

# Caso Clínico

## EMBARAZO GEMELAR CON OVODONACIÓN EN UN CASO DE SÍNDROME DE TURNER

José Quispe<sup>1</sup>, Biol. B. Argello<sup>2</sup>, Ricardo Pommer<sup>3</sup>



### RESUMEN

*Objetivo:* Presentar un caso de síndrome de Turner mosaico que logró embarazar con donación de ovocitos y transferencia embrionaria. *Lugar:* Centro de Reproducción Asistida de la Clínica Ricardo Palma. *Material y Métodos:* Paciente de 32 años con síndrome de Turner, 45,0/47,XXX/46,XX, con infertilidad primaria. La preparación del endometrio para la implantación fue inducida con valerianato de estradiol con dosis ascendentes de 2 a 8 mg/día, hasta obtener el grosor endometrial adecuado y calculando el día de la aspiración de los ovocitos. Para el soporte de la fase lútea se utilizó progesterona micronizada a dosis de 1200 mg/día vía vaginal. La hiperestimulación ovárica controlada en la donante se efectuó usando análogo de GnRH y FSHr, se aspiró 9 ovocitos, utilizándose 5 y, en las siguientes 48 horas, clivaron y fueron transferidos 3 embriones. En el momento cursa gestación gemelar del II trimestre. *Conclusiones:* La fertilización in vitro con ovodonación es una alternativa para la infertilidad de las pacientes portadoras del síndrome de Turner. La transferencia embrionaria puede ser realizada en pacientes con cavidad uterina normal.

*Palabras claves:* Síndrome Turner mosaico; Ovodonación; Fertilización asistida.

Ginecol Obstet (Perú) 2002; 48: 135-8

### ABSTRACT

*OBJECTIVE:* A case of Turner's syndrome mosaicism who became pregnant with oocyte donation and embryo transfer is presented. *SETTING:* Ricardo Palma Clinic Assisted Reproduction Center. *MATERIAL AND METHODS:* 32 year-old patient with Turner's syndrome 45,X/47,XXX/46,XX and primary infertility. The endometrium was prepared for implantation with increasing doses of estradiol valerate 2 to 8 mg/daily, until endometrial thickness was obtained and retrieval day was calculated. Luteal support was with transvaginal micronized progesterone 1200 mg/daily. Controlled ovarian hyperstimulation was done with GnRH analogs and FSHr. Nine eggs were retrieved, 5 used and 3

embryos transferred in the next 48 hours. Currently the patient carries a II trimester twin pregnancy. *CONCLUSIONS:* In vitro fertilization with oocyte donation is an alternative for infertility in Turner's syndrome. The intrauterine embryo transfer can be performed in patients with normal uterine cavity.

*Key words:* Turner's syndrome with mosaicism; Oocyte donation; In vitro fertilization.

Ginecol Obstet (Perú) 2002; 48: 135-8

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner es una alteración cromosómica dentro de las disgenesias gonadales que cursan con talla baja, infantilismo sexual y malformaciones somáticas. Turner<sup>11</sup>, en 1938, en Oklahoma, sistematizó por primera vez la enfermedad que lleva su nombre y describió siete mujeres que cursaban con inmadurez sexual.

1. Centro de Reproducción Asistida / Clínica Ricardo Palma  
2. Unidad de Medicina Reproductiva / Clínica Las Nieves - Chile  
3. Unidad de Medicina Reproductiva / Clínica Las Nieves. Universidad de Chile  
Correspondencia: José S. Quispe Prado  
Av. Javier Prado Este 1038 San Isidro. e-mail: quispeprado@viabcp.com.pe



Ford<sup>2</sup>, en 1958, con la introducción del cariotipo, confirma que se trata de 45,X0, aunque después se describe los mosaicos y otras anomalías estructurales.

La constitución cromosómica de 45,X0 se da uno en cada 2 500 a 5 000 nacidos vivos con fenotipo femenino. Esta incidencia puede ser mayor si se tiene en cuenta que 5% de los abortos espontáneos tiene este mismo cariotipo.

La etiopatogenia no es bien conocida; parece ser resultado de una falta de disyunción meiótica materna o paterna. Se ha encontrado, además, diferentes mosaicos, deleciones del brazo largo del cromosoma X e isocromosomas.

En el síndrome de Turner, 40 a 60% tiene cariotipo 45,X; el resto son mosaicos y el más frecuente es 45,X/46,XX. Éste se describe en mujeres que manifiestan menos anomalías; 12% menstrúa y 18% tiene desarrollo mamario, la estatura es generalmente superior. Otros mosaicos menos frecuentes son: 45,X/47,XXX y 45,X/46,XX/47,XXX.

La pérdida de la función endocrina y reproductiva es también comúnmente asociada con el Turner clásico y mosaico. En el síndrome de Turner el 95 a 98% de las mujeres son infértiles debido a la pérdida acelerada de ovocitos desde las 18 semanas de vida fetal hasta los primeros años de vida. Pero, algunas pacientes mantienen la función gonadal y la depleción de ovocitos y la fibrosis estromal no están presentes. Por tanto, no es sorpresa observar mujeres fértiles con síndrome de Turner, frecuentemente mosaicos. Se ha publicado sobre embarazos espontáneos, especialmente en mujeres Turner mosaico (Singh 1980<sup>31</sup>, Swapp 1989<sup>24</sup>, Tarani 1998<sup>22</sup>), pero también algunas mujeres con síndrome de Turner no mosaico (Philip 1976<sup>20</sup>, King 1978<sup>4</sup>, Wray 1981<sup>12</sup>, Nielsen 1991<sup>19</sup>, Varela 1991<sup>25</sup>, Ditzkotf 1996<sup>13</sup>, Magee 1998<sup>21</sup>). También hay reportes de mujeres embarazadas con síndrome de Turner mosaico después de una estimulación ovárica y fertilización *in vitro*, aunque los embarazos se asocian con altas tasas de abortos.

La donación de ovocitos es ahora una opción en el tratamiento para las mujeres con síndrome de Turner que deseen tener hijos sanos. En los programas de donación de ovocitos han sido incluidas las pacientes con síndrome de Turner (Abdalla 1990<sup>26</sup>, Rosenfeld 1990<sup>8</sup>, Sauer 1992<sup>10</sup>, Kaneko 1990<sup>3</sup>, Press

1995<sup>7</sup>, Khastgir 1997<sup>15</sup>). La tasa de embarazo ha sido similar a la de otras mujeres que participaron en el programa de donación de ovocitos (Press 1995<sup>7</sup>, Khastgir 1997<sup>15</sup>) o baja (Yaron 1996<sup>17</sup>). Pero, sólo se ha reportado un número pequeño de estos casos. La receptividad endometrial en estas pacientes, al parecer, no difiere de otras mujeres que requieren ovodonación (Rogers 1992<sup>27</sup>, Yaron 1996<sup>17</sup>).

El presente trabajo es el reporte de un caso de síndrome de Turner mosaico que se embarazó en el programa de fertilización *in vitro*, con ovodonación de ovocitos y transferencia embrionaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la tercera serie de fertilización *in vitro* del Centro de Reproducción Asistida de la Clínica Ricardo Palma de marzo de 2002, participaron 32 pacientes; 12 fueron ovorreceptoras, por presentar menopausia precoz, mala respondedoras, falla ovárica temprana, endometriosis severa, disgenesia gonadal, síndrome de Turner mosaico.

En esta serie participó una paciente de 32 años con síndrome de Turner mosaico, con cariotipo 45,X (40%), 47,XXX (46%), 46,XX (6%), quien tuvo una menarquia espontánea a la edad de 15 años y un ciclo menstrual espontáneo seis meses después; talla 160 cm, ausencia de desarrollo mamario, cúbito valgo. Recibió terapia hormonal de reemplazo por 10 años, lo que permitió el desarrollo de mamas, vellos axilares, púbicos y logró ciclos regulares. Por ecografía transvaginal y sonohisterografía se observó un útero de tamaño normal, con un endometrio lineal, la cavidad uterina normal y ausencia de ovarios. Se usó Doppler color para la medición de la flujometría de las arterias uterinas. Perfil hormonal: FSH, 24,7 mUI/mL; LH, 13,7 mUI/mL; estradiol, 16 pg/mL; prolactina, TSH 0,4 UI/mL; T4, 10,5 mg/dL; y, testosterona, 0,5 ng/mL.

La hiperestimulación ovulatoria controlada se realizó en una donante anónima voluntaria altruista, de 28 años, con un hijo sano. Se utilizó análogo de GnRH 1,88 mg/depot intramuscular, en la fase lútea media del ciclo anterior. El segundo día del ciclo menstrual, se inició la estimulación ovárica con 200 UI de FSHr y 150 UI de hMG por tres días. Las dosis de FSHr fueron modificadas de acuerdo al estradiol sérico y al desarrollo de los folículos



ováricos, medidos por ecografía transvaginal. Este protocolo continuó hasta que por lo menos tres folículos tuvieran 18 mm de diámetro y el estradiol sérico fuera superior a los 1 000 pg/mL. En este momento, fueron administradas 10 000 UI de hCG. La aspiración folicular se programó a las 36 horas posthCG, utilizando un transductor transvaginal con guía de aspiración. Se aspiró nueve ovocitos metafase II, que fueron preincubados por cuatro horas antes de la inseminación con 100 000 espermatozoides por campo. Se utilizó cinco ovocitos, fertilizando los cinco, clivaron tres y 48 horas después se realizó la transferencia intrauterina de tres embriones: dos embriones grado 1 y un embrión grado 2.

La preparación del endometrio fue con valerianato de estradiol de 2 a 8 mg/día, en dosis progresivas, desde una semana previa a la estimulación folicular de la donante, alcanzando un endometrio de 10 mm en días previos a la transferencia embrionaria. Desde el día de la aspiración de los ovocitos, se indicó 1200 mg/día de progesterona micronizada por vía intravaginal. Doce días después de la transferencia embrionaria, la hCG subunidad beta fue 185 U/mL, confirmando el embarazo. La dosis se mantiene en 8 mg/día de valerianato de estradiol oral y 1 600 mg de progesterona desde las seis semanas de gestación, al observarse dos sacos gestacionales con embriones y con actividad cardíaca; esta dosis se mantuvo desde la transferencia embrionaria hasta las doce semanas de gestación. Y hasta las 12 semanas de gestación también recibió 100 mg de aspirina y 4 mg de dexametasona diaria vía oral.

## DISCUSIÓN

Es el primer reporte en nuestro medio de una gestación gemelar por ovodonación y fertilización *in vitro* en una mujer con síndrome de Turner mosaico.

Birkebaek, en 2002, reporta 410 mujeres con síndrome de Turner; 7,6% tuvieron gestación espontánea<sup>36</sup>, dos mujeres con cariotipo 45,XY/45,X/46,XX tuvieron gestaciones gemelares por fertilización *in vitro* y ovodonación.

Varios centros han reportado embarazos con síndrome de Turner con los programas de donación de ovocitos (Rosenwacks<sup>9</sup> 1986, Dewhurst<sup>1</sup> 1978,

Check<sup>18</sup> 1993; Lutjen<sup>5</sup> 1984; Devroey<sup>32</sup> 1988; Abdalla<sup>28</sup> 1989; Cornet<sup>29</sup> 1990; Hens<sup>30</sup> 1989; Press<sup>7</sup> 1995; Yaron<sup>17</sup> 1995; Gutiérrez<sup>35</sup> 1995; Kastgir<sup>15</sup> 1997, Foudila<sup>16</sup> 1999; Abir<sup>14</sup> 2001).

Hens<sup>30</sup>, en 1989, describe 14 pacientes Turner monosómicas y mosaicos; dos se embarazaron de evolución normal y no hubo pérdidas fetales. Press<sup>7</sup> tuvo resultados similares con 11 pacientes con síndrome de Turner y tres se embarazaron, sin pérdidas fetales. Khastgir<sup>15</sup> estudió 29 pacientes con síndrome de Turner, 19 monosómicas y 10 mosaicos; no encontró diferencias en las tasas de embarazos entre síndrome de Turner y otras gestantes (41,2% embarazos por ciclo); no hubo diferencias entre monosómicas y mosaicos. Foudila<sup>16</sup> describe 18 mujeres con síndrome de Turner con ovodonación de ovocitos y los embarazos fueron similares que otras pacientes. Su alto porcentaje de embarazos –47% por ciclo– puede ser atribuido a diferentes regímenes de terapia hormonal de reemplazo, consistente en estradiol 4 a 8 mg combinado con 1 200 a 1 800 mg/día de progesterona micronizada, dos a tres días antes de la transferencia embrionaria. Contrario de estos hallazgos, Yaron<sup>17</sup> reporta baja frecuencia de embarazos en su programa de fertilización de 21 pacientes, siete monosómicas y 14 mosaicos.

Por la talla baja en las mujeres con síndrome de Turner, y otros problemas de salud que podrían complicar el embarazo, es recomendable evitar el embarazo múltiple. De allí que muchos centros transfieren solamente uno o dos embriones (Saenger<sup>23</sup>, Foudilla<sup>16</sup> y Hovatta<sup>33</sup>).

A pesar de estos resultados muy optimistas, muchos centros reportan altos porcentajes (40 a 60%) de pérdidas fetales en madres receptoras con síndrome de Turner (Yaron<sup>17</sup> 1996; Khastgir<sup>15</sup> 1997; Foudila<sup>16</sup> 1999). Estas pérdidas en el síndrome de Turner sugieren que puedan ser por factores uterinos, como hipoplasia o flujo sanguíneo uterino bajo.

Las malformaciones cardíacas, tiroideas –como enfermedades autoinmunes– requieren un control seriado y ser considerados dentro del grupo de alto riesgo obstétrico (Howatta<sup>34</sup> 1999). Finalmente, debido a su estatura corta y pelvis pequeña, puede indicarse una operación cesárea.



Una posible forma de preservar la fertilidad es la criopreservación de tejido ovárico, conteniendo folículos primordiales inmaduros, seguido de trasplante o maduración *in vitro*. Otra posibilidad es la criopreservación de ovocitos maduros coleccionados después de una estimulación hormonal en pacientes jóvenes, que demuestran signos de pubertad, para una futura fertilización del ovocito por ICSI.

Como conclusión, los embarazos espontáneos son raros en mujeres con síndrome de Turner y la mayoría ocurre en las portadoras de cariotipos mosaico. En los programas de ovodonación, el porcentaje de mujeres embarazadas con síndrome de Turner es generalmente similar al de otras mujeres y el éxito puede depender del tratamiento hormonal de reemplazo. La transferencia de embriones puede realizarse en pacientes con útero normal y con Doppler de arterias uterinas normales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dewhurst J. Fertility in 47XXX and 45X patient. *J Am Genet* 1978; 15: 132-5.
2. Ford CE, Jones KW, Polani PE. A sex chromosomal anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1958; 711-3.
3. Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M. Turner's syndrome-review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 28: 81-7.
4. King CR, Magenis E, Bennett S. Pregnancy and Turner's syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 617-24.
5. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using *in vitro* fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307: 104-5.
6. Nielsen J, Sillesen I, Hansen KB. Fertility in women with Turner's syndrome: case report and review of literature. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 833-5.
7. Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril* 1995; 64: 995-8.
8. Rosenfeld RG, Grumbach MM (eds). *Turner's syndrome*. Marcel Dekker, New York. 1990.
9. Rosenwaks Z. Pregnancy following transfer of *in vitro* fertilized donated oocytes. *Fertil Steril* 1986; 45: 417-21.
10. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility: an extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 1275-9.
11. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-8.
12. Wray HL, Freedman MVR, Ming PL. Pregnancy in Turner's syndrome with only 45X chromosomal constitution. *Fertil Steril* 1981; 35: 509-14.
13. Ditkoff EC, Vidali A, Sauer M. Pregnancy in a woman with Turner mosaicism following ovarian stimulation and *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1996; 447-8.
14. Abir R, Fisch B, Nahum R.; Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 603-10.
15. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, et al. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997; 12: 279-85.
16. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14: 532-5.
17. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, et al. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 65: 1249-52.
18. Check JH, Schubert B, Chase JS. Fetal outcome of triplets in a Turner mosaic. *J Perinatal Med* 1993; 21: 279-83.
19. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13 year incidence study in Arhus. Denmark *Hum Genet* 1991; 87: 81-3.
20. Philips J, Sele V. 45, XO Turner's syndrome without evidence of mosaicism in a patient with two pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 283-6.
21. Magee AC, Nevin NC, Armstrong MJ, et al. Ullrich-Turner syndrome: seven pregnancies in an apparent 45,X woman. *Am J Med Genet* 1998; 75: 1-3.
22. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 83-7.
23. Saenger P. Turner syndrome. *New Engl J Med* 1996; 335: 1749-54.
24. Swapp GH, Johnston AW, Watt JL, et al. A fertile woman with non-mosaic Turner syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 876-80.
25. Varela M, Shapira E, Hyman DB. Ullrich Turner syndrome in mother and daughter: prenatal diagnosis of a 46, X, del, (X)(p21) in one ovary. *Am J Med Genet* 1991; 39: 411-2.
26. Abdalla H, Baber R, Kirkland A, et al. A report on 100 cycles of oocyte donation: factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1990; 5: 1018-22.
27. Rogers PAW, Murphy CR, Leeton J, et al. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992; 7: 883-5.
28. Abdalla H, Baber R, Kirkland A, et al. A comparison of tubal and intrauterine transfer of cryopreserved zygotes on an ovum donation programme. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 1071-5.
29. Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, et al. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 291-3.
30. Hens L, Devroy P, van Waesberghe L, et al. Chromosome studies and fertility treatment in women with ovarian failure. *Clin Genet* 1989; 36: 81-5.
31. Singh GH, Hara H, Foster HW, et al. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 608-11.
32. Devroy P, Wisanto A, Mason BA, et al. Oocyte donation in patient without ovarian function. *Hum Reprod* 1988; 3: 699-704.
33. Hovatta O, Silye R, Abir R, et al. Extracellular matrix improves the survival of human primordial and primary fresh and frozen-thawed ovarian follicles in long-term culture. *Human Reprod* 1997; 12: 1032-6.
34. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31: 106-10.
35. Gutierrez AM, Grimalt L, Remohi J, Pellicer A. Twin pregnancy after oocyte donation in a woman with Turner syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 2-3.
36. Birkebaek NH, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, and Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet* 2002; 61:35-9.