

11216

4-
2e)



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S. a.

SECRETARÍA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

"Estudio Clínico Citogenético de Pacientes con Alteraciones Numéricas y Estructurales del Cromosoma X"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GENÉTICA MÉDICA
P R E S E N T A

DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE

Asesor de Tesis:

DRA. SUSANA KOFMAN-ALFARO

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"ESTUDIO CLINICO CITOGENETICO DE PACIENTES
CON ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES
DEL CROMOSOMA X"



DRA. SUSANA KOFMAN-ALFARO

JEFE DE SERVICIO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

TUTOR DE TESIS



HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. R. L.
DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y REVISADA
POR LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.Sa.
CON CLAVE DIC/91/PC/94/310/01/152.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

DEDICATORIA

A MIS PADRES, POR HABERME OTORGADO UN DON MARAVILLOSO, LA VIDA.

A HECTOR Y ARMINDA, MIS MEJORES AMIGOS Y COMPANEROS DE TODA LA VIDA.

A ELIZABETH, CON AMOR, POR COMPARTIR CONMIGO UN TIEMPO FORMIDABLE Y POR TODO EL APOYO RECIBIDO. SIN ELLA MUCHAS COSAS NO SERIAN POSIBLES.

A LA DRA. SUSANA KOFMAN, POR SU APOYO COMPRENSION Y PACIENCIA. CON CARIZO Y RESPETO.

A TODO EL PERSONAL DEL SERVICIO DE GENETICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.Sa.

A TODOS LOS PACIENTES QUE SIN PEDIRLO CURSAN CON UN PROBLEMA DE ORIGEN GENETICO, CON LA ESPERANZA DE QUE UN DIA NO MUY LEJANO EXISTA UNA SOLUCION.

TABLA DE CONTENIDOS

	RESUMEN	1
I.	INTRODUCCION	2
A.	ANTECEDENTES	
1.	HISTORIA	5
2.	DIFERENCIACION SEXUAL	9
3.	INACTIVACION DEL CROMOSOMA X	15
4.	ORIGEN DE LAS ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X.....	34
5.	ASPECTOS CLINICOS DE LAS ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X	40
6.	INCIDENCIA	53
B.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	57
C.	OBJETIVOS	58
II.	MATERIAL Y METODOS	59
III.	RESULTADOS	61
IV.	DISCUSION	75
V.	CONCLUSIONES	82
VI.	BIBLIOGRAFIA	84

RESUMEN

El síndrome de Turner resulta de un desorden de los cromosomas sexuales y presenta un cuadro clínico característico: fenotipo femenino con infantilismo sexual, talla baja y una serie de alteraciones fenotípicas que incluyen cuello corto, pterygium colli, torax ancho y otras. Una característica del síndrome son las gónadas disgenéticas que se traducen clínicamente como amenorrea, infertilidad e infantilismo sexual, ésta alteración se conoce como disgenesia gonadal en la que existe un reemplazo de tejido normal por tejido fibrovascular que no presenta células germinales, dando a la gónada una apariencia característica observándose como estrias fibrosas de color blanquecino, por lo que también se les conoce como cintillas fibrosas.

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional, de 85 pacientes que acudieron al servicio de Genética del Hospital General de México S.S., por presentar alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X en el periodo de 1980 a 1990, en las que se analizan los hallazgos citogenéticos y clínicos. La alteración citogenética más frecuente fue la monosomía del cromosoma X (53%) seguida por el mosaico 45,X/46,XX (23%), la alteración estructural más frecuente fue el i(Xq) encontrándose como mosaico 46,XX/46,X,i(Xq) (4.7%). La talla baja fue la característica que se presentó con más frecuencia (91.8%), la talla promedio en las pacientes con 45,X fue de 133.8 cm y de 137 cm en las pacientes con mosaico 45,X/46,XX.

I. INTRODUCCION.

El cromosoma X es el más extensamente estudiado de todos los cromosomas humanos como resultado del amplio interés en las enfermedades ligadas al X y al fenómeno de inactivación; debido a esto se conoce cada vez más acerca de su comportamiento, tanto en el humano normal, como en quienes portan algún tipo de alteración relacionada a este cromosoma.

El cromosoma X es el séptimo más largo de los cromosomas humanos, contiene aproximadamente 160 millones de pares de bases (Mb) y 5% del contenido total de DNA del complemento cromosómico haploide. Su morfología es de un cromosoma submetacéntrico que se clasifica entre los cromosomas 7 y 8, en el grupo C (1,2).

La cantidad de rasgos ligados al cromosoma X probablemente representa el número más grande de loci que han sido identificados sobre un cromosoma en cualquier metazoario excepto, quizá, la *Drosophila* (3,4). Hasta 1992, alrededor de 190 loci distintos expresados genéticamente, habían sido localizados en el cromosoma X y aproximadamente 178 loci han sido asignados tentativamente en este cromosoma, pero estos aún no han sido comprobados (4). En contraste con el X el otro cromosoma sexual, el Y, es habitualmente el tercer más pequeño de los cromosomas humanos, contiene en promedio 50 - 60 millones de pares de bases (Mb). La longitud de sus brazos largos (Yq) es variable, esta región ocupa de 30 - 60 % y se compone de DNA repetitivo no codificante (5). El resto del cromosoma contiene al factor que determina la diferenciación testicular (TDF) ahora reconocido

como el gen SRY en humanos, el gen que codifica para el antígeno HY, y algunos genes que se cree son importantes en el control de la estatura, amelogénesis, espermatogénesis y para la prevención de estigmas de síndrome de Turner (6).

Los sexocromosomas muestran un comportamiento peculiar durante la división celular. De acuerdo a la teoría formulada por Darlington, los cromosomas homólogos apareados durante la primera metafase meiótica se mantienen unidos por la formación de quiasmas y la segregación de los bivalentes no ocurre a menos que contengan por lo menos un quiasma (7). Esto representa un problema en el caso de los cromosomas sexuales del sexo heterogamético, ya que estos no son estrictamente homólogos. Los cromosomas sexuales durante la profase de la primera meiosis aparecen por los extremos distales de sus brazos cortos (7).

Hay poco intercambio recombinacional entre los cromosomas sexuales, asociado a la falta de homología genética entre las regiones relevantes de ambos. La porción que comparten los cromosomas sexuales se limita a una pequeña región estimada en aproximadamente 2.5 Mb en la cual se lleva a cabo la recombinación (6,8). Debido a que los genes y las secuencias que recombinan entre los cromosomas sexuales no muestran estricto ligamiento al sexo, pero simulan herencia autosómica, el término región pseudoautosómica se acuñó para describir esta conducta (8,9).

Es claro que los cromosomas X y Y son diferentes uno del otro tanto en tamaño como en contenido genético, por lo que existirían problemas que surgirían por la presencia de doble

dosis de genes en un sexo y de dosis sencilla en el otro, por lo tanto es necesario un mecanismo de compensación de dosis para neutralizar cualquier efecto deletéreo (6). La compensación de dosis es un corolario de la falta de loci funcionales en el cromosoma Y y la resultante hemigocidad del X en el sexo heterogamético. En mamíferos euterios, esto es llevado a cabo por la inactivación de uno de los cromosomas X en las hembras (8).

En este trabajo se revisarán algunos aspectos relacionados al cromosoma X, como el proceso de inactivación y los genes que escapan a este, el mecanismo general de la determinación sexual y una revisión sobre las diferentes alteraciones del cromosoma X con el fin de tratar de comprender cual es el origen en las pacientes con estas anomalías. Además, con este estudio pretendemos conocer cuales son las alteraciones numéricas y estructurales que con más frecuencia se presentan en las pacientes que asisten a nuestro servicio; y tratar de correlacionar las alteraciones fenotípicas con las diferentes anomalías del cromosoma X que encontremos.

1. HISTORIA.

Los primeros intentos para el estudio de los cromosomas humanos datan del siglo pasado, cuando Virchow en 1858 describió la división celular y demostró que todas las células surgen de otras células (10).

En 1866 se publica el trabajo de Gregor Mendel, pero este no fué reconocido (11).

El científico Húngaro von Török, en el año de 1874 observa las etapas de la mitosis (10)

En 1882, Flemming describe células en división del epitelio corneal, introduce el término mitosis y define la estructura observada en núcleo como cromatina para denotar la substancia que tomaba un color más oscuro durante las tinciones nucleares (10-12). Poco después, Weismann en 1883, Strasburger en 1884 y von Kölliker en 1885, en forma independiente, concluyen que la cromatina es la base física de la herencia (10).

El postulado de que en células germinales los cromosomas se reducian a la mitad del número original, fué hecho inicialmente por Weismann sobre argumentos puramente teóricos, y es así como introduce el término "división reduccional" de la meiosis en 1887 (11,12).

El término cromosoma es acuñado por Waldeyer en 1888 (13), y en ese tiempo Van Beneden postula que esas estructuras eran derivadas en forma equivalente del núcleo de dos células germinales en conjugación y por lo tanto una de cada padre (13).

Las ideas de Mendel habían tenido poco impacto cuando fueron publicadas en 1866, pero en 1900 tres investigadores reportan

independientemente los resultados de sus experimentos. Correns con chicharos y maiz. Tschermak con chicharos y de Vries con varias plantas. Ellos encuentran que Mendel no sólo se había adelantado a sus resultados, sino que también los explicaba de la misma forma (14-16).

El primer investigador que llama la atención sobre los cromosomas sexuales fué Guyer, en 1910, quien concluyó que el mecanismo de sexo cromosómico era del tipo XO, y que el número total de cromosomas era 22 en varones y 24 en mujeres; lo cual era generalmente aceptado en ese tiempo (12).

Von Winiwarter, en 1912, reconoce 47 cromosomas en espermatogonias humanas en metafase y 24 en espermatocitos primarios, concluyendo que el número de cromosomas en el humano era de 48 en la mujer y de 47 en el varón y que el mecanismo que determinaba el sexo era la presencia de uno o dos cromosomas X. La alta cuenta de cromosomas de Winiwarter era increíble (11,12).

Entre 1921 y 1923, Painter trabajando con material testicular observó el cromosoma Y, y deduce correctamente el mecanismo de determinación sexual XY; la cuenta de cromosomas en mitosis de espermatogonias indicaban que el número estaba entre 45 y 48 cromosomas (11,12). En su primer publicación él favorecía el número diploide de 46, pero en su posterior trabajo de 1923 se decide por 48 cromosomas; esta idea fué generalmente aceptada (11). Es notable que la asociación termino-terminal de los cromosomas X y Y fué descrita también por Painter en 1924 (12).

En 1937, Koller en un estudio de la conducta de los cromosomas sexuales durante la meiosis, comprueba la presencia de

cromosomas X y Y en varones (12).

En 1938, Henry Turner, describe un síndrome de infantilismo sexual, cuello alado y cubitus valgus en siete mujeres, que además presentaban talla baja (17).

La anormalidad de las gónadas en el síndrome de Turner fué descrita primero por Wilkins y Fleishmann en 1944. En lugar de ovarios normales ellos encontraron cintillas de tejido blanquecino, condición generalmente referida como estrias gonadales (18).

1949 es el año del descubrimiento de la cromatina sexual, cuando Barr y Bertram detectan la presencia de una masa cromatinica en el núcleo de células nerviosas de gatos hembras pero no en los machos. Posteriormente la identifican sólo en hembras de varias especies de mamíferos (19).

En 1954, Polani y Wilkins en forma independiente demuestran que muchos casos de síndrome de Turner son cromatina X negativas (10,11).

Después de varios años de la aceptación general de la presencia de 48 cromosomas, en 1956, Tjio y Levan anunciaron que el número de cromosomas era de 46, lo que resultó ser un gran acontecimiento. Sus conteos fueron realizados en cultivos de células somáticas (fibroblastos de embriones humanos) y consistentemente dieron el número diploide de 46. Más aún, la calidad de las preparaciones era considerablemente mejor que la de cualquier otra hasta entonces (20).

El número de 46 cromosomas, anunciado por Tjio y Levan, fué rápidamente confirmado por Ford y Hamerton en 1956, en material testicular de tres varones, tanto en espermatogonias como en

espermatoцитos, las cuales contenian 23 pares de cromosomas (11).

El mismo C. E. Ford demuestra por primera vez, en 1959, que la constitución cromosómica en las pacientes con síndrome de Turner es 45,X (21).

Fraccaro, en 1960, describe tres pacientes con síndrome de Turner, cada una con 46 cromosomas y cromatina sexual. Había 15 cromosomas del grupo C, se observaban tres cromosomas 3 y las pacientes tenían cromatina sexual más grande; por lo que uno de los cromosomas fué interpretado como un X estructuralmente anormal, con brazos largos duplicados o un isocromosoma (10,12).

También en 1960, Jacobs describe una paciente con 46 cromosomas, donde solamente aparecía un cromosoma X y un cromosoma supernumerario similar a un 16. Debido a que la paciente presentaba características de síndrome de Turner y que tenía cromatina sexual más pequeña de lo habitual, se concluyó que el cromosoma anormal correspondía a una deleción del brazo largo del X (10,12).

En 1961, la misma Jacobs describió otra paciente con síndrome de Turner, con 46 cromosomas y cromatina sexual más pequeña. El cariotipo incluía 7 cromosomas del grupo D y uno de ellos se interpretó como un X con deleción del brazo corto (10,12).

2. DIFERENCIACION SEXUAL.

En la mayoría de los mamíferos el sexo cromosómico muestra XX en la hembra y XY en el macho. Los cromosomas X y Y juegan un papel fundamental en la diferenciación sexual, que durante la embriogénesis en mamíferos comprende tres procesos secuenciales (22,23):

- a) Diferenciación genética o cromosómica.
- b) Diferenciación gonadal.
- c) Diferenciación fenotípica.

1.- Diferenciación genética o cromosómica.

El establecimiento del sexo cromosómico se determina en el momento de la fertilización, cuando un espermatozoide aporta un cromosoma X o un Y a un óvulo que sólo tendrá un cromosoma X (22,23).

En mamíferos el cromosoma Y es suficiente para dirigir el desarrollo gonadal hacia la vía masculina. En presencia de el cromosoma Y, independientemente del número de cromosomas X, la gónada bipotencial se desarrolla hacia testículo y se asegura la diferenciación masculina. En ausencia de éste, la gónada se desarrollará como ovario y habrá diferenciación femenina (24-26). Estas observaciones implican la existencia en el cromosoma Y humano de un factor testículo determinante (TDF), el cual, define el destino de la gónada bipotencial (23,24).

La localización en el cromosoma Y del presunto gen responsable de la determinación sexual masculina (TDF) ha sido posible por la existencia en humanos de varones XX y mujeres XY.

El fenotipo de varones XX surge en la mayoría de los casos por intercambios aberrantes entre el X y el Y fuera de la región pseudoautosómica (26,27); el producto de tal intercambio es un cromosoma X con DNA del cromosoma Y en la región distal del brazo corto.

En 1987, Page y su grupo construyeron un mapa del cromosoma Y humano definiendo una pequeña región que aparentemente era suficiente para la determinación testicular. Estos autores localizaron un gen que codificaba una proteína del tipo de las "zinc finger proteins", este gen al que denominaron ZFY estaba ausente en una paciente portadora de una t(Y;22) y presente en los varones XX que ellos estudiaron (28).

Este gen era un buen candidato para ser el TDF, pero trabajos posteriores incrementaron las dudas sobre esta hipótesis. Varias evidencias excluyeron al ZFY como TDF en mamíferos. El descubrimiento de varones XX, en quienes no se encontró el gen ZFY (29) y la observación de que ratones We/We, en los cuales se forman testículos sin células germinales y no expresan el homólogo ligado a Y de ZFY en sus testículos, del cual en el ratón existen dos y son llamados Zfy-1 y Zfy-2 (30,31).

En un estudio posterior, Sinclair y sus colaboradores, reportaron el resultado de la investigación de una región del DNA de 35 kilobases del cromosoma Y humano, que se localiza entre la región pseudoautosómica y el punto de ruptura del ZFY en los varones XX. Esta región está conservada y es específica del cromosoma Y en varias especies de mamíferos, y codifica para un

transcrito específico testicular. A esta región se le ha dado el nombre de SRY (por sex determining region Y o región determinadora del sexo del Y), la cual también está ausente en la paciente XY estudiada por Page (28). Este gen se propuso como un candidato para TDF (32). Posteriormente, Gubbay y colaboradores, demostraron la existencia de un homólogo del SRY en el ratón, llamado Sry, en la región que determina el sexo de esta especie (Sxr'), esta porción está perdida en una línea de ratones XY fenotípicamente femeninas (33), lo cual apoya y convierte al gen SRY, como el mejor candidato para TDF hasta este momento.

2.- Diferenciación gonadal.

El dimorfismo sexual gonadal se hace evidente entre la 6 y 7 semana de vida intrauterina. La gónada se forma por dos tipos de células; células somáticas de origen mesodérmico y células germinales primordiales (CGP) de origen autónomo. Estas últimas se reconocen a los 22 días de vida intrauterina en el sitio de su primera aparición, endodermo de alantoides, y posteriormente migran al primordio gonadal (22,23,34).

Hacia la cuarta semana las CGP inician su migración del endodermo del intestino y arriban hacia la quinta semana al primordio gónadal, en el seno urogenital (34,35). Posterior a su localización en la región urogenital, las CGP inician un proceso de proliferación, que en conjunto con las células somáticas mesenquimatosas de esta región y del epitelio celómico mesodérmico, dan origen a la gónada primitiva indiferenciada, situada en la parte ventral del mesonefros (36,39).

Aproximadamente a los 42 días de gestación, las gónadas

masculina y femenina son indistinguibles morfológicamente y, de hecho, potencialmente pueden diferenciarse tanto en testículo como en ovario (22,23).

El blastoma gonadal se organiza en dos tipos de tejidos: el tejido que contiene a CPG rodeadas por células somáticas precursoras de las células de Sertoli y el estroma gonadal que da origen a tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y tejido intersticial esteroideogénico, constituido por células de Leydig (22,23).

El evento que marca la diferenciación testicular es la segregación del tejido epitelial de la superficie de la gónada indiferenciada, que formará los cordones sexuales, estos se fragmentan y originarán los tubulos seminíferos del testículo (22,23).

La diferenciación en ovario es más tardía y aproximadamente se inicia en la 9ª. semana con el desarrollo de los cordones sexuales a partir del epitelio germinativo. Los cordones sexuales también se fragmentan posteriormente (22,23).

3.- Diferenciación fenotípica.

Hacia la sexta semana de desarrollo, el feto está equipado con primordios de conductos genitales, tanto masculinos como femeninos. Los conductos de Wolff o mesonéfricos y los conductos de Müller o paramesonéfricos, presentes en ambos sexos, darán origen a los genitales internos. Los conductos müllerianos formarán útero y trompas de Falopio y los conductos de Wolff se diferenciarán en epidídimo, vas deferens, vesículas seminales y

conductos eyaculadores (22,23).

En presencia de testículos funcionales, las estructuras müllerianas involucionan, mientras que las de Wolff completan su desarrollo, y en ausencia de testículo, los conductos de Wolff se reabsorben y las estructuras de Müller se desarrollan (40,41). Es decir, que si la gónada se diferencia en testículo se induce el fenotipo masculino y si ésta se diferencia en ovario, el fenotipo será pasivamente femenino. La ausencia temprana de gónadas fetales conduce al desarrollo femenino, apoyando el concepto de la inactividad endócrina del ovario fetal (22,23,40,41).

El desarrollo del fenotipo masculino es el resultado del efecto de tres hormonas fetales sobre la gónada primordial. La regresión de los conductos de Müller se produce, aproximadamente de la 8a. a la 11a. semana. Este proceso se atribuye a la hormona inhibidora de los conductos müllerianos (HIM), que es sintetizada en las células de Sertoli (42). Las células intersticiales del testículo fetal, posterior a la síntesis de HIM, se diferencian en células de Leydig, éstas comienzan la producción de testosterona, que tiene su efecto en los conductos de Wolff dando lugar al epididimo, vas deferens, vesículas seminales y conducto eyaculador (22,23). Posteriormente, la testosterona es convertida por la enzima 5 alfa reductasa en 5 alfa dihidrotestosterona (DHT), que induce la masculinización del seno urogenital y genitales externos (43). En síntesis, el desarrollo del fenotipo masculino está mediado por la HIM, la testosterona y la DHT (22,23,42).

En la 8a. semana de desarrollo, los genitales externos de ambos sexos son idénticos y tienen la capacidad para

diferenciarse en cualquier dirección. Ellos consisten de un tubérculo genital, pliegues genitales y engrosamiento labioescrotal (22,23). La mucosa de los pliegues genitales puede permanecer separada para formar a los labios menores o unirse y dar lugar al cuerpo esponjoso que encierra a la uretra peneana (22,23). Si los engrosamientos labioescrotales permanecen separados formarán labios mayores, en cambio si se unen forman escroto. La distinción entre pene y clitoris se basa primariamente en el tamaño y en la fusión de los labios mayores para formar cuerpo esponjoso (22,23).

3. INACTIVACION DEL CROMOSOMA X.

En 1949, Barr y Bertram reconocieron en el núcleo de algunas células nerviosas de gatos una masa de cromatina, que se presentaba frecuentemente en hembras pero no en machos. Posteriormente, estos autores encontraron esta partícula heterocromática en muchos de los tejidos de hembras de varias especies de mamíferos, incluyendo humanos (19). En 1959, Ohno y colaboradores, obtuvieron las primeras evidencias de que esta partícula llamada corpúsculo de Barr se origina a partir de la inactivación de uno de los cromosomas X (44).

El corpúsculo de Barr fué asociado con el número de X presentes, reconociendo que se hace evidente si hay dos o más cromosomas X presentes, y como regla general el número de corpúsculos es uno menos que el número de X's presentes en el genoma. La cromatina sexual representa uno de los cromosomas X de la hembra, el cual permanece condensado y genéticamente inactivo a través de la interfase y replica tardíamente (45,46). En estudios más recientes se ha reportado que la cromatina sexual se localiza en la periferia del núcleo (47).

1.- Compensación de dosis e hipótesis de Lyon.

Por muchos años la acción de los genes ligados al X fué un misterio para los genetistas, surgiendo la siguiente pregunta: ¿cómo es posible que las mujeres, teniendo dos representantes de cada gen por poseer dos cromosomas X, no formaban más producto de esos genes que los varones que sólo poseen un X?. Esta observación sugirió un mecanismo que compensara la dosis de genes

en la mujer.

En 1961, varios investigadores, trabajando en forma independiente, propusieron una hipótesis para explicar la compensación de dosis, pero fué Mary Lyon quien primero la estableció en forma explícita, basando su trabajo sobre la inactivación del X y en observaciones citológicas. La hipótesis de Lyon establece lo siguiente:

- a) En las células somáticas de mamíferos hembras, sólo un X es activo. El segundo X se condensa e inactiva, observándose en interfase como la cromatina sexual.
- b) La inactivación ocurre en las primeras etapas embrionarias.
- c) El X inactivo puede ser el materno o el paterno, en diferentes células de un mismo individuo, en forma aleatoria, pero una vez establecida en cada célula la inactivación de uno de los dos cromosomas X, ésta será conservada como una característica en sus descendientes clonales; es decir, la inactivación es al azar, pero heredable (48).

Se ha observado que existen excepciones para esta inactivación al azar que ocurren en circunstancias especiales. En mujeres con pérdida de material de uno de los cromosomas X (vgr, deleción, anillo o isocromosoma), el X estructuralmente anormal siempre se inactiva y forma el corpúsculo de Barr, el cual puede ser más grande o pequeño que lo normal. Si el X intacto fuera inactivado siendo el X anormal funcional, cualquier célula que lo contuviera sería inviable. En las translocaciones entre el X y un autosoma, la inactivación depende de si la translocación es balanceada o no balanceada. En las translocaciones balanceadas,

el X normal es inactivado para mantener los fragmentos del X translocado y evitar la inactivación de los segmentos del autosoma. En el segundo caso, translocación no balanceada, se inactiva el X translocado y el segmento autosómico extra, evitando así una trisomía autosómica parcial (49,50).

Los estudios realizados en el estado de inactivación observando la actividad de enzimas ligadas al X, indican que la inactivación del X ocurre en el desarrollo temprano después de varias divisiones, el cual es aproximadamente en el estado de mórula. La inactivación del X no es un evento espontáneo y sigue una secuencia. Se sabe que la inactivación ocurre en el paso de mórula a blastocisto, iniciándose en el trofoectodermo, seguido por el endodermo primitivo, posteriormente por el ectodermo embrionario y finalmente por la masa celular interna (49). Takagi fué el primero en notar que la inactivación no es al azar en tejidos no embrionarios y que el X paterno está preferencialmente inactivado (51). Este patrón de inactivación continúa en el endodermo primitivo durante la etapa de blastocisto intermedio y es hasta el final de este estadio y en el interior de la masa celular que ocurre la inactivación al azar, manteniéndose este patrón en las células somáticas (Figura 1) (49).

2.- Inactivación en células germinales.

Ya que el oocito porta un cromosoma X no marcado, las líneas germinales no deben entrar en el proceso de inactivación, o si lo hacen el cromosoma X debe tener un evento de reactivación durante la ontogenia. Witschi hizo la primera observación al

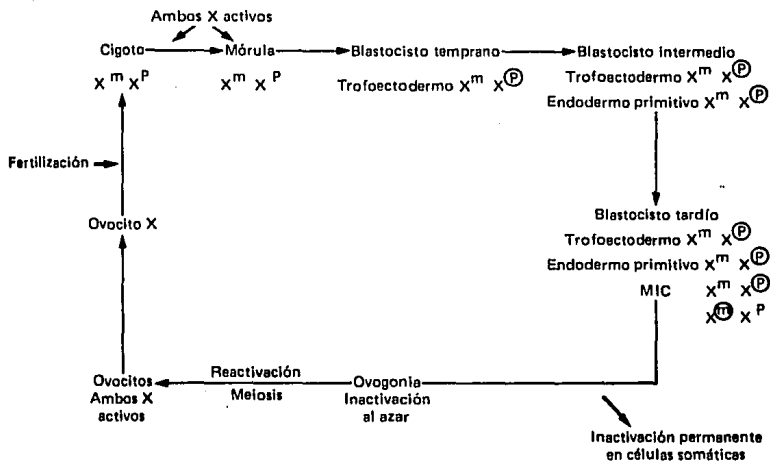


FIGURA 1. CICLO DE INACTIVACION Y REACTIVACION DEL CROMOSOMA X. X_m Y X_p SON LOS CROMOSOMAS X MATERNO Y PATERNO RESPECTIVAMENTE. EL ESTADO INACTIVO DE UN CROMOSOMA ES INDICADO POR UN CIRCULO. TE=TROFOECTODERMO, EP=ENDODERMO PRIMITIVO Y MCI=MASA CELULAR INTERNA.

respecto en 1957 cuando reportó que las células germinales en migración en embriones humanos femeninos eran cromatina sexual positiva (52). La evidencia que apoyó este patrón de inactivación provino de estudios en variantes electroforéticas de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en células germinales de humano y ratón. Las células germinales son derivadas de células embrionarias con X inactivo común y sufren un proceso de reactivación aproximadamente al inicio de la meiosis. Dado que debe haber un retardo entre la reactivación genética y la expresión génica, el inicio de la reactivación debe preceder a la meiosis. En términos simples, el cromosoma X en células germinales femeninas tiene un proceso de inactivación y reactivación (49,53).

3.- Genes que Escapan a la Inactivación.

En la mujer normal los genes de uno de los cromosomas X son inactivados en tejidos somáticos de acuerdo a la hipótesis de Lyon. La inactivación al azar de uno de los cromosomas X en células de mamíferos hembras durante el desarrollo temprano, asegura que tengan la misma dosis de genes que los machos que poseen sólo un cromosoma X.

Si la inactivación fuera completa en la mujer, se esperaría que las pacientes 45,X y las portadoras de alteraciones estructurales, en las que el cromosoma X anormal se inactiva preferencialmente, fueran indistinguibles de la mujer normal, pero son estériles y fenotípicamente diferentes, lo que implica que la compensación de dosis es claramente incompleta (54).

Las investigaciones utilizando la enzima sulfatasa de esteroides (STS) dió la primera evidencia de que algunos genes

escapan a la inactivación. Basándose en estudios realizados con fibroblastos dobles heterocigotos para STS y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), STS fue expresada en todas las clonas con cromosoma X activo o no, como era indicado por la actividad de G6PD de la clona, concluyendo que el locus STS escapa a la inactivación (55). Mediante el estudio de anomalías del cromosoma X en híbridos de humano y ratón, se concluyó que el locus de STS está en el segmento Xpter-p22 (56). Posteriormente se reconoció que el locus de Xg, que controla un antígeno eritrocitario, y el del anticuerpo monoclonal 12E7 o MIC2, escapan también a la inactivación y están localizados en la misma banda que STS (Figura 2) (57-59).

Se ha clonado un gen en el cromosoma X homólogo al gen ZFY. Este gen ligado al X, se denominó ZFX y es estructuralmente similar al ZFY. Mediante el análisis de transcripción en líneas celulares híbridas humano-ratón se determinó que el gen escapa a la inactivación y se encuentra localizado en Xp21.3-p22.1 (Figura 2) (60).

De los cuatro genes descritos previamente, tres se encuentran agrupados en la porción distal del brazo corto del cromosoma X, en la región pseudoautosómica la cual es compartida por el cromosoma Y y entra en recombinación durante la meiosis masculina. El cuarto, ZFX, se localiza próximo a éstos pero fuera de la región pseudoautosómica en la región distal del brazo corto. En 1989, Brown describió otro gen en el brazo corto del cromosoma X, A1S9T o UBE1, el cual complementa un defecto sensible a la temperatura en la síntesis de DNA en el ratón

(61,62). Creando híbridos de células somáticas por fusión de la línea celular murina con fibroblastos humanos, sólo los híbridos que contenían el brazo corto del cromosoma X, activo o inactivo, eran capaces de crecer a temperatura no permisiva (61). El gen A19T se localizó en el brazo corto, en Xp11.1 a Xp11.3 y por lo tanto se encuentra en una región del cromosoma separada de los genes que se sabe escapan a la inactivación, y entre genes que si son inactivados (Figura 2) (63).

En 1990, Fisher y colaboradores identificaron un gen en el cromosoma X que escapa a la inactivación (63), al que nombraron RPS4X y que tiene un homólogo en el cromosoma Y, el RPS4Y. Estos genes codifican isoformas de la proteína ribosomal S4 las cuales muestran 93% de homología en sus estructuras primarias. RPS4X mapea en brazos largos (Xq13.1), cercano al sitio del cual se cree emerge la señal que inactiva al cromosoma X (Figura 2). En esta región no se conocían genes que escapan a la inactivación (63). Debido al hecho de que el RPS4X tiene un homólogo en el cromosoma Y y que escapa a la inactivación, se consideró la posibilidad de que la haploinsuficiencia de los genes RPS4 contribuya al fenotipo de síndrome de Turner. Los autores proponen que el fenotipo de síndrome de Turner puede resultar de los niveles reducidos de las proteínas ribosomales RPS4, ya que esto podría retardar el ensamblaje ribosomal, el cual reduciría el índice de síntesis proteica y entonces el desarrollo en el organismo no sería uniforme (64).

Brown y colaboradores han descrito el aislamiento y caracterización de un gen que presenta un patrón de inactivación

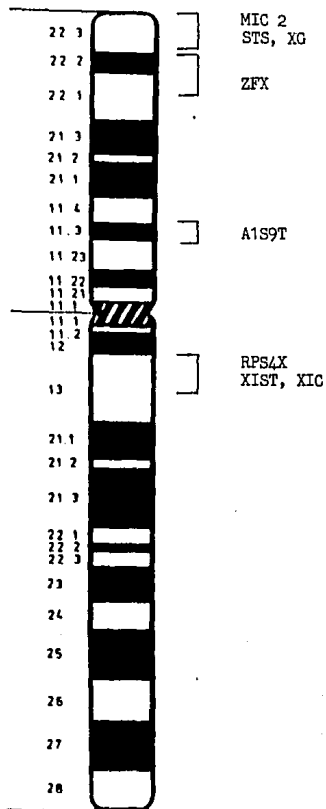


FIGURA 2. GENES QUE ESCAPAN A LA INACTIVACION. MIC2=ANTIGENO MONOCLONAL 12E7, STS=SULFATASA DE ESTEROIDES, XG=GRUPO SANGUINEO Xg, ZFX="ZINC FINGER PROTEIN" LIGADA AL X, A1S9T O UBE1=ENZIMA E1 ACTIVADORA DE UBIQUITINA, RPS4X=PROTEINA RIBOSOMAL S4 LIGADA AL X, XIST=TRANSCRITO ESPECIFICO DEL X INACTIVO Y XIC=CENTRO DE INACTIVACION DEL CROMOSOMA X.

único, y que ha sido denominado Transcrito Específico de la Inactivación del Cromosoma X (XIST). Este es expresado en el X inactivo pero no en el activo, el cual por su localización sobre el cromosoma, en el mismo intervalo de XIC (Xq13.1), sugiere que tiene una relación en la inactivación (Figura 2) (65). La función del gen aún no es clara, el RNA del XIST es poliadenilado y la presencia de muchos codones de terminación en las secuencias de los exones secuenciados, sugiere que XIST podría codificar para un RNA estructural y no para una proteína (65).

4.- Centro de Inactivación del Cromosoma X.

En 1974, Therman propuso la existencia de un centro de inactivación del cromosoma X localizado en Xq, (66). En todos los casos de $i(Xq)$ confirmados, el X anormal es el inactivo, esto se ha determinado por estudios de replicación. Por otro lado, existen pocos reportes de $i(Xp)$, cuando deberían presentarse con la misma frecuencia. La posible interpretación es que, si el brazo corto carece de centro de inactivación, llevaría a un desbalance de dosis resultando en células inviables (67). De hecho, la precisión del diagnóstico en los primeros reportes de isocromosomas de brazos cortos es cuestionable, representando posiblemente deleciones de brazos largos (67). Algunos casos fueron valorados nuevamente y mostraron, efectivamente, deleciones de brazos largos (68).

Otra evidencia que apoya la existencia del centro de inactivación del cromosoma X, proviene de la observación de translocaciones recíprocas balanceadas entre el X y autosomas, donde el X normal es frecuentemente inactivado (49). Therman

observó también que en las anomalías cromosómicas con duplicación de brazos largos, como los 1Xq e isodicéntricos, la cromatina sexual es bipartita, apoyando su hipótesis de que el centro de inactivación se encuentra en la región proximal del brazo largo (66,69).

Brown y colaboradores, analizando rearrreglos del cromosoma X con diferentes puntos de ruptura en Xq proximal de células somáticas híbridas humano-ratón, y estudiando el DNA de las líneas celulares con estos rearrreglos con diferentes sondas, que previamente se sabía mapeaban en la región de Xq11 a Xq21, localizan el centro de inactivación del cromosoma X (XIC) en Xq13 (Figura 2) (70).

5.- Mecanismo de Inactivación del Cromosoma X.

El control de la inactivación durante el desarrollo puede ser considerado en los siguientes cuatro puntos: 1) inicio de la inactivación o diferenciación del cromosoma X en el embrión inicial, 2) extensión del proceso a lo largo del cromosoma, 3) mantenimiento del estado activo o inactivo a lo largo de la vida y 4) reactivación del X inactivo en el oocito o en el embrión (49,71).

Desde los primeros estudios sobre la inactivación del X se había sugerido que el proceso se inicia en un centro de inactivación del cromosoma X (XIC). La evidencia clara para esta propuesta ha sido obtenida mediante el análisis de translocaciones X-autosoma. En estos casos, sólo uno de los dos segmentos entre los cuales el X es roto por una translocación

lleva consigo un XIC, la señal inactivante se extiende desde este centro incluso inactivando el segmento del autosoma al que está unido; el otro segmento que carece del XIC, permanece activo en todas las células (71,72). Se han propuesto algunos eventos para la acción del XIC. Primero, el XIC debe ser marcado antes de la inactivación como una forma de distinguir cual X será inactivado y cual permanecerá activo; segundo, una señal partiría del XIC llevando a una inactivación transcripcional limitada en cis de los genes localizados a ambos lados del XIC, pero que es capaz de "saltar" sobre las porciones del cromosoma que contienen genes que escapan a la inactivación (70,72,73).

La expresión novedosa del XIST, su absoluta dependencia del cromosoma X inactivo y su mapeo en la región del XIC, sugieren su papel en el proceso de la inactivación; aunque hasta el momento sólo sea conjetural (65). El producto podría ser una secuencia de RNA que actuaría in trans bloqueando al XIC en el cromosoma que permanecerá activo. En el cromosoma X inactivo la molécula de RNA actuaría in cis sobre éste causando inactivación y extendiéndose el proceso hacia ambos extremos del cromosoma (Figura 3) (65,72). Para investigar el papel del XIST, recientemente se clonaron y secuenciaron el gen humano y el gen murino (Xist). La comparación de las secuencias del gen humano y del ratón reveló regiones de considerable homología así como la conservación de la organización del gen, estos tienen 17 y 15 kb respectivamente, no presentan marcos de lectura abierta dentro de la secuencia y ambos se localizan exclusivamente en el núcleo, en el humano notablemente en la región del corpúsculo de Barr (74,75). Los hallazgos presentados por Brown y Brockdorf sugieren que los

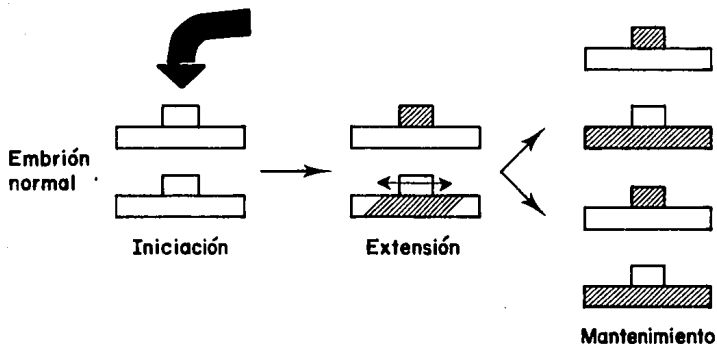


FIGURA 3. INACTIVACION DEL CROMOSOMA X. EL CENTRO DE INACTIVACION DEL CROMOSOMA SE MUESTRA COMO UN CUADRO. EL X ACTIVO ES BLANCO Y EL X INACTIVO SOMBRADO. EN LA INICIACION UN FACTOR QUE ACTUA EN TRANS (FLECHA) BLOQUEA UN CENTRO DE INACTIVACION. EN LA EXTENSION, UNA SEÑAL SE EXTIENDE DESDE EL CENTRO EN AMBAS DIRECCIONES INACTIVANDO EL CROMOSOMA.

genes *XIST/Xist* no codifican una proteína y que el producto podría ser un RNA funcional. De hecho Brown sugiere que la naturaleza de la inactivación limitada en cis se explica de una manera más correcta por un RNA con capacidad limitada para la difusión que por una proteína traducida en citoplasma y que después entre al núcleo (75).

La naturaleza de la extensión también permanece sin aclararse. Mohandas estudió una inversión del cromosoma X [*inv(X)*] y un X recombinante [*rec(X)*] derivado del primero, en una paciente y su hijo. El cariotipo de la madre se interpretó como 46,X,*inv(X)*(p22.3 q26.3), el recombinante del hijo fue el producto del intercambio entre el segmento invertido del cromosoma X y su homólogo normal durante la meiosis materna, el *rec(X)* tenía una duplicación del segmento Xq26.3-Xqter y una delección de Xp22.3-Xpter. Analizando el DNA de los portadores del rearrreglo con sondas específicas para el X y mediante la construcción de células híbridas humano-ratón que presentaban al *rec(X)* en estado activo e inactivo, se demostró que retenían los loci de STS y MIC2, por lo tanto la inactivación se había extendido a través de estos genes sin afectarlos. Ellos proponen que la extensión de la inactivación actúa de manera secuencial-específica y que los genes que escapan a la inactivación carecen de estas secuencias y por lo tanto no son inactivados (76).

Para el mantenimiento del estado inactivo del cromosoma X, se han propuesto varios modelos. Uno de ellos son las "asas de retroalimentación", en el que proteínas difusibles son capaces de mantener dos estados inactivos (77,78). La dificultad conceptual

de este modelo es que los dos estados alternativos del cromosoma X se encuentran en el mismo núcleo. Poco se conoce sobre las asas de retroalimentación positivas o negativas e inactivación del X, por ejemplo, no se sabe de genes autosómicos que afecten el proceso; el XIST podría ser parte de un sistema de este tipo, aunque su función aún no es clara. Las "asas de retroalimentación" son probablemente un componente de la memoria celular, pero es poco probable que sea una característica clave en el proceso de la inactivación a causa de la dificultad de explicar la extensión y mantenimiento limitado en cis (78).

En lugar de asumir un equilibrio químico, algunos modelos colocan al X activo y X inactivo en dos microambientes físicamente diferentes. No existe una barrera obvia para la difusión de proteínas entre X activo y X inactivo; así que la versión más atractiva de este modelo es que proteínas de unión del Xi no se equilibran libremente pero permanecen sobre el DNA durante la replicación y guían la reformación de la estructura apropiada de la cromatina (78).

Un modelo diferente depende del tiempo de replicación del DNA; en el control celular de los mamíferos del tiempo en que secuencias específicas de DNA comienzan la replicación, y que probablemente para muchos genes, la replicación temprana sea un prerequisite para actividad génica (78,79). Varios investigadores han sugerido que la replicación tardía podría ser un mecanismo ancestral para la inactivación del cromosoma X, y que la separación temporal de la replicación puede ayudar a mantener la inactivación a través de un proceso disruptivo de la replicación del DNA (78,79).

En contraste con muchos modelos, el de la metilación está apoyado por una gran cantidad de datos experimentales. La modificación del DNA por la metilación de citosinas juega un papel en el mantenimiento de la inactivación. La metilación está restringida a la citosina (C) en las secuencias GC y dado que dicha secuencia tiene un apareamiento de bases igual en la dirección opuesta, en la otra cadena de la hélice de DNA, permite que el patrón de metilación sea heredado por un proceso de template. Este es conservado por una metilasa de mantenimiento definida como una metiltransferasa de DNA que actúa sólo sobre secuencias GC que están apareadas con secuencias GC metiladas. Como resultado, el patrón preexistente de metilación será heredado siguiendo la replicación del DNA (Figura 4) (49,71,77,78,80,81).

6.- Impronta cromosómica.

El término de impronta genómica (imprinting) se refiere a la expresión diferencial del material genético dependiendo del sexo del padre del cual es heredado (82-85). El proceso debe implicar modificaciones del DNA nuclear en células somáticas para producir las diferencias fenotípicas, esto ocurre durante un periodo crítico o sensible en el desarrollo. En el caso de la impronta genómica, el estado durante el cual las células de la línea germinal son formadas puede representar el periodo crítico durante el cual, de manera temporal y borrable, los genes se imprimen o marcan cambiando la información genética para la expresión diferencial (84-86). Hall en 1990 propuso que el

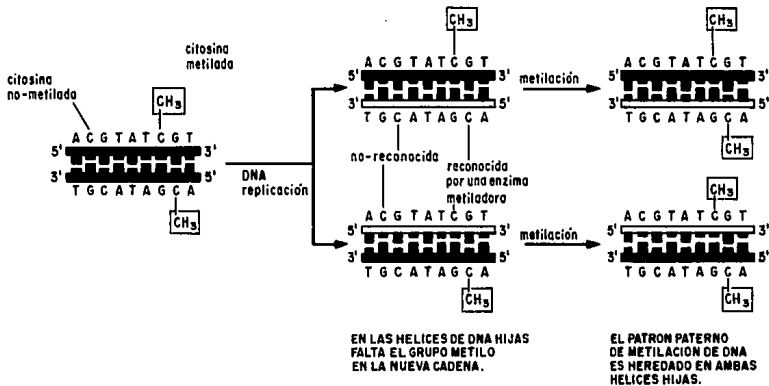


FIGURA 4. METILACION DEL DNA. POR LA PRESENCIA DE UNA METILASA DE MANTENIMIENTO UNA VEZ QUE EL PATRON DE METILACION DE DNA SE ESTABLECE, CADA SITIO DE METILACION SE HEREDA A LAS CADENAS HIJAS. ESTO SIGNIFICA QUE LOS CAMBIOS EN LOS PATRONES DE METILACION DE DNA SERAN PERPETUADOS DE UNA MANERA HEREDADA CLONALMENTE.

mecanismo de impronta debe involucrar: 1) borrado o apagado de cualquier impronta previa, 2) modificaciones nuevas del genoma paterno en las células germinales de cada sexo, 3) nueva impronta o marca cromosómica tanto paterna como materna (esto puede suceder al mismo tiempo de las nuevas modificaciones del genoma) y 4) expresión fenotípica diferencial tejido específica de la nueva impronta paterna en la descendencia (84).

El inicio de la inactivación del cromosoma X en el embrión de ratón ocurre en diferentes momentos en diferentes líneas celulares (Figura 1) y se han descrito dos patrones de inactivación del X, 1) inactivación del X paterno (X_p): X_p es inactivado en el trofoectodermo y endodermo primitivo del ratón (y citotrofoblasto del humano) y células somáticas marsupiales hembras y 2) inactivación al azar del X: X materno (X_m) y X_p son inactivados al azar en diferentes células de tejidos somáticos de euterios hembras (85). El hecho que la inactivación no sea al azar en trofoectodermo y endodermo primitivo podría deberse a que los cromosomas X paterno o materno, o ambos, llevan consigo una impronta que aparentemente adquieren durante la gametogénesis (71,87).

Los embriones deben tener un cromosoma materno y uno paterno "marcado" por juego cromosómico para el desarrollo normal. Estudios de embriones partenogénicos, teratomas ováricos y molas hidatidiformes han mostrado que tanto embriones con dos cromosomas X derivados de la madre ($X_m X_m$) o dos X derivados del padre ($X_p X_p$) inactivan sólo un cromosoma X (49). Los embriones partenogénicos $X_m X_m$ muestran que la inactivación ocurre de manera

normal, tanto en el embrión como en el endodermo primitivo. En forma similar, en las molas diploides humanas androgénicas $XpXp$, un cromosoma X permanece activo (71). Entonces la impronta correcta no es parte esencial del mecanismo de inactivación del cromosoma X; más que nada, el proceso es para alterar la probabilidad del X que será inactivado. Cualquier X materno que lleve consigo una impronta, incrementa su probabilidad de permanecer activo, o lo contrario ocurre con el X paterno (71).

Una posible explicación de la asociación de impronta y la inestabilidad relativa de la inactivación es que la metilación esta implicada en ambos casos. El papel exacto de la metilación en los varios aspectos de la inactivación, queda por ser elucidada, sin embargo, la evidencia de que tiene alguna función es clara. Los patrones de metilación de secuencias génicas específicas sobre los cromosomas X activos o inactivos son diferentes, y el tratamiento de las células con el agente desmetilante, 5-azacitidina puede llevar a una depresión parcial del Xi. La posibilidad de que la metilación juegue un papel en la impronta se demuestra porque el DNA del trofoectodermo y endodermo de ratón están poco metilados y la metilación de novo ocurre en el ectodermo. Es posible que la impronta sea resultado de una metilación diferencial del DNA en los gametos masculino y femenino. Esta impronta es entonces borrada por la metilación de novo en las líneas embrionarias, y simultáneamente la presencia de sitios metilados adicionales en estas líneas ayuda a estabilizar el estado inactivo (49,71,82-86).

7.- Patrón de replicación del cromosoma X.

El cromosoma X inactivo en células de hembras, presenta una replicación asincrónica cuando es comparado con su homólogo y los autosomas. Mediante la incorporación de bromodeoxiuridina (BrdU), se ha evaluado la secuencia de replicación con precisión. El proceso de la replicación del DNA ocurre de una manera bien coordinada, con inicio temprano de las regiones intercromoméricas (Bandas R) y tardío en cromómeros (Bandas G) (53,88,89). En general, el inicio de replicación del cromosoma X inactivo es retardado, así las bandas R del Xi coinciden con las bandas G de los otros cromosomas (90). La replicación tardía también es observada en cromosomas X anormales (53).

En estudios recientes se ha evaluado la replicación del Xi, mediante la incorporación de BrdU y bandeo de alta resolución, encontrando que este siempre replica tardíamente, pero demuestran que existen bandas que no siguen este patrón dentro del mismo Xi, replicando tempranamente, es decir, que no todo el Xi es replicado tardíamente. Estas bandas con más frecuencia incluyen a Xp11.2, Xq13, Xq22.3 y Xq26 (91,92).

4. ORIGEN DE LAS ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X

Las alteraciones cromosómicas se dividen en dos grandes grupos; numéricas y estructurales (Cuadro I), en el primero se encuentran la euploidia y aneuploidia son desviaciones del número diploide normal de cromosomas. En el primer caso se cuenta con un número balanceado de cromosomas en el cual el complemento somático es múltiplo exacto del número haploide. En el humano el complemento cromosómico haploide es de 23 cromosomas (n), 46 el diploide ($2n$), lo cual es el estado normal y 69 cromosomas es triploide ($3n$) (10-11,93-96). La aneuploidia se caracteriza por un número irregular de cromosomas ya que los cambios afectan a cromosomas individuales, por lo tanto el número de cromosomas no es múltiplo exacto del haploide, y cromosomas individuales faltan o se presentan en estado múltiple (10-11,93-96). El estado hipoploide se refiere a la pérdida de uno o más cromosomas; por ejemplo; si uno de los dos miembros de un par de homólogos falta, se refiere como monosómico ($2n-1$). En el estado hiperploide es la ganancia de un cromosoma o más, así cuando uno de los cromosomas se presenta triplicado, el individuo se refiere como trisómico ($2n+1$) (10,11,95).

El mecanismo genético que más frecuentemente causa aneuploidia y por lo tanto las alteraciones numéricas del cromosoma X es la no-disyunción, en la cual existe una falla en la separación de los cromosomas resultando en células con un número anormal de éstos. La no-disyunción se clasifica de la siguiente forma (11-12,93,94):

- 1.- No-disyunción primaria.
 - a) Pre-cigótica
 - b) Post-cigótica
- 2.- No-disyunción secundaria.

La no-disyunción que ocurre durante la gametogénesis cuando los gonocitos son normales, se refiere como primaria, y se divide en precigótica y poscigótica (11,12,93). La no disyunción precigótica, ocurre durante la primera o segunda división meiótica, resultando en la formación de un gameto anormal; que si implica al cromosoma X en el momento de la fertilización producirá productos monosómicos o trisómicos para el cromosoma X (11,12,93). La no-disyunción poscigótica ocurre después de la fertilización, durante la anafase mitótica. Si los cromosomas duplicados longitudinalmente fallan para separarse, una de las células hijas tendrá un cromosoma supernumerario mientras que la otra carecerá de uno; la primera será trisómica y la segunda monosómica; ésta es la causa de mosaicos (11,12,93).

En la no-disyunción secundaria, la meiosis ocurre en gonocitos anormales, y esto lleva a la producción de gametos con un cromosoma menos o uno extra; y por lo tanto monosómicos o trisómicos respectivamente (11-12,93).

Otro mecanismo que puede llevar a la formación de números cromosómicos anormales es el resago anafásico, en este caso los cromosomas se separan normalmente durante la división celular pero uno de ellos falla para moverse al polo (11-12,93).

De las alteraciones estructurales se describirán sólo las que se consideran más importantes para el cromosoma X.

Isocromosoma: resulta de la división transversal del centrómero, los dos cromosomas resultantes están compuestos cada uno de dos brazos de igual longitud los cuales son genéticamente idénticos (10-11,93-96).

Delección: Pérdida de una porción del cromosoma. En la delección terminal una porción del extremo de un cromosoma se pierde; en la intercalar hay doble ruptura en un mismo brazo, pérdida del segmento y reunión de los extremos (10-11,93-96).

Anillos: Se produce una ruptura en ambos telómeros del cromosoma con pérdida de estos y reunión de los extremos (10,11,93-96).

Translocación: Un cromosoma se rompe y puede unirse a otro cromosoma donde ha ocurrido otra ruptura. Si hay intercambio recíproco de material entre dos cromosomas se designa como balanceada; cuando uno de los fragmentos se pierde y sólo a un cromosoma se une el fragmento del otro se llama desbalanceada (10-11,93-96).

En el hombre es posible determinar el origen de la aneuploidia en pacientes 45,X al analizar la segregación de algunos genes localizados en el cromosoma X como los que determinan la ceguera para los colores y el grupo sanguíneo Xg (97). Estudios en pacientes con complemento cromosómico 45,X y sus padres, utilizando el grupo sanguíneo Xg, indican que la pérdida del cromosoma X paterno (Xp) es más común que la pérdida del cromosoma X materno (Xm). De 442 pacientes analizados, el X presente fué de origen materno en 77% y de origen paterno en 23% (98,99).

Estudios posteriores sobre el origen del cromosoma X en

pacientes y en productos de aborto espontáneo con complemento cromosómico 45,X, utilizando fragmentos de restricción polimórfica revelan resultados consistentes con los anteriores (Tabla I) (100-104).

El análisis de la edad de los padres en uno de los trabajos indica que existe una interacción entre el origen del cromosoma X y la edad. En la categoría que conserva el Xp se observa una media de la edad materna significativamente reducida en comparación con el grupo que conserva el Xm. Estos datos sugieren que al menos una porción de las monosomias del cromosoma X resultan de un mecanismo nodisyuncional, que es más frecuente entre mujeres más jóvenes que entre las de mayor edad (100).

Una preponderancia de pérdida de cromosoma Xp ha sido encontrada en el ratón 39,X, esos errores se han atribuido a pérdida del cromosoma X o Y posterior a la entrada del espermatozoide al óvulo. El cromosoma Xpt humano podría también perderse en esta etapa resultando en 45,X (103,104).

CUADRO I. CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES CROMOSOMICAS NUMERICAS Y ESTRUCTURALES

I. Numéricas

a) Euploidia

- Haploidia (n)
- Diploidia (2n)
- Triploidia (3n)
- Tetraploidia (4n)

b) Aneuploidia

- Hipodiploidia (monosomia $2n-1$)
- Hiperdiploidia (trisomia $2n+1$, tetrasomia $2n+2$, etc)

II. Estructurales

a) Ruptura sencilla en un cromosoma

- Isocromosoma
- Delección terminal

b) Doble ruptura en un cromosoma

- Delección intercalar
- Duplicación
- Cromosomas en anillo
- Inversión

c) Rupturas que afectan más de un cromosoma

- Translocación recíproca balanceada
- Translocación robertsoniana
- Inserciones

TABLA I. ORIGEN PATERNO DEL CROMOSOMA X EN
PACIENTES 45,X.

Nº casos	X _m		X _p		Referencia
	Nº	%	Nº	%	
35	28	80%	7	20%	99
52	36	69%	16	31%	100
25	18	72%	7	28%	101
10	6		2		102 (1)
9	9		0		103
131	97	74%	34	26%	

X_m = Cromosoma X materno

X_p = Cromosoma X paterno

(1) En dos casos no fue posible realizar el análisis.

5. ASPECTOS CLINICOS DE LAS ANOMALIAS NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X.

En 1938. Henry Turner describió en siete mujeres la combinación de infantilismo sexual, cuello alado (pterygium colli), talla baja y cubitus valgus como una entidad bien definida (17). Posteriormente también la disgenesia gonadal fué reconocida como parte del síndrome (18) y fue hasta 1959, cuando Ford reconoció que en estas pacientes faltaba uno de los cromosomas X en el complemento cromosómico (21).

1.- Alteraciones numéricas

a) Monosomía del cromosoma X (45,X).

Las anomalias somáticas que se presentan en la monosomía del cromosoma X forman un cuadro clínico característico conocido como síndrome de Turner; y las más frecuentes se resumen en la Tabla II (105). Ninguno de los componentes individuales del síndrome de Turner es patognomónico o diagnóstico, ni todas las anomalías ocurren en cada paciente. La monosomía del cromosoma X se asocia con una extensa variabilidad fenotípica; sin embargo, la única característica siempre presente es la talla baja (105-108). El síndrome de Turner debe ser considerado en cualquier mujer con corta estatura en la cual no se haya realizado otro diagnóstico (109).

Además de la talla baja, las pacientes con síndrome de Turner tienen una facies triangular, debida a braquicefalia y microrretrognatia. El epicanto y ptosis también son hallazgos

TABLA II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE TURNER.

Crecimiento

- Disminuido al nacimiento
- Disminuido en el adulto

Función intelectual

- Deficit cognitivo
- Personalidad inmadura

Craneofacial

- Fusión prematura de la sutura esfenoccipital y otras
- Braquicefalia
- Pabellones auriculares anormales
- Microretrognatia
- Pliegues epicantales
- Paladar alto y arqueado
- Dentición anormal
- Anomalías visuales, habitualmente estrabismo
- Deficits auditivos, sensorioneurales

Cuello

- Pterygium colli
- Ancho y corto
- Línea de implantación de cabello baja

Tórax

- Contorno rectangular (en escudo)
- Teletelia

Cardiovascular

- Coartación de aorta
- Defectos del septo ventricular

Renal

- Riñon en herradura
- Aplasia renal unilateral
- Duplicación de ureteros

Gastrointestinal

- Telangiectasias

Piel y linfáticos

- Nevos pigmentados
- Linfedema

Uñas

- Hipoplasia o malformación

Esqueléticas

- Cubitus valgus
- Clinodactilia del quinto dedo
- Acortamiento de metacarpianos, habitualmente el cuarto
- Deformidades del cóndilo tibial

frecuentes (97,105,109). Los pabellones auriculares tienden a ser prominentes, de implantación baja y ocasionalmente malformados. El paladar es alto, arqueado y estrecho; existe una incidencia incrementada de otitis media probablemente debida a la anomalía del palatino. La esclera presenta un tinte azul y se observa frecuentemente estrabismo. El cuello es corto, ancho y puede acompañarse de pterygium coli, con implantación baja de la línea de cabello que puede llegar por debajo de la primera vertebra torácica (97,105,108,109).

En la mayoría de las pacientes se observa tórax ancho en forma de escudo, con los pezones ampliamente separados (teletelia) y frecuentemente umbilicados (97,105,108).

Pueden presentar múltiples nevos hiperpigmentados principalmente localizados en cara, tórax y brazos. Las uñas de manos y pies frecuentemente son hipoplásicas o malformadas (97,105,108,109).

El quinto dedo habitualmente presenta clinodactilia; el cuarto metacarpiano y metatarsiano son cortos; al igual que todos los huesos de la mano; una gran mayoría tienen cubitus valgus. Son frecuentes la escoliosis y ausencia de la lordosis lumbar. También puede observarse acortamiento del diámetro anteroposterior de los cuerpos vertebrales, configuración androide de la pelvis, e hipoplasia mediofacial (97,105,108,109).

Se ha descrito que las pacientes con síndrome de Turner pueden cursar con alteraciones renales, que raramente resultan en alteración obvia de la función renal; éstas son a menudo asintomáticas y diagnosticadas sólo por exámenes de gabinete. Las alteraciones renales incluyen agenesia renal unilateral, riñón en

herradura, pelvis renal duplicada, sistema colector bifido y anomalías rotacionales o posicionales sencillas (97,105,108-110). Estas alteraciones pueden estar relacionadas con episodios recurrentes de infecciones del tracto urinario resultando en pielonefritis crónica e insuficiencia renal (105).

Las pacientes con monosomía del cromosoma X tienen un riesgo incrementado de cardiopatía congénita frecuentemente manifestada como coartación de aorta o defectos del tabique ventricular (97,105,108,109,111). Aproximadamente en un tercio de las pacientes se ha encontrado válvula aórtica bicuspidé y prolapso de la válvula mitral. La combinación de coartación de aorta, hipertensión y anomalías de la válvula aórtica pueden predisponer al desarrollo de aneurismas (109). Otras condiciones más raras pueden ser ectopia cordis e hipoplasia de corazón izquierdo (109,112). Recientemente se ha sugerido que la asociación de drenaje venoso pulmonar anómalo puede tener una asociación significativa con síndrome de Turner (113,114).

El linfedema de manos y pies es observado en el período neonatal y aparentemente resulta de hipoplasia de los canales linfáticos superficiales. El edema habitualmente desaparece durante la infancia (105,108).

Otro tipo de alteraciones vasculares menos frecuentes incluyen hemangiomas y telangiectasias intestinales, que resultan en sangrado de tracto gastrointestinal; y formaciones queloides (105,108,111).

El retardo mental no es una característica del síndrome de Turner, sin embargo, los defectos cognitivos pueden presentarse y

existir discrepancia entre el desarrollo verbal y el coeficiente intelectual (97,105,107). Se han observado algunos problemas psiquiátricos como la anorexia nerviosa, enfermedad maniaco depresiva y esquizofrenia paranóica (109).

Se ha observado una incrementada incidencia de autoanticuerpos tiroideos y de tiroiditis en pacientes con síndrome de Turner (105,108,109). También se ha detectado una incrementada prevalencia de diabetes mellitus y pruebas anormales de tolerancia a la glucosa (97,105,108,109).

En el grupo de edad pospuberal el infantilismo sexual y la amenorrea primaria son manifestaciones clínicas mayores (105,111). En estas pacientes se observa escasos vello púbico y axilar e hipoplasia de glándulas mamarias; los genitales externos son completamente femeninos pero inmaduros y la vagina, útero y trompas de Falopio están presentes pero poco desarrolladas (97,108).

Singh y Carr estudiaron los pliegues gonadales de ocho fetos 45,X que tenían una edad gestacional de cinco semanas a cuatro meses. Demostraron la presencia de células germinales primordiales y reconocieron una histología gonadal similar a la observada en fetos femeninos normales hasta los tres meses de gestación. A partir de ese momento se reconocía una alteración en la formación de folículos primordiales. Esta evidencia sugiere que las células germinales primordiales se encuentran en la gónada primitiva de un feto 45,X, pero habitualmente fallan para madurar y degeneran (115).

Antes de la semana 12 de gestación, los ovarios en una mujer 45,X son histológicamente normales y aparentemente presentan un

número normal de óvulos, pero posteriormente existe una disminución en el número de células foliculares por oocito. En ausencia de un segundo X funcional, los oocitos degeneran más rápido de lo normal, así que al nacimiento los folículos habitualmente están ausentes (105,107,109,116). Aún cuando algunas niñas 45,X pueden presentar estrias gonadales con células germinales degenerativas, estas desaparecen completamente hacia la pubertad (105,107,109,116). Antes de los estudios de Singh y Carr se creía que las estrias gonadales de mujeres con síndrome de Turner eran el resultado de la falta de migración de células germinales. Ahora es claro que esas células migran normalmente y que las estrias son el resultado de degeneración de las células germinales durante la gestación media. Estudios previos han indicado que esta degeneración puede ser el resultado de un apareamiento cromosómico anormal (117,118). Estas anomalías de apareamiento se manifiestan en dos formas: pueden bloquear el desarrollo meiótico o retardar la progresión meiótica (119).

La disgenesia gonadal se define como el reemplazo de las gónadas por estrias de tejido conectivo fibrovascular que no contiene células germinales, ésta se asocia con mayor frecuencia a la monosomía del cromosoma X (45,X) o rearrreglos estructurales del cromosoma X (116). Las estrias de la disgenesia gonadal tienen una apariencia histológica característica, en adultos se aprecian como estrias fibrosas de color blanco de 2-3 cm de largo por 0.5 cm de ancho, que contienen capas en espiral de tejido fibroso en las que no se encuentran células germinales; en el sitio de unión de la estria con la trompa de Falopio, pueden

persistir células hiliares y remanentes mesonefricos (105,109,116).

Estudios longitudinales de niveles de gonadotropinas basales como de avocados con LRF en pacientes con disgenesia gonadal demuestran una falta de inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario por la gónada disgenética en pacientes afectadas. Los niveles plasmáticos de FSH se encuentran elevados desde el periodo neonatal hasta los cuatro años de edad. Entre los cinco y diez años tienden a estar en límites altos de valores normales. Después, los niveles de FSH se incrementan otra vez. El patrón de secreción de LH es similar pero a niveles más bajos (120,121).

b) Mosaicos.

45,X/46,XX: El mosaicismo es el hallazgo más común en pacientes con disgenesia gonadal y cromatina sexual positiva y el segundo en frecuencia después del 45,X. Los individuos con este mosaico tienen, en general, menos alteraciones que aquellos con 45,X puro. La talla media del adulto es mayor y algunas pacientes pueden presentar menstruación espontánea y desarrollo mamario. En suma, muchas de las anomalías somáticas del síndrome de Turner 45,X, son menos frecuentes en pacientes 45,X/46,XX (105,106,108,111).

45,X/47,XXX: Este mosaico es mucho más raro que el anterior. Existen, de hecho, menos casos reportados y es razonable esperar que tengan menos alteraciones que el 45,X (105,111).

45,X/46,XX/47,XXX: Pocas anomalías somáticas son encontradas en estos individuos comparadas con las 45,X; sin embargo, el fenotipo no puede ser correlacionado en este mosaico

por ser más raro (105).

45,X/46,XY y 45,X/46,XXY: Estos individuos frecuentemente presentan genitales ambiguos. La disgenesia gonadal mixta con una estria unilateral y un testículo contralateral se puede relacionar a esos dos tipos de mosaicos. Individuos con esas formas de mosaicos pueden también tener estrias gonadales bilaterales, asociarse con estigmas de síndrome de Turner y pueden ser indistinguibles clínicamente de los individuos 45,X (105,108,111,122). En gónadas disgenéticas de pacientes con una línea celular con Y pueden presentarse tumores como gonadoblastomas o disgerminomas. El riesgo de gonadoblastoma puede ser tan alto como 25%. Los gonadoblastomas son tumores benignos pero pueden existir tumores malignos de células germinales. Esos tumores pueden ocurrir durante la infancia, y la remoción de las gónadas debe realizarse tan pronto como se detecte una línea celular con un cromosoma Y en los pacientes con disgenesia gonadal (105,108,109,116,122).

2.- Anomalías estructurales del cromosoma X.

a) Pérdida de material del brazo corto.

Delección [46,X,del(Xp)]: Una delección del brazo corto del cromosoma X se designa del(Xp) y habitualmente resulta en disgenesia gonadal asociada con talla baja y estigmas de síndrome de Turner (105,108,111,123-126).

El fenotipo y las manifestaciones clínicas asociadas con Xp- son difíciles de correlacionar, a causa de la frecuente asociación con mosaicos, habitualmente 45,X/ 46,XXp-. En todas

las pacientes 46.XXp-, que no son mosaicos, se ha observado talla baja y algunas características de síndrome de Turner (105,108,109,111). Generalmente se encuentran estrias gonadales en estas pacientes, pero en ocasiones existe tejido ovárico y esta es la causa de que algunas pacientes menstruen (105,125).

Se han realizado revisiones de pacientes con deleciones de brazos cortos con diferentes puntos de ruptura que llevan a observaciones interesantes. En 1974, Therman propuso que una porción de brazos cortos del cromosoma X, de centrómero a p11 (Xcen-p11) no replica tardíamente en el X humano normal (127). Posteriormente varios autores e incluso Therman, mediante la revisión de pacientes con deleciones o translocaciones con diferentes puntos de ruptura en brazos cortos, han comprobado que la pérdida de Xcen-p11 puede causar síndrome de Turner completo (107,123,124,126). La deleción de Xp terminal, con puntos de ruptura en Xp21 o distales a este presentan talla baja, y cursan con función gonadal normal (Figura 5) (107,123,124,126). Recientemente, Ogata y colaboradores han propuesto que el gen (o genes), que controla el crecimiento en el cromosoma X se encuentra en la región pseudoautosómica muy cercano al telómero, entre dos locus definidos como DXYS20 y DXYS15. Al estudiar individuos con alteraciones estructurales de dicha región se reconoció que sólo aquéllos que tenían deleciones de esta zona presentaban talla baja (128,129).

Isocromosoma de brazos largos del X [46,X,i(Xq)]: Los isocromosomas de brazos largos se designan i(Xq) y estos resultan de la división transversal del centrómero durante la meiosis en

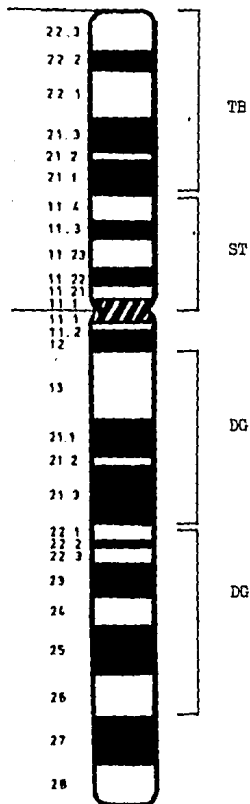


FIGURA 5. POSIBLE LOCALIZACION EN EL CROMOSOMA X DE GENES DE LOS CUALES SU AUSENCIA RESULTA EN TALLA BAJA (TB), SINDROME DE TURNER (ST) Y DISGENESIA GONADAL (DG).

lugar de la división longitudinal, resultando en la formación de un cromosoma inestable mono o dicéntrico. La división transversal del centrómero de un cromosoma X resulta en la formación de un cromosoma compuesto de dos brazos largos, es decir, un $i(Xq)$ tiene una duplicación de todo el brazo largo y, por lo tanto, una deficiencia de brazo corto. (105,108,124). El $i(Xq)$ es a menudo de origen paterno (105,124).

Las pacientes $46,X,i(Xq)$ habitualmente tienen talla baja, disgenesia gonadal, amenorrea primaria o secundaria, tórax ancho con teletelia, cuello corto, cubitus valgus y nevos pigmentados; encontrados en más de 50% de las pacientes y otros estigmas de síndrome de Turner (108,111,124,130,131). El rango de expresión fenotípica y las manifestaciones clínicas asociadas con $45,X$ y $46,X,i(Xq)$ es similar; sin embargo, la incidencia de autoanticuerpos tiroideos y tiroiditis de Hashimoto es más alta en pacientes con $i(Xq)$ que en otras alteraciones del cromosoma X (105,108,109,111,124).

b) Pérdida de material de brazo largo.

Delección [46,X,del(Xq)]: La delección de brazo largo del cromosoma X se designa Xq^- o $del(Xq)$, y ha sido reportado como $46,XXq^-$ o en forma de mosaico $45,X/46,XXq^-$. Debido a la frecuencia elevada de mosaicos, la correlación de la expresión fenotípica con esta anomalía del cromosoma X es difícil (105). Se ha reportado que la pérdida de material de brazo largo produce disgenesia gonadal pero no talla baja u otras características somáticas de síndrome de Turner (105,108,109,124). Sarto y cols. propusieron que la integridad de una región localizada en Xq ,

específicamente q13-q26, es necesaria para la función gonadal normal; debido a que deleciones de esta porción producen disgenesia gonadal (Figura 7) (132).

Therman, mediante el estudio de casos con deleciones en diferentes puntos de Xq, observó que las rupturas de la región de Xq13-Xq24 cursan con disgenesia gonadal, y quienes presentan rupturas fuera de esta zona tienen función gonadal normal (133,134).

Isocromosoma de brazos cortos [46,Xi(Xq)]: En Xq13 se localiza el centro de inactivación del cromosoma X y es necesaria su integridad para que la célula sea viable. Un isocromosoma de brazos cortos, no tendría brazos largos y por lo tanto tampoco centro de inactivación. Por esta razón se considera que no es factible la existencia de i(Xp) (42,43). Se asume que los casos informados como i(Xp) corresponden a deleciones de Xq (66,67).

c) Otras alteraciones.

Translocaciones X-autosoma: Se han observado variaciones en la función gonadal presentada en pacientes con deleciones en Xq, iXq y translocaciones balanceadas X-autosoma, que han llevado a proponer la existencia de una "región crítica" localizada en Xq (124,126,133,134). Recientemente se ha propuesto que podría consistir de dos segmentos, Xq13-q22 y Xq22-q26 separados por una región muy pequeña en Xq22. Las rupturas en este segmento no interfieren con la función gonadal (133). Teóricamente, el desarrollo y la función gonadal normal depende de la integridad de esa región; sin embargo, el mecanismo por el cual la región

critica ejerce su efecto no es claro. Las portadoras de translocaciones balanceadas X-autosoma e inversiones, en las cuales las rupturas se encuentran en la región crítica tienen disgenesia gonadal con algunos estigmas de síndrome de Turner (107,123,126). Pero, las rupturas dentro de un pequeño segmento en la banda Xq22 parecen no afectar el fenotipo (133). Cuando las rupturas son fuera de la región crítica raramente resultan en disgenesia gonadal (Figura 5) (107,123,126,133,134).

Translocación X-X: Esta alteración es de las menos frecuentes. Kleczkowska en 1989, reportó un tipo de translocación X-X poco común en una mujer de 32 años, con una translocación de una porción acéntrica de Xp en el brazo largo en la banda Xq21.1. Además de la disgenesia gonadal, la paciente presentaba talla baja y estigmas discretos de síndrome de Turner (135).

Anillo del cromosoma X [46,X,r(X)]: Un anillo del cromosoma X, r(X) frecuentemente ocurre en forma de mosaico 46,XX/46,X,r(X). La talla baja está presente en la mayoría de las pacientes, y muchas tienen estigmas de síndrome de Turner; ninguna tiene pterygium colli ni coartación de aorta (108,111,124). El r(X) resulta de la pérdida de ambos extremos de un cromosoma y unión posterior de estos. El r(X) es especialmente inestable y la cantidad de material que se pierde es variable, por lo que el tamaño de estos es también variable (108,124).

6. INCIDENCIA.

Se han realizado numerosos estudios para conocer la frecuencia de las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X, y se ha considerado que la que sigue en frecuencia al complemento 45,X son los mosaicos, encontrándose en 30 a 40% de las pacientes con fenotipo de Turner, aproximadamente 10 a 15 % del total de este grupo son 45,X/46,XX y 2 a 5% son mosaicos 45,X/46,XY (105,109,). En la Tabla III se muestran los resultados de siete estudios diferentes de series de pacientes con síndrome de Turner, observándose los diferentes porcentajes de las alteraciones cromosómicas encontradas (111,136-141).

De todas las alteraciones del cromosoma X las anomalías estructurales constituyen el 28% aproximadamente (142). De éstas la encontrada con mayor frecuencia es el isocromosoma de brazos largos del X [$i(Xq)$], que va de 12 a 20%; presentándose en forma simple o como mosaico (105,107,109,142,143). Debido a que la incidencia del resto de las alteraciones estructurales es muy variable en los estudios realizados, su frecuencia no es bien conocida, pero se considera que el anillo del cromosoma X [$r(X)$], la delección de brazos cortos ($Xp-$) y la delección de brazos largos ($Xq-$) son las que siguen en frecuencia en el orden citado (105,107,109,124). Existen otras alteraciones pero su presentación es rara, por lo que su incidencia en la población no se conoce, entre éstas se encuentran a las translocaciones X-Autosoma y translocaciones X-X (109,124).

El síndrome de Turner ocurre en aproximadamente 1 de 2 500 recién nacidas vivas (144). De todas las concepciones 15%

terminan en aborto espontáneo. 50% de estos abortos del primer trimestre presentan una anomalía cromosómica; 20% de los abortos con una alteración en su complemento cromosómico tienen un cariotipo 45,X, por lo que este genotipo se estima en 1% de todas las concepciones (97,144).

Se considera que 98 a 99% de las gestaciones con monosomía del cromosoma se abortan espontáneamente (105,144). Algunos autores han sugerido que todos los individuos con síndrome de Turner que sobreviven a la vida embrionaria y fetal, deben ser mosaicos cripticos con líneas celulares normales 46,XX, 46,XY o incluso con alteraciones estructurales (105,145,146), debido a que la incidencia de mosaicos y de alteraciones estructurales del cromosoma X, entre las concepciones 45,X abortadas espontáneamente es mucho más baja que entre los recién nacidos con cariotipos 45,X (97,144).

Lo anterior llevo a Hald y cols, en 1992, a estudiar 87 pacientes con síndrome de Turner realizando extensos análisis citogenéticos en cultivos de linfocitos y fibroblastos y mediante técnicas de biología molecular con sondas específicas del cromosoma Y, dando resultados interesantes, ya que las frecuencias de las alteraciones encontradas difiere respecto a las anteriores. Demostraron mosaicismo en 66.7% de los casos, en los cuales 18.4% presentaron cromosomas marcadores, sólo 20.7% fueron 45,X y 12.6% presentaron alteraciones estructurales del cromosoma X (147).

Posteriormente, realizaron experimentos en cultivos a largo plazo de células que presentaban cromosomas marcadores,

observando una reducción continua en el porcentaje de estas células, indicando una inestabilidad incrementada de los marcadores. Por lo anterior estos autores proponen que existe una selección in vivo de las células con cromosomas sexuales estructuralmente anormales (147).

Lo anterior es apoyado por un trabajo de Kelly y cols, en el cual estudian una gestación por edad materna avanzada realizando cultivo de vellosidades coriales a las 9 semanas, mostrando 64% de células con 45,X y 35% con 46,X,r(X). La gestación fué interrumpida a las 14 semanas y se efectuó cultivo celular de pericardio y músculo, encontrando 45,X en 95% y 46,X,r(X) en 5%. Los autores sugieren que todos los casos 45,X probablemente sean mosaicos para un X o Y estructuralmente anormal durante la embriogénesis, pero que esta línea celular desaparece antes del nacimiento, no por un proceso de selección, sino por inestabilidad de los cromosomas anormales durante la división celular (148).

Lo anterior apoya la hipótesis de que los casos 45,X probablemente sean mosaicos para cromosomas X o Y estructuralmente anormales, pero que esta línea celular desaparece antes del nacimiento a través de un proceso de selección in vivo, perdiéndose a lo largo de las divisiones celulares por una inestabilidad de los cromosomas anormales (147,148).

TABLA III. TIPOS DE PERDIDA CROMOSOMICA EN SIETE SERIES DE PACIENTES CON SINDROME DE TURNER.

Cariotipo	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	Total No	Total %
45,X	10	35	38	61	50	64	99	357	62.3%
X/XX	6	7	4	8	25	11	21	82	14.3%
i(Xq)	0	2	0	3	2	8	11	26	4.5%
X/iXq	2	9	5	8	5	12	24	65	11.3%
del(Xp)	2	1	0	1	1	1	2	8	1.4%
del(Xq)	0	0	1	0	0	0	4	5	0.9%
rX	0	1	0	6	3	6	14	30	5.2%
Total	20	55	48	87	86	102	175	573	

- 1) de la Chapelle, 1962 (136) 5) Berghoff et al, 1976 (140)
 2) Lindstein, 1963 (137). 6) Palmer y Reichmann 1976 (111)
 3) Court-Brown, 1964 (138). 7) Davidenkova, 1978 (141).
 4) Schmid et al, 1974 (139).

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Problema General

¿ Cual es la frecuencia de las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X y que características clínicas se observan en pacientes vistas en el servicio de Genética del Hospital General de México S.Sa.?

Problemas específicos

1.- Cual es la frecuencia de las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X?

2.- Que características físicas se observan con mayor frecuencia en cada grupo de alteraciones?

3.- Cual es el promedio de talla en pacientes con alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X?

C. OBJETIVOS.

Objetivo General

Determinar la frecuencia de las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X y de las características clínicas en pacientes que acudieron al servicio de Genética del Hospital General de México S.S. en el periodo de 1980 a 1990.

Objetivos específicos

- 1.- Conocer la frecuencia de las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X.
- 2.- Determinar las características clínicas que se observan con mayor frecuencia en estas pacientes.
- 3.- Determinar la talla promedio en cada grupo de alteraciones

II. MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional; tomando a la población de pacientes que acudieron al servicio de Genética del Hospital General de México S.S., durante el periodo comprendido de 1980 a 1990.

La población consistió en pacientes que habían acudido por talla baja, amenorrea primaria o secundaria, infertilidad o datos clínicos compatibles con síndrome de Turner. Para formar la muestra, se tomaron pacientes de la población en quienes se había realizado el diagnóstico citogenético de una alteración numérica o estructural del cromosoma X, además de presentar alguna de las características ya señaladas. Para este propósito se revisaron inicialmente los registros del archivo del servicio de Genética, donde se anotan los datos generales de los pacientes, el motivo inicial de la consulta y el diagnóstico final; de aquí se eligieron los números de los expedientes según los criterios anteriores; estos fueron revisados y los datos tomados se analizaron como se describe a continuación:

1.- Una vez registrado el total de pacientes se agruparon por alteración citogenética y se procedió a calcular el porcentaje con que se presentaron.

2.- Se calculó el promedio (\bar{X}) de edad en el total de pacientes y por grupo de alteración citogenética, de esto último también se calculó el \bar{X} de la edad de los padres. De esta variable se calculó sesgo (a_3) y curtosis (a_4) para conocer si los datos presentaban una distribución normal y si el promedio era una medida de resumen adecuada; de no ser así se tomaría como

medida de resumen a la mediana (Md).

3.- Se obtuvo el \bar{X} de la talla por grupo de alteración citogenética, así como a3 y a4, procediendo de la manera anterior. Para este aspecto se tomaron en cuenta sólo a las pacientes mayores de 16 años (149).

4.- Se calculó la frecuencia de las características clínicas en el total de pacientes y posteriormente por grupo de alteración citogenética. Para saber si existía talla baja o no, se compararon las tallas de las pacientes con tablas de talla para la edad (150). En este rubro no se tomaron en cuenta las características sexuales secundarias.

5.- Para determinar que tan homogéneos son los grupos con respecto a las características clínicas se aplicó la prueba de homogeneidad de ji cuadrada (χ^2). Esto se realizó comparando al grupo de pacientes con monosomía del cromosoma X con cada grupo de alteración citogenética con respecto a cada una de las características clínicas. Cuando los grados de libertad fueron igual a 1 y cualquier frecuencia esperada menor de 10 se aplicó la prueba de corrección de Yates (150).

6.- Finalmente se analizó el desarrollo de características sexuales secundarias, observando la frecuencia con que se presentaban en cada grupo de alteraciones citogenéticas, tomando sólo a las pacientes postpuberales (mayores de 16 años) (149).

III. RESULTADOS.

Se revisaron un total de 253 expedientes de pacientes con talla baja, infertilidad o amenorrea. De estas pacientes 137 presentaron un cariotipo normal, 46,XX, en 19 casos se contaba con el resultado del análisis cromosómico que reportaba alguna alteración numérica o estructural, pero no se contaba con el expediente, en 12 se reportaba en el expediente el diagnóstico de talla baja, amenorrea o infertilidad pero sin el resultado del cariotipo y 85 pacientes tuvieron alguna alteración numérica o estructural del cromosoma X. Los datos citogenéticos y clínicos encontrados en estas últimas son los que se presentan y analizan a continuación.

1.- Hallazgos citogenéticos.

El resultado de los hallazgos citogenéticos de las 85 pacientes se muestra en la tabla IV. Las 85 pacientes con alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X formaron el total de nuestra muestra estudiada, los resultados del análisis citogenético son los siguientes (Tabla IV). 53 % de las pacientes presentó un cariotipo 45,X, 23 % tenían un mosaico 45,X/46,XX; otros mosaicos con alteraciones numéricas se encontraron en proporciones variables; es interesante mencionar que el mosaico 45,X/46,XY se presentó en dos pacientes y una tuvo un mosaico 45,X/46,XY/47,XXY. La alteración estructural observada con más frecuencia fué el isocromosoma de brazos largos del cromosoma X [(i(Xq)], encontrándose como mosaico 45,X/46,X,i(Xq) en 4.7 %, como 46,X,i(Xq) en 3.5 %, y una paciente tenía un

cariotipo 46,XX/46,X,i(Xq); el resto de las alteraciones estructurales se encontraron en porcentajes variables.

2.- Promedio de edad de las pacientes y de los padres.

El promedio (\bar{X}) de edad en el total de las pacientes fué 18.4, con una Desviación Estándar (DS) de 8.2, el rango de edad fué de 4 a 50 años, la mediana (Md) 18 y el sesgo (a_3) y la curtosis (a_4) se encontraron fuera de la distribución normal.

En las pacientes con 45,X el rango de edad fué de los 4 a los 45 años, \bar{X} de 18.1, Md de 17.5 y DS de 11.5. Las pacientes con 45,X/46,XX presentaron un rango de edad de 4 a 40 años, \bar{X} de 18.0, Md de 17.5 y DS de 7.5.

El \bar{X} de edad de la madre en el grupo de 45,X fué de 26.5 y de 29.8 en los padres, en las pacientes con 45,X/46,XX fué de 23.4 y de 26.7 respectivamente.

El cálculo de a_3 y a_4 se encontró dentro de la distribución normal, sólo para la edad de los padres en el grupo 45,X. El resto de los resultados se muestra en la Tabla V.

3.- Talla por grupo de alteraciones.

En el análisis de la talla de las pacientes pospuberales se observó que el grupo de 45,X el \bar{X} fué de 132.5 cm., Md de 133.8 cm y DS de 6.3; en 45,X/46,XX se obtuvo un \bar{X} de 138.7 cm, Md de 137.0 cm y DS de 10.1; en ambos casos a_3 y a_4 se encontraron fuera de la distribución normal. En las pacientes con 45,X/46,X,i(Xq) y 46,X,i(Xq) el \bar{X} fué de 130.8 cm y 134.3 cm respectivamente. El resto de los resultados se presentan en la

Tabla VI.

4.- Frecuencia de las características clínicas.

a) En el total de pacientes.

La talla baja fué la característica clínica que se encontró con más frecuencia en el total de pacientes (91.8 %), siguiendo el cuello corto (77.0 %), cubitus valgus (67.2 %); menos frecuentes fueron las cardiopatías (3.2 %) y las anomalías renales (1.6 %); el resto se encontró en porcentajes variables (Tabla VII).

b) Por grupo de alteraciones citogenéticas.

Las características clínicas en cada grupo de alteración citogenética se muestran en la tabla VIII. De 45 pacientes con 45,X, 100 % presentó talla baja, en cuatro se reportaron cardiopatías (8.8%), que consistieron en estenosis aórtica en tres y en una paciente no se especificó el tipo de anomalía, en tres pacientes se observaron anomalías vertebrales que se reportaron como escoliosis, el retraso mental fué reportado en una y en ninguna paciente se registraron anomalías renales (Tabla IX). En 20 pacientes con mosaico 45,X/46,XX, 90 % presentaron talla baja, cuatro pacientes presentaron alteraciones vertebrales que consistieron en escoliosis en este grupo no se encontraron cardiopatías ni alteraciones renales y en 2 pacientes se reportó retraso mental (Tabla X). En general, en el grupo de 45,X se observaron más alteraciones clínicas seguidas por el grupo con mosaico 45,X/46,XX; en el resto de los grupos con diferentes

constituciones cromosómicas, la frecuencia de las alteraciones clínicas fué variable (Tabla VIII).

Las dos pacientes con mosaico 45,X/46,XX/47,XXX no presentaban talla baja y sólo una tuvo alteraciones somáticas como cuello corto, paladar alto y cubitus valgus (Tabla VIII). Una de las dos pacientes con mosaico 45,X/47,XXX tenía talla baja y las dos presentaron sólo algunas alteraciones (Tabla VIII).

Las dos pacientes con 45,X/46,XY mostraron talla baja y el cuadro clínico fué similar al de las pacientes 45,X (Tabla VIII); la paciente con 45,X/46,XY/47,XY no tenía talla baja y la única alteración somática fué el paladar alto (Tabla VIII).

Todas las pacientes con isocromosoma de brazos largos del X, con y sin mosaico, presentaron talla baja (Tabla VIII). Quienes tenían 45,X/46,X,i(Xq) y 46,X,i(Xq), presentaron un fenotipo de síndrome de Turner y aparentemente se reportaron menos alteraciones, la única paciente con 46,XX/46,X,i(Xq) sólo tenía paladar alto además de la talla baja (VIII).

Las dos pacientes con 46,X,del(Xp) tenían talla baja, una de ellas tenía alteraciones como implantación baja de cabello, cubitus valgus, nevos pigmentados, paladar alto, torax ancho, clinodactilia y teletelia; la otra paciente presentaba solo cuello corto, implantación baja de cabello y cubitus valgus. La paciente con 46,X,del(Xq) presentó talla baja, cubitus valgus y torax ancho, La paciente con 46,X, t(X;3) no tenía talla baja y aparentemente sólo presentaba implantación baja de cabello. Por último, la única paciente con 45,X/46,X,r(X) no cursaba con talla baja pero mostraba algunas alteraciones somáticas como cuello corto, implantación baja de cabello, cubitus valgus, nevos

pigmentados, pabellones auriculares mal implantados, acortamiento de metacarpianos y clinodactilia (Tabla VIII).

5.- Homogeneidad entre los grupos.

Al comparar a las pacientes del grupo 45,X (n=45) con las pacientes 45,X/46,XX (n=20), se determinó que la diferencia fué significativa sólo para cuello corto y cubitus valgus (P>.05). En las pacientes con 45,X/46,X,i(Xq) (n=4), las diferencias fueron significativas sólo para el cuello corto (P>.05). En el grupo de pacientes con 46,X,i(Xq) (n=3), no se observaron diferencias significativas (P<.05). Al agrupar a todos los casos con i(Xq) (n=8) y realizar la misma comparación con las pacientes 45,X, sólo se mostró diferencia significativa para cuello corto (P>.05). Con el resto de alteraciones no se realizaron comparaciones ya que en cada uno el número de pacientes es muy bajo (1 o 2 pacientes solamente).

6.- Frecuencia de características sexuales secundarias.

En total fueron 61 pacientes mayores de 16 años, las cuales se tomaron en cuenta para éste análisis (Tabla XI). De las 30 pacientes 45,X, 100% presentaron amenorrea, en una se refirió como amenorrea secundaria, en 4 se observó desarrollo mamario, en 5 se describió vello púbico y 1 de éstas presentó vello axilar, en 21 pacientes los genitales se describieron como infantiles (Tabla XI). En el grupo de pacientes con mosaico 45,X/46,XX, 15 eran mayores de 16 años y todas cursaban con amenorrea, en tres se reportó como amenorrea secundaria, 7 pacientes

presentaron desarrollo mamario, en 3 se reportó la presencia de vello púbico, en 5 de éstas se observó vello axilar y en 8 pacientes se describieron genitales infantiles (Tabla XI). Las dos pacientes con 45,X/46,XY tenían amenorrea primaria y no presentaron desarrollo de características sexuales secundarias. La paciente con 45,X/46,XY/47,XYY tenía desarrollo mamario y vello púbico escasos, los genitales se reportaron como ambiguos pero no se describían sus características en el expediente (Tabla XI).

En las pacientes con $i(Xq)$, 7 eran mayores de 16 años, 4 con 45,X/46,X, $i(Xq)$ y 3 con 46,X, $i(Xq)$, todas tenían amenorrea y las otras características se muestran en la Tabla XI. Las dos pacientes con 46,X, $del(Xp)$ cursaban con amenorrea, en una se refirió como amenorrea primaria y presentaba vello púbico; la segunda tenía amenorrea secundaria y presentaba desarrollo mamario (Tabla XI).

La paciente con 46,X, $del(Xq)$ presentó amenorrea primaria y tenía desarrollo de características sexuales secundarias. En la paciente con 46,X, $t(X;3)$ se reportó amenorrea primaria y se refería desarrollo mamario y vello púbico escaso (Tabla XI).

TABLA IV. RESULTADOS DE LOS HALLAZGOS CITOGENETICOS EN 85 PACIENTES CON ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X.

Alteración	Nº Casos	Frecuencia (%)
45,X	45	53.1
45,X/46,XX	20	23.5
45,X/46,X,i(Xq)	4	4.7
46,X,i(Xq)	3	3.5
45,X/46,XX/47,XXX	2	2.3
46,X,del(Xp)	2	2.3
45,X/47,XXX	2	2.3
45,X/46,XY	2	2.3
46,X,del(Xq)	1	1.2
46,XX/46,X,i(Xq)	1	1.2
46,X,t(X;3)	1	1.2
45,X/46,XY/47,XXY	1	1.2
45,X/46,X,r(X)	1	1.2
Total	85	100.0

TABLA V. EDADES DE PACIENTES Y DE LOS PADRES POR ALTERACION CROMOSOMICA.

Alteración	Nº. casos	Edad Pacientes		Edad Madre		Edad Padre	
		\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
45,X (a)	45	18.1	17.5	26.5		29.8	
45,X/46,XX (a)	20	18.0	17.5	23.4	24.0	26.7	27.5
45,X/46,X,i(Xq)	4	22.8		(b)		(b)	
46,X,i(Xq)	3	21.6		36.6		48.0	
45,X/46,XX/47,XXX	2	14.5		20.0		28.5	
46,X,del(Xp)	2	19.0		17.5		21.0	
45,X/47,XXX	2	15.5		22.5		29.0	
45,X/46,XY	2	17.5		33.0		34.0	
46,X,del(Xq)	1	20.0		22.0		27.0	
46,XX/46,X,i(Xq)	1	6.0		16.0		21.0	
46,X,t(X;3)	1	20.0		34.0		28.0	
45,X/46,XY/47,XXY	1	50.0		(b)		(b)	
45,X/46,X,r(X)	1	8.0		26.0		32.0	

\bar{X} = Promedio.

Md = Mediana.

a) = Se calculó sesgo y curtosis, sólo para la edad de padre y madre en el grupo de 45,X se encontró dentro de la normalidad.

b) = Datos no encontrados.

TABLA VI. TALLA PROMEDIO EN LAS PACIENTES, AGRUPADAS POR ALTERACION CROMOSOMICA.

Alteración	Nº.de Casos	Talla en cms.	
		\bar{X}	Md
45,X (a)	30	132.5	133.8
45,X/46,XY (a)	15	138.7	137.0
45,X/46,X,i(Xq)	4	130.8	
46,X,i(Xq)	3	134.3	
45,X/46,XX/47,XXX	1	151.0	
46,X,del(Xp)	2	133.5	
45,X/46,XY	2	125.0	
45,X/47,XXX	1	142.0	
46,X,del(Xq)	1	142.0	
46,X,t(X;3)	1	154.0	
45,X/46,XY/47,XXY	1	164.0	

\bar{X} = Promedio.

Md = Mediana.

a) Se calculó sesgo y curtosis.

TABLA VII. FRECUENCIAS DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS ENCONTRADAS EN LAS PACIENTES CON ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X.

CARACTERISTICA	FRECUENCIA
Talla baja	91.8
Cuello corto	77.0
Cubitus valgus	67.2
Implantación baja de cabello	63.9
Pladar alto	47.5
Nevos pigmentados	32.8
Torax ancho	27.8
Acortamiento de metacarpianos	21.3
Micrognatia	19.7
Pterygium colli	19.7
Pabellones auriculares mal implantados	19.7
Teletelia	13.1
Anomalías vertebrales	9.8
Clinodactilia	8.2
Pectus excavatum	8.2
Ptoxis palpebral	6.5
Retardo mental	6.5
Anomalías visuales	3.3
Cardiopatias	3.2
Anomalías renales	1.6
Genitales ambiguos	1.6

TABLA VIII. CARACTERISTICAS CLINICAS POR ALTERACION CITOGENETICA EN EL TOTAL DE PACIENTES.

Alteración	NB. Casos	Características Clínicas (1)																			
		TB	CC	CV	IB	PA	NP	TA	AM	MG	PC	PM	TT	Ave	Cl	PE	FP	AVi	RM	CP	AR
45,X	45	45	40	37	31	23	14	11	12	9	14	13	12	3	7	6	1	3	1	4	0
45,X/46,XX	20	18	12	11	14	7	4	7	3	3	3	4	5	4	3	0	3	0	2	0	0
45,X/46,X,i(Xq)	4	4	1	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
46,X,i(Xq)	3	3	3	2	2	3	1	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
45,X/46,XX/47,XXX	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46,X,del(Xp)	2	2	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
45,X/47,XXX	2	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45,X/46,XY	2	2	1	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
46,X,del(Xq)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46,XX/46,X,i(Xq)	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46,XX,t(X;3)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45,X/46,XY/47,XXY	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45,X/46,X,r(X)	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

1) TB = Talla Baja
 CC = Cuello Corto
 CV = Cubitus valgus
 IB = Implantación Baja de Cabello
 PA = Paladar Alto
 NP = Nevos Pigméntados
 TA = Torax ancho
 AM = Acortamiento de Metacarpianos
 MG = Microretrognatia
 PC = Pterygium colli

PM = Fabelones Auriculares mal Implantados
 TT = Teletelia
 Ave = Anomalias Vertebrales
 Cl = Clinodactilia
 PE = Pectus Excavatum
 FP = Ptosis Palpebral
 AVi = Anomalias Visuales
 RM = Retardo Mental
 CP = Cardiopatías
 AR = Anomalias Renales

TABLA IX. FRECUENCIAS DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES CON MONOSOMIA DEL CROMOSOMA X (45,X).

Característica	Nº	(%)
Talla baja	45	100.0
Cuello corto	40	88.9
Cubitus valgus	37	82.2
Implantación baja de cabello	31	68.9
Pladar alto	23	51.1
Nevos pigmentados	14	31.1
Pterigium colli	14	31.1
Pabellones auriculares mal implantados	13	28.9
Acortamiento de metacarpianos	12	26.6
Teletelia	12	26.6
Torax ancho	11	24.4
Micrognatia	9	20.0
Clinodactilia	7	15.5
Pectus excavatum	6	13.3
Cardiopatías	4	8.8
Anomalías visuales	3	6.6
Anomalías vertebrales	3	6.6
Linfedema	2	4.4
Ptosis palpebral	1	2.2
Retardo mental	1	2.2

TABLA X. FRECUENCIA DE CARACTERISTICAS CLINICAS DE
 PACIENTES COM MOSAICO 45,X/46,XX.

Características	Nº.	%
Talla baja	18	90.0
Implantación baja de cabello	14	70.0
Cuello corto	12	60.0
Cubitus valgus	11	55.0
Paladar alto	7	35.0
Tórax ancho	7	35.0
Teletelia	5	25.0
Pabellones auriculares mal implantados	4	20.0
Nevos pigmentados	4	20.0
Anomalías vertebrales	4	20.0
Acortamiento de metacarpianos	3	15.0
Pterygium Colli	3	15.0
Micrognatia	3	15.0
Clinodactilia	3	15.0
Retraso mental	2	10.0

TABLA XI. CARACTERISTICAS SEXUALES SECUNDARIAS EN LAS PACIENTES POSPUBERES (a).

Alteración	Nº casos	AP	Características (b)				
			AS	DM	VP	VA	GI
45,X	30	29	1	4	5	1	21
45,X/46,XX	15	12	3	7	8	5	8
45,X/46,X,i(Xq)	4	4	0	1	1	1	3
46,X,i(Xq)	3	2	1	1	2	2	1
45,X/46,XX/47,XXX	1	0	1	1	1	0	(c)
46,X,del(Xp)	2	1	1	1	1	0	(c)
45,X/46,XY	2	2	0	0	0	0	1
45,X/47,XXX	1	1	0	0	0	0	1
46,X,del(Xq)	1	1	0	1	1	1	(c)
46,X,t(X;3)	1	1	0	1	0	0	(c)
45,X/46,XY/47,XXY	1	0	0	1	1	0	(d)

a) 16 años o más

b) AP = Amenorrea primaria AS = Amenorrea secundaria

DM = Desarrollo mamario VP = Vello púbico

VA = Vello axilar GI = Genitales infantiles

c) Dato no mencionado

d) Presentó genitales ambiguos.

IV. DISCUSION

En este estudio, en las pacientes con alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X, vistas en el servicio de Genética del Hospital General de México SSa. en el periodo de 1980 a 1990, la alteración que se presentó con más frecuencia fué la monosomía del cromosoma X (45,X) en 53.1% de todos los casos, los mosaicos se observaron en 31.6% y de estos el 23.5% corresponden a los casos 45,X/46,XX y el 2.3 % a mosaicos 45,X/46,XY. Las alteraciones estructurales tuvieron una frecuencia de 15.3% y de estas el 9.4% corresponden a isocromosoma de brazos largos del cromosoma X, las otras alteraciones se presentaron con frecuencias variables. En comparación con lo reportado en la literatura, el orden en que se presentan estas anomalías es similar, sin embargo se puede observar que las frecuencias varían respecto a nuestros resultados, ya que los mosaicos 45,X/46,XX se reportan en 10 a 15% de los casos (105,109) y la frecuencia con que se presentó esta alteración es más alta (23.5%). Por otra parte, el i(Xq) se reporta con una frecuencia más elevada que la encontrada en nuestros casos, 12 a 20% (105,107,109,142) en comparación con 9.4% de nuestra serie.

El promedio de edad en el total de las pacientes fué de 18 años y lo mismo se observó para los grupos 45,X y 45,X/46,XX, en las otras alteraciones las pacientes mostraron edades mayores, pero por el bajo número de casos por grupo es difícil establecer un promedio en cada uno. El promedio de edad en las pacientes indica que la mayoría acude en edades pospuberales, probablemente como consecuencia de la amenorrea, ausencia de caracteres

sexuales secundarios y talla baja.

En la literatura se sugiere que el síndrome de Turner se presenta con mayor frecuencia en madres jóvenes (100), sin embargo, los promedios de edades de los padres de las pacientes no corresponden a este antecedente, excepto para la madre de la paciente con 46,XX/46,X,i(Xq) que tenía 16 años. En el caso de los padres de las pacientes con 46,X,i(Xq), el promedio de edad de la madre fué de 36.6 años y de 48 en los padres.

El síndrome de Turner se asocia a una extensa variabilidad fenotípica, pero la única característica constante es la talla baja (97,105,108). En nuestras pacientes la talla baja fué la alteración somática que se encontró con más frecuencia, esta se observó en 91.8% de todos los casos. En las pacientes 45,X se presentó en 100% de los casos y en 45,X/46,XX en 90%. Al analizar este aspecto se observó que al comparar la talla de las pacientes con tablas de talla para la edad (151), dos pacientes con 45,X/46,XX/47,XXX, una con 45,X/47,XXX, 46,X,t(X;3), 45,X/46,XY/47,XXY y la paciente con 45,X/46,X,r(X), fueron quienes no cursaban con talla baja.

En varios estudios se ha reportado que la talla promedio en pacientes adultas con síndrome de Turner es de 142 a 146 cm (109), también se sugiere que la talla de pacientes con mosaico es mayor que la de pacientes 45,X. En este estudio, la estatura de las pacientes 45,X fué de 133.7 cm y la de los casos 45,X/46,XX de 137.0 cm, lo que no corresponde con otros estudios, aunque se debe tomar en cuenta que la talla alcanzada por nuestras pacientes debe estar influenciada por aspectos étnicos, por lo tanto, es de esperar que sea menor a la reportada por

estudios realizados en otras poblaciones.

En el síndrome de Turner las pacientes presentan una facies triangular, debida a braquicefalia y microrretrognatia, además de presentar una serie de datos característicos del padecimiento (97,105,109). Turner en su reporte original describió entre las características, el pterygium colli (17) y se menciona que éste se presenta en 50% de los casos (97,105). En nuestras pacientes éste se observó en 19.7% tomando en cuenta al total de los casos, en los casos 45,X se presentó en 31.1% y en 45,X/46,XX en 15%, lo que hace una diferencia importante con lo reportado.

El torax ancho o rectangular se ha reportado en la literatura con una frecuencia de 50% (97,105,108), en esta serie el torax ancho se presentó en 27% del total, en las pacientes 45,X estuvo presente en 24% y en los mosaicos 45,X/46,XX en 35%.

Las alteraciones vertebrales son un hallazgo que se presenta en 16% de los casos con síndrome de Turner y según diversos reportes éstas se expresan frecuentemente como escoliosis (97,105,108,109). Las anomalías vertebrales en las pacientes 45,X se presentaron en 6.6%, también referidas como escoliosis. Entre otras alteraciones esqueléticas, las más comunes son el cubitus valgus y el acortamiento de cuarto metacarpiano en 54% y 48% respectivamente (97,105,108). De todas las pacientes, 67.2% presentó cubitus valgus, en los casos 45,X se observó en el 82.2% y en 45,X/46,XX en 55%, lo cual resulta mayor que lo mencionado en la literatura. El acortamiento de cuarto metacarpiano se reportó en 21% de todas las pacientes.

Un dato interesante son las alteraciones cardiovasculares,

puesto que se asocian frecuentemente con síndrome de Turner, manifestadas principalmente por coartación de aorta (97,105,108,109,111). En las 85 pacientes este dato se encontró en 3.2% y los casos correspondían a pacientes 45,X, esta alteración no se observó en otros grupos de pacientes. Esto no corresponde con lo informado ya que según diversos reportes, la frecuencia aproximada con que se observan las cardiopatías es de 16% (97,105).

En 1.6% de nuestros casos se presentaron alteraciones renales, lo que correspondió a un caso de riñón en herradura de una paciente con 45,X/46,XY. Esto es de llamar la atención que las anomalías renales no se reportaran en ninguna paciente con 45,X o en otras alteraciones, ya que se sabe que las malformaciones renales se presentan en 40% a 60% de los pacientes con síndrome de Turner (97,105,108-110).

Comparando los datos clínicos de las pacientes 45,X con el resto de las alteraciones, se determinó que la diferencia entre este grupo y las pacientes con mosaico 45,X/46,XX es el cuello corto y cubitus valgus. La diferencia entre las pacientes con 45,X y las pacientes con $i(Xq)$ es el cuello corto. Las diferencias con otras alteraciones no fué posible establecerlas debido al número de pacientes, ya que este fué bajo en cada grupo de alteraciones.

En general se puede observar que las pacientes con 45,X tienen mayor número de alteraciones somáticas que el resto de las pacientes, generalmente la talla es menor en las pacientes con monosomía que en otros grupos por ejemplo en las pacientes con $i(Xq)$ y con $del(Xp)$. Lo anterior puede deberse a la pérdida en

brazos cortos de regiones que aparentemente controlan el crecimiento, como se ha mencionado, una delección terminal de Xp21 producirá talla baja (107,123,124,126,128,129).

La frecuencia con que se presentaron cada una de las alteraciones somáticas en nuestros casos, en general, es menor que la reportada en la literatura. Es probable que esto se deba a que nuestra población sea diferente a la que se presenta en los diferentes reportes. Debido a esto se podrían diseñar estudios en los que se exploren características físicas, como las alteraciones cardiovasculares y renales, para verificar esta observación.

La disgenesia gonadal se debe al reemplazo del tejido gonadal normal por estrias de tejido conectivo fibrovascular y ésta se asocia a infantilismo sexual (116). La disgenesia gonadal se traduce en amenorrea y es común encontrar, desarrollo mamario, vello púbico y axilar escasos o ausentes (105,107). En nuestras pacientes 61 fueron pospuberales (mayores de 16 años) y de estas la característica común fue la amenorrea y el escaso desarrollo sexual. Treinta pacientes fueron 45,X y en todas ocurrió amenorrea, el desarrollo sexual fue escaso presentando 4 desarrollo mamario, 5 vello púbico y en una de ellas se observó vello axilar, los genitales infantiles se reportaron en 21 pacientes, nuestros datos concuerdan con la literatura ya que se menciona que las pacientes con 45,X cursan con amenorrea y escaso o nulo desarrollo de caracteres sexuales secundarios (97,105,109).

Las pacientes con 45,X/46,XX cursan con amenorrea, que en

tres se refirió como secundaria y presentan mayor desarrollo sexual ya que de las 15 pacientes 7 tenían desarrollo mamario, en 8 se observó vello púbico y de éstas 5 presentaban también vello axilar.

Las pacientes con 45,X/46,XY y 45,X/46,XYY pueden presentar un amplio espectro en el fenotipo que puede ir desde el de una paciente con síndrome de Turner indistinguibles del 45,X hasta el de un varón con testículos disgenéticos (105,108,111,122). En nuestra serie se presentaron dos casos con 45,X/46,XY, ambas mostraron un fenotipo de Turner sin desarrollo de características sexuales secundarias y una paciente con mosaico 45,X/46,XY/47,XYY presentó genitales ambiguos, con desarrollo mamario y vello púbico escasos, lo que concuerda con lo reportado.

La delección de brazos cortos con puntos de ruptura en Xp21 produce talla baja y las pacientes pueden cursar con función ovárica normal, cuando la delección es de Xcen a Xp11, las pacientes tendrán fenotipo de Turner con disgenesia gonadal (107,123,124,126). Las dos pacientes con Xp- tenían un cariotipo 46,X,del(Xp11-pter), encontrando datos interesantes, una paciente presentó estigmas de Turner, sin desarrollo mamario, ni vello púbico ni axilar, la otra paciente presentó amenorrea secundaria, desarrollo mamario (reportado como Tanner II) y con pocos datos de Turner (cuello corto, implantación baja de cabello y cubitus valgus), lo cual no es compatible con lo reportado en la literatura. El hecho de cursar con función ovárica y pocos estigmas de Turner no se explica de acuerdo a lo reportado, pero existe la posibilidad de que la paciente sea un mosaico no detectado en otros tejidos.

Es sabido que la pérdida de brazos largos específicamente de la región crítica de Xq13 a Xq26, sólo alterará la función ovárica y las pacientes no cursarán con estigmas de síndrome de Turner (124,126,133,134), lo que concuerda con los datos encontrados en nuestras pacientes. Una de nuestras pacientes tenía una delección de brazos largos, 46,X,del (Xq22-qter) y el único dato fué la amenorrea primaria, presentaba desarrollo de caracteres sexuales secundarios sin alteraciones fenotípicas. En el caso de la paciente con 46,X,t(X;3)(q28;q25) presentó amenorrea primaria pero existía desarrollo mamario y no se observaron alteraciones somáticas, lo cual no se correlaciona con lo mencionado en la literatura, ya que los puntos de ruptura en el cromosoma X se presentan fuera de la región crítica.

V. CONCLUSIONES.

En las pacientes con alteraciones numéricas y estructurales, vistas en el servicio de Genética del Hospital General de México S.S., la más frecuente es la monosomía del cromosoma X (45,X), presentándose en 53.1% de los casos, seguida por el mosaico 45,X/46,XX (23.5%). La alteración estructural más frecuente es el isocromosoma de brazos largos [i(Xq)], en 9.4%.

La característica común de las pacientes con alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X, es la talla baja ya que se presentó en 91.8% de todos los casos.

La talla de las pacientes con monosomía del cromosoma X es de 133.8 cm y en las pacientes con mosaico 45,X/46,XX es de 137.0 cm.

En este estudio retrospectivo, la diferencia entre las pacientes con 45,X y las pacientes con 45,X/46,XX es el cuello corto y el cubitus valgus y la diferencia entre las primeras y las pacientes con i(Xq) es el cuello corto.

La monosomía del cromosoma X (45,X) causará síndrome de Turner completo, con talla baja y disgenesia gonadal.

Las alteraciones de brazos cortos producirán talla baja con función gonadal normal, si los puntos de ruptura son de Xp21 o distales a éste. Cuando las deleciones implican Xcen--Xp11 existirá síndrome de Turner completo y disgenesia gonadal.

Las alteraciones de brazos largos cursarán con disgenesia gonadal sin alteraciones somáticas, si la deleción comprende de Xq13 a Xq26.

Por último, la integridad de los dos cromosomas X en la mujer, es necesaria para alcanzar una talla normal, desarrollo de función gonadal y un fenotipo sin alteraciones somáticas.

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Rudkin G T. The chromosome structural and functional aspects. Ed. G Yerganian, Tissue Culture Assoc Inc. 107 pags. 1965.
- 2.- S Onho. Conservation of the original X and homology of the X linked genes in placentals mammals. En Monographs on endocrinology Vol I. Sex chromosomes and sex linked genes. Pp 46-72, 1967.
- 3.- McKusick VA. The Morbid anatomy of the human genome: A review of gene mapping in clinical medicine. Part III. Medicine 60 (4): 237-296, 1987.
- 4.- McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. Vol 1. 10a ed. The Jhons Hopkins University Press, Baltimore 1992.
- 5.- Petit C, Levilliers J, Weissenbach J. Physical mapping of the human pseudo-autosomal region: comparison with genetic linkage maps. EMBO J 7: 2369-2376, 1988.
- 6.- Ferguson-Smith MA. Genotype-phenotype correlations in individuals with disorders of sex determination and development including Turner's syndrome. Devel Biol 2: 265-276, 1991.
- 7.- Darlington C D. Recents advances in cytology 2a. ed. 1937.
- 8.- Charlesworth B. The evolution of sex chromosomes. Science 251: 1030-1033, 1991.
- 9.- Ellis N, Goodfellow P. The mammalian pseudoautosomal region. Trends Genet 5 (12): 406-410, 1989.
- 10.- Bartalos M, Baramky TA. Medical cytogenetics. Ed The Williams & Wilkins Company. Baltimore 1967.
- 11.- Ford E H R. Human Chromosomes. Ed Academic Press. 381 pags, London 1973.
- 12.- Mittwoch U. Sex Chromosomes. Ed Academic Press. 306 pags, London 1967.
- 13.- Waldayer W. Über Karyokinese und ihre beziehung zu den befruchtungsvorgängen. Arch Mikr Anat 32:1, 1888.
- 14.- Correns C. G Mendel's regel über des Verhalten der Nachkommenschaft der Ressenbastarde. Ber Deut Botan Ges 18: 146-168, 1900.

- 15.- de Vries H. Das spaltungsgesetz der Bastarde. Ber Deut Botan Ges 18: 83-90, 1900.
- 16.- Tschermak O. Über künstliche kreuzung bei Pisum sativum. Ber Deut Botan Ges 18: 232-239, 1900.
- 17.- Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology 23: 566-574, 1938.
- 18.- Wilkins L, Fleishman W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. J Clin Endocrinol 4: 357-375, 1944
- 19.- Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature 163: 676-677, 1949.
- 20.- Tjio JH, Levan A. The chromosome number in man. Hereditas 42: 1-6, 1956.
- 21.- Ford CE, Jones KW, Polani PE, et al. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet 1: 711-713, 1959.
- 22.- Kofman-Alfaro S, Merchant-Larios H, Pérez-Palacios G. Diferenciación sexual I. Bases biológicas del dimorfismo sexual. Rev Invest Clin (Méx) 34: 349-359, 1982.
- 23.- Steinberg E, Odel DW. Genetics, anatomy, fetal endocrinology. En Textbook of Endocrinology. Ed de Groot L et al. Vol 3, Cap 108, pp 1801. W B Saunders Co London 1989.
- 24.- Cooke H. The continuing search for the mammalian sex determining gene. Trends in genetics 6: 273-275, 1990.
- 25.- Hawkins RJ, Koopman P, Berta P. Testis-determining factor and Y-linked sex reversal. Curr Op Genet Devel 1: 30-33, 1991.
- 26.- Petit C, de la Chapelle A, Leveilliers J, et al. An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. Cell 49: 595-602, 1987.
- 27.- Page D, Brown LG, de la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X and Y chromosomal short arms in human XX males. Nature 328: 437-440, 1987.
- 28.- Page CD, Mosher R, Simpson ME. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell 51: 1091-1104, 1987.
- 29.- Palmer MS, Sinclair AH, Berta P et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis determining factor. Nature 342: 937-939, 1989.

- 30.- Koopman P, Gubay J, Collignon J, et al. Zfy gene expression patterns are not compatible with a primary role in mouse sex determination. *Nature*: 940-942, 1989.
- 31.- Koopman P, Ashworth A, Lovell-Badge R. The ZFY gene family in humans and mice. *Trends in Genetics* 7: 132-136, 1991.
- 32.- Sinclair HA, Berta P, Palmer SM, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346: 240-244, 1990.
- 33.- Gubbay J, Collignon J, Koopman P, et al. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryologically expressed genes. *Nature* 346: 245-250, 1990.
- 34.- McLaren A. Germ cells and soma: a new look at an old problem. New Haven and London University Press, 1981.
- 35.- Witschi E. Embryology of the ovary. En *The ovary*. Grady HG, Smith ED, ed Baltimore Williams & Wilkins Co. Baltimore 1963.
- 36.- Jirasek JE. Development of the genital system and male pseudohermaphroditism. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1971.
- 37.- Jost A, et al. Studies on sex differentiation in mammals. *Rec Prog Horm Res* 29: 1, 1973.
- 38.- Jost A. A new look at the mechanism controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Med J* 130: 38, 1972.
- 39.- Jost A. Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian fetus. *Trans Roy Soc (B)* 259: 119, 1970.
- 40.- Jost A. Problems of fetal endocrinology: The gonadal and hypophyseal hormones. *Rec Prog Horm Res* 8: 379, 1953.
- 41.- Jost A. Embryonic sexual differentiation (Morphology, physiology, abnormalities). En *Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders*. Jones H W y Scoot W W eds, Williams and Wilkins Co, Baltimore 1971.
- 42.- Josso N, Picard J. Anti-Mullerian Hormone. *Physiological Reviews* 66 (4): 1038-1090, 1986.
- 43.- Wilson JD, Siiteri PK. Developmental pattern of testosterone synthesis in the fetal gonad of the rabbit. *Endocrinology* 92: 1182, 1973.
- 44.- Ohno S, Kaplan WD, Kinoshita R. Formation of the sex chromatin by a single X chromosome in the liver cells of *Rattus norvegicus*. *Exp Cell Res* 18: 415-418, 1959.

- 45.- Morishima A et. al. Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin. Proc Natl Acad Sci 48: 756, 1962.
- 46.- Grumbach MM et. al. Human sex chromosomes abnormalities in relation to DNA replication and heterochromatinization. Proc Natl Acad Sci 49: 581, 1963.
- 47.- Dyer KA, Canfield TK, Gartler SM. Molecular cytological differentiation of active from inactive X domains in interphase: implications for X chromosome inactivation. Cytogenet Cell Genet. 50: 116-120, 1989.
- 48.- Lyon MF. Gene action in the X chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). Nature 190: 372-373, 1961.
- 49.- Gartler SM, Riggs AD. Mammalian X chromosome inactivation. Ann Rev Genet. 17:155-190, 1983.
- 50.- Kofman-Alfaro S, Aizpuru VE. Inactivación del cromosoma X. En *Genética Clínica*. Ed El Manual Moderno. México 1987.
- 51.- Takagi N, Sasaki M. Preferential inactivation of the paternally derived X chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse. Nature 256: 640-642, 1975.
- 52.- Witschi E. Sex chromatin and differentiation in human embryos. Science 126: 1288-1290, 1957.
- 53.- Babu A, Verma RS. Chromosome structure: Euchromatin and heterochromatin. International review of cytology. 108: 1-61, 1987.
- 54.- Davies K. The essence of inactivity. Nature 349: 15-16, 1991.
- 55.- Shapiro LJ, Mohandas T, et al. Noninactivation of an X chromosome locus in man. Science. 204: 1019-1021, 1979.
- 56.- Mohandas T, Shapiro LJ, et al. Regional assignment of the steroid sulfatase X linked ichthyosis locus. Implications for a nonactivated region on the short arm of human X chromosome. Proc Natl Acad Sci USA. 76: 5779-5783, 1979.
- 57.- Goodfellow P, Tippett P. A human quantitative polymorphism related to the Xg blood groups. Nature 289: 404-405, 1981.
- 58.- Goodfellow P, Pym B, Mohandas T, Shapiro LJ. The cell surface antigen locus, MIC2X, escapes X inactivation. Am J Hum Genet. 36: 777-782, 1984.
- 59.- Goodfellow P, Banting G, Shear D, et al. Genetic evidence that a Y linked gene in man is homologous to a gene on the X chromosome. Nature. 302: 346-349, 1983.

- 60.- Schneider GA, Beer-Romero P, Brown LG, et al. ZFX has a gene structure similar to ZFY, the putative human sex determinant, and escapes X inactivation. *Cell*. 57: 1247-1258, 1989.
- 61.- Brown CJ, Willard HF. Noninactivation of a selectable human X linked gene that complements a murine temperature-sensitive cell cycle defect. *Am J Hum Genet*. 45: 592-598, 1989.
- 62.- Brown CJ, Powers VE, Munroe DL, et al. A gene on the short arm of the human X chromosome complements the murine tsA159 DNA synthesis mutation. *Somatic Cell Mol Genet* 15:173-178, 1989.
- 63.- Brown CJ, Willard HF. Localization of a gene that escapes inactivation to the X chromosome proximal short arm: implications for X inactivation. *Am J Hum Genet*. 46: 273-279, 1990.
- 64.- Fisher E, Beer-Romero P, Brown LG, et al. Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes: escapes from X inactivation and possible implications for Turner syndrome. *Cell*. 63: 1215-1218, 1990.
- 65.- Brown JC, Ballabio A, Rupert LJ, et al. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature*. 349: 38-44, 1991.
- 66.- Therman E, Sarto GE, Patau K. Center of Barr body condensation of the proximal part of the human Xq: a hypothesis. *Chromosoma*. 44: 361-366, 1974.
- 67.- Therman E, Patau K. Abnormal X chromosome in man: origin, behavior and effects. *Humangenetik* 25: 1-16, 1974.
- 68.- De La Chapelle A, Schroeder J. Reappraisal of a 46,X,i(Xq) karyotype as 46,X,del(Xq). *Hereditas*. 80: 137-140, 1975.
- 69.- Therman E, Denniston C, Sarto GE, et al. X chromosome constitution and the human female phenotype. *Hum Genet* 54: 133-143, 1980.
- 70.- Brown JC, Lafreniere R, et al. Localization of the X inactivation centre on the human X chromosome in Xq13. *Nature*. 349: 82-84, 1991.
- 71.- Lyon MF. The Willam Allan Memorial Award Address: X chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet* 42: 8-16, 1988.
- 72.- Lyon MF. The quest for the X-inactivation centre. *Trends in Genet* 7: 69-70, 1991.
- 73.- Brown JC, Flenniken MA, Williams RGB, Willard FH. X chromosome inactivation of the human TIMP gene. *Nucl Ac Res* 18: 4191-4195, 1990.

- 74.- Brockdorf N, Ashworth A, Kay GF. et al. The product of the mouse Xist gene is a 15 kb inactive X-specific transcript containing no conserved ORF and located in the nucleus. Cell 71: 515-526, 1992.
- 75.- Brown C, Hendrich B, Rupert J, et al. The human XIST gene: Analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus. Cell 71: 527-542, 1992.
- 76.- Mohandas T, Geller LR, Yen HP et al. Cytogenetic and molecular studies on a recombinant human X chromosome: implications for the spreading of X chromosome inactivation. Proc Natl Acad Sci USA 84: 4954- 4958, 1987.
- 77.- Alberts B, et al. Molecular Biology of the Cell. 2a ed Garland Publishing, Inc. 1219 pags, New York 1989.
- 78.- Rigs AD, Pfeifer GP. X chromosome inactivation and cell memory. Trends in Genet 8 (5): 169-174, 1992.
- 79.- Holmquist GP. Role of replicating time in the control of tissue-specific gene expression. Am J Hum Genet 40: 151-173, 1987.
- 80.- Grant SG, Chapman VM. Mechanisms of X-chromosome regulation. Annu Rev Genet 22: 199-233, 1988.
- 81.- Watson JD, et al. Molecular Biology of the gene. 4a. ed. The Benjamin Cummings Publishing Company Inc. 1163 pags, California 1987.
- 82.- Monk M. Genomic imprinting. Memories of mother and father. Nature 328: 203-204, 1987.
- 83.- Solter D. Differential imprinting and expression of maternal and paternal genomes. Ann Rev Genet 22: 127-146, 1988.
- 84.- Hall JG. Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases. Am J Hum Genet 46: 857-873, 1990.
- 85.- Moore T, Haig D. Genomic imprint in mammalian development: a parental tug of war. Trends in genet 7 (2): 45-49, 1991.
- 86.- Sapienza C. Parental imprinting of genes. Sci Amer Octobre: 26-32, 1990.
- 87.- Lyon MF, Rastan S. Parental source of chromosome imprinting and its relevance for X chromosome inactivation. Differentiation 26: 63-67, 1984.
- 88.- Dutrillaux B, Couturier J, Richer C L, Viegas-Pequignat. Chromosoma 58: 51, 1976.
- 89.- Lau Y F, Arrighi F E. Chromosoma 83: 721, 1981.

- 90.- Willard H F, Latt S A. Am J Hum Genet 28: 213, 1976.
- 91.- Schemmle S, Menhert K, Vogel W. How does inactivations change timing of replications in the human X chromosome?. Hum Genet 83: 26-32, 1989.
- 92.- Drouin R, Lemieux N, Lise-Richer. Analysis of DNA replications during S-phase by means of dynamic chromosome banding at high resolution. Chromosoma 99: 273-280, 1990.
- 93.- Hartl D L. Human Genetics. Harper & Row, Publishers, Inc. 605 pags, New York 1983.
- 94.- Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Valdés E, et al. Diferenciación sexual II. Anomalías de los cromosomas sexuales y alteraciones de la diferenciación gonadal. Rev Invest Clin (Méx) 36: 53-70, 1984.
- 95.- Salamanca F. Citogenética Humana: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Ed Panamericana, 400 pags, México 1990.
- 96.- Thompson M. Thompson & Thompson: Genetics in medicine. 5a. ed. WB Saunders Company, 500 pags, Philadelphia 1991.
- 97.- Armendarés S. Síndrome de Turner: diagnóstico y manejo terapéutico. Ed Salvat, 109 pags, México 1979.
- 98.- Race RR, Sanger R. En Blood groups in man. 6th Ed Oxford London Edinburgh Melbourne; Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 99.- Sanger R, Tippett P, Gavin I, et al. Xg groups and sex chromosome abnormalities in people of northern European ancestry. J Med Genet 14: 210, 1977.
- 100.- Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. Am J Hum Genet 42: 534-541, 1988.
- 101.- Jacobs PA, Betts PR, Cockwell A, et al. A cytogenetic and molecular reappraisal of a series of patients with Turner's syndrome. Am J Hum Genet 54: 209-223, 1990.
- 102.- Mathur A, Stekol L, Schatz D, et al. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: Lack of correlation with parental age or clinical phenotype. Am J Hum Genet 48: 682-686, 1991.
- 103.- Cockwell A, McKenzie M, Youngs S, et al. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. J Med Genet 28 (3): 151-155, 1991.

- 104.- Loughlin SAR, Redha A, McIver J, et al. Analysis of the origin of the Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet* 28 (3): 156-158, 1991.
- 105.- Shapiro LR. Phenotypic expressions of the numeric and structural X-chromosome abnormalities. En *Cytogenetics of the mammalian X-chromosome, Part B: X chromosome anomalies and their clinical manifestations*: 321-339, Alan R. Liss Inc, New York 1983.
- 106.- Booze P, Eiben OG, Gaal M, et al. Body measurements of patients with streak gonads and their bearing upon the karyotype. *Hum Genet* 54: 355-360, 1980.
- 107.- Passarge E, Schmidt A. Functional consequences of X-Chromosome loss in the human female. En *Cytogenetics of the mammalian X chromosome, Part B: X chromosome anomalies and their clinical manifestations*: 301-320, Alan R. Liss Inc, New York 1983.
- 108.- Conte FA, Grumbach MM. Pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of abnormalities of sex. En *Textbook of endocrinology*. Ed de Groot L et al. Vol 3 Cap 109 pp 1810. W B Saunders Co London, 1989.
- 109.- Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Ped Clin Nor Amer* 37 (6): 1421-1440, 1990.
- 110.- Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, et al. Renal malformations in patients with Turner's syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 82(2): 852-856, 1988.
- 111.- Palmer CG, Reichman A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 35: 35-49, 1976.
- 112.- Natowicz M, Kelley RI. Association of Turner syndrome with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Dis Child* 141(2): 218-220, 1987.
- 113.- Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, et al. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 43(1-2): 25-31, 1988.
- 114.- Moore JW, Kirby WC, Rogers WM, et al. Partial anomalous pulmonary venous drainage associated with 45,X Turner's syndrome. *Pediatrics* 86(2):273-276, 1990.
- 115.- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 155: 369-384, 1966.
- 116.- Rutgers JL. Advances in the pathology of intersex conditions. *Hum Pathol* 22 (9): 884-891, 1991.

- 117.- Speed RM. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X chromosome pairing in germ cell survival. *Chromosoma* 94: 115-124, 1986.
- 118.- Speed RM. The possible role of meiotic pairing anomalies in the atresia of human fetal oocytes. *Hum Genet* 78: 260-266, 1988.
- 119.- Cunniff C, Jones KL, Benirschke K. Ovarian dysgenesis in individuals with chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 86: 552-556, 1991.
- 120.- Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A dysphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 670-674, 1975.
- 121.- Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, et al. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonadal patients: Relation to restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 163-168, 1980.
- 122.- Witt JM, Quartero AD, Bax NMA, et al. A phenotypic male with true hermaphroditism and a 46,XX/46,XY/47,XXY karyotype. *Clin Genet* 31: 243-248, 1987.
- 123.- Wyss D, DeLozier CD, Danielle J, et al. Structural anomalies of the X chromosome: Personal observation and review of non-mosaic cases. *Clin Genet* 21: 145-159, 1982.
- 124.- Kaffe S, Hsu YF, Hirschorn K. Structural abnormalities of the human X chromosome and their clinical features. *En Cytogenetics of the mammalian X chromosome, Part B: X chromosome anomalies and their clinical manifestations: 341-358, Alan R. Liss Inc, New York 1983.*
- 125.- Maraschio P, Fraccaro M. Phenotypic effects of the X-chromosome deficiencies. *En Cytogenetics of the mammalian X-chromosome, Part B: X-chromosome anomalies and their clinical manifestations, 359-369, Alan R Liss Inc, New York 1983.*
- 126.- Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 85: 175-183, 1990.
- 127.- Therman E, Patau K. Abnormal X chromosome in man: origin, behaviour and effects. *Humangenetik* 25: 1-16, 1974.
- 128.- Ogata T, Goodfellow P, Petit C et al. Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. *J Med Genet* 29: 455-459, 1992.

- 129.- Ogata T, Petit C, Rappold G, et al. Chromosomal localisation of a pseudoautosomal growth gene(s). *J Med Genet* 29: 624-628, 1992.
- 130.- Otto PG, Vianna-Morgante A, Otto PA. The Turner phenotype and the different types of human X isochromosome. *Hum Genet* 57: 159-164, 1981.
- 131.- Ponzio G, Chiodo F, Messina M, et al. Non-mosaic isidicentric X chromosome in a patient with secondary amenorrhea. *Clin Genet* 32: 20-23, 1987.
- 132.- Sarto GE, Therman E, Patau K. X-inactivation in man: a woman with t(Xq-;12q+). *Am J Hum Genet* 25: 262-270, 1973.
- 133.- Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 85: 455-461, 1990.
- 134.- Therman E. Mechanism through which abnormal X-chromosomes constitutions affect the phenotype. *En Cytogenetics of the Mammalian X Chromosome, Part B: X Chromosome Anomalies and Their Clinical Manifestations*, Pp 159-173, 1983.
- 135.- Kleczkowska A, Fyrns JP, Van den Berghe H. X to X translocation associated with gonadal dysgenesis and discrete Turner syndrome stigmata: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 32(3): 275-279, 1989.
- 136.- de la Chapelle A. Cytogetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol Suupl*, 65, 1962.
- 137.- Lindstein J. The nature and origin of X chromosome aberrations in Turners syndrome. *Acytogenetical and clinical study of 57 patients*. Uppsala: Almqvist & Wiksells, 1963.
- 138.- Court Brown WM, Harnden DG, Jacobs PA, et al. Abnormalities of the sex chromosomes complemet in man. *Special reports series 305*. Medical Research Council, Edinbough 1964.
- 139.- Schmid W, Naef E, Mürset G, et al. Cytogenetic findings in 89 cases of Turners syndrome with abnormal karyotypes. *Humangenetik* 24:93, 1974.
- 140.- Berghoff R, Rüdiger RA, Passarge E. Zytogenetische und klinische befunde bei verdacht auf Turner-synndrome. *Ergebnisse einer 5 Jaher studia an 207 patienten*. *Dtsch Med Wochenschr* 101: 532, 1976.
- 141.- Davidenková EF, Verlinskaja DK, Mashkova MV. Structural aberrations of the X chromosome in man. *Hum Genet* 35:36, 1976.
- 142.- Charney S. Turner's syndrome symposium. *Mod Med Canada* 38: 27-38, 1983.

143.- Magenis RE, Breg WR, Clark KA, et al. Distribution of sex chromosome complements in 651 patients with Turner syndrome's. Am J Hum Genet 32: 79A, 1980.

144.- Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: Livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum Genet 64: 24-27, 1983.

145.- Burns JL, Hall JG, Powers E, et al. The evidence for chromosomal mosaicism in multiple tissues of 10 patients with 45,X0 Turner syndrome. Clin Genet 15: 22-28, 1979.

146.- Hall JG, Sybert VP, Williamson RA, et al. Turner's syndrome. West J Med 137: 32-44, 1982.

147.- Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner Syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? Hum Genet 88: 288-294, 1992.

148.- Kelly TE, Ferguson JE, Golden W. Survival of fetuses with 45,X: An instructive case and an hypothesis. Am J Med Genet 42: 825-826, 1992.

149.- Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinol Metab Clin North Am 20(1): 1-14, 1991.

150.- Downy NM, Heath RW. Métodos estadísticos aplicados. 5a ed, Harla. 380 pags, México 1986.

151.- Salas Alvarado M. Síndromes Pediátricos. La Prensa Medica Mexicana, México 1977.