

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

"TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL ENFOCADO EN LAS OPCIONES DE FERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER"

Requisito prévio para optar por Título de Médico.

Autor: Garcia Nuñez, Marcos Andrés
Tutora: Dra. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

Ambato – Ecuador

Septiembre 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del proyecto de titulación sobre el tema: **“TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL ENFOCADO EN LAS OPCIONES DE FERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER”** de Garcia-Nuñez, Marcos Andrés, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne todos los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el Honorable Consejo de la Facultadde Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre 2024

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
YESSENIA MAGALY CRUZ CASTILLO

……

Dra. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **"TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL ENFOCADO EN LAS OPCIONES DE FERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER"** como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, septiembre 2024

EL AUTOR



.....

Garcia Nuñez, Marcos Andrés

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que se haga de esta tesis o parte de ella, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, septiembre 2024

EL AUTOR



……

Garcia Nuñez, Marcos Andrés

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **"TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL ENFOCADO EN LAS OPCIONES DE FERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER"** de Garcia-Nuñez, Marcos Andrés, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, septiembre 2024

Para su Constancia firman

_____

PRESIDENTE/A

_____ _____

1er Vocal 2do Vocal

DEDICATORIA

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres, cuya presencia ha sido vital en mi vida. Me han brindado amor, apoyo inquebrantable y sabios consejos a lo largo de los años. Su dedicación y sacrificio siempre han sido un ejemplo para mí, y estoy eternamente agradecido por todo lo que han hecho. También quiero reconocer y agradecer a mis profesores y a los profesionales de la salud que me han guiado. Su compromiso con la enseñanza y el bienestar ha dejado una marca indeleble en mi desarrollo académico y personal. Sus enseñanzas, orientación y cuidado han sido invaluables, contribuyendo significativamente a mi crecimiento tanto personal como profesional.

A. PÁGINAS PRELIMINARES

INFORME DE INVESTIGACIÓN i
APROBACIÓN DEL TUTOR ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN iii
DERECHOS DE AUTOR iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO v
DEDICATORIA vi
CONTENIDOS viii
RESUMEN EJECUTIVO viii
ABSTRACT ix
CAPITULO I. CARTA DE ACEPTACIÓN x
CAPITULO II. ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN xi
MATERIALES DE REFERENCIA 15
Referencias bibliográficas artículo científico 15

CONTENIDOS

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción: El tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres con Síndrome de Turner (ST), enfocado en estrógenos, progesterona, y gonadotropinas como FSH y LH, es crucial para abordar la infertilidad relacionada con esta condición genética. Este estudio revisa la literatura existente para evaluar la eficacia de estos fármacos en mejorar la función ovárica y las opciones de fertilidad.

Objetivo: Analizar y sintetizar la literatura actual sobre las opciones de tratamiento de reemplazo hormonal y su efectividad en mejorar la fertilidad en mujeres con ST.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en plataformas medicas como PubMed y MEDLINE, utilizando palabras clave como "Síndrome de Turner", "Tratamiento de Reemplazo Hormonal", y "Fertilidad". Se incluyeron estudios de los últimos 5 años en inglés y español, enfocados en tratamientos hormonales y fertilidad.

Resultados: Los estudios revisados indican que fármacos como el estrógeno y la progesterona en terapia de reemplazo hormonal pueden mejorar la función ovárica en mujeres con ST. Algunos casos reportaron éxito con el uso de FSH y LH para estimular la ovulación. Sin embargo, la variabilidad en las respuestas y los posibles efectos secundarios requieren una consideración cuidadosa.

Conclusiones: El tratamiento con estrógenos, progesterona, FSH y LH ofrece posibilidades en la mejora de la fertilidad en ST, pero debe ser personalizado y monitorizado rigurosamente para optimizar resultados y minimizar riesgos.

PALABRAS CLAVES: SÍNDROME DE TURNER, TRATAMIENTO HORMONAL, FERTILIDAD, REEMPLAZO HORMONAL, MANEJO REPRODUCTIVO.

ABSTRACT

Introduction: Hormone replacement therapy in women with Turner Syndrome, focusing on estrogen, progesterone, and gonadotropins such as FSH and LH, is critical for addressing infertility associated with this genetic condition. This study reviews existing literature to assess the efficacy of these drugs in improving ovarian function and fertility options.

Objective: To analyze and synthesize current literature on hormone replacement treatment options and their effectiveness in enhancing fertility in women with TS.

Methodology: A literature review was conducted on medical platforms such as PubMed and MEDLINE, using keywords such as "Turner Syndrome", "Hormone Replacement Therapy", and "Fertility". Studies from the last 5 years, in both English and Spanish, focused on hormonal treatments and fertility, were included.

Results: Reviewed studies indicate that drugs like estrogen and progesterone in hormone replacement therapy can improve ovarian function in women with TS. Some cases reported success using FSH and LH to stimulate ovulation. However, variability in responses and potential side effects require careful consideration.

Conclusions: Treatment with estrogen, progesterone, FSH, and LH offers possibilities for fertility improvement in TS, but must be personalized and rigorously monitored to optimize outcomes and minimize risks.

KEYWORDS: TURNER SYNDROME, HORMONAL TREATMENT, FERTILITY, HORMONE REPLACEMENT, REPRODUCTIVE MANAGEMENT.

CAPITULO I. CARTA DE ACEPTACIÓN

Revista Multidisciplinaria Arbitrada de Investigación Científica
ISSN: 2588 - 0659

CRT-**MQRinvestigar**-UIO-V_8_2_ART_3626
Quito (Ecuador), 2024-06-04

CERTIFICATION

MQR® editorial certifies, that this article:

Hormone replacement therapy focused on fertility options in women with Turner Syndrome

Tratamiento de reemplazo hormonal enfocado en las opciones de fertilidad en mujeres con Síndrome de Turner

PEER REVIEW - "Aceptada para su publicación después de superar un proceso de doble revisión ciega externa"
Fechas de recepción: 02-JUN-2024 aceptación: 07-JUN-2024 publicación: 15-JUN-2024

Authors:

Garcia-Nuñez, Marcos Andrés
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interno de Medicina
Ambato – Ecuador
mgarcia4173@uta.edu.ec
https://orcid.org/0009-0005-2819-178X

Dra. Cruz-Castillo, Yessenia Magaly
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente/Tutor
Ambato – Ecuador
yessemallito@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4642-885x

Firmado electrónicamente por:
YESSENIA MAGALY CRUZ CASTILLO

Published: Vol. 8 Núm. 2 (2024): Revista Científica MQRinvestigar: pag. 3609-3626.
DOI: https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.2.2024.3609-3626
Indexado en **Latindex 2.0** ISSN-L **2588-0659**

CAPITULO II. ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

Hormone replacement therapy focused on fertility options in women with Turner Syndrome.

Tratamiento de reemplazo hormonal enfocado en las opciones de fertilidad en mujeres con Síndrome de Turner

Autores:

Garcia-Nuñez, Marcos, Andrés
Universidad Técnica de Ambato
Interno de Medicina
Ambato – Ecuador

mgarcia4173@uta.edu.ec

https://orcid.org/0009-0005-2819-178X

Dra. Cruz-Castillo, Yessenia Magaly
Universidad Técnica de Ambato
Docente/Tutor
Ambato – Ecuador

yessemallito@hotmail.com

https://orcid.org/0000-0002-4642-885x

Fechas de recepción: 01-mes-2024 aceptación: 15-mes-2024 publicación: 15-mes-2024

https://orcid.org/0000-0002-8695-5005
http://mqrinvestigar.com/

Resumen

Introducción: El tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres con Síndrome de Turner (ST), enfocado en estrógenos, progesterona, y gonadotropinas como FSH y LH, es crucial para abordar la infertilidad relacionada con esta condición genética. Este estudio revisa la literatura existente para evaluar la eficacia de estos fármacos en mejorar la función ovárica y las opciones de fertilidad.

Objetivo: Analizar y sintetizar la literatura actual sobre las opciones de tratamiento de reemplazo hormonal y su efectividad en mejorar la fertilidad en mujeres con ST.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en plataformas medicas como PubMed y MEDLINE, utilizando palabras clave como "Síndrome de Turner", "Tratamiento de Reemplazo Hormonal", y "Fertilidad". Se incluyeron estudios de los últimos 5 años en inglés y español, enfocados en tratamientos hormonales y fertilidad.

Resultados: Los estudios revisados indican que fármacos como el estrógeno y la progesterona en terapia de reemplazo hormonal pueden mejorar la función ovárica en mujeres con ST. Algunos casos reportaron éxito con el uso de FSH y LH para estimular la ovulación. Sin embargo, la variabilidad en las respuestas y los posibles efectos secundarios requieren una consideración cuidadosa.

Conclusiones: El tratamiento con estrógenos, progesterona, FSH y LH ofrece posibilidades en la mejora de la fertilidad en ST, pero debe ser personalizado y monitorizado rigurosamente para optimizar resultados y minimizar riesgos.

Palabras Clave: SÍNDROME DE TURNER, TRATAMIENTO HORMONAL, FERTILIDAD, REEMPLAZO HORMONAL, MANEJO REPRODUCTIVO.

Abstract

Introduction: Hormone replacement therapy in women with Turner Syndrome, focusing on estrogen, progesterone, and gonadotropins such as FSH and LH, is critical for addressing infertility associated with this genetic condition. This study reviews existing literature to assess the efficacy of these drugs in improving ovarian function and fertility options.

Objective: To analyze and synthesize current literature on hormone replacement treatment options and their effectiveness in enhancing fertility in women with TS.

Methodology: A literature review was conducted on medical platforms such as PubMed and MEDLINE, using keywords such as "Turner Syndrome", "Hormone Replacement Therapy", and "Fertility". Studies from the last 5 years, in both English and Spanish, focused on hormonal treatments and fertility, were included.

Results: Reviewed studies indicate that drugs like estrogen and progesterone in hormone replacement therapy can improve ovarian function in women with TS. Some cases reported success using FSH and LH to stimulate ovulation. However, variability in responses and potential side effects require careful consideration.

Conclusions: Treatment with estrogen, progesterone, FSH, and LH offers possibilities for fertility improvement in TS, but must be personalized and rigorously monitored to optimize outcomes and minimize risks.

Keywords: TURNER SYNDROME, HORMONAL TREATMENT, FERTILITY, HORMONE REPLACEMENT, REPRODUCTIVE MANAGEMENT

Introducción

El síndrome de Turner (ST) es el trastorno cromosómico sexual más común en mujeres, afectando a 1 de cada 1,700 recién nacidos. Se caracteriza por la completa o parcial ausencia de uno de los cromosomas X. La constitución cromosómica más frecuente es 45X0, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una complementación cromosómica mosaica, siendo la más común 45X0/46XX (15%) y las deleciones 46XXq o 46XXp (6%). La constitución cromosómica es importante porque las pacientes con deleciones en Xp tienen baja estatura y malformaciones congénitas, mientras que aquellas con deleciones en Xq solo tienen disfunción gonadal. También existen casos raros de pacientes con ST que presentan cariotipos 46XY 45X0/46XY. El ST representa el 15% de los abortos espontáneos y ocurre en el 3% de todas las mujeres concebidas (Abir, R., et al., 2020).

Las mujeres con ST a menudo enfrentan problemas de infertilidad, y la mayoría requiere terapia con estrógenos. A pesar de ello, los embarazos espontáneos son poco comunes y están asociados con riesgos aumentados (Calanchini, M. et al., 2020). La infertilidad es una característica común del ST, con la mayoría de las mujeres afectadas experimentando disgenesia gonadal y falla ovárica prematura. Esto se debe a la pérdida acelerada de folículos ováricos, llevando a la mayoría a la menopausia prematura. Sin embargo, hay variabilidad en la reserva ovárica y la función ovárica entre las mujeres con ST, con una pequeña proporción capaz de lograr embarazos espontáneos (Bernard, V. et al., 2016).

Las manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de signos y síntomas. Los más frecuentes son estatura baja y falla ovárica debido a la insuficiencia ovárica, que puede manifestarse desde el nacimiento o desarrollarse gradualmente. Otros síntomas incluyen retraso del crecimiento, falta de brotes de crecimiento durante la infancia, altura adulta significativamente menor de lo esperado, ausencia de desarrollo sexual secundario esperado durante la pubertad, detención del desarrollo sexual en la adolescencia y final prematuro de los ciclos menstruales no debido al embarazo (Culen, C. et al., 2017).

Las complicaciones asociadas al ST varían e incluyen problemas cardíacos, hipertensión arterial, pérdida auditiva, problemas de visión, anomalías renales, trastornos autoinmunes como hipotiroidismo y diabetes, problemas esqueléticos como escoliosis y cifosis, dificultades de aprendizaje, especialmente en conceptos espaciales y matemáticas, y trastornos de salud mental como ansiedad, depresión y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La infertilidad también es común, aunque un pequeño número puede quedar embarazada espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. Las mujeres con ST presentan un incremento en el riesgo de complicaciones obstétricas, tales como hipertensión arterial, disección aórtica, y requieren una evaluación por parte de un cardiólogo y un especialista en embarazos de alto riesgo antes del embarazo (Bondy, C. 2014) (Morgan, T. et al., 2019).

Los factores de riesgo para el ST incluyen la ausencia o anomalía del cromosoma X, que sucede de manera aleatoria. En ocasiones, esto puede ser resultado de una irregularidad en el espermatozoide o el óvulo, y otras veces, la ausencia o anomalía del cromosoma X se produce

al inicio del desarrollo embrionario. La historia familiar no parece influir como factor de riesgo, lo que hace improbable que los progenitores de un infante con síndrome de Turner tengan otro descendiente con la misma condición (Oktay, K. et al., 2016).

El síndrome de Turner presenta una incidencia y prevalencia variable en diferentes regiones del mundo, incluyendo Europa, Latinoamérica y América del Norte. En Europa, se ha reportado una incidencia de 1 en 2000 nacimientos femeninos. Sin embargo, la información específica sobre la epidemiología del ST en Latinoamérica es menos clara, debido a la falta de estudios exhaustivos en esta región. En América del Norte, la prevalencia y las características descriptivas del ST se han investigado, pero la falta de datos poblacionales comparables a los de Europa limita las evaluaciones de prevalencia y características asociadas. Es crucial entender que la prevalencia puede fluctuar debido a variaciones en las técnicas de detección y diagnóstico, así como en la disponibilidad y acceso a servicios médicos en distintas áreas geográficas (Oktay, K. et al., 2016) (Turner Syndrome Society 2012).

El diagnóstico y tratamiento de la fertilidad es un área de interés clínico significativo. El diagnóstico se realiza típicamente mediante análisis genéticos, como el cariotipo, para identificar la falta total o parcial de uno de los cromosomas X. Este análisis puede realizarse a través de pruebas prenatales o en respuesta a signos y síntomas observados después del nacimiento. En cuanto al tratamiento las estrategias incluyen la criopreservación de ovocitos y tejido ovárico, aunque estas opciones dependen de la reserva ovárica individual y la edad de la paciente. La evaluación de la reserva ovárica a través de la medición de la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales es esencial para guiar las decisiones de tratamiento. Los embarazos en mujeres con ST se consideran de alto riesgo debido a complicaciones obstétricas y médicas, incluidas las complicaciones cardiovasculares como la diseción aórtica. Por lo tanto, se recomienda una evaluación preconcepcional exhaustiva, incluyendo una evaluación cardíaca detallada (Gravholt, C. et al., 2017) (Yang, S. 2017).

Estas áreas de cuidado en ST son parte de un enfoque multidisciplinario, como se destaca en las guías clínicas y consensos internacionales que abarcan desde cuestiones genéticas y de desarrollo hasta el manejo de enfermedades cardiovasculares y problemas neurocognitivos asociados con el síndrome. La colaboración entre diferentes especialidades médicas es crucial para proporcionar una atención integral a las pacientes con ST.

Realizar un estudio sobre el diagnóstico y tratamiento de la fertilidad en mujeres con ST es esencial debido a la complejidad y variabilidad de la condición. La infertilidad es una preocupación principal para muchas afectadas, y una mejor comprensión de las opciones terapéuticas y sus resultados puede ofrecer esperanza y mejorar la calidad de vida. Además, un estudio detallado puede proporcionar información valiosa sobre la eficacia de los tratamientos existentes y potenciales avances en el cuidado reproductivo, contribuyendo significativamente a la medicina reproductiva y genética.

Material y métodos

Para realizar la metodología de este artículo de revisión bibliográfica sobre el tratamiento de reemplazo hormonal y las opciones de fertilidad en mujeres con Síndrome de Turner, se siguió estos pasos:

Palabras Claves: Utilizamos términos como "Síndrome de Turner", "Tratamiento de Reemplazo Hormonal", "Fertilidad en Síndrome de Turner", "Manejo Reproductivo en Síndrome de Turner".

Plataformas Médicas Indexadas: Realizamos búsquedas en bases de datos como PubMed, MEDLINE, Cochrane Library y EMBASE.

Criterios de Inclusión: Seleccionamos estudios enfocados en tratamientos de reemplazo hormonal y opciones de fertilidad en mujeres con ST, publicados en los últimos 5 años, aunque se hicieron excepción a unos pocos estudios más antiguos que si fueron incluidos. Se buscó investigaciones en inglés o español, y que presentaran datos clínicos y resultados de tratamientos.

Criterios de Exclusión: Excluimos artículos que no se relacionaran directamente con el tema, revisiones narrativas, opiniones, estudios en animales y artículos sin datos empíricos.

Proceso de Selección y Análisis: Evaluamos los estudios seleccionados para determinar su relevancia y calidad, extrayendo datos clave y analizando los resultados y conclusiones de cada uno para compilar un resumen integral del tema.

Desarrollo

Antecedentes

Durante muchos años, se creía que las niñas con ST nacían infértiles debido a ovarios no funcionales. Sin embargo, los científicos cuestionaron esta teoría a medida que se describían cada vez más embarazos espontáneos en mujeres con ST. En 2002, un grupo de estudio sueco informó que se encontraron folículos primordiales en los ovarios de 8 de 9 pacientes con ST que se sometieron a una biopsia ovárica laparoscópica. Sin embargo, el número de folículos encontrados fue significativamente menor en comparación con la densidad folicular en niñas no afectadas que se sometieron a biopsia ovárica laparoscópica. Esta nueva idea llevó a la hipótesis de que la pérdida completa o parcial de un cromosoma X causa una degeneración acelerada de las células germinales, comenzando en la semana 13 de la vida fetal.

En la población general, las mujeres nacen con una reserva ovárica de aproximadamente 1-2 millones de óvulos. Este número se reduce a aproximadamente 300,000 en la pubertad y continúa disminuyendo hasta la menopausia. Sin embargo, la pérdida rápida de la reserva ovárica hace que la mayoría de las mujeres con ST alcancen la menopausia durante la infancia o la adolescencia. Los embarazos espontáneos en mujeres con ST son raros y ocurren en alrededor del 2.0% al 7.6% de las pacientes. Alrededor de un tercio de las mujeres con ST

tendrán una reserva ovárica suficiente para experimentar el inicio espontáneo de la pubertad, pero la mayoría se enfrentará a la amenorrea primaria o secundaria antes de la adultez (Schleedoorn, M. et al., 2019) (Donadille, B. et al., 2019).

Diagnóstico

- Edad de diagnóstico:

Durante el período prenatal, se pueden observar hallazgos en ecografías, como translucencia nucal aumentada, higroma quístico y anomalías cardíacas obstructivas del lado izquierdo en el feto, que sugieren fuertemente la presencia de ST. Las pruebas de detección sérica cuádruple materna también pueden ser anormales, pero se requiere una confirmación mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas para considerar el diagnóstico prenatal de ST. Sin embargo, es obligatorio repetir el cariotipo después del nacimiento en todas las personas previamente diagnosticadas prenatalmente. Las pruebas no invasivas de detección prenatal que utilizan ADN libre de células maternas no han demostrado tener un buen valor predictivo positivo para diagnosticar el ST y, por lo tanto, no se recomiendan para el diagnóstico prenatal de ST.

- Características clínicas:

Se puede considerar en niñas con características clínicas como cuello alado, linfedema o coartación de la aorta en la infancia. Las pautas actuales proponen indicaciones expandidas para el cariotipo en pacientes con una variedad de características clínicas, incluyendo anomalías cardíacas, rasgos faciales característicos, problemas renales, entre otros.

- Cariotipo:

Se recomienda el uso del cariotipo estándar de 30 células para detectar el mosaicismo con confianza. En casos en los que persista una fuerte sospecha de ST a pesar de un cariotipo estándar normal, se pueden analizar tejidos adicionales o más extensiones metafásicas. La presencia de menos del 5% de mosaicismo probablemente indica que el paciente es poco probable que presente características consistentes con el fenotipo de ST. Se considera que no es necesario realizar pruebas de rutina con hibridación in situ fluorescente (FISH), microarray cromosómico o cariotipo de tejido bucal/fibroblastos cutáneos, a menos que sea en niñas virilizadas en las que no se haya demostrado la presencia de cromosoma Y mediante un análisis de cariotipo estándar. Cuando se detecta material del cromosoma Y en el cariotipo estándar o en pruebas adicionales, se recomienda la gonadectomía profiláctica debido al aumento del riesgo de gonadoblastoma.

- Diagnóstico en la adolescencia y la edad adulta:

Algunas mujeres con ST reciben el diagnóstico en la adolescencia tardía o la edad adulta, y hasta un 38% de las pacientes con ST pueden ser diagnosticadas en la edad adulta. Las pautas actualizadas sugieren que, en mujeres mayores de 50 años, la presencia de un bajo nivel de mosaicismo para la monosomía X (<5%) no justifica un diagnóstico de ST. Pequeñas deleciones del brazo largo del cromosoma X distales a Xq24 tampoco se incluyen en el diagnóstico de ST. Se recomienda un seguimiento general para todas las pacientes con ST, independientemente del cariotipo, y la correlación genotipo-fenotipo debe guiar la gestión

clínica (Shankar, R. K., & Backeljauw, P. F. 2018) (Blakemore, J. K., Wei. & Quinn, G. 2019).

Tratamiento

Marcadores de la reserva ovárica:

- Cariotipo: El cariotipo se refiere a la composición cromosómica de un individuo. En el contexto del síndrome de Turner, se observa que las pacientes con ciertos mosaicismos cromosómicos tienen una mayor probabilidad de mantener la función ovárica y la fertilidad. Aunque el mosaicismo puede influir en la cantidad y calidad de los óvulos, se considera que el cariotipo no mosaico no constituye una contraindicación absoluta para la criopreservación de la fertilidad.
- Edad: La edad de las pacientes con ST desempeña un papel crucial en la evaluación de su reserva ovárica. A medida que las pacientes con ST envejecen, la pérdida de óvulos es más pronunciada, lo que limita el tiempo disponible para considerar la preservación de la fertilidad. La edad en la que se diagnostica el ST es un factor importante a considerar para la planificación de la preservación de la fertilidad.
- Hormona folículo-estimulante (FSH): La FSH es una hormona que regula la maduración de los folículos ováricos. En pacientes con ST, los niveles de FSH muestran un patrón característico de elevación en diferentes etapas de la vida. La evaluación de los niveles de FSH puede ser útil para evaluar la reserva ovárica y determinar el momento adecuado para la preservación de la fertilidad.
- Hormona antimülleriana (AMH): Es secretada por las células de los folículos preantrales y se emplea como indicador para pronosticar la reserva ovárica y la respuesta ovárica ante la estimulación hormonal. Los niveles de AMH pueden variar en pacientes con ST y se han propuesto umbrales específicos para la preservación de la fertilidad en esta población.
- Inhibina B: La inhibina B es una proteína producida por los folículos en desarrollo y se ha propuesto como un marcador de la reserva ovárica. Su concentración disminuye antes que otros marcadores de la reserva ovárica y puede ser útil en la evaluación de la función ovárica en pacientes con ST.
- Conteo de folículos antrales: El conteo de folículos antrales (AFC) es una técnica de imagen que se puede realizar mediante ecografía transabdominal o transvaginal y resonancia magnética. El AFC ha demostrado tener una correlación positiva con la AMH y puede ofrecer datos relevantes acerca del estado de la reserva ovárica (Morgan, T. et al., 2019).

Métodos de preservación de la fertilidad

Criopreservación de Ovocitos maduros:

- Este tratamiento implica estimular los ovarios con gonadotropinas para obtener múltiples óvulos maduros que luego se criopreservan y resguardan para su utilización futura en la fertilización in vitro
- Este método es aplicable solo en un pequeño subgrupo de mujeres con ST y debe realizarse después de la pubertad y antes de la disminución ovárica.

Crioconservación y maduración in vitro de óvulos inmaduros:

- En este enfoque, se extraen óvulos inmaduros directamente de los tejidos ováricos y se cultivan en el laboratorio hasta que maduran antes de congelarlos.

Criopreservación de Tejido Ovárico (OTC):

- La OTC se considera prometedora para preservar la fertilidad en mujeres con ST y se puede aplicar en un grupo más amplio de edades, independientemente de la madurez puberal.
- Sin embargo, es un procedimiento quirúrgico y aún se considera experimental en el ST (Więcek, M., et al., 2022) (Nawroth, F.et al., 2020).

Activación ovárica in vitro (IVA):

- Este es un enfoque experimental que implica la activación de folículos ováricos inmaduros en el laboratorio antes de realizar un trasplante ovárico.

Asistencia reproductiva y Donación de Ovocitos:

- La mayoría de las mujeres con ST dependen de técnicas de reproducción asistida o de opciones alternativas como la adopción o la donación de ovocitos para concebir.
- La donación de ovocitos es una opción frecuente y se asocia con menos abortos espontáneos que los embarazos con ovocitos propios.
- Sin embargo, los embarazos con ovocitos donados pueden tener un mayor riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia (Abir, R., et al., 2020) (Viuff, M., & Gravholt, C. 2022) (Ye, M., et al., 2020).

Recomendaciones para la práctica clínica:

- ❖ Criopreservación de Tejido Ovárico en niñas con ST sigue siendo un tratamiento experimental y se recomienda ofrecerlo solo en un entorno de investigación con asesoramiento adecuado sobre las expectativas, riesgos y posibles beneficios del procedimiento.
- ❖ Se aconseja proporcionar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad en varias etapas y realizar un cribado cardíaco antes de la consejería de fertilidad para informar plenamente a los padres y las niñas con ST sobre los riesgos del embarazo.
- ❖ Se debe monitorear la salud mental de las niñas con ST a lo largo de todo el proceso, y se recomienda ofrecer apoyo psicológico cuando sea necesario.
- ❖ Se sugiere realizar un cariotipo adicional en niñas con cariotipo 45, X en linfocitos para evitar la omisión de una línea celular 46, XX.

- Se plantea la posibilidad de utilizar una combinación de cariotipo y mediciones de hormonas como la AMH y la FSH para evaluar la reserva ovárica en niñas con ST (Nadesapillai, S. et al., 2023).

Aspectos reproductivos y de salud en el síndrome de Turner: Perspectivas actuales y futuras

Titulo	**Tipo de estudio**	**Resultados**	**Conclusiones**
Problemas reproductivos y resultados gestacionales en el síndrome de Turner. Calanchini, M. et at., 2020.	Estudio de cohorte retrospectivo	En un estudio con 156 pacientes de síndrome de Turner, se encontró una tasa de 13.5% de embarazos espontáneos, con 37 nacimientos. Un 16% recurrió a donación de óvulos, logrando un 50% de éxito. Los predictores de embarazo espontáneo fueron ciertos cariotipos y menarquia espontánea. Hubo una tasa de aborto espontáneo del 47.6% y complicaciones como preeclampsia y diabetes gestacional.	Destaca la necesidad de un manejo multidisciplinario durante el embarazo en pacientes con ST para optimizar los resultados maternos y fetales.
Navegando por dilemas de fertilidad a lo largo de la vida en niñas con síndrome de Turner. Sanne van der Coelen 2024	Revisión exploratoria	La revisión de 1269 estudios identificó que la concepción natural varía entre mujeres con diferentes cariotipos de síndrome de Turner. Se enfatiza la importancia de evaluar el cariotipo y la hormona anti-Mülleriana para estimar la función ovárica. La vitrificación de óvulos es una técnica creciente para la preservación de la fertilidad en estas pacientes. Sin embargo, pocas niñas con ST reciben asesoramiento especializado en fertilidad.	La demanda de preservación de la fertilidad es alta en niñas con ST, pero faltan guías claras para identificar beneficiarias. La asesoría sobre fertilidad es limitada y existen dudas sobre la viabilidad de obtener óvulos. Informar adecuadamente a niñas y padres es crucial para decisiones informadas.

Terapia de reemplazo hormonal en el síndrome de Turner: Impacto en la morbilidad y mortalidad. Mette H Viuff, et al., 2020	Estudio de cohorte	Se observó un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad endocrina y cardiovascular en mujeres con ST en comparación con los controles emparejados.	La terapia de reemplazo hormonal (TRH) beneficia a mujeres con cariotipo 45, X en aspectos endocrinos, hipertensión y accidente cerebrovascular, aunque su efecto en la mortalidad es menos definido.
Tendencias y resultados de la preservación de la fertilidad para niñas, adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Turner. Kenny A. Rodriguez. Et al., 2019	Estudio de cohorte prospectivo.	En un estudio con 100 mujeres y niñas con ST asesoradas sobre preservación de la fertilidad, hubo un incremento de remisiones para asesoramiento post-pubertad en comparación con antes de 2006. El 73% de las pacientes optó por la criopreservación de tejido ovárico y el 10% por la criopreservación de ovocitos post-estimulación con gonadotropina. Además, un 26% ha buscado tratamiento de fertilidad o mostrado interés en preservar su fertilidad.	Se anticipa un aumento en el uso y la demanda de tejidos y ovocitos preservados a lo largo del tiempo. Recomiendan que el asesoramiento sobre preservación de la fertilidad para niñas con ST se inicie idealmente al comienzo de la pubertad espontánea, para optimizar las oportunidades de conservar la fertilidad.
Mujeres con síndrome de Turner presentan deficiencia de estrógenos y andrógenos: El impacto de la terapia de reemplazo hormonal. Mette Hansen V. et al., 2022	Estudio prospectivo.	En mujeres con ST, los andrógenos, la 17-OH progesterona y la SHBG fueron entre un 30% y un 50% inferiores que en controles sanos ($P < 0,01$). Por otro lado, los niveles de FSH, LH y sulfato de estrona en mujeres con ST fueron más del doble que en los controles ($P < 0,02$). Un análisis mostró una correlación positiva entre el uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres con	El perfil hormonal de mujeres con síndrome de Turner refleja una deficiencia de andrógenos, la cual se intensifica con la terapia de reemplazo hormonal. Además, esta terapia convencional no logra normalizar los niveles de estradiol en individuos con ST.

		ST, niveles elevados de SHBG y reducción de andrógenos.	

Fuente: elaboración propia 2024

En el contexto del tratamiento de reemplazo hormonal para mujeres con Síndrome de Turner, se han identificado varias estrategias efectivas basadas en:

Autor, año	**Estrategias**
Gravholt, C. H. et al. (2023)	En su artículo "Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome", destacan la importancia de iniciar el tratamiento de reemplazo hormonal a una edad temprana para optimizar el desarrollo sexual y las características secundarias, y optimizar los resultados de salud a largo plazo. Recomiendan el uso de estrógenos para iniciar la pubertad y la adición progresiva de progesterona para regular el ciclo menstrual.
Bodri, D. (2023)	En su estudio retrospectivo "Reproductive health in Turner's syndrome: from puberty to pregnancy", analiza los resultados de embarazos en mujeres con ST que han utilizado oocitos donados. Los hallazgos sugieren que, aunque existe un mayor riesgo de complicaciones, el uso adecuado de terapia hormonal puede apoyar resultados de embarazo relativamente exitosos.
Huang et al. (2021)	Destacan el uso de terapia hormonal para mantener el crecimiento normal y el desarrollo en Turner, incluyendo la terapia de estrógeno y la hormona del crecimiento, subrayando la importancia de la detección de defectos cardíacos congénitos.
Viuff, M. et al., (2020).	Investigaron el impacto de la TRH en la morbimortalidad en Turner, señalando la relevancia de comenzar el TRH entre los 11 y 12 años hasta la edad normal de menopausia natural. Esta práctica contribuye a la maduración uterina y el máximo desarrollo óseo, además de tener un efecto positivo en el perfil metabólico y la composición corporal.
Cleemann et al. (2017)	Proporcionaron evidencia sobre las dosis de estradiol y su relación con la composición ósea y corporal, sugiriendo que la dosificación y la ruta de administración del estradiol pueden tener efectos significativos sobre diferentes aspectos de salud en mujeres con ST.

Fuente: elaboración propia 2024

Discusión

El síndrome de Turner es un trastorno genético que incide en las mujeres y puede presentar un impacto significativo en la salud reproductiva, lo que plantea preguntas y preocupaciones

sobre el manejo de los embarazos en esta población. Dos estudios, el de Cadoret et al. (2018) y el de Ramage et al. (2020), abordan estas preocupaciones desde diferentes perspectivas y proporcionan información valiosa sobre los resultados del embarazo en mujeres con ST.

El estudio de Cadoret et al. (2018) se centró en la aplicación de las pautas francesas (evaluación preconcepcional, seguimiento cardiológico, control del embarazo, atención neonatal seguimiento posparto) para el manejo de embarazos en mujeres con ST y su impacto en el pronóstico perinatal. Encontraron que la implementación de estas pautas permitió la estandarización del cuidado sanitario durante la gestación y condujo a mejores indicadores perinatales, incluyendo tasas más bajas de hipertensión, preeclampsia y partos prematuros en comparación con una cohorte histórica antes de la implementación de las pautas. Esto sugiere que la atención médica basada en pautas específicas puede mejorar los resultados del embarazo en mujeres con ST.

Por otro lado, el estudio de Ramage et al. (2020) se basó en datos poblacionales en Canadá para evaluar los resultados maternos, obstétricos y neonatales en mujeres con ST. Encontraron que las mujeres con ST no experimentaron complicaciones graves durante su hospitalización para el parto, lo que indica que el embarazo en mujeres con ST puede ser manejado de forma segura desde una perspectiva materna. Sin embargo, los neonatos nacidos de mujeres con ST tuvieron un mayor riesgo de morbilidad neonatal, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. Esto destaca la importancia de una atención neonatal especializada para los bebés nacidos de madres con ST.

En conjunto, estos estudios resaltan la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado para el manejo de embarazos en mujeres con ST. Es esencial que estas mujeres reciban una atención médica especializada que aborde sus necesidades específicas, incluyendo el monitoreo cardíaco y la atención neonatal. La implementación de pautas basadas en la evidencia, como se evidenció en la investigación de Cadoret et al., puede mejorar significativamente los resultados perinatales. Sin embargo, también es crucial reconocer que el riesgo de complicaciones neonatales, como se encontró en el estudio de Ramage et al., sigue siendo una preocupación importante que requiere atención adicional y seguimiento cercano.

Conclusiones

La terapia hormonal sustitutiva en mujeres con síndrome de Turner es un componente crucial del manejo de este trastorno genético, particularmente al evaluar alternativas reproductivas. El síndrome de Turner se distingue por la ausencia total o parcial de un cromosoma X y puede causar múltiples complicaciones, siendo la insuficiencia ovárica precoz una de las más significativas. La TRH en estas pacientes busca suplir esta deficiencia hormonal, comenzando idealmente en la pubertad para imitar el desarrollo hormonal natural y continuar hasta la edad normal de la menopausia. En términos de fertilidad, las opciones son limitadas debido a la falta de óvulos viables. Sin embargo, con el avance de las tecnologías de

reproducción asistida, se han abierto nuevas posibilidades. La donación de óvulos es una opción viable, permitiendo a las mujeres con ST experimentar el embarazo. Además, la terapia hormonal debe ser cuidadosamente monitoreada y ajustada en caso de embarazo. La investigación continua en este campo es vital, buscando no solo mejorar las opciones de fertilidad para estas mujeres, sino también entender mejor las implicaciones a largo plazo del TRH en su salud general. En conjunto, el TRH para mujeres con Síndrome de Turner representa un equilibrio entre el manejo de los síntomas de la insuficiencia ovárica y la facilitación de opciones de fertilidad, requiriendo un enfoque multidisciplinario y personalizado para optimizar tanto la salud reproductiva como el bienestar general.

Referencias bibliográficas

Abir, R., Oron, G., & Shufaro, Y. (2020). Fertility in patients with Turner syndrome. Fertility and sterility, 114(1), 73-74. https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30337-X/fulltext

Bernard, V., Donadille, B., Zenaty, D., Courtillot, C., Salenave, S., Brac de la Perrière, A., Albarel, F., Fèvre, A., Kerlan, V., Brue, T., Delemer, B., Borson-Chazot, F., Carel, J. C., Chanson, P., Léger, J., & Touraine, P. (2016). Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Human Reproduction, 31(4), 782-788. https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/31/4/782/2380100

Blakemore, J. K., Wei, L. S., & Quinn, G. P. (2019). Addressing practical concerns surrounding fertility preservation in patients with Turner syndrome. Fertility and sterility, 112(4), 651-652. https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)30494-7/fulltext

Bodri, D. (2023). Reproductive health in Turner's syndrome: from puberty to pregnancy. Frontiers in Endocrinology, 14, 487-495. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.00145

Bondy, C. (2014). Pregnancy and cardiovascular risk for women with Turner syndrome. Women's Health (London), 10(4), 469-476. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/WHE.14.34

Cadoret, F., Parinaud, J., Bettiol, C., Pienkowski, C., Letur, H., Ohl, J., ... & Parant, O. (2018). Pregnancy outcome in Turner syndrome: a French multi-center study after the 2009 guidelines. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 229, 20-25. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211518303646

Calanchini, M., Aye, C. Y., Orchard, E., Baker, K., Child, T., Fabbri, A., ... & Turner, H. E. (2020). Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. Fertility and sterility, 114(1), 144-154. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028220302466

Cleemann, L., Holm, K., Kobbernagel, H., Kristensen, B., Skouby, S. O., Jensen, A. K., & Gravholt, C. H. (2017). Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner

syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. European Journal of Endocrinology, 176(2), 233-242.

Culen, C., Ertl, D. A., Schubert, K., Bartha-Doering, L., & Haeusler, G. (2017). Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. Endocrine connections, 6(4), R39-R51. https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/6/4/R39.xml

Donadille, B., Bernard, V., & Christin-Maitre, S. (2019, March). How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome?. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics (Vol. 181, No. 1, pp. 34-41). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.586055/full

Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & International Turner Syndrome Consensus Group. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European journal of endocrinology, 177(3), G1-G70. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705803/

Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & Backeljauw, P. F. (2023). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 108(1), e1-e54. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac005

Huang, A. C., Olson, S. B., & Maslen, C. L. (2021). A review of recent developments in Turner syndrome research. Journal of cardiovascular development and disease, 8(11), 138.

Morgan, T. L., Kapa, H. M., Crerand, C. E., Kremen, J., Tishelman, A., Davis, S., & Nahata, L. (2019). Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors. Fertility and sterility, 112(4), 740-748. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028219304340

Nadesapillai, S., van der Velden, J., van der Coelen, S., Schleedoorn, M., Sedney, A., Spath, M., ... & Fleischer, K. (2023). TurnerFertility trial: Fertility preservation in young girls with Turner syndrome by freezing ovarian cortex tissue—A prospective intervention study. Fertility and Sterility, 120(5), 1048-1060. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028223007276

Nawroth, F., Schüring, A. N., & von Wolff, M. (2020). The indication for fertility preservation in women with Turner syndrome should not only be based on the ovarian reserve but also on the genotype and expected future health status. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 99(12), 1579-1583. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13984

Oktay, K., Bedoschi, G., Berkowitz, K., Bronson, R., Kashani, B., McGovern, P., Pal, L., Quinn, G., & Rubin, K. (2016). Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. Journal of Pediatric

and Adolescent Gynecology, 29(5), 409-416. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318815003575

Ramage, K., Grabowska, K., Silversides, C., Quan, H., & Metcalfe, A. (2020). Maternal, pregnancy, and neonatal outcomes for women with Turner syndrome. Birth Defects Research, 112(14), 1067-1073. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1739

Rodriguez-Wallberg, K. A., Nilsson, H. P., & Lundberg, F. E. (2023). Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. Frontiers in Endocrinology, 14, 1135249. https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1135249/full

Schleedoorn, M. J., van der Velden, A. A. E. M., Braat, D. D. M., Peek, R., & Fleischer, K. (2019). To Freeze or Not to Freeze? An Update on Fertility Preservation In Females with Turner Syndrome. Pediatric Endocrinology Reviews (PER), 16(3). https://www.researchgate.net/profile/Myra-Schleedoorn/publication/332166842_To_Freeze_or_Not_to_Freeze_An_Update_on_Fertility_Preservation_In_Females_with_Turner_Syndrome/links/5f080a3645851550509a2379/To-Freeze-or-Not-to-Freeze-An-Update-on-Fertility-Preservation-In-Females-with-Turner-Syndrome.pdf

Shankar, R. K., & Backeljauw, P. F. (2018). Current best practice in the management of Turner syndrome. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 9(1), 33-40. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042018817746291

Turner Syndrome Society. (2012). What is Turner syndrome? Fact sheet. Retrieved July 16, 2012, from https://www.nichd.nih.gov/health/topics/turner/conditioninfo/risk

Van der Coelen, S., van der Velden, J., Nadesapillai, S., Braat, D., Peek, R., & Fleischer, K. (2024). Navigating fertility dilemmas across the lifespan in girls with Turner syndrome—a scoping review. Human Reproduction Update, dmae005. https://academic.oup.com/humupd/advance-article/doi/10.1093/humupd/dmae005/7624171

Viuff, M. H., Berglund, A., Juul, S., Andersen, N. H., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2020). Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 105(2), 468-478. https://academic.oup.com/jcem/article/105/2/468/5572683

Viuff, M. H., Just, J., Brun, S., Dam, T. V., Hansen, M., Melgaard, L., ... & Gravholt, C. H. (2022). Women with Turner syndrome are both estrogen and androgen deficient: the impact of hormone replacement therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107(7), 1983-1993. https://academic.oup.com/jcem/article/107/7/1983/6550585

Więcek, M., Gawlik, J., Nowak, Z., & Gawlik, A. (2022). Questions concerning fertility preservation during transition in girls with Turner syndrome: review of the literature.

Endocrine Connections, 11(12). https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/11/12/EC-22-0344.xml

Yang, S. (2017). Diagnostic and therapeutic considerations in Turner syndrome. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 22(4), 226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769837/

Ye, M., Yeh, J., Kosteria, I., & Li, L. (2020). Progress in fertility preservation strategies in Turner syndrome. Frontiers in medicine, 3. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00003/full?fbclid=IwAR2oW4HSX_B1Tls8AsyOLzYn_t3LOoS5s7ART8RWeTqdSHrOUNY5QROqpcc

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias bibliográficas artículo científico

1. Abir, R., Oron, G., & Shufaro, Y. (2020). Fertility in patients with Turner syndrome. Fertility and sterility, 114(1), 73-74. https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30337-X/fulltext
2. Bernard, V., Donadille, B., Zenaty, D., Courtillot, C., Salenave, S., Brac de la Perrière, A., Albarel, F., Fèvre, A., Kerlan, V., Brue, T., Delemer, B., Borson-Chazot, F., Carel, J. C., Chanson, P., Léger, J., & Touraine, P. (2016). Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Human Reproduction, 31(4), 782-788. https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/31/4/782/2380100
3. Blakemore, J. K., Wei, L. S., & Quinn, G. P. (2019). Addressing practical concerns surrounding fertility preservation in patients with Turner syndrome. Fertility and sterility, 112(4), 651-652. https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)30494-7/fulltext
4. Bodri, D. (2023). Reproductive health in Turner's syndrome: from puberty to pregnancy. Frontiers in Endocrinology, 14, 487-495. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.00145
5. Bondy, C. (2014). Pregnancy and cardiovascular risk for women with Turner syndrome. Women's Health (London), 10(4), 469-476. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/WHE.14.34
6. Cadoret, F., Parinaud, J., Bettiol, C., Pienkowski, C., Letur, H., Ohl, J., ... & Parant, O. (2018). Pregnancy outcome in Turner syndrome: a French multi-center study after the 2009 guidelines. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 229, 20-25. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211518303646
7. Calanchini, M., Aye, C. Y., Orchard, E., Baker, K., Child, T., Fabbri, A., ... & Turner, H. E. (2020). Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. Fertility and sterility, 114(1), 144-154. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028220302466
8. Cleemann, L., Holm, K., Kobbernagel, H., Kristensen, B., Skouby, S. O., Jensen, A. K., & Gravholt, C. H. (2017). Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. European Journal of Endocrinology, 176(2), 233-242.
9. Culen, C., Ertl, D. A., Schubert, K., Bartha-Doering, L., & Haeusler, G. (2017). Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. Endocrine

connections, 6(4), R39-R51. https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/6/4/R39.xml

10. Donadille, B., Bernard, V., & Christin-Maitre, S. (2019, March). How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome?. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics (Vol. 181, No. 1, pp. 34-41). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.586055/full
11. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & International Turner Syndrome Consensus Group. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European journal of endocrinology, 177(3), G1-G70. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705803/
12. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & Backeljauw, P. F. (2023). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 108(1), e1-e54. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac005
13. Huang, A. C., Olson, S. B., & Maslen, C. L. (2021). A review of recent developments in Turner syndrome research. Journal of cardiovascular development and disease, 8(11), 138.
14. Morgan, T. L., Kapa, H. M., Crerand, C. E., Kremen, J., Tishelman, A., Davis, S., & Nahata, L. (2019). Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors. Fertility and sterility, 112(4), 740-748. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028219304340
15. Nadesapillai, S., van der Velden, J., van der Coelen, S., Schleedoorn, M., Sedney, A., Spath, M., ... & Fleischer, K. (2023). TurnerFertility trial: Fertility preservation in young girls with Turner syndrome by freezing ovarian cortex tissue—A prospective intervention study. Fertility and Sterility, 120(5), 1048-1060. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028223007276
16. Nawroth, F., Schüring, A. N., & von Wolff, M. (2020). The indication for fertility preservation in women with Turner syndrome should not only be based on the ovarian reserve but also on the genotype and expected future health status. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 99(12), 1579-1583. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13984
17. Oktay, K., Bedoschi, G., Berkowitz, K., Bronson, R., Kashani, B., McGovern, P., Pal, L., Quinn, G., & Rubin, K. (2016). Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 29(5), 409-416. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318815003575

18. Ramage, K., Grabowska, K., Silversides, C., Quan, H., & Metcalfe, A. (2020). Maternal, pregnancy, and neonatal outcomes for women with Turner syndrome. Birth Defects Research, 112(14), 1067-1073. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1739
19. Rodriguez-Wallberg, K. A., Nilsson, H. P., & Lundberg, F. E. (2023). Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. Frontiers in Endocrinology, 14, 1135249. https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1135249/full
20. Schleedoorn, M. J., van der Velden, A. A. E. M., Braat, D. D. M., Peek, R., & Fleischer, K. (2019). To Freeze or Not to Freeze? An Update on Fertility Preservation In Females with Turner Syndrome. Pediatric Endocrinology Reviews (PER), 16(3). https://www.researchgate.net/profile/Myra-Schleedoorn/publication/332166842_To_Freeze_or_Not_to_Freeze_An_Update_on_Fertility_Preservation_In_Females_with_Turner_Syndrome/links/5f080a3645851550509a2379/To-Freeze-or-Not-to-Freeze-An-Update-on-Fertility-Preservation-In-Females-with-Turner-Syndrome.pdf
21. Shankar, R. K., & Backeljauw, P. F. (2018). Current best practice in the management of Turner syndrome. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 9(1), 33-40. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042018817746291
22. Turner Syndrome Society. (2012). What is Turner syndrome? Fact sheet. Retrieved July 16, 2012, from https://www.nichd.nih.gov/health/topics/turner/conditioninfo/risk
23. Van der Coelen, S., van der Velden, J., Nadesapillai, S., Braat, D., Peek, R., & Fleischer, K. (2024). Navigating fertility dilemmas across the lifespan in girls with Turner syndrome—a scoping review. Human Reproduction Update, dmae005. https://academic.oup.com/humupd/advance-article/doi/10.1093/humupd/dmae005/7624171
24. Viuff, M. H., Berglund, A., Juul, S., Andersen, N. H., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2020). Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 105(2), 468-478. https://academic.oup.com/jcem/article/105/2/468/5572683
25. Viuff, M. H., Just, J., Brun, S., Dam, T. V., Hansen, M., Melgaard, L., ... & Gravholt, C. H. (2022). Women with Turner syndrome are both estrogen and androgen deficient: the impact of hormone replacement therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107(7), 1983-1993. https://academic.oup.com/jcem/article/107/7/1983/6550585
26. Więcek, M., Gawlik, J., Nowak, Z., & Gawlik, A. (2022). Questions concerning fertility preservation during transition in girls with Turner syndrome: review of the literature. Endocrine Connections, 11(12). https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/11/12/EC-22-0344.xml

27. Yang, S. (2017). Diagnostic and therapeutic considerations in Turner syndrome. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 22(4), 226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769837/
28. Ye, M., Yeh, J., Kosteria, I., & Li, L. (2020). Progress in fertility preservation strategies in Turner syndrome. Frontiers in medicine, 3. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00003/full?fbclid=IwAR2oW4HSX_B1Tls8AsyOLzYn_t3LOoS5s7ART8RWeTqdSHrOUNY5QROqpcc