesgo de dilatación aórtica.^{16,17} El riesgo de rotura o disección aórtica existe aún cuando no se hayan identificado coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide o hipertensión previas a la gestación.

La prevalencia de alteraciones en la conducción y repolarización cardiaca en el electrocardiograma en mujeres con síndrome de Turner es elevada. Se reportan también desviación del eje a la derecha, anomalías de la onda T, conducción auriculoventricular acelerada y prolongación del segmento QT. La desviación del eje a la derecha puede asociarse con conexiones venosas pulmonares anómalias de tipo parcial y vena cava superior izquierda persistente.^{17,18} En casos con prolongación del segmento QT deben evitarse los fármacos que pueden prolongarlo.¹⁷

El mal control de la presión arterial también se ha relacionado con resultados neonatales (retraso del crecimiento, desprendimiento prematuro de placenta y parto pretérmino) y maternos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y crisis hipertensivas) adversos.²⁰ Se sugiere monitoreo de las pacientes con hipertensión arterial sistémica las 24 horas hasta lograr un control óptimo.

Ginecológicas y renales

Es conveniente que las pacientes con síndrome de Turner cuenten con citología cervicovaginal reciente (no mayor de dos años), ultrasonido Doppler color de arterias uterinas, medición del útero y características endometriales. En caso de sospecha de malformación uterina, se sugiere realizar histeroscopia o ultrasonido de tercera dimensión.¹⁵

Se han reportado malformaciones renales en aproximadamente 30% de los casos de síndrome de Turner; la estenosis de las arterias renales es causa de hipertensión

secundaria. Se sugiere la realización de ultrasonido renal y de arterias renales para descartar, entre otros, riñón en hendidura, riñón ectópico, agenesia renal, duplicación e hidronefrosis.¹⁵ En las pacientes con hipertensión arterial sistémica o anomalías renales se sugiere la determinación de nitrógeno ureico, creatinina, electrólitos séricos y urinarios.¹⁵

Metabólicas

Las mujeres con síndrome de Turner tienen riesgo elevado de obesidad, hiperglucemía, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia,^{20,21} además de la asociación de isocromosoma de brazos largos del X [46,X,i(X)(q)] con alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.²⁰ Se sugiere determinar la glucemía en ayuno y, en caso de confirmarse diabetes, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y perfil de lípidos.

Autoinmunitarias

Se debate aún si el embarazo *per se* es un factor que contribuye al incremento de la autoinmunidad.^{5,22,23} Sin embargo, la haploinsuficiencia de genes del cromosoma X puede estar relacionada con riesgo elevado de enfermedades autoinmunitarias en mujeres con síndrome de Turner.⁵

Recientemente, Bakalov y colaboradores²³ reportaron 45.5% de frecuencia de enfermedad autoinmunitaria en un grupo de 224 mujeres con síndrome de Turner con los siguientes diagnósticos más frecuentes: tiroiditis de Hashimoto (37%), enfermedad inflamatoria intestinal (4%), psoriasis (3.1%), enfermedad celiaca (2.7%), enfermedad de Graves (2.7%) y diabetes mellitus tipo 1 (0.9%). Confirmaron la asociación del isocromosoma de brazos largos del X [46,X,i(X)(q)] con alto riesgo de enfermedad autoinmunitaria.^{5,23}

Es indispensable la vigilancia regular y el diagnóstico temprano de alguna de estas enfermedades. La alteración más prevalente es la tiroidea, por lo que se sugiere la realización de pruebas de función tiroidea (TSH y T4L) y la determinación de anticuerpos tiroideos (anti-TPO).

Hepáticas

Se ha reportado un riesgo mayor de hepatopatía crónica, cirrosis hepática e hipertensión portal en pacientes con síndrome de Turner, por lo que se sugiere la determinación de aspartato transaminasa, alanino transaminasa, gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina, así como la

realización de ultrasonido hepático cuando se detecten alteraciones en pruebas de laboratorio.²⁴

Óseas

Se ha reportado un incremento en el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas, debido a la insuficiencia ovárica prematura, en mujeres con síndrome de Turner. Se sugiere una evaluación regular de la densidad mineral ósea y la administración de terapia de reemplazo hormonal, vitamina D y suplementos de calcio.^{17,24}

Contraindicaciones del embarazo

En vista del riesgo elevado de morbilidad y mortalidad materna, el ASRM¹⁴ y el FCOG¹⁵ han establecido algunas contraindicaciones de embarazo en mujeres con síndrome de Turner:

- Antecedente de cirugía aórtica
- Antecedente de disección aórtica
- Hipertensión arterial descontrolada a pesar del tratamiento
- Coartación de la aorta
- ASI mayor a 2.5 cm/m²
- Hipertensión portal

Asesoramiento genético previo a la gestación

Si no hay contraindicaciones para el embarazo espontáneo o con reproducción asistida, la pareja debe recibir información acerca del riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares. Alrededor de 50% de las disecciones aórticas ocurren durante el tercer trimestre de la gestación o después del parto (meses o incluso años), lo que incrementa el riesgo de muerte prematura materna.^{9,25} La incidencia de muerte materna en mujeres con síndrome de Turner por disección aórtica en el embarazo se estima de 2%.²⁶

La talla baja de las mujeres con síndrome de Turner condiciona una alta probabilidad de desproporción cefalopélvica, que es un factor determinante en la interrupción del embarazo por vía cesárea.²⁷

Se debe informar a las parejas la posibilidad de transmitir un cromosoma anormal al feto (si la mujer tiene un cromosoma anormal) y ofrecer diagnóstico preimplantación, si se desea embarazo por reproducción asistida, diagnóstico prenatal, ya sea en caso de embarazo espontáneo o por reproducción asistida, y seguimiento ultrasonográfico durante la gestación.²⁷

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pérdida gestacional,⁷ parto pretérmino, bajo peso al nacer,¹⁸ muerte perinatal, malformaciones fetales⁷ y otras anomalías cromosómicas (incluyendo síndrome de Down) en fetos de mujeres con síndrome de Turner. Sin embargo, también se han reportado fetos sin alteración.²⁷⁻²⁹

Se ha reportado una prevalencia de hasta 37.8% de trastornos hipertensivos asociados con el embarazo, incluyendo hipertensión inducida por el embarazo (17.1%), preeclampsia (20.7%) y síndrome HELLP (1.82%) en mujeres con síndrome de Turner con embarazo mediante reproducción asistida por donación de óvulos.^{12,30} Se sugiere la transferencia de un sólo embrión para evitar embarazos múltiples que pudieran incrementar el riesgo de complicaciones perinatales.³⁰

Implicaciones durante la gestación

Las pacientes embarazadas con síndrome de Turner deben contar con un control adecuado de la presión arterial y, en caso de hipertensión arterial sistémica, tratamiento con beta bloqueadores (sin olvidar el potencial teratogénico de algunos fármacos anti-hipertensivos).^{14,15}

El seguimiento cardiológico con resonancia magnética debe efectuarse al final del primer y del segundo trimestre y mensualmente durante el tercer trimestre.¹⁴

Los casos con dilatación de la aorta durante el embarazo deberán recibir el tratamiento médico y quirúrgico pertinente.^{15, 31}

En caso de colestasis del embarazo, el tratamiento médico debe ser igual al de la mujer embarazada sin síndrome de Turner.¹⁵

Se sugieren seguimiento y vigilancia de las concentraciones de la glucemia para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de diabetes gestacional. Se recomienda realizar la prueba de O'Sullivan a las 24 semanas de gestación.¹⁵

En caso de mujeres con malformación renal se sugiere determinar las concentraciones de creatinina sérica mensualmente.

Deben evaluarse el crecimiento y circulación fetal y la circulación uteroplacentaria durante el transcurso de la gestación, al igual que el índice de pulsatilidad de la arteria uterina mediante ultrasonido Doppler, ya que hay evidencia de que el incremento en este índice se correlaciona con alto riesgo de preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y muerte perinatal.^{30,32,33}

Implicaciones durante el parto o césarea

Las mujeres con síndrome de Turner cardiológicamente estables, con un ASI <2 cm/m² y sin desproporción cefalopélvica, pueden intentar la interrupción del embarazo por vía vaginal bajo bloqueo epidural, mientras que para las que tienen dilatación de la aorta se sugiere la interrupción del embarazo por vía cesárea.^{14,15}

Anestesia

El método anestésico de elección es el bloqueo regional. La dosis debe calcularse en forma individual y la punción epidural debe realizarse cuidadosamente en las pacientes con síndrome de Turner debido a su talla baja y a la mayor incidencia de escoliosis.³⁴

De ser necesaria la anestesia general, debe tenerse en cuenta que las mujeres con síndrome de Turner generalmente tienen hipoplasia mandibular y maxilar, cuello corto y ancho y contractura de la articulación temporomandibular, características que dificultan la intubación traqueal. Se sugiere que la intubación traqueal se haga, preferentemente, con la paciente consciente, levemente sedada con dosis bajas de benzodiacepinas y opioides, bajo anestesia tópica de la orofaringe y laringe o bloqueo del nervio transtraqueal.³⁵

La tráquea de pacientes con síndrome de Turner es corta y la bifurcación traqueal se encuentra más alta de lo normal, por lo que existe riesgo de intubación endobronquial y extubación accidental.³⁵ Debe sospecharse intubación endobronquial cuando hay un incremento súbito en la presión de la vía aérea, ausencia de ruidos respiratorios a la auscultación y disminución de la saturación periférica de oxígeno.^{34,36}

Hay reportes de anestesia en pacientes con síndrome de Turner en que diversos medicamentos anestésicos y coadyuvantes (atropina, tiopental, succinilcolina, óxido nítrico, meperidina, prometazina, midazolam, fentanil, propofol, cisatracurium e isoflurano) se han indicado sin complicación.³⁵ Debe evitarse el uso de ketamina y pancuronio en pacientes con coartación de la aorta debido a que incrementan el riesgo de hipertensión severa.³⁴

Implicaciones posteriores a la gestación

El riesgo de dilatación aórtica aumenta, incluso, días o meses después de dar a luz. Debe llevarse a cabo seguimiento cardiológico con resonancia magnética a las mujeres con síndrome de Turner, independientemente de la vía de interrupción del embarazo y de si hubo o no complicaciones cardiovasculares durante la gestación.¹⁴

El seguimiento obstétrico debe ser similar al que se hace en las mujeres sin el síndrome de Turner.¹⁵ Las pacientes con este síndrome deben continuar en vigilancia médica de acuerdo con las recomendaciones establecidas internacionalmente.¹⁷

El médico genetista debe evaluar clínicamente al infante para descartar alteraciones fenotípicas. En el caso de hijos producto de embarazos espontáneos se sugiere realizar el estudio citogenético convencional con bandas GTG en linfocitos de sangre periférica.^{37,38}

El asesoramiento genético debe concluirse en función de la evolución materna y de los resultados clínicos y del estudio citogenético del infante.

CONCLUSIÓN

Los avances en la reproducción asistida, el mayor conocimiento de la fertilidad y la probabilidad de embarazo en mujeres con alteraciones cromosómicas o síndromes genéticos, hacen necesaria la difusión de aspectos médicos de gran importancia que el equipo multidisciplinario involucrado en el tratamiento de estas pacientes debe considerar y vigilar estrechamente antes, durante y después de la gestación.

Es muy importante informar a la paciente y a su pareja cada una de las posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad y proporcionar asesoramiento genético de la posible segregación de gametos con desequilibrios cromosómicos y los posibles resultados adversos perinatales maternos y fetales.

REFERENCIAS

1. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938;23:566-574.
2. Pinsker JE. Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E994-E1003.
3. Guízar-Vázquez J. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3a. ed., México: Editorial El Manual Moderno, 2001.
4. Bondy CA. Turner syndrome study at the NICHD. *National Institutes of Health Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Turner Syndrome*, 2012. Disponible en: <http://turners.nichd.nih.gov/genetic.html>
5. Lleo A, Moroni L, Caliari L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev* 2011;11:A538-A543.
6. Bondy CA. Turner syndrome study at the NICHD. *National Institutes of Health Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Turner Syndrome*, 2012. Disponible en: <http://turners.nichd.nih.gov/clinical.html>

7. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, Bruni LA. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:83-87.
8. Kulkarni A, Wardle P. Pregnancies at a late reproductive age in a patient with Turner's syndrome: Case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:65-66.
9. Rizzolio F, Sala C, Alboresi S, Bione S, Gilli S, Goegan M, et al. Epigenetic control of the critical region for premature ovarian failure on autosomal genes translocated to the X chromosome: a hypothesis. *Hum Genet* 2007;121:441-450.
10. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects autoimmunity. *J Autoimmun* 2009;33:35-41.
11. Georgopoulos NA, Adonakis G, Papadopoulos V, Vagenakis GA, Tsoukas A, Decavalas G. Feto-maternal risks associated with pregnancy achieved through oocyte donation in a woman with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:383-386.
12. Bodri D, Vermaeve V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Human Reproduction* 2006;21(3):829-832.
13. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netter-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1517-1526.
14. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012;97:282-284.
15. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;1:18-24.
16. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner Syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:454-460.
17. 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.
18. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic Dilation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-1670.
19. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN Burklow TR, Bondy CA. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004;110:1694-1700.
20. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3289-3296.
21. Collet-Solberg PF, Galicchio CT, Coelho SC, Siqueira RA, Alves ST, Guimaraes MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:550-558.
22. Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Jacobsen S, Frisch M. Childbirths and risk of female predominant and other autoimmune diseases in a population based Danish cohort. *J Autoimmun* 2011, Aug 1 (Epub ahead of print).
23. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, Arepalli S, et al. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun* 2012, Feb 17 (Epub ahead of print).
24. Fénichel P, Letur H. Procreation in Turner's syndrome: which recommendations before, during and after pregnancy? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:891-897.
25. Bondy C, Rosing D, Reindollar R. Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:929.e5-e7.
26. Karnis MF. Catastrophic consequences of assisted reproduction: The case of Turner Syndrome. *Semin Reprod Med* 2012;30:116-122.
27. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 2011;66:765-776.
28. Dallapiccola B, Bruni L, Booscherini B, Pasquino AM, Chessa L, Vignetti P. Segregation of an X ring chromosome in two generations. *J Med Genet* 1980;17:306-308.
29. Saenger P, Wiklund KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R. Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
30. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E260-E267.
31. Johnston C, Schroeder F, Fletcher SN, Bigham C, Wendler R. Type A aortic dissection in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:75-79.
32. Yu CK, Khouri O, Onwudine N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:310-313.
33. Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosity. *Human Reproduction* 2011;26:2061-2068.
34. Maranhao MV. Turner Syndrome and Anesthesia. *Rev Bras Anestesiol* 2008;58:84-89.
35. Mashour GA, Surder N, Acquadro MA. Anesthetic management of Turner syndrome: a systematic approach. *J Clin Anesth* 2005;17:128-130.
36. Liu WC, Hwang CB, Cheng RK, Wu RS, Hui YL, Tan PP. Unexpected left endobronchial intubation in a case of Turner's syndrome. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35:253-256.
37. Hagman A, Källen K, Barreñas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hansson C, Bryman I, et al. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J. Clin Endocrinol Metabol* 2011;96:3475-3482.
38. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011;95:2251-2256.