



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

Frecuencia de variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2010 a 2020

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ABIGAIL PÉREZ HERNÁNDEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
M. en C. Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa**

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Agradecimientos institucionales

A las biólogas Linda Beatriz Muñoz Martínez, Ariadna Berenice Morales Jiménez e Idalia Pérez Torres, por sus enseñanzas, apoyo y observaciones hacia este trabajo. Así como al Dr. Rodrigo Moreno Salgado, jefe del departamento de genética del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, por permitir el acceso a las instalaciones a su cargo para poder llevar a cabo este trabajo.

Agradecimientos personales

Mamá, en este momento no tengo palabras que decirte, simplemente me gustaría compartir este momento contigo. Sé que estás orgullosa de este logro, que además de ser mío también es tuyo. Estoy agradecida por haberme permitido compartir un cachito de tu vida conmigo, enseñarme a disfrutar de la vida, no rendirme por más complicado que parezca un momento y simplemente amarme incondicionalmente. Te amo mamá, eres mi ejemplo a seguir. Te extraño.

Susan, eres mi pequeño amorcito y no puedo decirte más que gracias por todo. Eres la mejor hermanita de este mundo, que aunque peleamos o no estamos de acuerdo en cosas, siempre ha existido amor y respeto hacia la otra. Espero que nunca olvides lo mucho que te amo y que siempre te apoyare en lo que decidas en tu vida, estoy orgullosa de ti. Gracias por siempre sacarme una sonrisa en los días más oscuros.

A mis abues, que más que eso son mis padres. Gracias por siempre cuidar de mí, procurarme, enseñarme de todo y amarme. Aunque no están físicamente conmigo, sé que están orgullosos de quien soy y en la persona en que me convierto cada día.

A mi familia, a los que ya no están, a los que decidieron no estar más en mi vida y los que siguen en ella, todos han contribuido en lo que soy hoy en día. Especialmente a mi tío Hugo, eres un gran ser humano lleno de bondad y cariño, sigues al pendiente de Susan, Brendis y de mí, y eso solo significa cuanto nos quieres y aprecias. Espero que sientas que ese amor que nos brindas es reciproco. A Brendis, siempre a tu lado estaré, como lo hemos estado desde niñas. Eres una gran persona, jamás dudes de ti y tus habilidades, siempre consigue lo que te propongas, me encanta aprender de ti. Los amo.

Flaco, llegaste a mi vida sin pedirlo y aunque al principio no fue fácil para ninguno, aprendimos a querernos, cuidarnos y protegernos. Aún tenemos que aprender mucho el

uno del otro, recuerda que somos un equipo. Gracias por amar tanto a mamá y por darme la oportunidad de ser hermana mayor. Te quiero.

A mis amigos, muchos se han quedado y con otros solo compartí un poquito de mi vida, pero todos me han enseñado algo en diferentes áreas de la vida. Sobre todo, a Diana, infinitas gracias por no solo ser mi mejor amiga, también por permitirme ser parte de tu núcleo familiar, hacerme sentir amada y también regañarme cuando es necesario. Y a tu familia, gracias por recibir a una extraña, me hacen sentir muy cómoda y feliz con su compañía.

Vilchis, siempre un gran compañero, amigo, guía y ejemplo, no tengo palabras para agradecerte todo lo que me has enseñado tanto en lo académico, profesional y personal. Ojalá sigamos alentándonos y apoyándonos para conseguir todas nuestras metas. Gracias por compartir conmigo lo más profundo de tu ser y dejar que yo lo haga contigo, gracias por enseñarme a querer y a amar a un completo desconocido, gracias por simplemente estar conmigo. Te amo.

Para Mamá y Kimi, los amo y extraño, me hacen mucha falta.

Para Susan, todo lo que te propongas lo puedes lograr.

Índice

Resumen	1
Introducción	2
Ácido desoxirribonucleico (DNA) y cromatina	2
Cromosomas	8
Cromosomas Sexuales	12
Ciclo celular	17
Alteraciones cromosómicas	29
• <i>Numéricas</i>	29
• <i>Estructurales</i>	33
• <i>Cromosomas marcadores</i>	38
• <i>Mosaicismo</i>	38
• <i>Heteromorfismos</i>	38
Alteración en los cromosomas sexuales	39
Síndrome de Turner	46
Citogenética humana	49
Técnicas citogenéticas	51
Planteamiento del problema	57
Justificación	58
Objetivos	60
<i>Objetivo General</i>	60
<i>Objetivos Particulares</i>	60
Supuesto o hipótesis	61
Material y métodos	62
<i>Toma de datos</i>	62
<i>Construcción de base de datos</i>	62
<i>Análisis de datos</i>	64
Resultados	66
A. Frecuencia de variantes citogenéticas asociadas a pacientes con síndrome de Turner	67

• Alteraciones estructurales puras	67
• Mosaicos con alteración estructural en el cromosoma X.....	70
• Mosaico con alteración numérica en el cromosoma X	72
• Mosaicos con alteración en el cromosoma Y	72
B. Evaluación de la edad de diagnóstico	74
C. Relación entre variantes evaluadas.	74
Discusión	80
Conclusiones	88
ANEXO 1	89
ANEXO 2	95
ANEXO 3	101
Referencia	111

Resumen

El síndrome de Turner (ST) es una de las cromosomopatías más frecuentes que se acompaña de múltiples comorbilidades, por lo que, un diagnóstico temprano es esencial. Esta entidad se ha asociado a distintos resultados en el cariotipo. En México se desconoce la frecuencia de las variantes citogenéticas del ST, así como las manifestaciones que orientan a la sospecha clínica y la edad a la que se diagnostica. Este estudio buscó determinar la frecuencia de las variantes citogenéticas asociadas a pacientes diagnosticadas con ST en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2010 a 2020.

Se evaluaron 136 pacientes con diagnóstico de ST, tomando en cuenta la variante citogenética, la frecuencia con que se presentó cada alteración, el motivo por el que se solicitó el cariotipo y la edad al momento del diagnóstico. El cariotipo más frecuente fue la monosomía 45,X (64.7 %), seguido de los mosaicos que involucran el cromosoma X (20.8 %), alteraciones estructurales puras del X (10.8%) y mosaicos que involucran al cromosoma Y (3.6 %), siendo la alteración de tipo isocromosoma la más frecuente en los tres últimos grupos de variantes citogenéticas. Además, se encontraron variantes con alteraciones estructurales en el cromosoma X y mosaicismos con más de dos líneas celulares que no se habían reportado previamente. Se encontró que la edad diagnóstica más frecuente es la adolescencia y los motivos de realizar cariotipo en la mayoría de las pacientes fueron sospecha clínica de ST y talla baja, aunque en ocasiones se solicitó el estudio citogenético por características no típicas de este síndrome.

En conclusión, se obtuvo un panorama general de las pacientes con ST en una población mexicana específica, lo cual permitirá plantear estrategias que logren un diagnóstico más temprano que lleve a un tratamiento oportuno que mejore la calidad de vida de las pacientes.

Introducción

Ácido desoxirribonucleico (DNA) y cromatina

El ácido desoxirribonucleico o DNA (por sus siglas en inglés *desoxyribonucleic acid*) es una secuencia de nucleótidos unidos en forma de doble cadena complementaria que codifica la información genética que caracteriza a cada organismo vivo. Cada nucleótido contiene tres unidades: un grupo fosfato, un azúcar y una base nitrogenada (rectángulo naranja, figura 1). El grupo fosfato, que le confiere una carga negativa al DNA, se une mediante un enlace fosfodiéster a un azúcar, la cual es una pentosa (molécula de cinco carbonos), denominada desoxirribosa. A su vez, la desoxirribosa se une a una base nitrogenada mediante un enlace de tipo N-glucosídico (figura 1, rectángulo rosa) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012).

El esqueleto de la molécula de DNA tiene una dirección antiparalela 5' a 3'. Esto se debe a la unión del grupo fosfato en la posición 5 (C5) de la desoxirribosa de uno de los nucleótidos, que, a su vez, se une en la posición 3 (C3) con el grupo fosfato del nucleótido subsecuente. Hacia el interior de la molécula se localizan las cuatro bases nitrogenadas que se clasifican en purinas (guanina (G) y adenina (A)) y pirimidinas (citosina (C) y timina (T)), las cuales se unen a través de puentes de hidrógeno y la complementariedad entre ellas es de la siguiente manera: A-T y C-G (figura 1) (Carpenter, 2001; Schwarzacher, 2003; Del Castillo *et al.*, 2012).

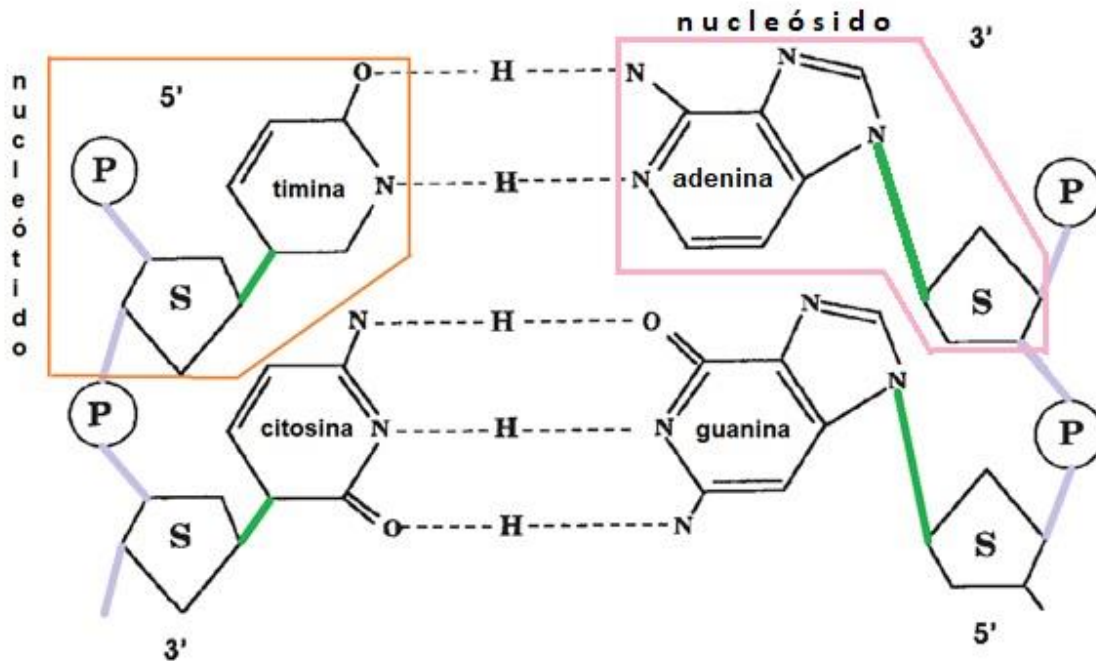


figura 1. Estructura del nucleótido. En la parte externa del DNA un grupo fosfato (P) que se une, mediante un enlace fosfodiéster en color lila, a una desoxirribosa (S) que a su vez se une a una base nitrogenada (adenina, timina, guanina y citosina) mediante un enlace N-glucosídico de color verde. La unión de estos elementos forma una unidad básica del DNA, el nucleótido (modificado de Gersen y Keagle, 2005).

En conjunto, los nucleótidos de la doble cadena de DNA se organizan en una estructura helicoidal dextrógira con un diámetro de 2 nm y con un tamaño que oscila entre los 50 y 250 millones de pares de bases, dependiendo del cromosoma, lo cual se reconoce como una molécula de DNA de tipo A (Del Castillo *et al.*, 2012; Nussbaum *et al.*, 2008). Al ser tan grande, el DNA se organiza de tal manera que presenta diferentes niveles de compactación, los cuales responden a las diferentes etapas del ciclo celular en las que se ha estudiado las funciones que realizan las células. La finalidad de la compactación es que la célula pueda segregarse de manera ordenada las moléculas de DNA durante la división celular.

La presencia de proteínas que se involucran en el proceso de compactación se conoce como proteínas tipo histonas y no histonas. Las histonas son proteínas con un pH básico producto de la gran cantidad de arginina y lisina que contienen. Mientras que las proteínas no histonas tienen un pH ácido y funciones estructurales, enzimáticas y

reguladoras (Arsham *et al.*, 2017). En el proceso de compactación participan diferentes tipos de estas proteínas: H1, rica en lisina; H2A y H2B, ligeramente ricas en lisina; H3 y H4 ricas en arginina (Del Castillo *et al.*, 2012).

El primer nivel de compactación consta de un octámero formado por dos moléculas de cada histona (H2A, H2B, H3 y H4) rodeadas por un fragmento de DNA, producto de la atracción entre la carga positiva que poseen las histonas y la carga negativa que tiene el DNA. El DNA envuelve a las histonas formando una fibra de aproximadamente 10 nm de diámetro llamada nucleosoma (figura 2) (Del Castillo *et al.*, 2012).

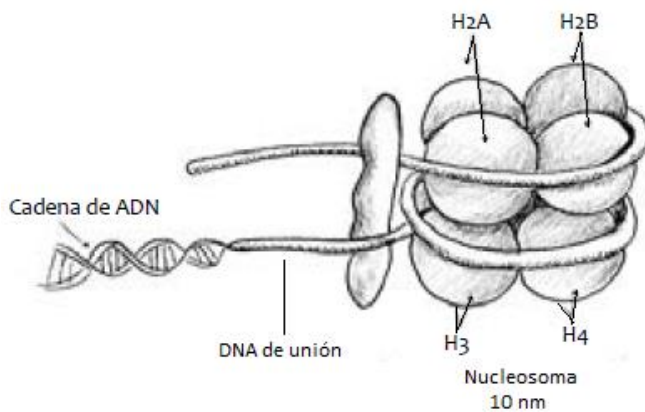


Figura 2. Nucleosoma o primer nivel de compactación.

Octámero de histonas, constituido por dos histonas H2A, H2B, H3 y H4, envueltas por la cadena doble de DNA. Esta constitución es continua y le da un aspecto de collar de perlas (modificado de Rodríguez, 2014).

El segundo nivel de compactación se forma a partir de las interacciones entre las histonas H1, de tal manera que el DNA de unión se superenrolla entre los nucleosomas adyacentes hasta constituir un conglomerado de 6 u 8 unidades de nucleosomas con una distribución radial alrededor de un eje central (figura 3.A). Dicha distribución tiene un tamaño de 30 nm y se denomina modelo de solenoide (Del Castillo *et al.*, 2012). Sin embargo, en la actualidad se considera que el modelo en zigzag es una mejor representación de este nivel de compactación. El modelo de zigzag determina que el DNA de unión no se enrolla entre los nucleosomas, sino que se mantienen recto y solo rota de manera fija entre nucleosomas adyacentes (figura 3.C). Esto explica las variaciones

existentes entre la distancia de cada nucleosoma observadas por microscopia electrónica, y por ende, el diámetro de las regiones de este nivel de compactación oscila entre los 60 nm a 100 m (Horowitz *et al.*, 1994; Tierra y Bryson, 2012; Rydberg *et al.*, 1998).

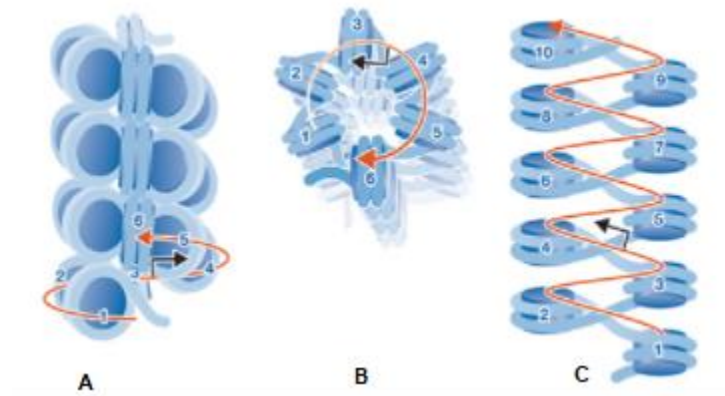


figura 3. Comparación de modelo solenoide y en zig-zag. A) vista lateral del modelo solenoide; B) se observa la aglomeración de nucleosomas al redor del eje central; C) modelo en zig-zag (modificado de Tierra y Bryson, 2012).

El siguiente nivel de compactación se forma a partir de la fibra de 30 nm que se ancla a un esqueleto de proteínas no histonas, que con ayuda de topoisomerasas II y condensinas forman bucles (Nussbaum *et al.*, 2008). Estos bucles representan regiones de la cromatina, que en este punto tiene 700 nm de diámetro. Si se encuentra en un estado menos condensado (laxo) se conocen como eucromatina, donde se localizan genes activos relacionados a las funciones celulares basales. Mientras que las regiones más condensadas se denominan heterocromatina, y se caracteriza por no transcribir la información genética. La heterocromatina puede ser de dos tipos: constitutiva y facultativa (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012).

La heterocromatina constitutiva es la forma estable de la heterocromatina. Está formada por secuencias repetidas de DNA altamente repetitivas, ricas en adenina y timina., y generalmente se localiza en los telómeros, regiones centroméricas y pericentroméricas

de los cromosomas 1, 9, 16 y en la región distal del cromosoma Y, ya que se le adjudican funciones de protección a los cromosomas. Mientras que la heterocromatina facultativa tiene secuencias de DNA de secuencia única, y dependiendo de las condiciones, sus genes pueden estar activos o inactivos (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012). El último nivel de compactación son los cromosomas con un diámetro de 1400 nm, en donde las fibras de cromatina se enrollan y pliegan, lo que hace que estructuralmente sean mucho más cortos y gruesos, generando dominios que comparten características estructurales y funcionales entre cromosomas homólogos (figura 4) (Del Castillo *et al.*, 2012).

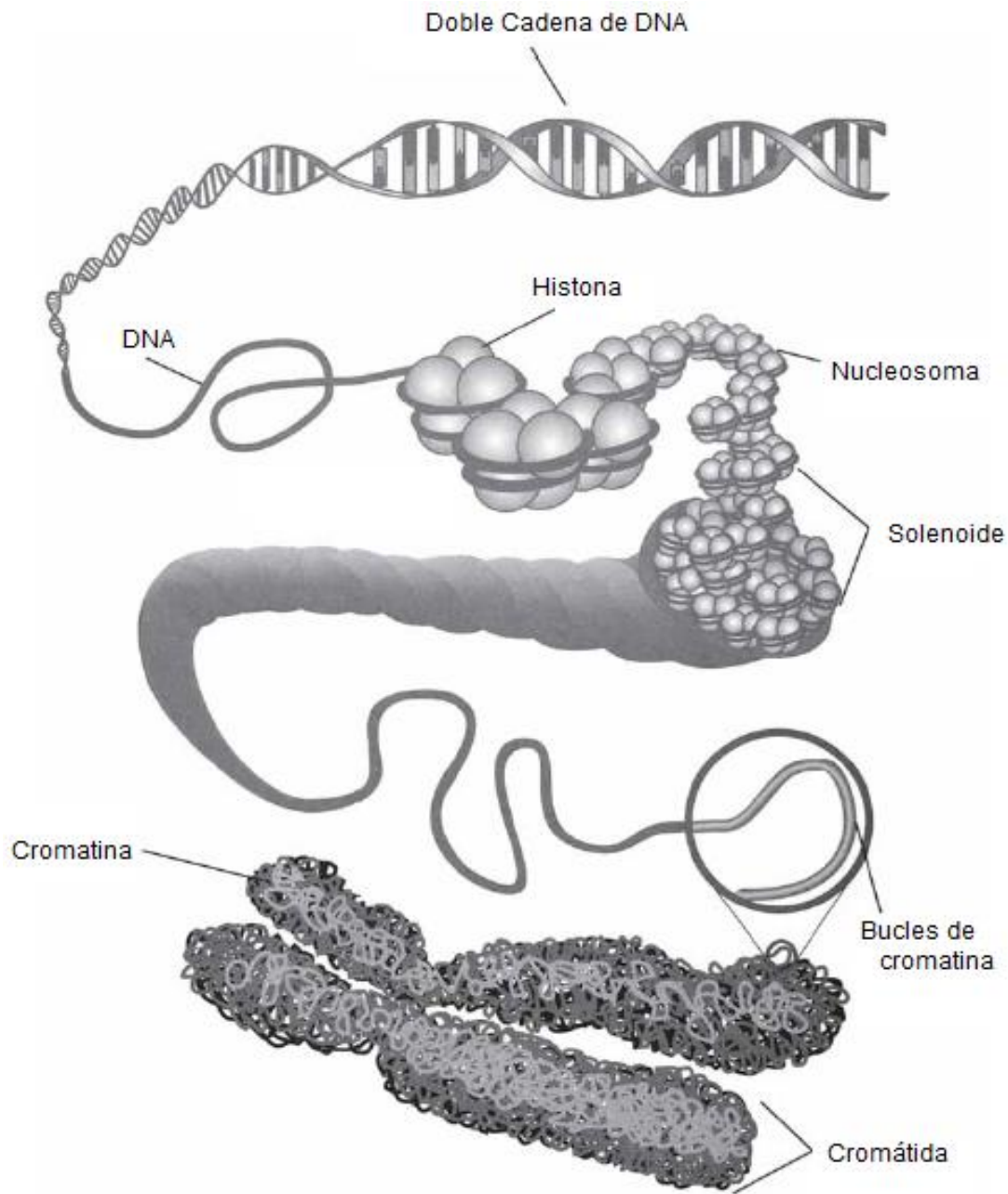


figura 4. Niveles de compactación en cromosomas. Cadena de DNA que envuelve a un octámero de histonas formando un nucleosoma con diámetro de 10 nm. Los nucleosomas se atraen entre si formando el tercer nivel de compactación, solenoide, de 30 nm de diámetro. Los solenoides se enrollan formando los dominios asa que dan lugar a regiones de eucromatina y heterocromatina. El último nivel de compactación es el cromosoma (modificado de Gersen y Keagle, 2005).

Cromosomas

Los cromosomas son la estructura de máxima condensación del DNA en metafase, constituidos por dos cromátidas hermanas de apariencia lineal y paralela que se unen a lo largo por acción de las cohesinas. Sin embargo, a partir de profase se disocian las cohesinas de los brazos de las cromátidas, a excepción de las cohesinas que se encuentran en el centrómero. Además, el centrómero tiene asociaciones proteicas llamados cinetocoros que median la interacción entre los microtúbulos y el cromosoma durante la segregación de los cromosomas en el proceso de división celular (figura 5) (Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011).

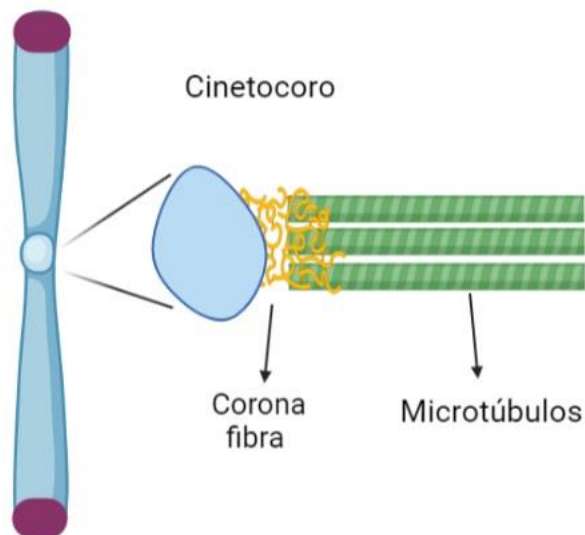


figura 5. Estructura de una cromatina. Brazos cromosómicos unidos por un centrómero y en las puntas de cada brazo las regiones teloméricas. El centrómero, tiene una región que da origen al cinetocoro para unirse a los microtúbulos durante la división celular (Del Castillo *et al.*, 2012).

El centrómero, el cual es la región la de mayor compactación dentro de la estructura del cromosoma, divide en dos partes a las cromátidas. El segmento superior y generalmente de menor tamaño se denomina brazo p (de *petit*), mientras que el segmento inferior y de mayor tamaño se denomina brazo q (figura 6.a) (Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011).

En humanos se presentan tres tipos de cromosomas que se clasifican de acuerdo con la posición del centrómero: metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos (figura 6).

Los cromosomas metacéntricos son aquellos donde el centrómero se localiza casi o a la mitad de la estructura formando dos segmentos cromosómicos (brazos) de la misma longitud (figura 6.a). En los cromosomas submetacéntricos, el centrómero se desplaza un poco a la parte superior de las cromátidas, de tal forma que la parte inferior de la cromátida es mayor a la superior (figura 6.b). En los cromosomas acrocéntricos, el centrómero se desplaza casi al extremo superior del cromosoma (figura 6.c) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011).

En los extremos de los cromosomas se encuentran los telómeros, que son secuencias repetidas de secuencias de bases nitrogenadas TTAGG, que tienen la finalidad de proteger el DNA, evitar la fusión de los extremos cromosómicos y degradación del material genético (figura 6.c). Además, tienen un papel importante durante la sinapsis en meiosis, pues el apareamiento de los cromosomas inicia a partir de los telómeros hacia el centrómero. Otro aspecto importante de los telómeros es que su longitud disminuye gradualmente con el proceso de envejecimiento y división celular, lo que afecta la calidad del DNA (Del Castillo *et al.*, 2012).

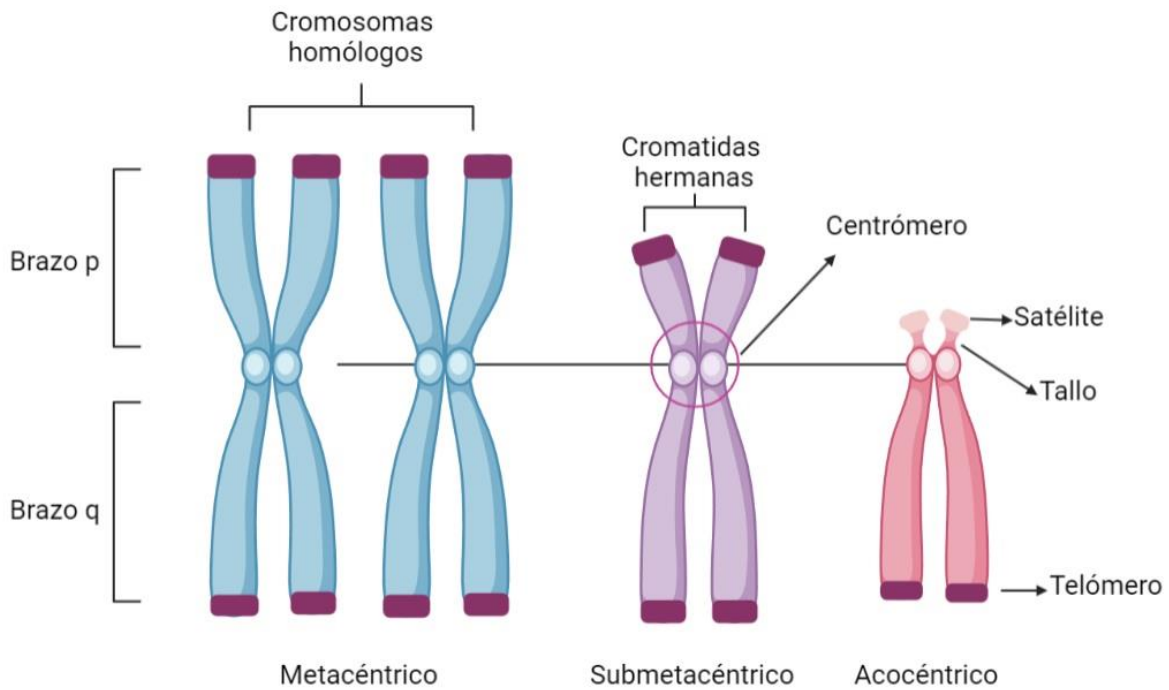


figura 6. Tipos de cromosomas. a) cromosomas metacéntricos y homólogos (el mismo par cromosómico); b) cromosoma submetacéntrico ejemplificando las cromátidas hermanas; c) cromosoma acocéntrico con las respectivas regiones que lo caracteriza.

Derivado de los estudios de citogenética, también se ha permitido clasificar a los cromosomas humanos en siete grupos en base en tres aspectos importantes: localización del centrómero, tamaño y presencia de bandas características (tabla 1) (Montazerinezhad *et al.*, 2020).

tabla 1. Clasificación y características de los cromosomas humanos. La clasificación de los cromosomas sexuales (X,Y) algunas publicaciones los clasifican en un grupo aparte, y no en los grupos C y G respectivamente.

GRUPO	CROMOSOMA	CARACTERÍSTICAS
A	1 y 3	Cromosomas grandes y metacéntricos
	2	Cromosoma grande y submetacéntrico

B	4, 5	Cromosomas de tamaño medio y submetacéntricos
C	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X	Cromosomas submetacéntricos de tamaño medio
D	13, 14, 15	Cromosomas acrocéntricos de tamaño medio con o sin satélites
E	16	Cromosoma metacéntrico y pequeño
	17 y 18	Cromosomas submetacéntricos y pequeños
F	19, 20	Cromosomas metacéntricos y pequeños
G	21 y 22	Cromosomas acrocéntricos pequeños con o sin satélites
	Y	

Además de clasificarse en base a la posición del centrómero y bandas características, los cromosomas también se clasifican en base a su función. En los humanos existen los autosomas, que son cromosomas que no se involucran en determinar el sexo de los individuos, mientras que los cromosomas sexuales, como su nombre lo dice, están involucrados en determinar el sexo de los individuos.

Cromosomas Sexuales

Del par de cromosomas sexuales, el cromosoma Y porta el gen responsable de la activar la ruta para la determinación del sexo en los humanos (Liu, 2019). Dependiendo del complemento cromosómico, XX o XY, las gónadas bipotenciales se desarrollarán en ovarios o testículos respectivamente. La estructura y contenido genético de los cromosomas sexuales son muy diferentes, pero ambos están enriquecidos con genes relacionados con el desarrollo sexual y la reproducción.

En el caso de humanos, de manera regular, el cromosoma Y solo se encuentra en varones. Este cromosoma es el más pequeño con 59.37 Mb de largo, en el que se alojan menos del 2% del material genético heredado de los progenitores y contiene 421 genes (Li, 2011). Está constituido por dos regiones pseudoautosómicas en cada extremo del cromosoma, denominadas PAR (figura 7). Estas regiones permiten que se lleve a cabo la recombinación entre los cromosomas X y Y durante la meiosis, ya que contienen el mismo material genético (Del Castillo *et al.*, 2012; Gersen y Keagle, 2005; Liu, 2019).

Entre las regiones PAR se localiza la región específica masculina (MSR) que codifica para 27 proteínas distintas y que no se recombina durante la meiosis con el cromosoma X, lo que ha dificultado su mapeo. Uno de los genes importantes del cromosoma Y, es el gen *SRY* (determinante del sexo en Y) que se localiza en Yp11.3. Su función, generalmente en un individuo masculino, es estimular a la gónada indiferenciada para desarrollar los testículos (figura 7) (Li, 2011).

El gen *SRY* codifica para un factor de transcripción, el cual desencadena una cascada de genes que participan en el desarrollo sexual (tabla 2). El factor de transcripción que codifica el gen *SRY* en conjunto con otros factores como el factor estrogénico (SF-1) codificado por el gen *NR5A1*, activan la expresión del gen *SOX9*. El gen *SOX9*, a su vez codifica para un factor de transcripción que inicia la transcripción de distintos genes, la mayoría aún en investigación, para diferenciar las células de soporte de la gónada bipotencial en células de Sertoli. Las células de Sertoli se encargan de formar los cordones

sexuales que posteriormente darán lugar a los túbulos seminíferos y a la formación de las células de Leydig, estas últimas son las encargadas de producir testosterona. La testosterona es la hormona encargada de formar los genitales masculinos (Castro y Mercado, 2014; Gardner *et al.*, 2011).

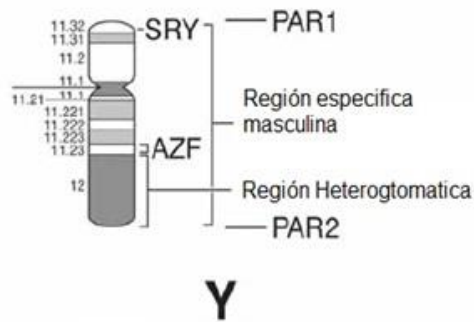


figura 7. Cromosoma Y. Las regiones y genes característicos del cromosoma Y (Gersen y Keagle, 2005).

tabla 2. Genes relacionados a la diferenciación sexual masculina. Diferentes genes localizados en varios cromosomas humanos que se involucran en la diferenciación sexual y desarrollo del testículo (modificado de Castro y Mercado, 2014).

GEN	FUNCIÓN	LOCUS
SRY	Gen determinante masculino, encargado de iniciar el proceso de determinación sexual.	Yp11.3
SOX9	Induce la diferenciación de las células de pre-Sertoli a Sertoli.	17q24.3 – q25.1
SF1/NR5A1	Regulador transcripcional de los citocromos P450 esteroide hidroxilasa. Regula genes claves en el desarrollo de la gónada, la reproducción y la esteroidogénesis.	9q33
DMRT1	Regulador crítico del desarrollo gonadal. Es represor y activador transcripcional del inductor de meiosis.	9p24.3

Por otro lado, el cromosoma X tiene un tamaño de 155 Mb, con alrededor de 1100 genes que aportan el 5% del material genético y está presente tanto en varones como mujeres (Li, 2011). Al igual que el cromosoma Y, el cromosoma X cuenta con dos regiones PAR a los extremos del cromosoma X, en donde se lleva a cabo la recombinación (figura 8) (Del Castillo *et al.*, 2012; Gersen y Keagle, 2005; Liu, 2019). Así mismo, el cromosoma X cuenta con genes como *DAX1* que funge como un antagonista del gen *SRY*, que induce el paso de la gónada indiferenciada a ovario (tabla 3) (Castro y Mercado, 2014).

tabla 3. Genes relacionados a la diferenciación sexual femenina. Diferentes genes localizados en varios cromosomas humanos que se involucran en la diferenciación sexual y desarrollo ovárico (modificado de Castro y Mercado, 2014).

GEN	FUNCIÓN	LOCUS
DAX1 NROB1	Regulador negativo que interactúa con SF1 para inhibir la transactivación mediada por SF1 de numerosos genes involucrados en el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales-gónadas, así como en la biosíntesis de hormonas esteroides.	Xp21.3-p21.2
RSPO1	Actúa mediante la activación de las vías de señalización Wnt y betacatenina, que degrada a SOX9, por lo que fue postulada como gen determinante de ovario, ya que su expresión incrementa durante las etapas críticas del desarrollo ovárico.	1p34
FOXL2	Coopera para asegurar la expresión correcta del gen <i>FTS</i> , que codifica para una glucoproteína necesaria para la determinación sexual femenina y el desarrollo ovárico temprano. Mantiene las células de la granulosa a través de la represión de genes específicos del testículo. Es activador directo de CYP19 que codifica a la aromatasa, responsable de la biotransformación de andrógenos a estrógenos.	3q23
WNT4	Consta de tres vías de señalización. Actúa de factor de crecimiento de forma paracrina en procesos de desarrollo. Su sobreexpresión en la gónada masculina interviene en la supervivencia de las células germinales femeninas en procesos de formación y mantenimiento del ovario.	1p36

En mujeres, el cromosoma X tiene una doble carga génica, por ende, llevan a cabo una compensación de dosis que consta en la desactivación azarosa de uno de los cromosomas X. Este mecanismo de silenciamiento ocurre en el centro de inactivación de X (Xic) localizado en Xq13, donde se encuentra el gen *XIST* que regula la inactivación del cromosoma X (figura 8). El proceso de inactivación inicia con el conteo de cromosomas X, que asegura que solo un cromosoma X por set diploide se inactive. Posteriormente se realiza una selección azarosa que determina qué cromosoma X se inactiva, se lleva a cabo en varios puntos de Xic que dispersa la señal de inactivación hacia todo el cromosoma mediante *XIST* (Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011; Li, 2011). Aunque la inactivación de X es azarosa, puede ocurrir de forma sesgada cuando se presenta una alteración estructural del cromosoma X, de tal forma que una mujer con una inadecuada inactivación del cromosoma X puede presentar un fenotipo normal (Li, 2011).

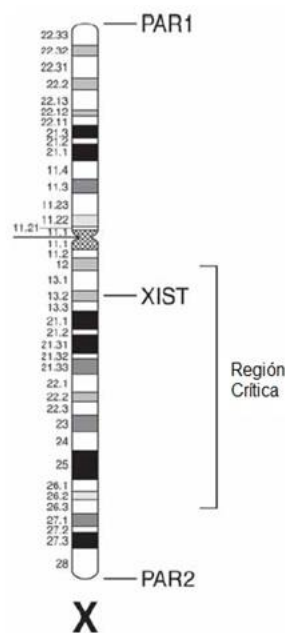


figura 8. Cromosoma X. Las regiones y genes característicos del cromosoma X (Gersen y Keagle, 2005).

El material genético, tanto en los cromosomas sexuales como en los autosomas, es necesario heredarlo de una célula a otra, esto se realiza a través del ciclo celular. La integridad de este proceso es esencial para la correcta segregación del DNA.

Ciclo celular

El ciclo celular es un conjunto ordenado de procesos que permite el crecimiento, desarrollo, división y segregación balanceada del material genético a partir de una célula madre (Díaz *et al.*, 2003). El ciclo celular se divide en dos etapas, la primera etapa inicia con una interfase, que a su vez se divide en las fases G₁, S y G₂, en las que la célula crece y replica su material genético. Posteriormente se lleva a cabo la división celular, que puede ser, dependiendo del tipo de célula (somática o sexual) mitosis o meiosis. La mitosis, la cual se lleva a cabo en células somáticas, es un proceso de amplificación celular, mientras que la meiosis, que se lleva a cabo en las células sexuales, es un proceso de especialización celular (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Nussbaum *et al.*, 2008).

Es importante recalcar que durante el ciclo celular existen varios puntos de control mediante señales extracelulares e intercelulares que regulan la proliferación celular, crecimiento y síntesis de DNA. Estas señales forman un complejo de proteínas constituido por una cinasa (cdk), que se regulan mediante fosforilación, y una ciclina que controla las reacciones de fosforilación de la cinasa. El ensamblaje constante de cinasas y ciclinas, su activación y desensamblaje son los procesos que van dirigiendo las diferentes fases del ciclo celular, ya que determinan si la célula entra a un estado de senescencia, apoptosis, proliferación celular o diferenciación (figura 9) (Del Castillo *et al.*, 2012; Lagunas *et al.*, 2014; Lomanto *et al.*, 2003).

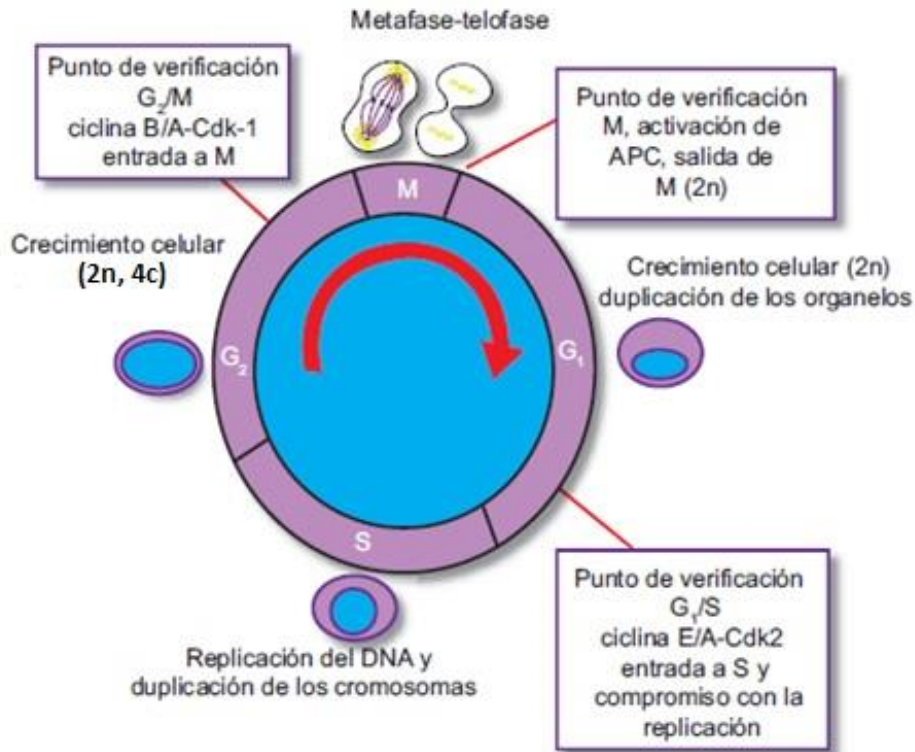


figura 9. Ciclo celular. Dirección (flecha roja) en la que ocurren los sucesos que permiten el crecimiento y desarrollo de las células. En cada fase se señala el proceso que se lleva a cabo, la cantidad de material genético que resulta y los puntos de control que evitan daños en el DNA (modificado Del Castillo *et al.* 2012).

Fase G₁

La fase G₁ es el periodo entre el fin de la mitosis y el inicio de la síntesis de DNA, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de cadenas de ácido ribonucleico o RNA (por sus siglas en inglés *ribonucleic acid*). Como resultado las células duplican su tamaño debido a la continua síntesis de todos sus componentes, incrementa el material enzimático, se replican los organelos y estructuras citoplasmáticas debido a la síntesis de proteínas y lípidos. La fase G₁ presenta un punto de revisión, ya que si las células presentan DNA dañado deben ser arrestadas en esta fase para evitar la síntesis de dicho material (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Fase S o Síntesis

La síntesis o replicación del DNA comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente, las proteínas necesarias se han sintetizado y se tiene el ATP necesario. Con ayuda de moléculas de replicación, el DNA abre su doble cadena para que cada una funcione como molde para la producción de una nueva cadena, que se une a la cadena original hasta la mitosis. Como resultado el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y dos cromátidas hermanas de DNA (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Fase G₂

La fase G₂ es la segunda fase de crecimiento del ciclo celular en la que continúa la síntesis de proteínas, generando cambios en la estructura celular. La cromatina recién duplicada, que está dispersa en el núcleo en forma de cordones filamentosos comienza a enrollarse lentamente y a condensarse para iniciar la siguiente fase (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Fase M

Es la división celular en la que una célula madre se divide en dos células hijas idénticas. La cromatina está totalmente condensada, la membrana nuclear se desensambla y el citoesqueleto se organiza para formar el huso mitótico. Los cromosomas se movilizan hacia los polos opuestos para dividir de manera equitativa el material genético (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003). Esta fase está compuesta a su vez por:

Profase: En esta etapa se forman los cromosomas, constituidos de dos cromátidas hermanas unidas por el centrómero, se mueven al centro del núcleo. Casi al final de esta

fase los microtúbulos citoplasmáticos localizados en el citoplasma comienzan a ensamblarse formando el huso mitótico entre los centrosomas (figura 10.b) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Prometafase: se desensambla la envoltura nuclear permitiendo el paso de los microtúbulos del huso mitótico hacia los cinetocoros de los centrómeros y ejerciendo tensión sobre los cromosomas (figura 10 c) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Metafase: Existe un intercambio de energía entre los cinetocoros y los microtúbulos del huso mitótico, que al ser cero, genera que se alinean los cromosomas en un eje vertical en la célula (figura 10 d) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Anafase: La tensión entre los cinetocoros y los microtúbulos es mayor, así que las cromátidas hermanas se segregan permitiendo que cada cromátida migre hacia polos de la célula (figura 10.e) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Telofase: Al llegar las cromátidas hermanas a los polos, se disocian los cinetocoros de los microtúbulos, y estos se alargan para formar la envoltura nuclear. Una vez formada la envoltura nuclear las cromátidas se descondensan (figura 10.f) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

Citocinesis: El citoplasma se segmenta mientras que el huso mitótico reorganiza el citoesqueleto. Al término de la organización se obtienen dos células hijas con un juego completo de cromosomas (figura 10.g) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Lomanto *et al.*, 2003).

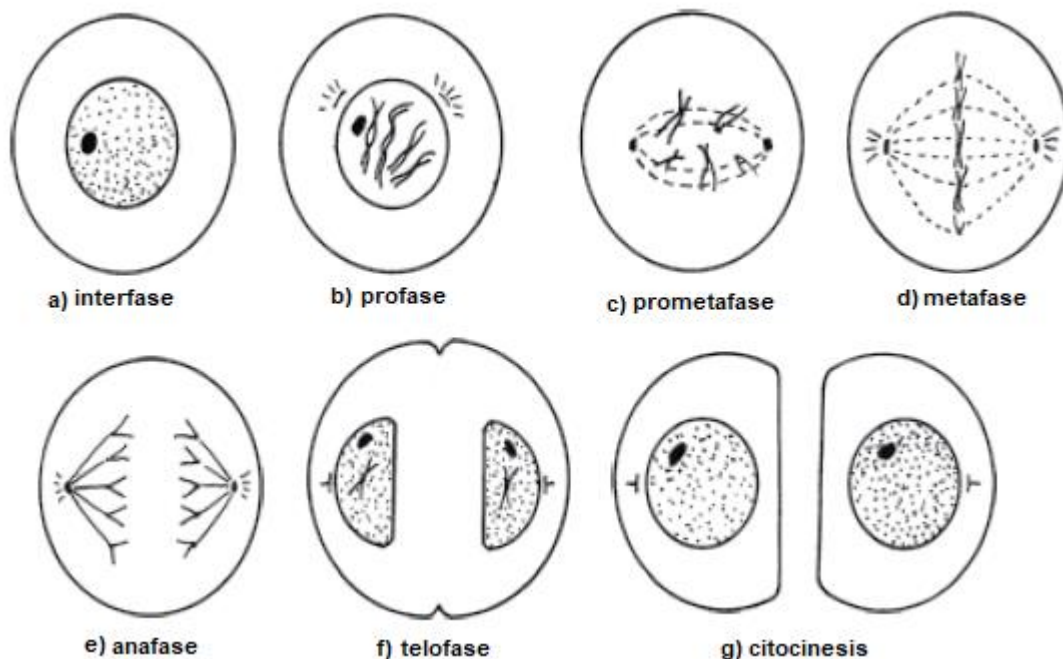


figura 10. División celular: mitosis. a) Célula en interfase con cromatina laxa, b-d) Células en mitosis. Se muestran las fases que originan dos células hijas a partir de una célula madre (modificado de Arsham *et al.*, 2017).

En células sexuales la mitosis se encarga de una rápida proliferación para aumentar la cantidad de dichas células. Sin embargo, la proliferación es diferente entre células masculinas (espermatogonias) y femeninas (ovogonias) (Martínez, 2010). Las ovogonias, a partir de la cuarta o quinta semana y hasta el segundo mes de gestación tienen gran actividad mitótica generando un número determinado de células sexuales para la vida reproductiva de la mujer. Mientras que las espermatogonias mantienen la capacidad de dividirse mediante mitosis a lo largo de la vida de los varones (Carson, 2019).

Posterior a la mitosis ocurre la meiosis que tiene como objetivo reducir la ploidía (número de cromosomas que contiene una célula), es decir, las células pasan de ser diploides ($2n = 46$ cromosomas) a ser haploides ($n = 23$ cromosomas). La meiosis también permite la existencia de variabilidad genética mediante la recombinación cromosómica y segregar los cromosomas de manera azarosa. Esta división celular consta de dos procesos

de división consecutivos: meiosis I y meiosis II, que forman parte de la gametogénesis (figura 11) (Carson, 2019; Del Castillo *et al.*, 2012).

La meiosis I inicia con una prolongada profase, que a su vez se divide en leptoteno, cigoteno, paquiteno, diploteno y diacinesis (recuadro superior, figura 11). En leptoteno, se forma el elemento axial conformado de cohesinas y proteínas que mantiene unidos y alineados a los cromosomas homólogos en un eje cromosómico. Posteriormente en cigoteno, los cromosomas se aparean mediante la formación del complejo sinaptonémico, que permite el entrecruzamiento de las cromátidas hermanas (recuadro superior, figura 11) (Del Castillo *et al.*, 2012).

En paquiteno se completa la formación del complejo sinaptonémico y maduran los sitios de entrecruzamiento llamados nódulos de recombinación. Durante diploteno, el complejo sinaptonémico es eliminado pero los cromosomas se mantienen unidos mediante quiasmas, que son los sitios donde se llevó a cabo el entrecruzamiento. Finalmente, en diacinesis se ensambla el huso meiótico y las cromátidas comienzan a condensar para su posterior segregación (recuadro superior, figura 11) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012).

Durante la metafase I de meiosis I, los cinetocoros de los cromosomas se anclan a los microtúbulos del huso meiótico. En anafase I, se pierden los quiasmas, pero se mantiene la adherencia que existe entre las cromatinas hermanas. En telofase I, los cromosomas homólogos se separan completamente, el huso mitótico se desintegra y comienza a formarse la envoltura nuclear en cada una de las dos células hijas, que posteriormente entran a meiosis II (figura 11) (Del Castillo *et al.*, 2012).

La meiosis II comienza con metafase II donde los cromosomas aún se mantienen unidos por el centrómero, y con asociaciones entre el cinetocoro y huso meiótico que alinean a los cromosomas en el eje cromosómico (recuadro inferior, figura 11). En anafase

II, los centrómeros se separan por la tensión generada entre cinetocoros y huso meiótico, ocasionando la segregación de las cromátidas hermanas que emigran a los polos de la célula (recuadro inferior, figura 11). Finalmente, en telofase II se forma la envoltura nuclear alrededor de cada juego de cromosomas, y se obtienen cuatro células que al ser producto de células sexuales se denominan gametos (recuadro inferior, figura 11) (Arsham *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012).

El proceso de meiosis en varones y mujeres presenta diferencias significativas que dan pie a la estructura final de las células sexuales al término de la gametogénesis. Durante las primeras etapas embrionarias, las ovogonias son células diploides (23 pares de cromosomas) por lo que se dividen por mitosis, pero a partir del tercer mes de desarrollo embrionario inician división celular por meiosis dando origen a ovocitos primarios. Sin embargo, cuando llegan a fase de diploteno el ovocito primario se mantiene en estado de diactiotena, una vez que finalizó el entrecruzamiento de los cromosomas homólogos, hasta alcanzar la madurez sexual. Así que, al momento del nacimiento las mujeres cuentan con un número fijo de células sexuales que podrán culminar la división meiótica (figura 12) (Carson, 2019; Martínez, 2010).

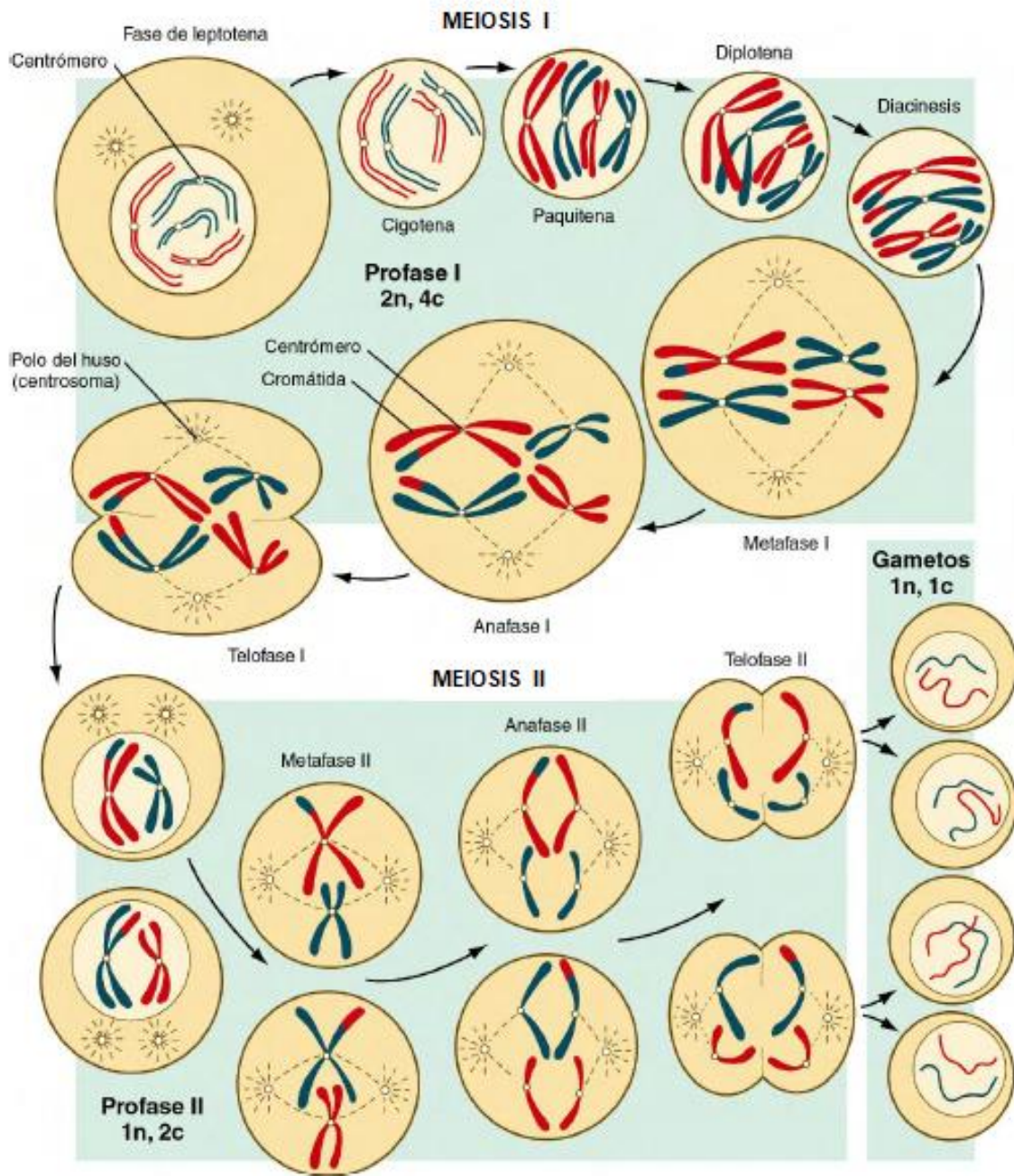


figura 11. Proceso de Meiosis. Los procesos que componen meiosis y mitosis son muy similares, la única variante es la profase I de meiosis I, que se compone de diferentes fases importantes durante la formación de células hijas. Además, durante meiosis II se lleva a cabo la reducción de ploidía, generando cuatro células hijas haploides con información genética de cada uno de sus progenitores, llamados gametos (modificado de Carson, 2019).

Otra de las diferencias de la meiosis femenina es la asimetría de los productos en anafase I y anafase II, ya que se forman dos células sexuales de diferente tamaño (figuras 12 y 13) (Carson, 2019; Martínez, 2010). Al llegar a la madurez sexual, los ovocitos primarios reanudan la primera división meiótica, dando origen a un ovocito secundario y un corpúsculo polar (CPI) que cuentan con un número haploide de cromosomas. Sin embargo, son diferentes entre ellos ya que el CPI tiene muy poco citoplasma, lo que le brinda un tamaño menor comparado con el ovocito secundario. El ovocito secundario inicia la segunda división meiótica, sin embargo, el proceso de meiosis solo finaliza si el óvulo es fecundado por un espermatozoide, de lo contrario el ovocito secundario y el CPI interrumpen la meiosis en metafase II al ser eliminados mediante la ovulación de cada 28 días (figuras 12 y 13) (Carson, 2019; Del Castillo *et al.*, 2012; Martínez, 2010).

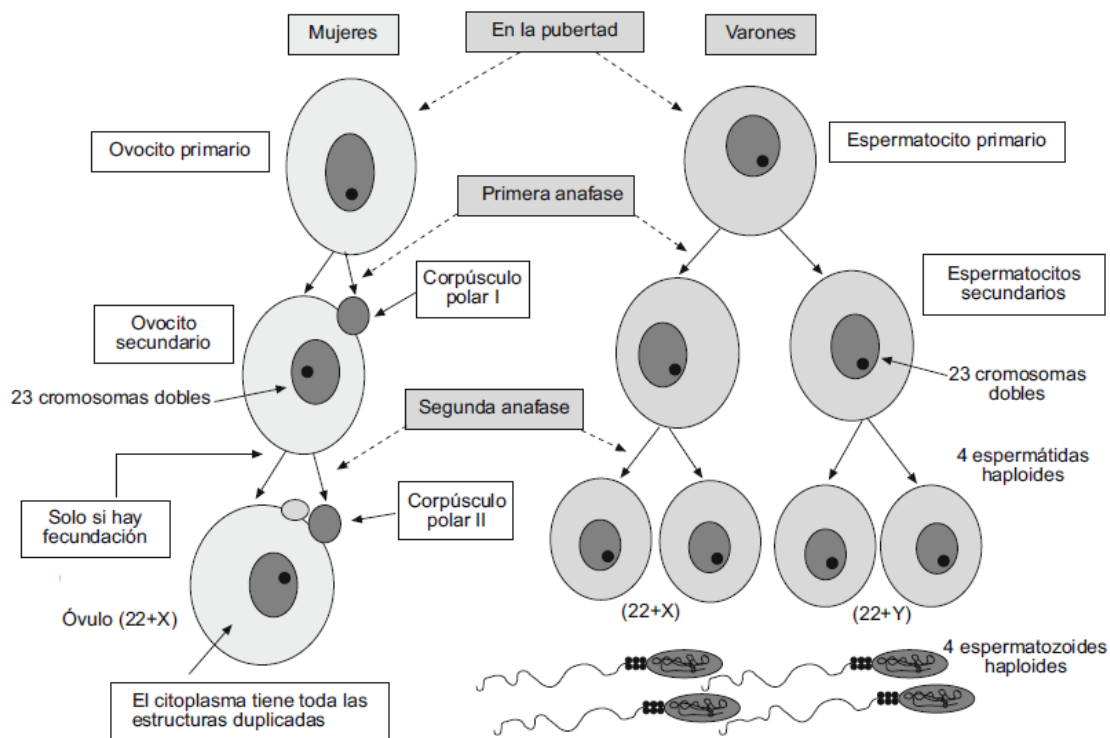


figura 12. Ovogénesis y espermatogénesis. Se muestran las diferencias en meiosis a partir de la madurez sexual en varones y mujeres (Martínez, 2010).

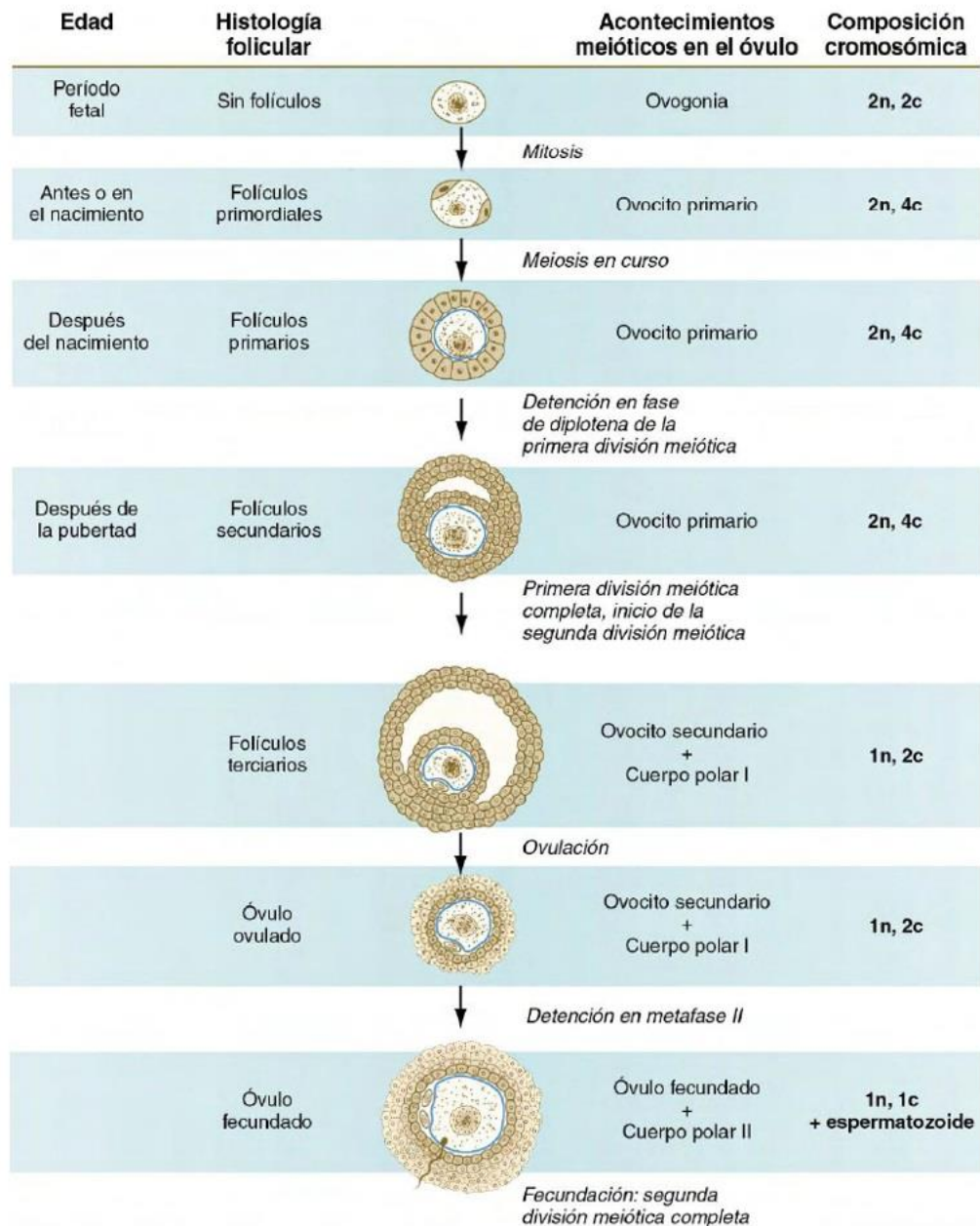


figura 13. Ovocénesis. n= ploidía, c= número de copias cromosómicas (modificado de Carson, 2019).

En el caso de los gametos masculinos la meiosis origina células sexuales del mismo tamaño y composición llamados espermatozoides. Durante la espermatogénesis, las espermatogonias entran a un estado de latencia a partir del tercer mes de gestación hasta la pubertad, donde inicia un intenso proceso de proliferación mediante mitosis (figura 14.a)

(Martínez, 2010). Como resultado se forman las espermatogonias que derivan en espermatocitos primarios, y es en estos que inicia el proceso de meiosis de manera asincrónica (figura 14.b). El producto de la primera meiosis son dos espermatocitos secundarios iguales en composición y tamaño (figura 14.c), que inmediatamente entran en meiosis II para formar dos espermatidas de cada espermatocito secundario (figura 14.d) (Carson, 2019) y finalmente sufre cambios estructurales en un proceso llamado espermatogénesis, hasta formar espermatozoides maduros (figura 14.e) (Carson, 2019; Martínez, 2010).

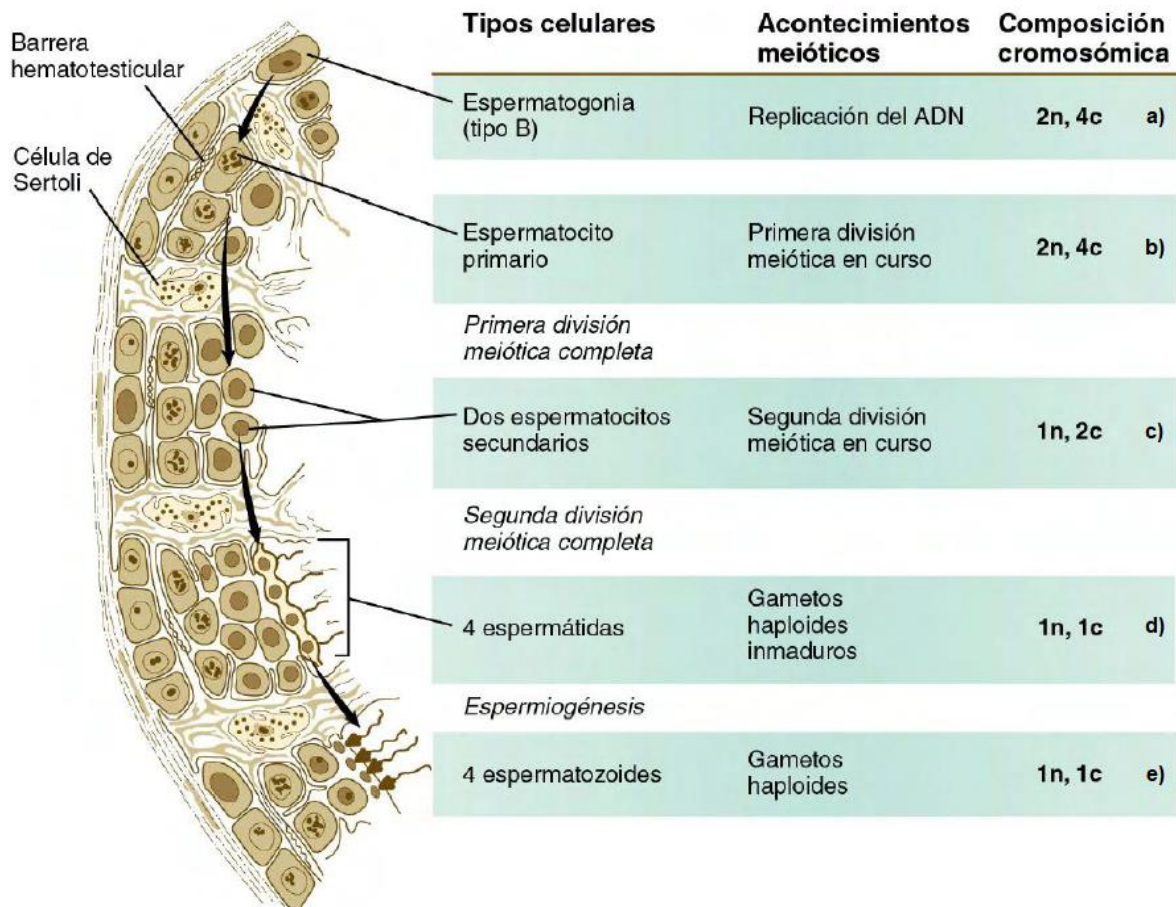


figura 14. Espermatogénesis. n= ploidía, c= número de copias cromosómicas (modificado de Carson, 2019).

En ambos procesos, mitosis y meiosis, se prevé que las células tengan el número correcto de cromosomas. Sin embargo, pueden existir errores que dan origen a células con contenido genético faltante, extra o con cambios estructurales, lo que resulta en alteraciones cromosómicas que a su vez pueden causar enfermedades, problemas del crecimiento o en el desarrollo si los individuos afectados llegan a sobrevivir.

Alteraciones cromosómicas

Las alteraciones o aberraciones cromosómicas son modificaciones en los cromosomas en estado normal, producto de un error durante la división celular, o en las primeras divisiones del gameto, o heredadas de sus progenitores. Esto genera que todas las células o sólo algunas en el individuo, presenten cambios ya sea en su estructura o número de cromosomas, y como consecuencia el número de genes e instrucciones para las que codifican en el individuo se ven afectadas clínicamente (Aparicio, 2013; Castro *et al.*, 2017;).

- *Numéricas*

Este tipo de alteraciones cromosómicas se caracterizan por la ganancia o pérdida del conjunto de cromosomas completos o cromosomas individuales. Son ocasionadas por no disyunción, que se define como como el fracaso de los cromosomas homólogos o cromátidas hermanas para segregarse simétricamente durante los procesos de división celular. Es decir, no se separan correctamente los cromosomas o las cromátidas durante el proceso de mitosis o meiosis (tabla 4) (Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011).

tabla 4. Alteraciones cromosómicas numéricas. La mayoría de los embriones con este tipo de alteración dan lugar a abortos espontáneos.

TIPO DE ALTERACIÓN	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
ANEUPLOÍDIAS	Perdida o ganancia de uno u más cromosomas.	Monosomía: pérdida de un cromosoma Trisomía: ganancia de un cromosoma
POLIPLOIDIAS	Múltiplos del conjunto total de cromosomas.	Triploidias (3n) Tetraploidias (4n)

La no disyunción que origina este tipo de alteraciones cromosómicas ocurre en la división meiótica. Puede ocurrir en dos momentos, cuando los cromosomas homólogos no se separan adecuadamente durante anafase de meiosis I, dando origen a dos células disómicas y dos nulisómicas (figura 15). El otro momento de no disyunción es cuando las cromátidas hermanas no se separan durante meiosis II, dando origen a dos células normales, una disómica y una nulisómica (figura 16). Después de la fertilización, las células nulisómicas forman cigotos monosómicos y las células disómicas originan cigotos con trisomía (Del Castillo *et al.*, 2012; Gardner *et al.*, 2011; Nussbaum *et al.*, 2008).

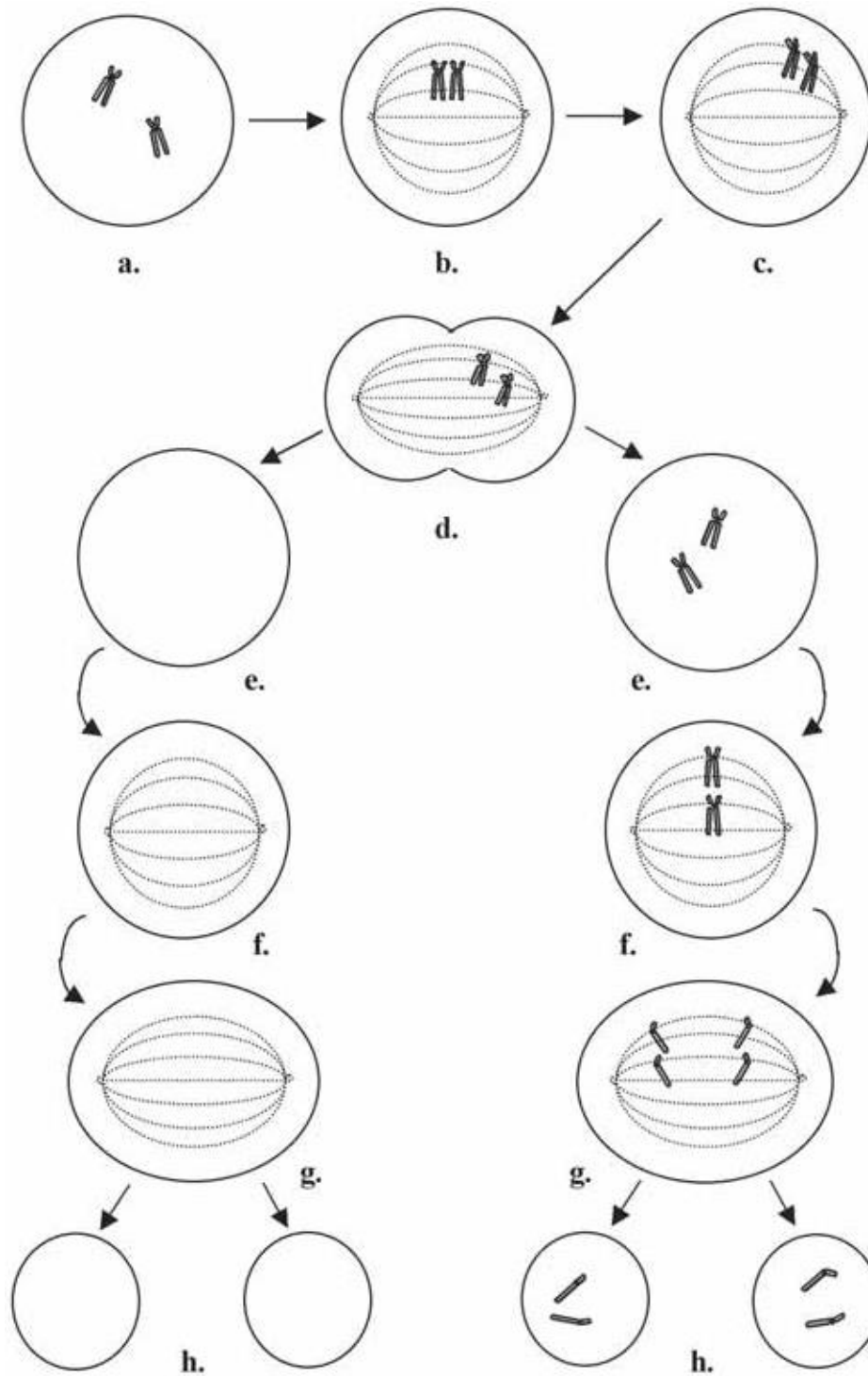


figura 15. No disyunción en meiosis I. Esta representación esquematiza el movimiento celular y cromosómico durante: a) profase I, b) metafase I, c) anafase I, d) telofase I, donde los cromosomas homólogos se segregan juntos en lugar de separarse, e) productos de la meiosis I, f) metafase II, g) anafase II, h) productos meióticos, donde dos gametos no contiene cromosomas y otros dos gametos contienen dos copias del mismo cromosoma (Gersen y Keagle, 2005).

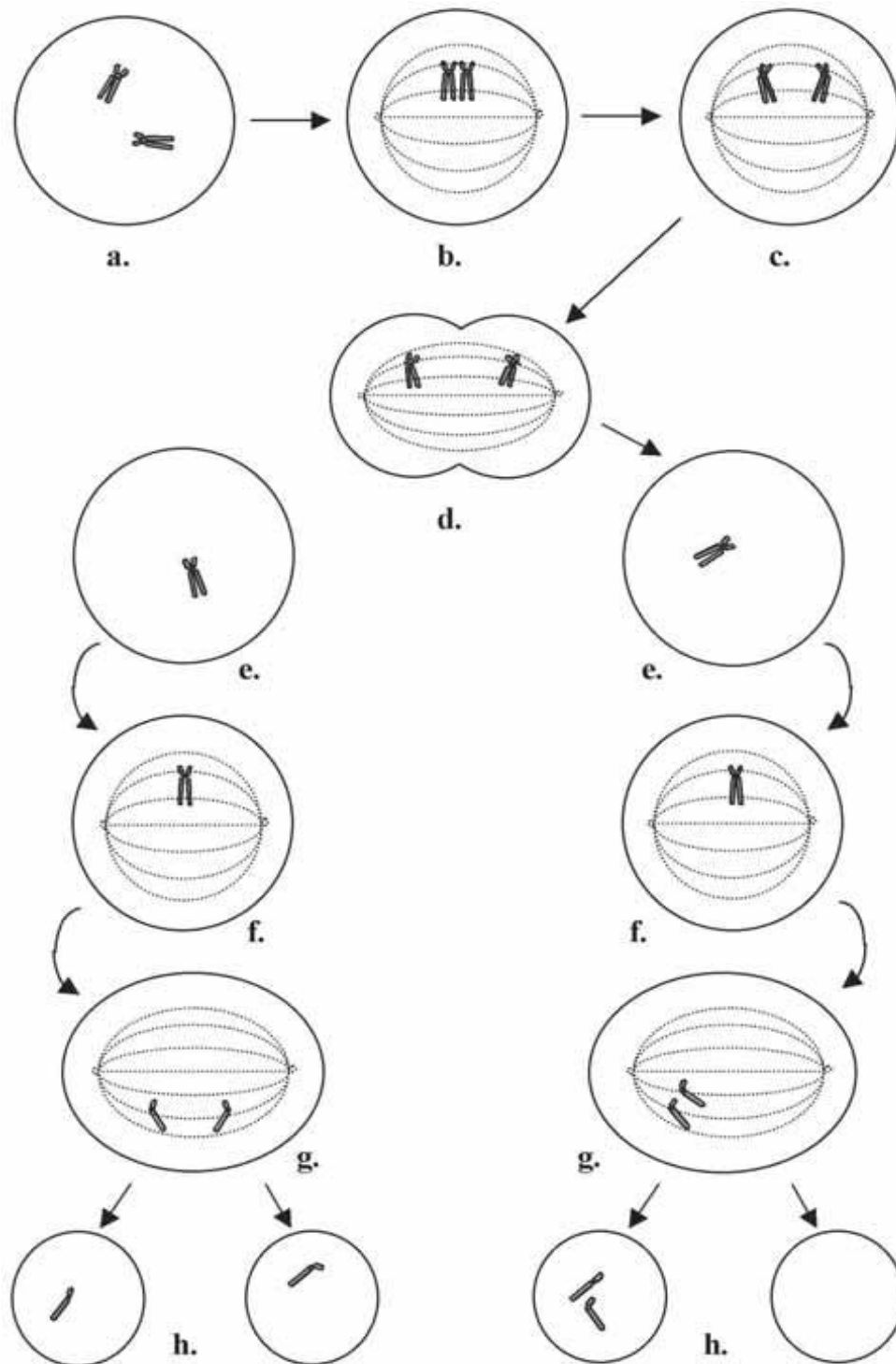
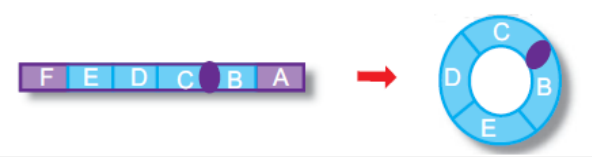




figura 16. No disyunción en meiosis II. Esta representación esquematiza el movimiento celular y cromosómico durante: a) profase I, b) metafase I, c) anafase I, d) telofase I, e) productos de la meiosis I, f) metafase II, g) anafase II (lado derecho) con ambas cromátidas hermanas segregadas de manera conjunta, h) productos meióticos, donde dos gametos tienen complemento cromosómico normal (lado izquierdo), un cromosoma tiene dos copias de un mismo cromosoma y un gameto carece de cromosomas (Gersen y Keagle, 2005).

- *Estructurales*

Las alteraciones cromosómicas estructurales implican un cambio en la estructura de los cromosomas. Estos cambios se presentan cuando se pierde una parte del cromosoma, cuando hay material cromosómico adicional o cuando existen rupturas y uniones cromosómicas en el mismo cromosoma o entre dos o más de ellos, ya sea con la misma dirección o no (Esparza *et al.*, 2017). Estos a su vez pueden ser del tipo balanceados, en los que no hay pérdida o ganancia de material genético, o no balanceados, donde sí las hay, causando malformaciones congénitas (tabla 5) (Del Castillo *et al.*, 2012).

tabla 5. Alteraciones cromosómicas estructurales. Los cambios en la estructura cromosómica pueden ocurrir de diferentes maneras, en general puede ocurrir de manera balanceada cuando no hay pérdida ni ganancia de material genético, o desbalanceada cuando existe pérdida o ganancia de material genético (Behrend *et al.*, 2017; Del Castillo *et al.*, 2012; Wyandt *et al.*, 2017).

TIPO DE ALTERACIÓN ESTRUCTURAL	DEFINICIÓN	EJEMPLO
<p>ANILLOS <i>(r)</i></p>	<p>Arreglo cromosómico que suele ser consecuencia de una deleción terminal de ambos brazos cromosómicos, por ende, los extremos quedan libres y se unen</p>	 <p>figura 17. Anillo. Los extremos marcados en morado se eliminan y los extremos resultantes se unen. En este caso el fragmento resultante contiene al centrómero, por lo tanto, es un anillo céntrico (Del Castillo <i>et al.</i>, 2012).</p>
<p>DELECIÓN <i>(del)</i></p> <p>Perdida de un fragmento del cromosoma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terminal: cuando se pierde el material genético en los extremos de los brazos cromosómicos y se forman regiones teloméricas • Intersticiales: conlleva la ruptura en dos puntos del cromosoma y su posterior unión de los puntos de ruptura. 	 <p>figura 18. Deleción terminal. De lado izquierdo marcado en morado, el fragmento terminal del cromosoma que se pierde. De lado derecho el cromosoma resultante, se observa que el fragmento F ya no se encuentra (Del Castillo <i>et al.</i>, 2012).</p>  <p>figura 19. Deleción intersticial. De lado izquierdo marcado en morado, el fragmento del cromosoma que se pierde. De lado derecho</p>

el cromosoma resultante, se observa que el fragmento ED ya no se encuentra (Del Castillo *et al.*, 2012).



**DUPLICACIÓN
(dup)**

Se duplica un fragmento de una región del brazo cromosómico.

figura 20. Duplicación. El fragmento ED se repite dos veces de manera continua y en la misma dirección, es decir, EDED por ende en una duplicación en tándem directo (Del Castillo *et al.*, 2012).

**INSERCIÓN
(ins)**

Intercambio de fragmentos entre dos cromosomas diferentes.



figura 21. Inserción directa. El fragmento ED del cromosoma donador se inserta en el cromosoma receptor con la misma orientación de origen (Del Castillo *et al.*, 2012).

**INVERSIÓN
(inv)**

Involucra la ruptura en dos puntos de un cromosoma, el fragmento generado sufre un giro de 180° y se une al mismo cromosoma en los mismos puntos de ruptura.

Si el fragmento contiene el centrómero y modifica la morfología del cromosoma.

• **Pericéntrica:**

• **Paracéntrica:**

El fragmento no involucra el centrómero así que no modifica la morfología, pero si el patrón de bandas.



figura 22. Inversión pericéntrica. El fragmento DCB, que involucra el centrómero, da un giro de 180° y como resultado se obtiene un cromosoma con una secuencia FEBCDA, distinta al original (Del Castillo *et al.*, 2012).



ISOCROMOSOMA

(i)

Alteración cromosómica originada por una segregación horizontal, durante la meiosis o etapa poscigótica, que conduce a una imagen en espejo del brazo corto o largo.

TRANSLOCACIÓN

(t)

Intercambio de fragmentos de DNA entre dos o más cromosomas diferentes.

- **Isodicéntrico:**

Posee dos centrómeros, pues sus puntos de ruptura se localizan inmediatamente después del centrómero.

- **Monocéntrico:**

- **Recíproca:**

Ruptura en dos puntos diferentes en un cromosoma y su posterior intercambio, de dicho fragmento generado, con otro cromosoma diferente.

Al momento de segregar los cromosomas durante la división celular, se puede originar de tres maneras diferentes.

- **Robertsoniana:**

Ruptura de los brazos cortos de dos diferentes cromosomas

figura 23. Inversión paracéntrica. El fragmento ED, da un giro de 180° y como resultado se obtiene un cromosoma con una secuencia FDECBA, distinta al original (Del Castillo *et al.*, 2012).



figura 24. Isocromosoma. Se elimina el fragmento marcado en morado y se replica en espejo el fragmento FEDC y con un centrómero, por lo tanto, es un isocromosoma monocéntrico (Del Castillo *et al.*, 2012).

- ✓ Alterna
- ✓ Adyacente tipo 1
- ✓ Adyacente tipo 2
- ✓ 3:1



acrocéntricos. Posteriormente, los brazos largos de los cromosomas involucrados se unen formando un nuevo cromosoma de tipo metacéntrico o submetacéntrico. **figura 25.** Traslocación robertsoniana. De lado izquierdo los cromosomas acrocéntricos, en morado los brazos cortos que se rompen permitiendo la unión de los dos fragmentos. Como resultado, de lado derecho, un cromosoma de tipo metacéntrico o submetacéntrico (del Castillo *et al.*, 2012).

Abreviaturas: *r* (anillo), *del* (delección), *dup.* (duplicación), *ins.* (inserción), *inv.* (inversión), *i* (isocromosoma), *t* (traslocación).

- *Cromosomas marcadores*

Son cromosomas en los que no se identifica un patrón de bandas, por lo regular su tamaño es menor al cromosoma 21 (el cromosoma más pequeño en humanos), con gran cantidad de segmentos heterocromáticos y pueden presentar uno o dos centrómeros. Según su estructura se dividen en: marcadores con satélites en ambos lados, marcadores con satélites en un lado o marcadores sin satélites. La mayoría de estos cromosomas marcadores se derivan de la ruptura de los cromosomas acrocéntricos (Behrend, *et al.*, 2017).

- *Mosaicismo*

El mosaicismo se define como la presencia de dos o más líneas celulares que difieren en cuanto al número o estructura del conjunto cromosomas desarrollados a partir de un solo cigoto (Conlin *et al.*, 2010; Gersen y Keagle, 2005). Los mosaicos pueden ser causados por eventos mitóticos, donde un cigoto normal sufre un evento de no disyunción o separación errónea durante la división celular, o puede ocurrir la pérdida, en algunas células, de una copia de un cromosoma trisómico durante el desarrollo de un cigoto anormal (Conlin *et al.*, 2010). El grado de afección que puede ocasionar un mosaico al portador dependerán de la naturaleza de la anomalía y del momento en el que se realice dicha anomalía, así como la proporción en que se presentan las diferentes líneas celulares y los tejidos afectados (Conlin *et al.*, 2010; Del Castillo *et al.*, 2012; Paz y López, 2014; Nussbaum *et al.*, 2008).

- *Heteromorfismos*

Los heteromorfismos son variaciones heterocromáticas que muestran alguna diferencia en el tamaño y forma de los cromosomas, y tienen una frecuencia en la población en general del 8% al 10%. Estos cambios no se han encontrado que tengan asociaciones con patologías. Esto ha permitido determinar que no es necesario que se agreguen los heteromorfismos en el reporte del cariotipo de aquellos individuos que lo poseen (ISCN, 2020).

Alteración en los cromosomas sexuales

Las alteraciones de los cromosomas sexuales tienen una frecuencia de 1 por cada 400 nacidos (Linden *et al.*, 1995). Generalmente se han asociado con problemas de tipo psicomotor, conductual, intelectual, talla, desarrollo sexual, entre otras. La gravedad de los signos depende del cromosoma y la región involucrada, así como el entorno en el que se desarrolla dicha alteración cromosómica (Hook y Warburton, 1983).

Las alteraciones estructurales de los cromosomas sexuales ocasionan una gran variedad de cariotipos y fenotipos. Se tienen mayor conocimiento de las alteraciones estructurales en el cromosoma X que en cromosoma Y debido a su tamaño (tabla 6). Los reordenamientos estructurales en el cromosoma Y se han asociado a infertilidad, deficiencia intelectual y problemas del desarrollo sexual (tabla 7) (Li, 2011).

tabla 6. Alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. Se enlista algunos de los fenotipos que suelen presentar los pacientes con algún tipo de alteración numérica en cualquiera de los cromosomas sexuales.

ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	FRECUENCIA	ALTERACIÓN	FENOTIPO
45,X más común en mujeres	1/2500	Síndrome Turner	Talla baja, insuficiencia gonadal con posible infertilidad, ausencia de características sexuales secundarias, problemas cardíacos. Más frecuente
47,XXX	1/5000	Trisomía X	Talla alta, retraso motor y de lengua, insuficiencia ovárica común, Bajo coeficiente intelectual (Li, 2011; Linden <i>et al.</i> , 1995).

48,XXXX	No reportado	Síndrome 48,XXXX	Talla alta, clinodactilia y sinostosis radiocubital, alteración de las características sexuales secundarias, problemas de conducta (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).
49,XXXXX	Menos de 30 casos reportados (Sergovich <i>et al.</i> 1971)	Síndrome Pentasomía X	Características dismórficas similares al Síndrome de Down, anomalías craneofaciales esqueléticas y cardiovasculares (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).
47,XXY <i>más común en varones</i>	1/1000	Síndrome Klinefelter	Talla alta, infértil, hipogonadismo, testículos pequeños (Li, 2011; Linden <i>et al.</i> , 1995).
47,XYY	1/1000	Síndrome XYY	Talla alta, desarrollo sexual normal, dificultades del lenguaje (Li, 2011; Linden <i>et al.</i> , 1995).
48,XXYY	No reportado	Síndrome XYY	Talla alta, hipogonadismo, hiperdonadotropismo, infertilidad, retraso en el desarrollo, problemas de aprendizaje y comportamiento, hiperactividad, alergias, defectos cardiacos (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).

48,XXX\bar{Y}	No reportado	Poli X	Talla media a alta, puente nasal plano, pene y testículos pequeños, infertilidad (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).
49,XXXX\bar{Y}	1/8500 (Sergovich <i>et al.</i> , 1971)	Poli X	Rostro tosco con microcefalea, hipertelorismo ocular, puente nasal plano, paladar hendido, sinostosis radiocubital, pie cavo o clinodactilia, baja estatura con hipotonía y articulaciones hiperextensibles, genitales subdesarrollados con hipogonadismo hipergonadotrópico (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).
49,YYYY\bar{Y}	No reportada	Poli Y	Anomalías faciales menores, anomalías, cardíacas y del tracto urinario, hipogonadismo, estatura alta, retraso en el desarrollo óseo, retraso mental y problemas de conducta (Li, 2011; Gardner <i>et al.</i> , 2011).

tabla 7. Fenotipo en base al tipo de alteración cromosómica en Y. Se enlista algunos de los fenotipos que suelen presentar los pacientes con algún tipo de alteración estructural del cromosoma Y.

ALTERACIÓN ESTRUCTURAL	FENOTIPO
<i>del(Yp)</i>	Si se pierde el gen <i>SRY</i> resulta un individuo fenotípicamente femenino con cariotipo XY.
<i>del(Yq)</i>	Infertilidad, deficiencia intelectual.
<i>i(Y)(p10)</i>	Infertilidad, defecto testicular, hipospadias, fenotipo similar al observado en XYY.
<i>idic(X)(q11.21-q12)</i>	Dependiendo del punto de ruptura puede ser infértil con fenotipo similar a XYY.
<i>r(Y)/mar(Y)</i>	Depende de los puntos de ruptura.
<i>t(Y;A)</i>	Infertilidad.
<i>t(Y;Y)</i>	Podría presentar infertilidad.
<i>Yqs</i>	Variaciones normales sin importancia clínica.

Abreviaturas: *del(Yp)* deleción del brazo corto del cromosoma Y; *del(Yq)* deleción del brazo largo del cromosoma Y; *i(Y)(p10)* isocromosoma; *idic(X)* isocromosoma con dos centrómeros; *r(X)/mar(X)* mosaico con una línea celular con anillo del X y otra línea celular con un marcador del X; *t(Y;A)* translocación entre cromosoma sexual y autosoma; *t(Y;Y)* translocación entre cromosomas sexuales;

Por otro lado, la existencia de cualquier tipo de alteración del cromosoma X tiene mayor impacto en varones que en mujeres, debido a la compensación de dosis que existe en el cromosoma X. En el caso de las alteraciones estructurales del cromosoma X en varones, se han asociado a discapacidad intelectual, fenotipo femenino, hemihiperplasia, distrofia muscular, ictiosis o incluso no sobreviven. Mientras que en mujeres con alteraciones estructurales del cromosoma X, pueden variar desde fenotipos normales hasta presentar discapacidad intelectual, talla baja, mal funcionamiento ovárico, entre otros (tabla 8) (Gardner *et al.*, 2011; Li, 2011).

tabla 8. Fenotipo en base al tipo de alteración cromosómica en X. Fenotipos relacionados con las alteraciones estructurales del cromosoma X, tanto en varones como en mujeres.

ALTERACIÓN ESTRUCTURAL	FENOTIPO
<i>del(Xp)</i>	Talla baja en mujeres y hombres. Hombres: condrodiasplasia punctata, retraso mental, ictiosis, síndrome de Kallmann, albinismo ocular, hipoplasia suprarrenal congénita, deficiencia de glicerol quinasa y distrofia muscular.
<i>del(Xq)</i>	Hombre: pocos sobreviven y presentan múltiples anomalías congénitas. Mujeres: infertilidad, insuficiencia ovárica
<i>dup(Xq)</i>	Hombre: fenotipo variable según los genes implicados, talla baja, microcefalia, hemihiperplasia Mujeres: fenotipo asintomático o leve
<i>i(Xq)</i>	Fenotipo del síndrome de Turner
<i>idic(Xq)</i>	Letal si no contiene <i>XIST</i>
<i>r(X)/mar(X)</i>	Retraso mental si no incluye <i>XIST</i>
<i>t(X;A)</i>	Insuficiencia ovárica primaria, infertilidad, podría presentar un leve retraso mental.
<i>t(X;X)</i>	Mayor riesgo de infertilidad o de insuficiencia ovárica primaria

Abreviaturas: *del(Xp)* deleción del brazo corto del cromosoma X; *del(Xq)* deleción del brazo largo del cromosoma X; *dup(Xq)* duplicación en el brazo largo del cromosoma X; *i(Xq)* isocromosoma; *idic(Xq)* isocromosoma con dos centrómeros; *r(X)/mar(X)* mosaico con una línea celular con anillo del X y otra línea celular con un marcador del X; *t(X;A)* translocación entre cromosoma sexual y autosoma; *t(X;X)* translocación entre cromosomas sexuales.

Tanto las alteraciones numéricas como estructurales de los cromosomas sexuales se pueden presentar en forma de mosaico y sus consecuencias son significantes (tabla 9). Se ha reportado que un mosaico puede presentar hasta cuatro o cinco líneas celulares que pueden incluir alteraciones numéricas, estructurales o una línea celular normal (Gardner *et al.*, 2011; Li, 2011). Por lo que es recomendable tener precaución al interpretar el porcentaje de cada línea celular para proporcionar un adecuado seguimiento de los pacientes que presentan mosaicismo. Por ejemplo, la presencia de una línea celular con el cromosoma Y total o parcial en mujeres o una línea celular 45,X en hombres influye en la apariencia y desarrollo sexual, así como aumento en el riesgo de desarrollar gonadoblastoma (Li, 2011).

En cuanto a las alteraciones estructurales en mosaico existe una gran variedad de reportes, sin embargo, los autores tienen diversas opiniones respecto a la relación entre el porcentaje de la línea celular que contiene la alteración estructural, el tejido que presenta esa línea celular y la cantidad de líneas celulares en el cariotipo (Gardner *et al.*, 2011). Por ejemplo, en una revisión de la literatura de mosaicos con translocación recíproca no se encontró un fenotipo significativo, pero si la translocación recíproca se encuentra en tejido gonadal se observaron afectaciones en la pigmentación epidérmica (Leegte *et al.*, 1998; Shapira *et al.*, 1997).

tabla 9. Mosaicismo y su fenotipo. Fenotipos relacionados con mosaicos numéricos y mosaicos estructurales que involucran a los cromosomas sexuales.

ALTERACIÓN CROMOSOMICA	SEXO	ALTERACIÓN GENÉTICA	FENOTIPO
45,X/46,XX 45,X/47,XXX 45,X/47,XXX/46,XX	Mujer	Mosaico Síndrome de Turner	Fenotipos de Síndrome de Turner más leves

45,X/46,XY 45,X/47,XYY 45,X/47,XYY/46,XY	Varones	Aneuploidías de los cromosomas sexuales	Talla baja, puede presentar genitales masculinos, femeninos o ambiguos.
47,XXY/46,XY	Hombre	Mosaico Síndrome Klinefelter	Fenotipo de Síndrome Klinefelter

Las alteraciones en los cromosomas sexuales son los trastornos genéticos más comunes en humanos, que causan síndromes que se asocian a una gran variedad de anomalías congénitas y del desarrollo (Settin *et al.*, 2007). A menudo, las alteraciones cromosómicas son difíciles de reconocer al momento del nacimiento y pueden no ser diagnosticadas hasta la pubertad (Settin *et al.*, 2007). Un ejemplo de esta situación es el síndrome de Turner, suele diagnosticarse en la adolescencia, se asocia a una gran diversidad de variantes citogenéticas y características clínicas (Gravholt *et al.*, 2019).

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) es una condición cromosómica en la que existe la pérdida total o parcial del segundo cromosoma sexual con un fenotipo femenino y características típicas de este. El síndrome de Turner tiene una frecuencia de 1 en cada 2500 a 3000 individuos nacidos (Coral *et al.*, 2019) y puede ser ocasionado por monosomías, alguna alteración estructural de los cromosomas sexuales o estar presente en forma de mosaico. Por ende, existe una variedad de cariotipos, siendo la monosomía 45,X la más frecuente del ST (Del Castillo *et al.*, 2012; Del Rey *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2017; Nussbaum *et al.*, 2008).

No existe un mecanismo establecido en cuanto al origen del ST, pero se ha estudiado que las monosomías parciales o completas ocurren por una no disyunción durante la meiosis o las mitosis iniciales, siendo esta última la hipótesis más aceptada en la actualidad (Coral *et al.*, 2019; Hook y Warburton; 2014). Como resultado las células sexuales contienen una alteración en cuanto a la carga genética del segundo cromosoma sexual y al llevarse a cabo la fecundación, el cigoto presenta una carga genética de 45,X con ausencia parcial o total del segundo cromosoma sexual (Monroy *et al.*, 2002).

Las características clínicas que presentan las pacientes con ST son muy variadas, entre las que se encuentra talla baja, cuello alado, linfedema en manos y pies, tórax ancho, insuficiencia ovárica, ausencia de características sexuales secundarias, anomalías cardíacas, problemas de audición, malformaciones renales, entre otros (tabla 10) (Coral *et al.*, 2019; Nussbaum *et al.*, 2008). El diagnóstico de ST se realiza en pacientes que presentan las características clínicas mencionadas anteriormente, y se lleva a cabo mediante un análisis de sangre periférica del paciente para conocer con exactitud su cariotipo. Aunque no existe una correlación entre las características clínicas del ST y el tipo de cariotipo, algunas investigaciones han arrojado datos llamativos sobre las características clínicas y su adecuado manejo (Del Castillo *et al.*, 2012). Por ejemplo, se ha encontrado que la presencia del cromosoma Y o parte de este, puede ocasionar tumores gonadales (Rojek *et al.*, 2017),

por lo tanto, se recomienda que a estas pacientes se realice el retiro profiláctico de las gónadas (Gravholt *et al.*,2017).

tabla 10. Diversidad de signos clínicos y la frecuencia que presentan las pacientes con ST (modificado de Ranke,1997).

ORGANO AFECTADO		PORCENTAJE
OJOS	Ptosis,epicantus, miopía, estrabismo	20 -39%
PABELLONES AURICULARES	Deformidad, otitis media, hipoacustia	40 – 59%
BOCA-MANDÍBULA	Paladar ojival, micrognatia, anomalías dentales	60 – 79%
PIEL	Linfedema de manos y pies, hipertricosis, displasia ungueal, dermatoglifos, alopecia, vitíligo	60 – 79%
CUELLO	Corto y ancho, baja implantación de pelo, cuello alado	60 – 79%
TÓRAX	Tórax en escudo, pezones umbilicados, aumento distancia intermamilar	40 - 59%
ESQUELETO	Cubitus valgo, acortamiento 4° metacarpiano, escoliosis	40 – 50-%
CARDIOVASCULAR	Valva aórtica bicúspide, estenosis istmo aórtico, dilatación/aneurisma aórtico	
RIÑÓN	Malformación renal, aplasia renal, anomalías ureteropélvicas, anomalías vasculares renales	40 – 59%
OVARIOS	Fallo ovárico	80 – 100%
CRECIMIENTO	Baja talla intrauterina, retraso crecimiento postnatal, segmento inferior corto	80 – 100%

El análisis de las diferentes alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Turner, se realiza a través de las diferentes técnicas citogenéticas que permiten diagnosticar a un gran porcentaje de pacientes. Aunque en algunos casos, las alteraciones cromosómicas pueden ser difíciles de diagnosticar, la citogenética ha desarrollado varias técnicas convencionales y moleculares que permiten llegar a un diagnóstico confiable (Tamar *et al.*, 2008).

Citogenética humana

La citogenética es la disciplina que estudia la morfología, estructura, función y comportamiento de los cromosomas basándose en técnicas de bandeo y técnicas moleculares que permiten visualizar las características de cada cromosoma (Del Castillo *et al.*, 2012; Nussbaum *et al.*, 2008). Para la realización de un estudio citogenético, se debe considerar ciertos criterios (tabla 11).

tabla 11. Criterios que se consideran para realizar un estudio de cariotipo. *Se recomienda una resolución de 550 bandas G.**En ausencia de FISH con resolución recomendada de 700 bandas GTG (modificado de Esparza *et al.*, 2017).

TIPO DE PACIENTE	CARACTERÍSTICAS
PACIENTES CON	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea primaria • Falla ovárica prematura • Anomalías espermáticas: azoospermia u oligospermia grave • Patrón de crecimiento anormal: talla baja, sobrecrecimiento, microcefalia, macrocefalia • Genitales ambiguos o alteraciones de desarrollo sexual • Fenotipo clínicamente anormal o múltiples dismorfias* • Anomalías morfológicas congénitas múltiples* • Déficit intelectual o retardo en el desarrollo * • Sospecha clínica de síndrome de delección, microdelección o microduplicación con o sin historia familiar** • Enfermedad monogénica con modelo de herencia recesiva ligada al cromosoma X en una mujer • Feto malformado o nacido muerto de etimología desconocida • Tres o más pérdidas gestacionales
HISTORIA FAMILIAR	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración cromosómica estructural • Discapacidad intelectual de probable origen cromosómico en cuyo caso el individuo afectado no hubiera podido estudiarse
PAREJA	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidad o esterilidad de etiología no determinada • Producto de la concepción con una alteración cromosómica no balanceada

El análisis citogenético se puede llevar a cabo en una gran variedad de tejidos como medula ósea, vellosidades coriónicas, tejido testicular, líquido amniótico, células epiteliales, pero los linfocitos de la sangre periférica son el material más utilizado, ya que es más fácil de obtener la muestra. Posterior a la toma del material a analizar, este pasa por un proceso de cultivo celular para la obtención y tinción de cromosomas que permiten realizar un cariotipo, el cual es un conjunto de cromosomas ordenados de acuerdo con el tamaño, posición del centrómero y bandas características de cada cromosoma, que permiten determinar si existe algún tipo de alteración cromosómica que afecte al individuo (figura 26) (Arsham *et al.*, 2017; Gardner *et al.*, 2011).

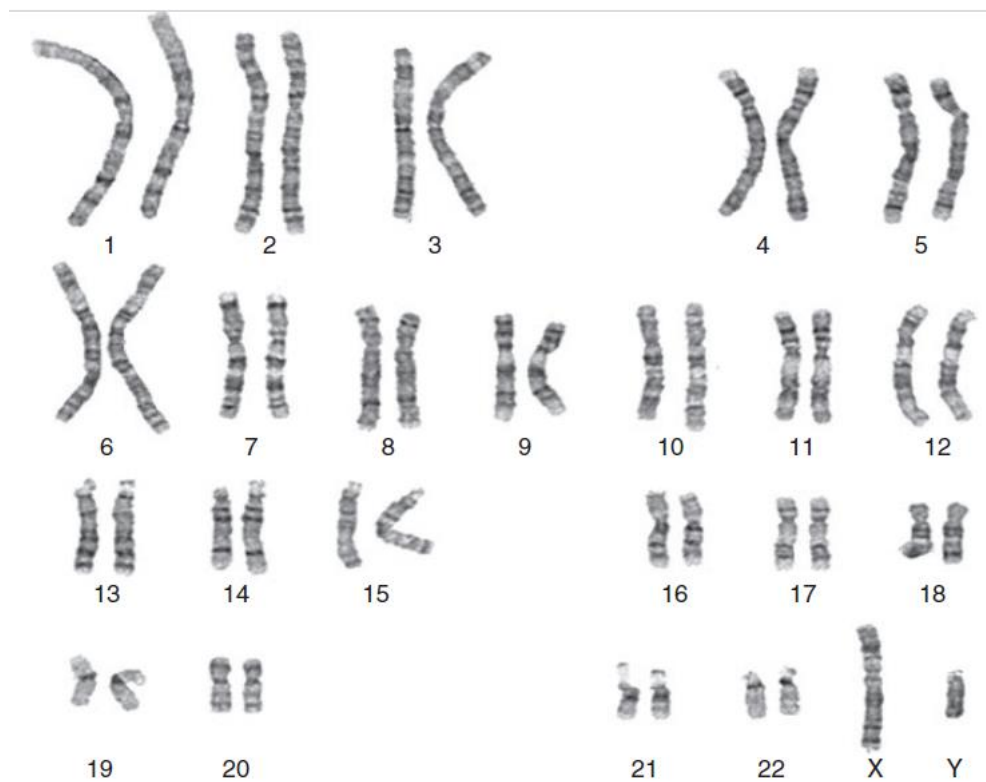


figura 26. Cariotipo masculino. Se muestra un cariotipo sin presencia de alteraciones cromosómicas detectables por la técnica de bandas G (Gardner *et al.*, 2011).

Técnicas citogenéticas

A partir de la implementación del cariotipo como prueba estándar en el análisis de las alteraciones cromosómicas, las técnicas citogenéticas se han ido desarrollando con el objetivo de perfeccionar la eficiencia y resolución del material a analizar. Las técnicas citogenéticas se clasifican en dos: convencionales, en algunos escritos se puede encontrar como clásicas, y moleculares.

Las técnicas convencionales consisten en añadir un químico que tiñe regiones específicas, de tal manera que resalta bandas características en cada cromosoma. Dentro de estas técnicas se encuentra una gran variedad de bandeos que brindan información específica sobre la estructura de los cromosomas, sin embargo, este tipo de técnicas tienen una resolución de 5 a 10 Mb que limita la detección de muchas alteraciones menores en la estructura de los cromosomas humanos (tabla 12) (Kearney, 2001).

tabla 12. Técnicas citogenéticas convencionales. Existe una gran variedad de técnicas de bandeo, cada una tienen características particulares desde el tipo de reactivos utilizados, su metodología, el patrón de bandeo y las alteraciones cromosómicas que puede ayudar a detectar.

TIPO DE BANDEO	REACTIVOS UTILIZADOS	CARACTERÍSTICAS	TIPO DE ALTERACIONES DETECTABLES
BANDAS Q	Mostaza de quinacrina	Resalta bandas oscuras (ricas en C-G) y bandas brillantes (ricas en A-T) con diferente intensidad, al ser expuestas a luz ultravioleta. El grupo alquilo de la quinacrina reacciona con los grupos alcalinos del DNA, los cuales a su vez reaccionan por afinidad con las bases nitrogenadas de guanina del DNA.	Deleciones terminales
BANDAS G	Tripsina Gimsa Whrite	Resalta bandas oscuras ricas en A-T y bandas claras ricas en G-C. La tripsina degrada las proteínas (histonas y no histonas) que mantienen la estructura del DNA, por consecuencia el colorante Gimsa (con pH básico) se incorpore a los fosfatos del DNA (con pH ácido) generando un patrón de bandeo particular para cada cromosoma.	poliploidías Aneuploidías Alteraciones estructurales
BANDAS R	Buffer de fosfato pH 6.8 Gimsa	Resalta un patrón de bandas oscuras ricas en G-C y bandas claras ricas en A-T. Desnaturalización térmica a 86°C, que hace efecto sobre las uniones covalentes que existen entre las bases nitrogenadas.	Delección terminal

BANDAS C	Tratamiento con sales (2xSSC) HCl Ba(OH)	Detectan la heterocromatina constitutiva de todos los centrómeros y las regiones pericentroméricas del brazo largo de los cromosomas 1, 9, 16 y Y. Consiste en tratar los cromosomas en metafase con hidróxido de bario alcalino que desnaturaliza el DNA sin alterar la morfología de los cromosomas.	Centrómeros Heteromorfismos
NOR (REGIONES ORGANIZADORAS NUCLEOLARES)	AgNO ₃	Son regiones donde se localizan los genes ribosómicos activos (rDNA) y que se tiñen de oscuro los tallos de los cromosomas acrocéntricos. Desventaja: algunos elementos del DNA pueden ser teñidos (heterocromatinas, histonas, núcleos cromosómicos, cinetocoros).	Tallos de cromosomas acrocéntricos Cromosomas acrocéntricos Traslocaciones que involucran un acrocéntrico
ALTA RESOLUCIÓN		Utilizan la técnica de bandas G o R aplicadas en etapas tempranas de la mitosis, cuando los cromosomas se encuentran relativamente descondensados. Tienen una resolución entre 550 y 850 bandas en metafase.	Anomalías estructurales

Las técnicas moleculares en citogenética surgieron a partir de las limitantes que presentan las técnicas convencionales de bandeo cromosómico. Consisten en el uso de sondas, es decir, secuencias de nucleótidos que se hibridan a la muestra a analizar, permitiendo detectar alteraciones cromosómicas con una resolución menor a 3 Mb. Además, el desarrollo de estas técnicas ha permitido obtener mapas genómicos que permiten conocer todo el material genético de muchas especies, así como el comportamiento de los cromosomas durante la división celular (Kearny, 2001; Pergament, 2000).

Si bien las técnicas de citogenética convencionales y moleculares representan un gran avance en el estudio de las alteraciones cromosómicas, es importante señalar que ambas técnicas son análisis complementarios para dar un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento a los pacientes que presenten cualquier tipo de alteración cromosómica (tabla 8) (Martínez *et al.*, 2010).

tabla 13. Técnicas citogenéticas convencionales. Existe una gran variedad de técnicas de bandeo, cada una tienen características particulares desde el tipo de reactivos utilizados, su metodología, el patrón de bandeo y las alteraciones cromosómicas que puede ayudar a detectar.

TÉCNICA MOLECULAR	FUNCIÓN	TIPO DE SONDAS	DESVENTAJAS
FISH (FLUORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION),	<p>Localiza una secuencia específica de DNA en un cromosoma.</p> <p>Consiste en seleccionar una secuencia específica de DNA y marcarla con fluorocromo (sonda). La sonda se hibrida con una muestra desnaturalizada (DNA objetivo) por complementariedad, evidenciando una secuencia fluorescente la existencia de alguna alteración cromosómica.</p>	<p>Sondas centroméricas</p> <p>Sondas LSI (<i>Locus Specific Identifier</i>)</p> <p>Sondas teloméricas</p> <p>Sondas subteloméricas</p> <p>Sondas de pintado cromosómico</p> <p>SKY (<i>Spectral Karyotypespectral</i>)</p> <p>Multicolor FISH</p>	<p>El número de sitios cromosómicos a analizar en una sola reacción es limitado</p> <p>Se requiere saber la secuencia de interés para generar una sonda</p> <p>La resolución es mayor a los 5 Mb</p>
aCGH (COMPARATIVE GENOMA HYBRIDIZATION)	<p>Detecta cambios en el número de genes y secuencias cromosómicas de manera simultánea.</p> <p>Uno o varios oligonucleótidos colocados sobre una plantilla de cristal que se hibridan.</p> <p>Si se visualiza una fluorescencia homogénea no existe ningún tipo de alteración, de lo contrario si se observan dos diferentes fluorocromos existe una alteración en los cromosomas.</p>	<p>DNA de interés</p> <p>Metafase</p> <p>Control</p>	<p>Se requiere de secuencias altamente repetitivas</p>

**aSNP
(SINGLE
NUCLEOTIDE
POLYMORPHISMS)**

Son cambios que ocurren en un par de las bases nitrogenadas, en un fragmento de la secuencia del DNA, que puede modificar o no la cadena de aminoácidos. Al igual que aCGH, se basa en la intensidad de la fluorescencia para detectar alteraciones cromosómicas.

DNA de interés
Oligonucleótidos

tabla 14. Alteraciones cromosómicas detectadas por técnicas citogenéticas convencionales y moleculares. Con (+) las técnicas que permiten detectar algunas de las alteraciones cromosómica, con (-) las técnicas que dan negativo para algunas alteraciones cromosómicas (modificado de Speicher y Carter, 2005).

Alteración cromosómica				
	Ploidía	Aneuploidía	Traslocación recíproca	Traslocación desbalanceada
TÉCNICA	DETECCIÓN			
Bandeo	+	+	+	+
M-FISH/SKY	+	+	+	+
a-CGH	-	+	-	+
a-SNP	-	+	-	+

Planteamiento del problema

Existe una gran diversidad de variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner que a nivel internacional han reportado porcentajes similares de prevalencia. Si bien la monosomía 45,X es la frecuente y fácil de reportar, no sucede lo mismo con los mosaicos y las alteraciones estructurales que involucran cualquiera de los cromosomas sexuales. En los mosaicos, algunos autores no hacen distinción entre el tipo de alteración, ya sea estructural o numérica, y tampoco especifican el número de líneas celulares que presenta el mosaico. En el caso de las alteraciones estructurales uno de los principales inconvenientes es que no se hace una diferenciación en cuanto al cromosoma afectado, ya que suelen agrupar a las variantes citogenéticas que involucran material del cromosoma Y, en el grupo de cariotipos que presentan una alteración estructural en cromosoma X. Específicamente en México no se cuenta con publicaciones en las que se analice la diversidad de las variantes citogenéticas y la frecuencia con la que se presenta cada uno de los cariotipos.

Justificación

El síndrome de Turner es la condición genética más común en mujeres (Cameron-Pimblett *et al.*, 2017) y presenta una gran diversidad de variantes citogenéticas. Los artículos de revisión sobre este tema presentan porcentajes similares en cuanto a las variantes citogenéticas asociadas a este síndrome (Bonis *et al.*, 2019; Gravholt *et al.*, 2017). Sin embargo, al analizar cohortes de pacientes con ST de distintos países los porcentajes difieren. Si bien el cariotipo 45,X es el más frecuente, los porcentajes de prevalencia varían del 35% hasta el 74% (Araújo, 2010; Bispo *et al.*, 2013; Del Rey *et al.*, 2018; Frelich *et al.*, 2019). En cuanto al análisis de las variantes citogenéticas con mosaicos y alteraciones estructurales de los cromosomas sexuales es más complejo, debido a que los autores difieren en la manera de reportarlos. Algunos autores agrupan dentro del porcentaje de los mosaicos, los cariotipos con alteraciones numéricas y estructurales (Araújo, 2010; Frelich *et al.*, 2019), mientras que otros lo reportan por separado (Del Rey, 2018; Bispo *et al.*, 2013). En cuanto a las alteraciones estructurales no se especifica el tipo y el cromosoma sexual involucrado.

El diagnóstico temprano de este síndrome es esencial para determinar el tipo de seguimiento que se les brindará a las pacientes con síndrome de Turner (Gravholt *et al.*, 2017). Sin embargo, desde un punto de vista clínico, es importante tener en cuenta que los estigmas asociados al síndrome de Turner pueden ser sutiles y pasar por desapercibidos dependiendo de la etapa de edad a la que se les diagnostique y la variante citogenética que presente cada paciente (Massa *et al.*, 2005; Swauger *et al.*, 2021), a menos que se realice una búsqueda específica de los signos clínicos (Massa *et al.*, 2005).

El efecto que puede generar un diagnóstico tardío puede afectar el apoyo psicosocial óptimo, la posibilidad de normalizar la altura, tener impacto negativo sobre la salud ósea (Saikia *et al.*, 2017), retrasar el apoyo neuropsicomotor e inducir la pubertad en el momento adecuado (Sävendahl y Davenport, 2000). En general, si a las pacientes con ST no se les aborda adecuadamente provoca un aumento en la morbilidad (Bojesen *et al.*,

2004; Swerdlow *et al.*, 2005) y reducen su calidad de vida (Ostberg y Conway, 2003; Parker *et al.*, 2003).

A pesar de que el síndrome de Turner es la condición genética más común en mujeres (Cameron-Pimblett *et al.*, 2017; Tanner *et al.*, 1966), existe escases de estudios en poblaciones de África, Asia y Latinoamérica (Gravholt *et al.*, 2019). En México, aunque se ha reportado la frecuencia de las manifestaciones clínicas (Domínguez *et al.*, 2013) no se cuenta con publicaciones en las que se analice la frecuencia de las variantes citogenéticas ni la edad a la que se suele diagnosticar este síndrome en la población. Realizar un estudio en uno de los principales centros donde se lleva a cabo el seguimiento de pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner brindará una noción sobre la diversidad de variantes citogenéticas que se pueden encontrar en el territorio mexicano.

Hasta el momento, es incierta la relación entre la variante citogenética y fenotipo de pacientes con ST, ya que están sujetas a gran variabilidad (Miguel-Neto *et al.*, 2016; Orbañanos *et al.*, 2015), esto a su vez se refleja en el aumento de morbilidad de pacientes con este diagnóstico (Gravholt *et al.*, 2019). Por lo tanto, conocer más sobre el tipo de variantes citogenéticas y fungir como un referente, ayudara a futuros estudios para poder establecer una relación entre las variables.

Objetivos

Objetivo General

- Determinar la frecuencia de las variantes citogenéticas asociadas a pacientes diagnosticadas con síndrome de Turner en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2010 a 2020.

Objetivos Particulares

- Analizar las frecuencias asociadas a los diversos tipos de alteraciones cromosómicas.
- Evaluar la edad a la que las pacientes fueron diagnosticadas.
- Correlacionar el motivo de envío de estudio citogenético con el resultado obtenido.

Supuesto o hipótesis

El porcentaje de la frecuencia de las diferentes variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner que presentan las pacientes tratadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es similar a la frecuencia reportada en cohortes de otros países.

Material y métodos

Toma de datos

A partir de las libretas de registro del Laboratorio de Citogenética de las pacientes a las que se les realizó un estudio citogenético en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2010 al 2020, se hizo la revisión de aquellos casos que cumplieron con los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

- Pacientes fenotípicamente femeninos de cualquier edad.
- Pacientes en las que el motivo de envío incluyó el diagnóstico clínico del síndrome de Turner o características clínicas de éste.
- Pacientes con resultado de cariotipo con ausencia parcial o total del segundo cromosoma sexual y/o con diferentes líneas celulares.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con genitales atípicos.
- Resultado ilegible o sin resultado.

Se realizó la digitalización de la información recabada en una base de datos en un documento de Excel para el posterior análisis de dichos datos.

Construcción de base de datos

Los datos fueron registrados en una base de Excel, en base a tres categorías: 1) Datos generales, 2) Variantes citogenéticas y 3) Motivos de envío para el diagnóstico. Los datos generales de pacientes con síndrome de Turner incluyeron: un orden de manera ascendente para localizar a las pacientes en las diferentes categorías, junto con el año y edad al momento del diagnóstico, el cariotipo y si se le realizó prueba FISH (Anexo 1).

La edad de los pacientes se agrupó en cinco diferentes rangos de edad: recién nacidos (0 – 28 días), lactante (29 días – 2 años), preescolar (3 – 6 años), escolar (7 – 10 años) y adolescente (11- 18 años).

Las variantes citogenéticas asociadas al ST se dividieron en base al cromosoma afectado, posteriormente se subdividió en monosomía, alteraciones estructurales puras y mosaicos. Además, los mosaicos se dividieron en el número de líneas celulares presentes; y en el caso de los mosaicos estructurales se especifica el tipo de alteración estructural (Anexo 2). Mientras que los motivos de envío se subdividieron en nueve categorías diferentes (tabla 14) (Anexo 3).

tabla 14. Motivos por lo que se solicitó estudio de cariotipo. Estas categorías engloban a su vez varios signos clínicos que afectan a un mismo órgano o forman parte de una misma condición.

CATEGORÍA	MOTIVO DE ENVIÓ ESPECIFICO
SINDROME DE TURNER	-----
PROBABLE SÍNDROME DE TURNER	<ul style="list-style-type: none"> • Probable síndrome de Turner • Probable alteración del X • Mosaico de Turner
TALLA BAJA	-----
CARACTERISTICAS TÍPICAS DEL SÍNDROME DE TURNER	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea primaria • Braquidactilia • Linfedema • Acidosis tubular renal • Falta de caracteres sexuales secundarios • Cuello corto • Cubitus valgo • Falla ovárica • Hipogonadismo hipogonadotrópico • Cuello alado • Hipoplasia renal • Piel redundante en nuca • Retraso puberal • Riñón en hendidura

<p>CARACTERÍSTICAS NO TÍPICAS DEL SÍNDROME DE TURNER</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis de ausencia • Bajo peso • Sobrepeso • Defecto en línea media • Hernia diafragmática • Retraso global del desarrollo • Retardo en el lenguaje • Paladar hendido • Restricción de crecimiento intrauterino • Ictericia • Hipotonía central • Insuficiencia respiratoria • Hipoplasia de nervio óptico bilateral • Déficit de Hormona de Crecimiento (GH) • Talla baja familiar
<p>CARTIOPATÍAS CONGÉNITAS Y/O ALTERACIONES VASCULARES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coartación aórtica • Hipoplasia de arco aórtico • Persistencia del conducto arterioso • Cardiopatía compleja • Foramen oval permeable • Hipertensión pulmonar
<p>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo autoinmune • Vasculitis • Púrpura de Henosh-Schonlein
<p>SOSPECHA DE OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS</p>	<p>-----</p>
<p>DIFERENCIAS DEL DESARROLLO SEXUAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias del desarrollo sexual • Cliteromegalia

Durante la construcción de la base de datos se hizo una depuración de esta, pues fue posible detectar errores de registro o datos duplicados de una misma paciente.

Análisis de datos

Se llevó a cabo la visualización de la frecuencia y se presentó el porcentaje que representa cada una de las variables de la base de datos digitalizada mediante Excel, de igual forma se obtuvo la media de los rangos de edad. A partir de la construcción estadísticas de los datos

en Excel, se generó una hoja de cálculo tipo .csv que se utilizó en el programa R versión x64 4.1.2, con el que se realizaron los gráficos de pastel. Mientras que las gráficas de relación (edad – variante citogenética/ edad – motivo de envío/ tipo de alteración cromosómica – motivo de envío) se realizaron en Excel mediante tablas dinámicas, y se realizó prueba chi con una $p < 0.05$.

Resultados

A partir de los datos recolectados del Laboratorio de Citogenética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se obtuvo un total de 136 pacientes que fueron diagnosticadas con síndrome de Turner mediante análisis de cariotipo durante 10 años, y de los cuales, a 53 pacientes con este diagnóstico se sometieron a un análisis de FISH (tabla 15).

De las pacientes a las que se les realizó FISH, se encontró que se utilizaron tres sondas diferentes para complementar el estudio. Las sondas utilizadas fueron: región específica de *SRY*, y las sondas centroméricas de los cromosomas sexuales X y Y, que fueron CEPX y CEPY respectivamente. El utilizar la sonda *SRY* permitió identificar el origen del marcador en el cariotipo mos 45,X/46,X,+mar, el cual resultó ser un isocromosoma proveniente del cromosoma Y. Por lo tanto, el cariotipo resultado del FISH, de acuerdo con el ISCN 2020, fue nuc ish(SRYx2)[45/250].

Mientras que las sondas CEPX y CEPY, que se utilizaron en conjunto, permitieron identificar seis variantes citogenéticas en mosaico que involucraron al cromosoma X, de las cuales dos son alteraciones numéricas y cuatro alteraciones estructurales, que incluyen inversiones, isocromosomas, anillos y marcadores. Además, se identificó un cariotipo con delección en el cromosoma X y 36 cariotipos con monosomía 45,X.

tabla 15. Número de estudios realizados por año. Se muestra el total de cariotipos realizados por año que derivaron en pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner.

AÑO	CARIOTIPOS REALIZADOS POR AÑO	CARIOTIPOS DIAGNOSTICADOS CON ST POR AÑO	PRUEBAS FISH REALIZADAS A PACIENTES CON ST
2010	823	21	1
2011	851	12	0
2012	743	8	1
2013	743	13	1

2014	755	14	4
2015	778	8	5
2016	757	13	8
2017	716	19	16
2018	610	11	8
2019	542	14	7
2020	222	3	2
TOTAL	6166	136	53

A. Frecuencia de variantes citogenéticas asociadas a pacientes con síndrome de Turner

El cariotipo más frecuente de las variantes citogenéticas encontradas en este estudio fueron 90 cariotipos con monosomía 45,X que representan un 66.2% de la población, mientras que los mosaicos con alteración en el cromosoma Y fueron las variantes citogenéticas menos frecuentes, pues se encontraron cinco cariotipos que representan el 3.7% (figura 27). En el segundo lugar de mayor frecuencia se encontraron 27 cariotipos clasificados como mosaico con alteración en el cromosoma X, seguido por 14 variantes citogenéticas con alteración estructural en el cromosoma X (figura 27).

- **Alteraciones estructurales puras**

Se encontró que las alteraciones estructurales en el cromosoma X, el isocromosoma 46,X,i(X) fue la alteración estructural con mayor frecuencia (42.8 %) comparado con la traslocación 46,X,t(X;1) e inversión 46,X,?inv(X), que fueron los cariotipos menos frecuentes (7.1%) (figura 28).

Variantes citogenéticas de acuerdo con el tipo de alteración que presentan las pacientes con ST

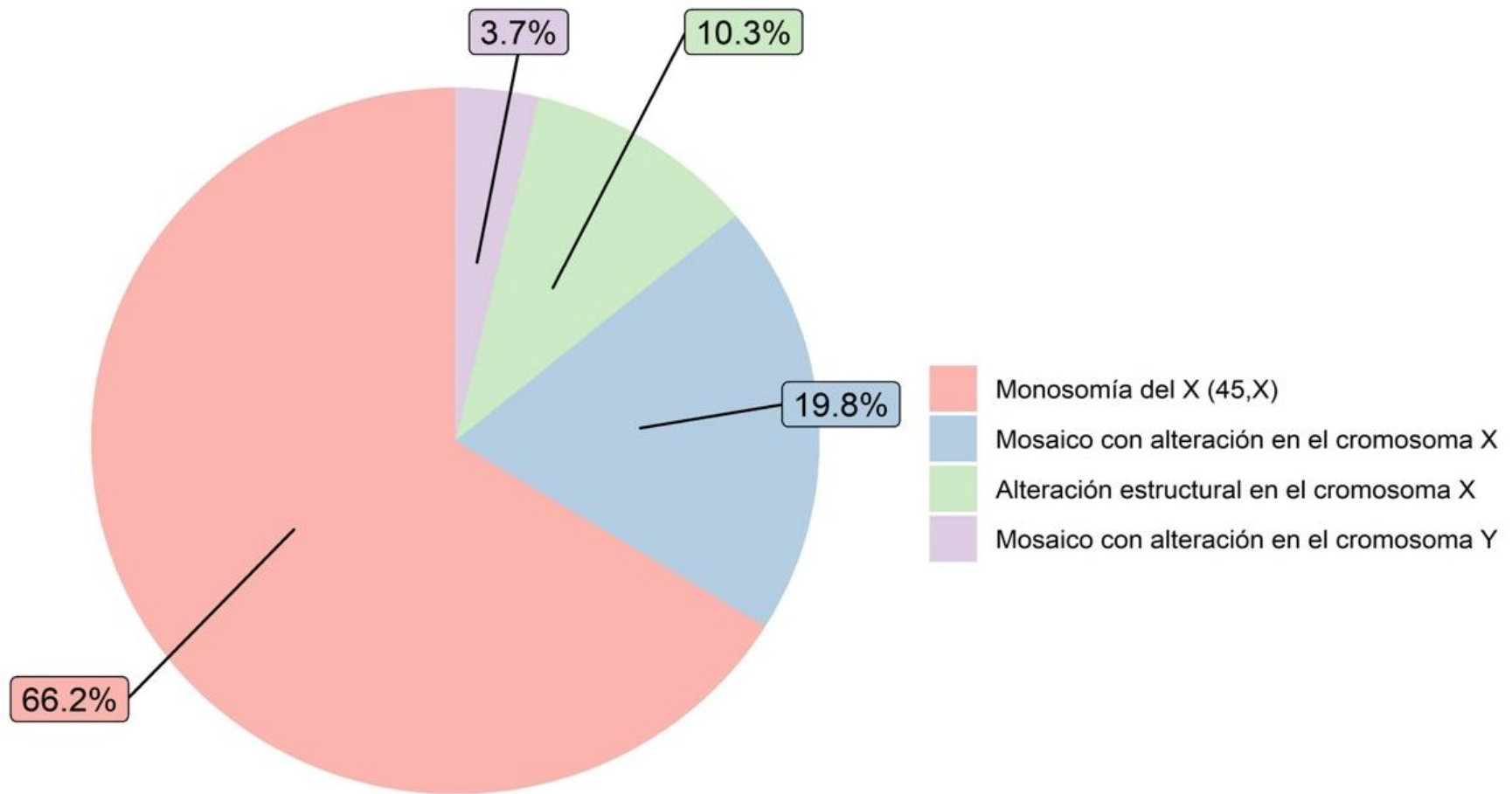


figura 27. Las diferentes variantes citogenéticas encontradas en este estudio se organizaron en cuatro principales grupos. Tres de ellos involucran al cromosoma X y el cuarto grupo al cromosoma Y. Monosomía n=90; alteración estructural en el cromosoma X n=14; Mosaico con alteración en el cromosoma X n=27; Mosaico con alteración en el cromosoma Y n=5.

Variantes citogenéticas con alteración estructural pura del cromosoma X

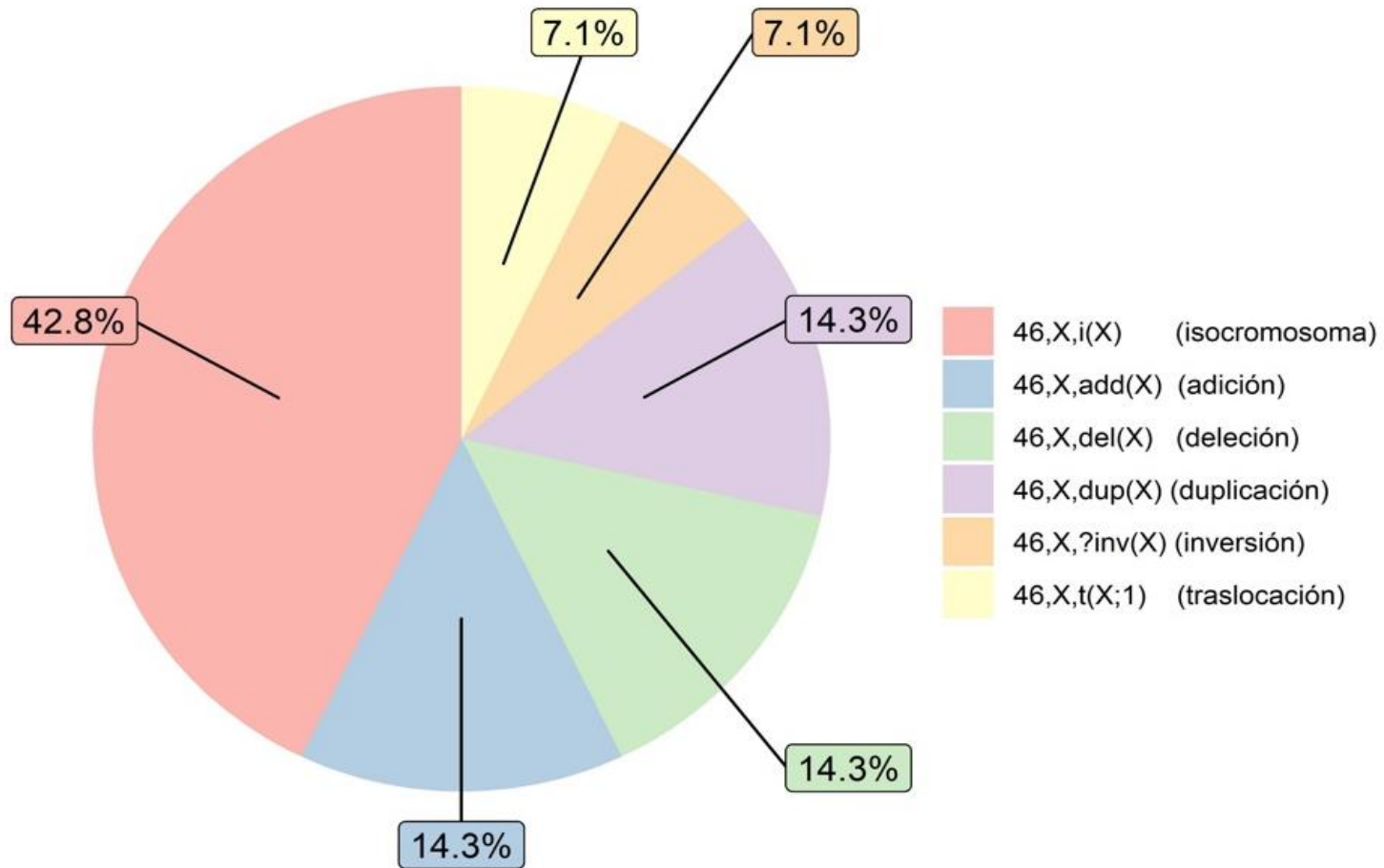


figura 28. Se encontraron 14 pacientes que presentaron alteración estructural en el cromosoma X. Seis de estas pacientes tienen variante citogenética con isocromosoma que ocurrió en la región q10; dos pacientes presentaron duplicación, una de ellas presentó esta alteración en el brazo largo (q) y la otra paciente delección en el brazo corto (p), lo mismo ocurrió en las dos pacientes con adición. Mientras que las dos variantes citogenéticas con delección ocurrieron en el brazo largo(q) y la translocación involucró el brazo corto (p) de X y el brazo largo del cromosoma 1.

- **Mosaicos con alteración estructural en el cromosoma X**

Se encontró un total de diecinueve variantes citogenéticas, de este total, se encontraron dieciséis cariotipos con dos líneas celulares, que a su vez, se clasificaron en alteraciones estructurales de tipo isocromosoma, adición, anillo y marcador (figura 29).

La alteración estructural de tipo isocromosoma tuvo mayor frecuencia dentro de la categoría de mosaicos con dos líneas celulares y alteración estructural en el cromosoma X, con un porcentaje del 56.3% (mos 45,X/46,X,i(X)) (figura 29). Mientras que los mosaicos que involucran una alteración estructural en anillo, adición y marcador representan el 12.5% cada uno dentro de este grupo de variantes citogenéticas.

De las tres variantes citogenéticas restantes, se encontraron dos pacientes con un cariotipo en mosaico con tres líneas celulares que presentaron alteración estructural de tipo isocromosoma (mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)). Además, una paciente presentó un cariotipo en mosaicos con cuatro líneas celulares y con alteración estructural de tipo isocromosoma, tanto en la segunda y tercera línea celular del mosaico, una línea celular con monosomía y una línea celular normal (mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)/46,XX).

Variantes citogenéticas con dos líneas celulares y alteración estructural en el cromosoma X

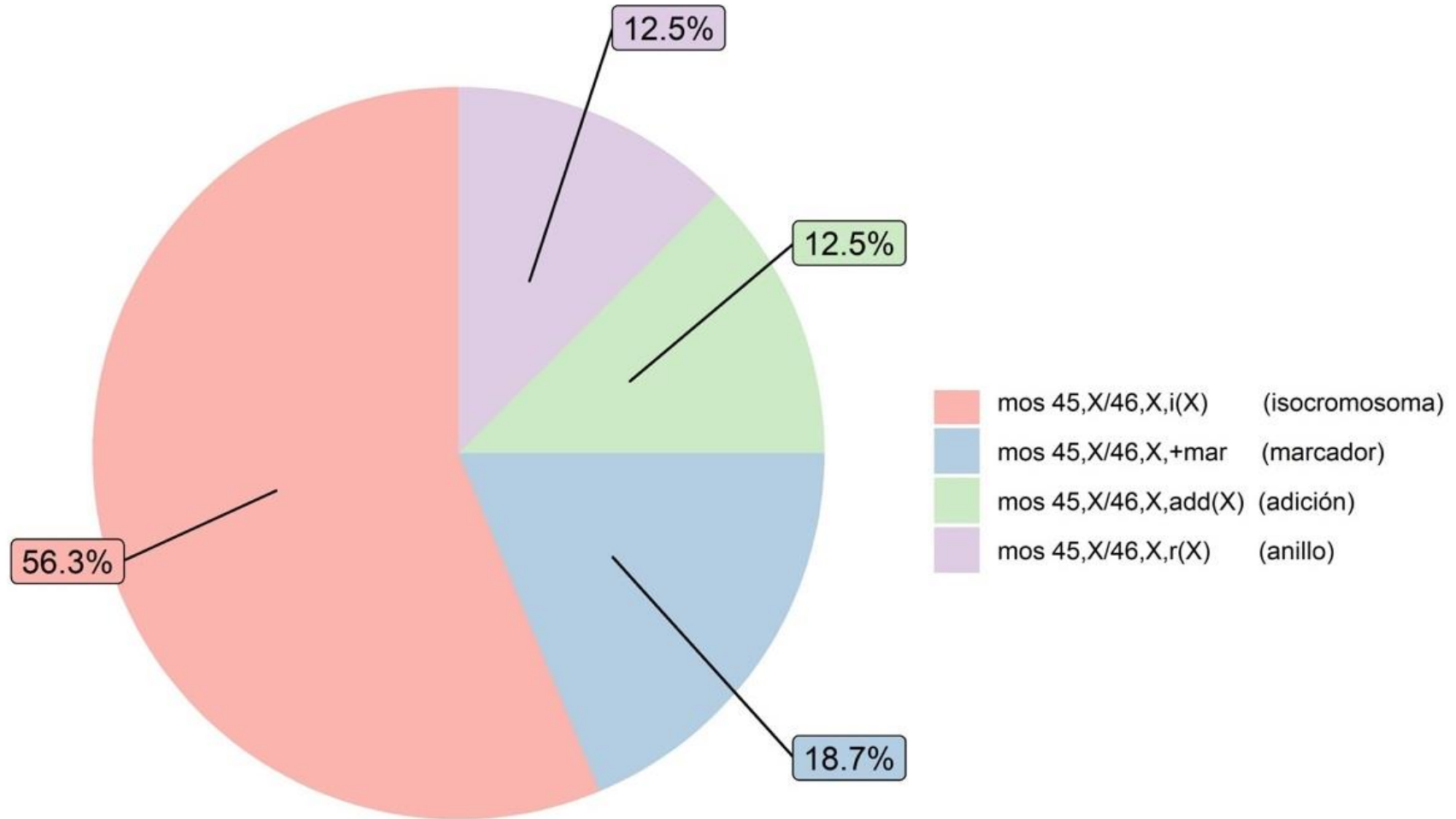


figura 29. Para la clasificación de las 16 variantes citogenéticas en mosaico con dos líneas celulares y alteración estructural, no se tomó en cuenta la línea celular con monosomía. En base a esta organización se encontraron nueve mosaicos con una línea celular con isocromosoma; dos mosaicos con una de sus líneas celulares en adición; dos mosaicos con una de sus líneas celulares en anillo y tres mosaicos que presentaron una de sus líneas celulares con marcador.

- **Mosaico con alteración numérica en el cromosoma X**

Se encontraron ocho variantes citogenéticas en mosaicos con alteración numérica. De los cuales seis cariotipos presentaron dos líneas celulares y los dos cariotipos restantes presentaron tres líneas celulares. Para determinar esta clasificación, se tomó en cuenta la línea celular sin la monosomía 45,X

Dentro de los mosaicos con dos líneas celulares, se encontraron dos variantes citogenéticas diferentes. Los cariotipos que se encontraron fueron mos 45,X/46,XX y mos 45,X/47,XXX, cada variante citogenética representó el 50%. Por otro lado, se encontraron dos pacientes que presentaron una variante citogenética con tres líneas celulares y alteración numérica (mos45,X/46,XX/47,XXX).

- **Mosaicos con alteración en el cromosoma Y**

Los mosaicos con alteración en el cromosoma Y presentaron tres variantes citogenéticas diferentes. El cariotipo de mayor frecuencia fue un mosaico con dos líneas celulares y alteración numérica con una frecuencia del 60% (mos 45,X/46,XY), seguido por dos variantes citogenéticas con alteración estructural, que difieren en el número de líneas celulares, pero cada cariotipo representa el 20%. Además, en ambos casos la alteración estructural que afecta al segundo cromosoma sexual es de tipo isocromosoma (figura 30).

Variantes citogenéticas en mosaico con alteración en el cromosoma Y

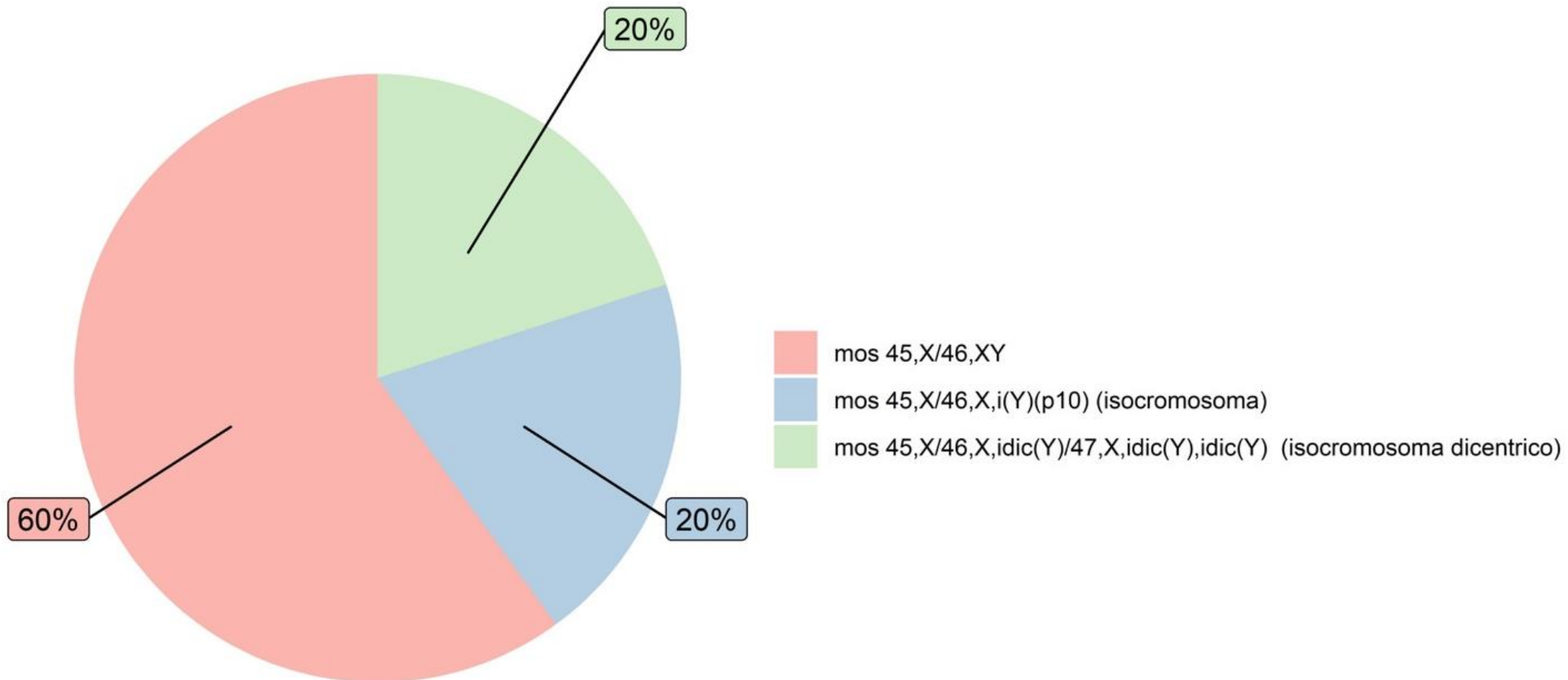


figura 30. Se encontraron cinco variantes citogenéticas con alteración cromosómica en el Y. Predominaron los mosaicos con dos líneas celulares y alteraciones numérica (n=3), seguidas por los mosaicos con dos líneas celulares y tres líneas celulares (n=1 para cada una), ambos con alteración estructural de tipo isocromosoma.

B. Evaluación de la edad de diagnóstico

Esta cohorte presentó una edad media de 10.5 años donde la paciente más joven tuvo 10 días de nacida y la paciente más grande tuvo una edad de 17 años con 5 meses al momento del diagnóstico. La etapa que más frecuentemente fueron diagnosticadas las pacientes de este estudio fue en la adolescencia, a pesar de esto, en edad lactante, preescolar y escolar también mostraron una frecuencia importante al momento del diagnóstico (figura 31).

C. Relación entre variantes evaluadas.

Se encontró que la monosomía 45,X presento más del 40% en cualquiera de los rangos de edad. Mientras que en edad preescolar, escolar y lactante se encontró la mayor diversidad de variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner, además de la monosomias 45,X. Sin embargo, en las pacientes recién nacidas de este estudio el 100% presentaron el cariotipo 45,X (figura 32).

Las cinco etapas de edad presentaron como motivos de envío: probable síndrome de Turner con más del 30% y síndrome de Turner con más del 5%. Seguido por talla baja con más del 10% que se presentó a partir de la edad lactante; lo mismo ocurre con las enfermedades autoinmunes y las diferencias del desarrollo sexual, que van de un rango aproximado del 2% al 11% (figura 33). Cabe destacar que las características clínicas típicas del síndrome de Turner se encontraron a partir de la edad lactante y presentaron una frecuencia ~10%, con excepción de las pacientes diagnosticadas en edad escolar que presentaron una frecuencia del ~2%. Mientras que las características clínicas no típicas del síndrome de Turner se representaron en cada uno de los rangos de edad, aunque la frecuencia con la que se presentaron fue muy variable (~2% al ~18%) (figura 33).

También se observó que la talla baja fue notable desde una edad lactante, y conforme el rango de edad es mayor la frecuencia de esta característica aumentó. En cuanto a las diferencias del desarrollo sexual, se destaca que en los recién nacidos y en la adolescencia no fueron signos clínicos para el diagnóstico de ST (figura 33).

En cuanto a la relación del tipo de alteración cromosómica y motivo de envío se encontró que la monosomía 45,X se asoció con la mayor cantidad de signos clínicos, donde sobresalieron probable síndrome de Turner y talla baja. En general las variantes citogenéticas con alteración en el cromosoma X, ya sea de tipo numérica o estructural, son las que presentan la mayoría de los motivos de envío comparadas con las alteraciones que involucran el cromosoma Y. A pesar de esto, las variantes citogenéticas que involucran al cromosoma Y no tienen relación con características clínicas no típicas del síndrome de Turner, como sucede con cualquiera de las alteraciones del cromosoma X (figura 34)

Edad a la que fueron diagnosticadas las pacientes con ST

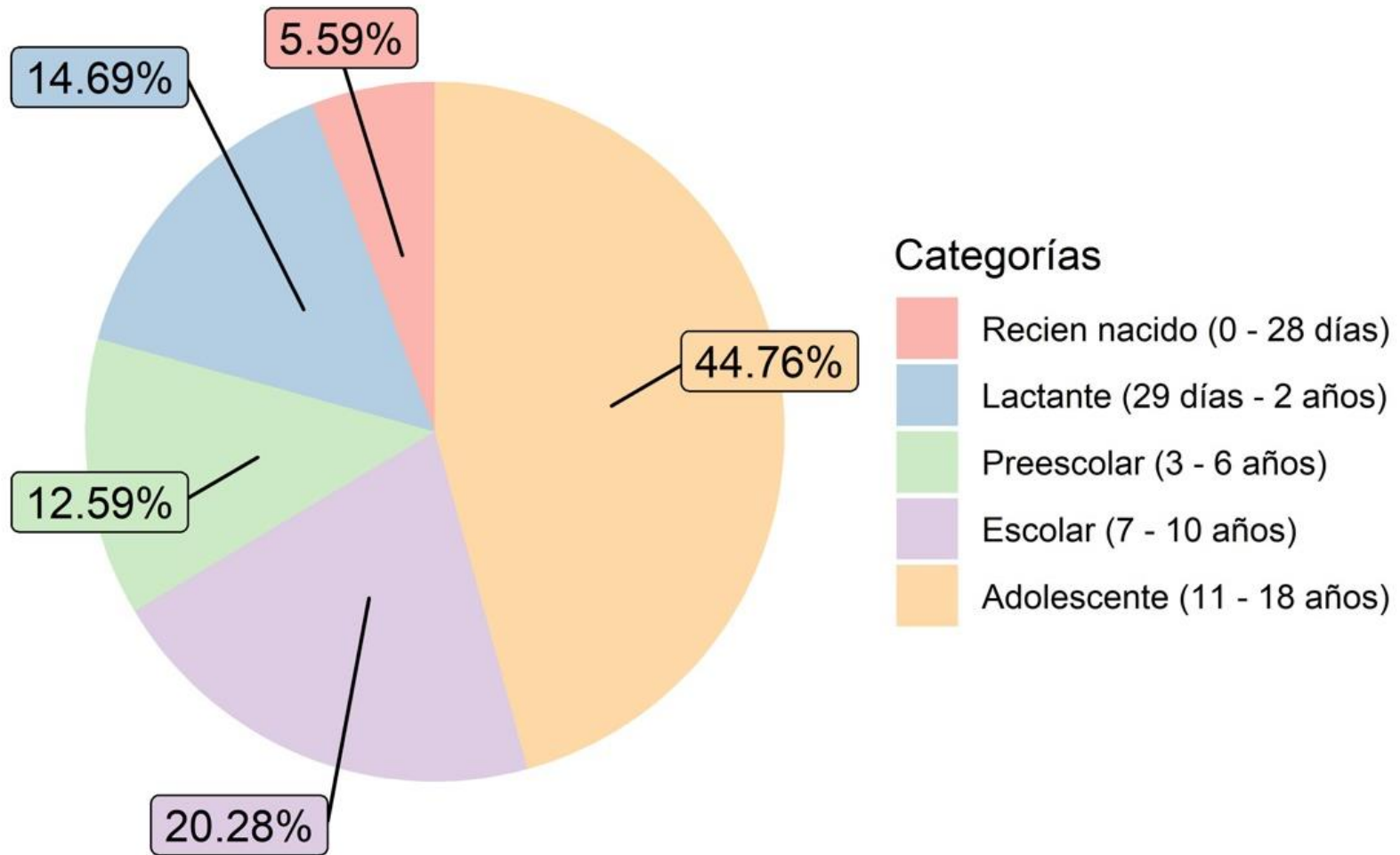


figura 31. El diagnóstico del síndrome de Turner en la muestra analizada en este estudio se realizó en cinco diferentes etapas. Recién nacido n=8; lactante n=17; preescolar n=20; escolar n=29, adolescente n=62.

Relación entre el rango de edad al diagnóstico y la variante citogenética de las pacientes con ST

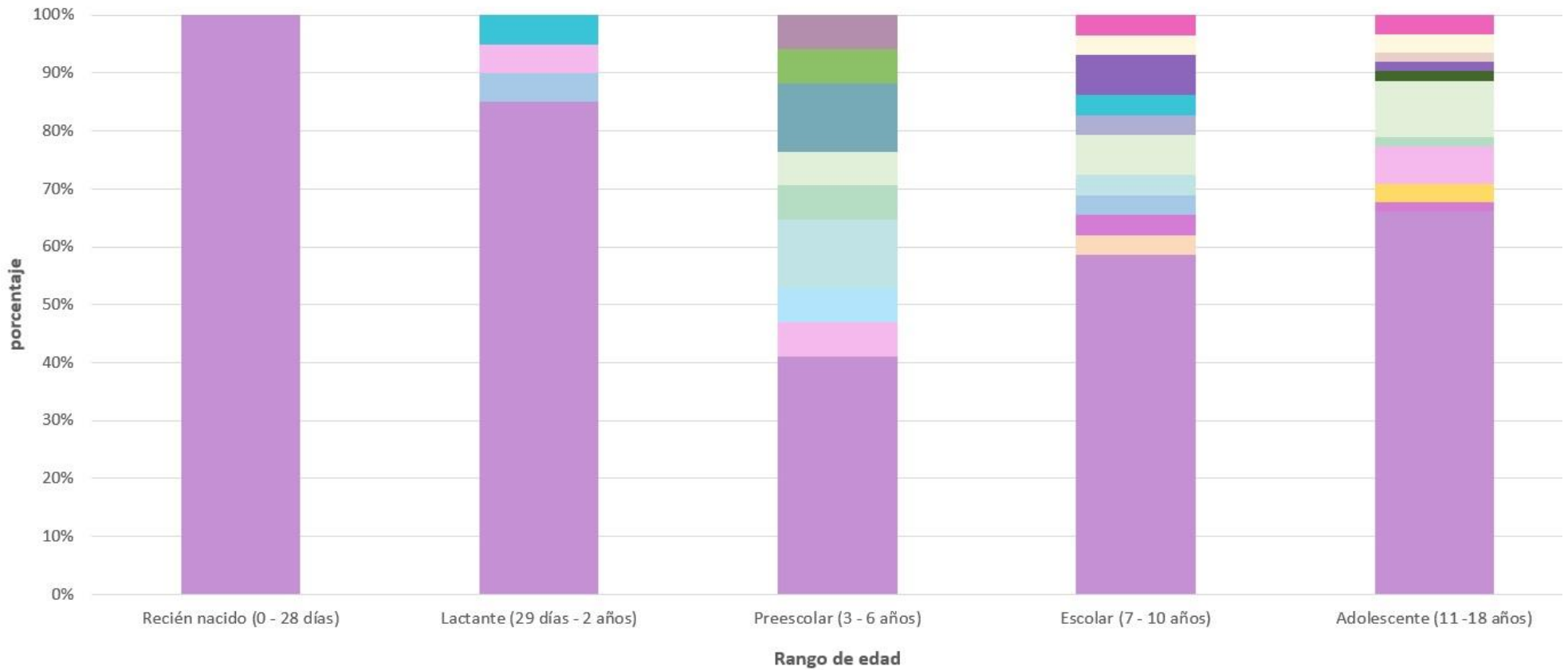


tabla 32. Al relacionar las diferentes etapas de edad que tenían las pacientes cuando fueron diagnosticadas con ST y la variante citogenética, no se encontró relación entre estas variantes (χ^2 (100, N=136) = 121.34, $p < 0,05$). Recién nacido n=8; lactante n=17; preescolar n=20; escolar n=29, adolescente n=62.

Relación entre el rango de edad al diagnóstico y el motivo por el cual se realizó un análisis de cariotipo a las pacientes con ST

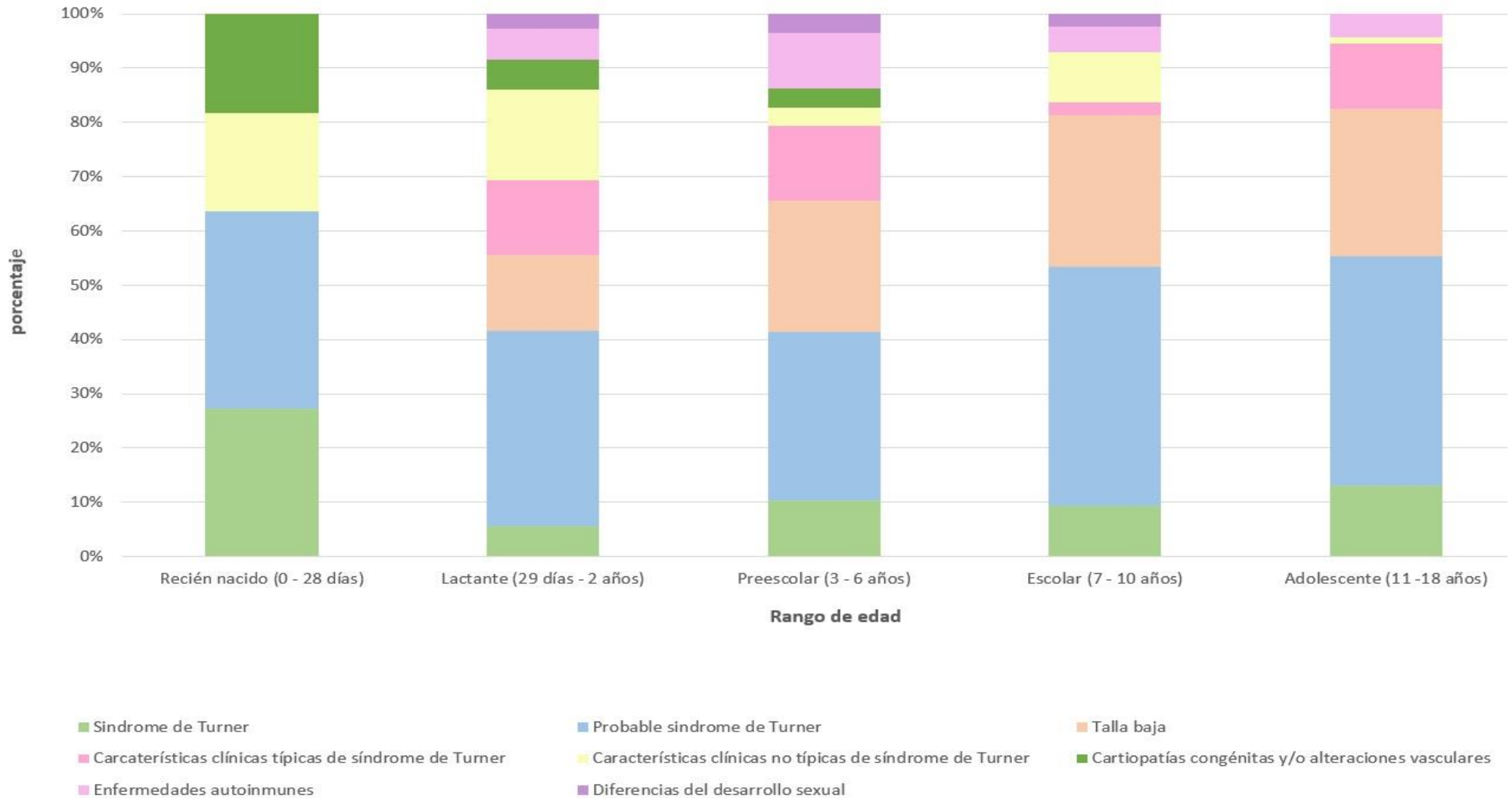


tabla 33. La relación entre la etapa de edad al diagnóstico y el motivo por el cual se les realizó un análisis de cariotipo se encontró que existe relación entre las variantes evaluadas ($X^2 (36, N=211) = 141.61, p<0,05$). Recién nacido n=8; lactante n=17; preescolar n=20; escolar n=29, adolescente n=62.

Relación entre la variante citogenética y el motivo de envío por el cual se realizó un análisis de cariotipo a las pacientes con ST

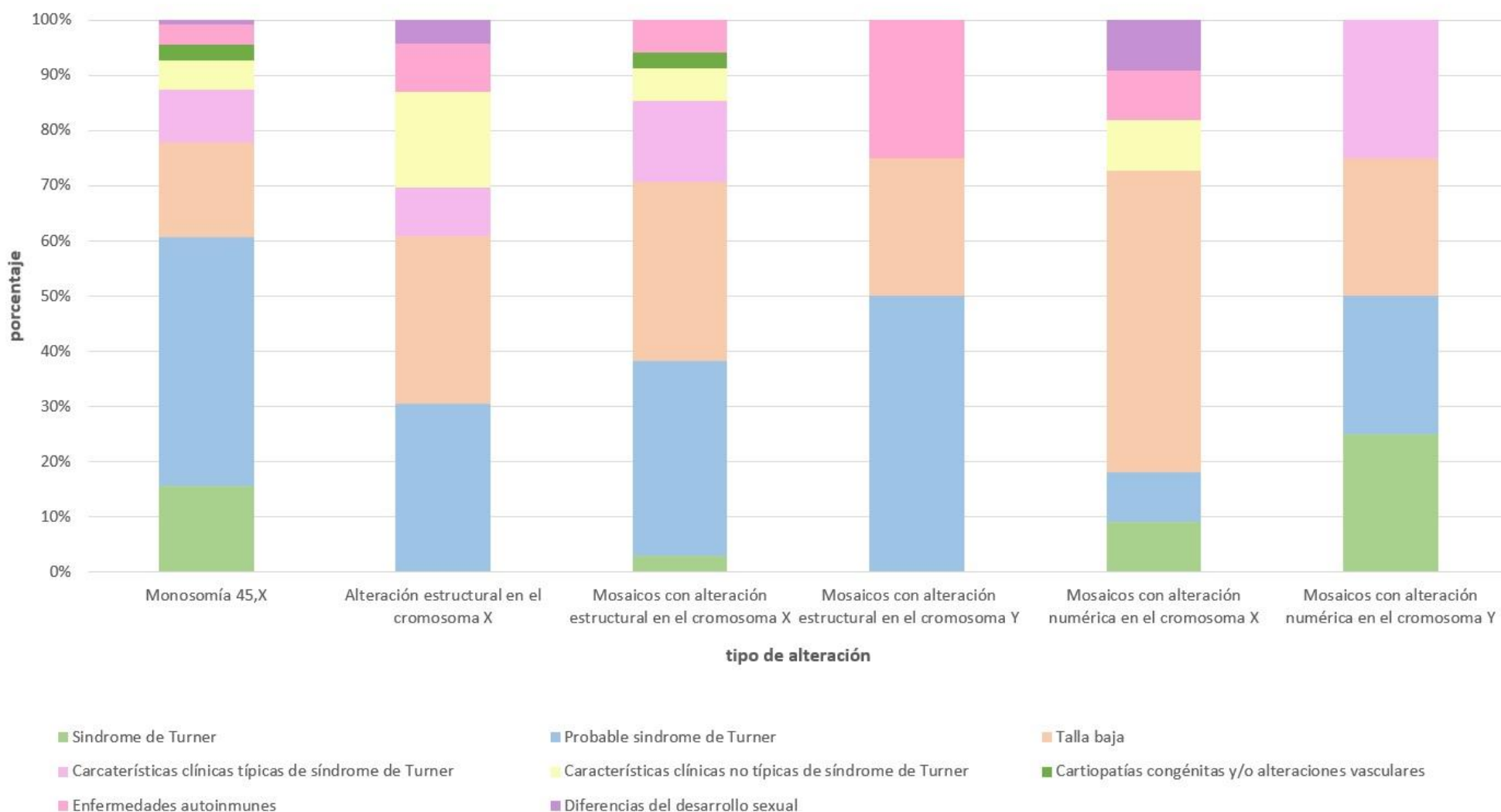


tabla 34. Se encontró relación entre el tipo de alteración cromosómica y motivo de envío (X^2 (198, N=211) = 159.33, $p < 0,05$). Monosomía n=90, alteración estructural en el cromosoma X n=14, mosaicos con alteración estructural en el cromosoma X n=18, mosaicos con alteración estructural en el cromosoma Y n=2, mosaicos con alteración numérica en el cromosoma X n=9, mosaico con alteración en el cromosoma Y n=3.

Discusión

Los resultados de este estudio mostraron una gran diversidad de variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner (ST). En un periodo de 10 años se identificaron 136 pacientes con dicho diagnóstico, lo que representa un 2.2% de los pacientes a los que se le realizó estudio de cariotipo durante este periodo en el Hospital infantil de México Federico Gómez. Esto se debió probablemente a que los datos recabados para este estudio pertenecen a un centro de referencia a nivel nacional en el que llevan seguimiento las pacientes que cuentan con algún tipo de patología. Por otra parte, los pacientes a los que se les realiza estudio citogenético es una población mucho más seleccionada en la cual se sospecha de una cromosopatía.

Nuestros resultados revelaron que la edad de las pacientes al momento del diagnóstico ocurrió con mayor frecuencia durante la adolescencia (44.76%) y una edad media de 10.5 años. Los datos de esta cohorte son similares a otros estudios donde la edad media de diagnóstico oscila entre 10.1 a 15.1 años (Cameron-Pimblett *et al.*, 2017; Stochholm *et al.*, 2006). Sin embargo, se ha demostrado que en este rango de edad se pierde la oportunidad de someter a las pacientes con ST a un tratamiento con hormona de crecimiento (HG) que sea efectivo para el manejo de la talla baja (Massa *et al.*, 2005); y en este estudio, esta característica clínica tuvo una incidencia gradual, es decir, entre más tardía fue la edad al momento del diagnóstico mayor fue el porcentaje de pacientes que presentaron talla baja.

A pesar de esto, es importante mencionar que se observó un porcentaje del 12.59% durante la edad preescolar (3 a 6 años) y un 20.28% en edad escolar (7 a 10 años) de pacientes diagnosticadas con ST. Esto puede influir en el inicio temprano del tratamiento con hormona del crecimiento (HG), que además de que se ha demostrado un efecto positivo sobre el aumento de la talla baja, también mejora los niveles de densidad ósea, induce a la pubertad en una edad apropiada y contribuye a la prevención de comorbilidades, que en conjunto mejoran la calidad de vida en niñas con síndrome de Turner (Massa *et al.*, 2005; Sas *et al.*, 2001; Swauger *et al.*, 2021).

En este estudio, el cariotipo 45,X en los diferentes rangos de edad fue el de mayor predominancia. Esto se puede deber a que las pacientes con monosomía del cromosoma X suelen

presentar un fenotipo que fácilmente conduce al reconocimiento clínico del síndrome de Turner, sobre todo en etapas tempranas como se observó en esta cohorte (Cameron-Pimblett *et al.*, 1980; Orbañanos *et al.*, 2015; Massa *et al.*, 2005; Sas *et al.*, 2001; Schoemaker *et al.*, 2008; Swauger *et al.*, 2021).

La mayoría de los motivos de envío que dieron pauta para diagnosticar a las pacientes con síndrome de Turner en esta cohorte, se asociaron con la monosomía 45,X. Además, destaca que los motivos de envío clasificados como características clínicas no típicas del ST no fueron frecuentes en esta cohorte, como: déficit de hormona del crecimiento, crisis de ausencia, sobrepeso, defecto en línea media, antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino, vasculitis, púrpura de Henoch-Schoenlein, talla baja familiar. Lo mismo ocurre con algunas características típicas del ST que se presentaron en una sola paciente, como: retraso puberal, falla ovárica, cuello corto, piel redundante en cuello, hipoplasia renal, acidosis tubular y falta de caracteres sexuales. Esto pudo haberse debido a que en este estudio se tomó en cuenta el motivo de envío basado en la manifestación clínica más evidente para realizar el cariotipo, que a su vez, pudo tener un efecto respecto a las manifestaciones clínicas que se registraron en esta investigación, ya que no quiere decir que las pacientes no presentaron dichas manifestaciones al momento de la solicitud del estudio citogenético.

A pesar de que se reportó mayor frecuencia de la monosomía 45,X, se ha demostrado que las pacientes que tienen esta variante citogenética tienen mayor riesgo de muerte antes del nacimiento (Orbañanos *et al.*, 2015; Warburton *et al.*, 1980). Más del 99% de los abortos asociados con ST presentan un cariotipo 45,X, esto hace pensar que las individuos nacidas con monosomía del cromosoma X deben presentar una variante citogenética en mosaico que permite llegar a término el embarazo y sobrevivir (Hook y Warburton, 2014).

Dentro de las alteraciones estructurales en el cromosoma X, los motivos de envío que predominaron fueron: probable síndrome de Turner y talla baja. En el caso de los isocromosomas derivados del cromosoma X o Y, ya sea en mosaico o no, se han relacionado con varias comorbilidades como diabetes mellitus 2, trastornos autoinmunitarios, hipotiroidismo, inflamación intestinal, pérdida auditiva y válvula bicúspide (Cameron-Pimblett *et al.*, 2017; Gravholt *et al.*, 2019). Sin embargo, en este

estudio solo se encontró hipertiroidismo asociado a una paciente con alteración de tipo isocromosoma, mientras que el resto de los signos clínicos relacionados al isocromosoma en esta cohorte fueron: probable síndrome de Turner, talla baja, amenorrea primaria, dismorfias e hipertensión renovascular; los cuales son consistentes con los reportes del síndrome de Turner. Además, llama la atención que se encontraron características no típicas del ST como defecto en línea media y restricción del crecimiento intrauterino, en pacientes con cariotipo $46,X,i(X)(q10)$ y $mos45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)$ respectivamente, que no se han visto registradas en otros estudios.

A pesar que las alteraciones estructurales en el cromosoma X asociadas al síndrome de Turner son bien toleradas en estas pacientes, debido a que la inactivación del cromosoma X se ejerce sobre el cromosoma anormal, se ha relacionado que las traslocaciones (X/autosoma) presentan mayor probabilidad de discapacidad intelectual; así como las deleciones en Xp están relacionadas con el crecimiento, desarrollo esquelético y enfermedades autoinmunes que son características clínicas típicas del ST, mientras que las duplicaciones en Xp o Xq a menudo presentan un fenotipo normal (Alvarez-Nava et al., 2003; Carrel et al., 1999; Clement-Jones et al., 2000; Fiot et al., 2016; Kaiser-Rogers y Rao, 2013). Estos datos reportados son similares a los motivos de envío que dieron pie al diagnóstico de síndrome de Turner que presentaron una alteración estructural en este estudio, aunque las variantes citogenéticas con duplicación de esta cohorte mostraron talla baja, crisis de ausencia y déficit de hormona de crecimiento, es decir, no concuerdan del todo con el fenotipo normal pronosticado a las pacientes con una alteración estructural con duplicación en el cromosoma X.

En cuanto a la inversión $46,X,?inv(X)$, el signo que ayudó a diagnosticar a la paciente fue la talla baja familiar, aunque no se tiene registro de este tipo de alteración estructural asociada al ST en alguna otra publicación. Es importante mencionar que se utilizaron técnicas citogenéticas convencionales (bandas G) para analizar este cariotipo, impidiendo corroborar la posible inversión del cromosoma X ($?inv$). Lo mismo ocurrió con las adiciones en el cromosoma X, que a pesar de que en esta cohorte analizada se presentaron signos clínicos típicos del síndrome de Turner no se encontraron reportes de esta variante citogenética en la literatura internacional.

Por otro lado, todos los mosaicos que se encontraron en este estudio que involucran alguna alteración en el cromosoma X o Y, contienen una línea celular 45,X, lo que los clasifica como una variante citogenética relacionada con el síndrome de Turner. Al comparar estos resultados con estudios previos se pudo observar que, con el paso del tiempo, el reporte de los mosaicismos asociados al ST ha sido más detallado. Ya que los reportes más actuales mencionan el tipo de alteración y el cromosoma sexual afectado para realizar una clasificación, y no solo se utilizan los términos monosomía y/o mosaico (Fuchs *et al.*, 2019; Massa *et al.*, 200; Orbañanos *et al.*, 2015; Cameron-Pimblett *et al.*, 2017). En este estudio, además de tomar en cuenta el tipo de alteración y el cromosoma involucrado, los mosaicismos se clasificaron en base al número de líneas celulares. Esta clasificación permitió identificar variantes citogenéticas con mosaicos estructurales con tres y cuatro líneas celulares, que no se han registrado en cohortes anteriores (tabla 16).

Dentro de los mosaicismos que involucran al cromosoma X analizados en este estudio, se encontró mayor incidencia de aquellos que presentaron alteraciones estructurales. Estos datos se contraponen a estudios previos que mostraron que los mosaicos de mayor incidencia tienen un cariotipo 45,X/46,XX o 45,X/47,XXX (alteraciones numéricas), y solo se encontró una cohorte que coincide con los datos reportados en este estudio (tabla 16) (Gravholt *et al.*, 2019; Massa *et al.*, 2005; Stochholm *et al.*, 2006). Además de los cariotipos mencionados anteriormente, también se encontraron dos casos de pacientes con un cariotipo mos 45,X/46,XX,/47,XXX. Estos mosaicismos numéricos, se asociaron a signos clínicos establecidos en la guía de diagnóstico para el síndrome de Turner, como talla baja, linfedema, sobre peso, dismorfias y diferencias del desarrollo sexual (Gravholt *et al.*, 2017).

El número de signos clínicos que presentan las pacientes con mosaicos en este estudio fue menor al compararlos con los signos clínicos asociados al cariotipo 45,X. Esto podría deberse a que los mosaicos que tienen una línea celular normal 46,XX o alguna otra línea celular que tenga dos cromosomas sexuales, aunque alguno de los cromosomas sexuales tenga un rearrreglo estructural, llevan a cabo la inactivación del cromosoma X sin influir en la dosis génica de pacientes con ST y en consecuencia atenúan el cuadro clínico de las pacientes con este síndrome (Gravholt *et al.*, 2019).

Los mosaicismos con alteraciones estructurales encontrados en esta cohorte involucran un rearrreglo cromosómico en forma de adición, anillo, marcador e isocromosoma; siendo este último rearrreglo el más frecuente en los mosaicismos evaluados. Estos datos son consistentes con estudios previos (Skuse *et al.*, 1997; Sybert, y McCauley, 2004; Wolff *et al.*, 2012) (tabla 16); sin embargo, no se pudo hacer una comparación de aquellas variantes citogenéticas en mosaico con tres o cuatro líneas celulares de este estudio, ya que en la literatura no se encontraron registros similares en base al número de líneas celulares, aunque la alteración estructural que se encontró en la mayoría de las líneas celulares fue de tipo isocromosoma (mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X) y mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)/46,XX).

Los signos clínicos que se encontraron asociados a los mosaicismos con alteración estructural en el cromosoma X de este estudio, son muy similares a los que se encontraron en las pacientes con alteraciones estructurales puras de este mismo estudio. Además, en este subgrupo de alteraciones se encontraron rearrreglos que involucran anillos del X y que en la literatura se han relacionado con mayor frecuencia a déficit intelectual, síndromes metabólicos y enfermedades cardiovasculares. En cambio, en este estudio los anillos del cromosoma X se asociaron a signos clínicos como talla baja, dismorfias, bajo peso y antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino, que suelen ser compatibles con el síndrome de anillo cromosómico (Cameron-Pimblett *et al.*, 2017; Orbañanos, *et al.*, 2005).

En cuanto a los mosaicos que presentaron una alteración estructural de tipo marcador se recomienda realizar un análisis molecular, como FISH o microarreglos, para determinar la procedencia de este tipo de alteración, ya que algunos estudios han demostrado que la mayoría de los marcadores asociados al ST son derivados del cromosoma Y (Álvarez-Nava *et al.*, 2003; Yeşilkaya *et al.*, 2015) . En este estudio solo a una paciente con cariotipo mos 45,X/46,X,+mar se le realizó FISH, confirmando el cariotipo y a su vez se determinó que el marcador no derivó del cromosoma Y, ya que dio negativo para la sonda de centrómero de Y. Mientras a la otra paciente con cariotipo mos 46,X,+mar/45,X no se le realizó FISH, y por ende, se desconoce la composición del marcador que presenta.

La evaluación del cromosoma Y presente en las variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner fue similar a reportes previos con un 3.6% en esta cohorte (tabla 16). Aunque este porcentaje

es relativamente pequeño, se debe considerar que la presencia de una línea celular 46,XY en pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de presentar gonadoblastoma y tumores de células germinales (Bryant *et al.*, 2021; Cools *et al.*, 2006). Debido a esta implicación médica importante que requiere del retiro de gónadas, siempre que se encuentra sólo una línea celular 45,X se debe de buscar la presencia de una segunda línea celular que tenga un cromosoma Y (Gravholt *et al.*, 2019).

Si bien, la mayoría de las variantes citogenéticas con presencia del cromosoma Y tienen un cariotipo 45,X/46,XY en este estudio, también se encontraron dos mosaicismos que involucran una alteración estructural, y además, uno de ellos tiene tres líneas celulares. Las variantes citogenéticas con estas características fueron mos 45,X/46,X,i(Y) y mos 45,X/46,X,idic(Y)/47,X,idic(Y),idic(Y), y cabe recalcar que hasta nuestro conocimiento no han sido reportadas en algún otro estudio.

La limitante de este estudio fue la revisión de libretas donde se registran los cariotipos de los pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, las cuales se realizaron previo a la investigación. Estas libretas solo mencionaron los motivos de envío para realizar un análisis de cariotipo a las pacientes con síndrome de Turner. En general, se colocan los signos clínicos más distintivos y no se incluyen todas las características clínicas que hayan presentado las pacientes.

tabla 16. Comparación de la frecuencia de las variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner en diez estudios diferentes, incluidos los resultados del hospital infantil de México, Federico Gómez. *se menciona la variante citogenética pero no el porcentaje o frecuencia. **deleción del cromosoma X, sin mencionar presencia de mosaicismo o no. ***clasificados como no monosomía. ****se maneja como 45,X/46,XY u otros cariotipos con material del Y.

PAÍS	<i>Brasil</i>	<i>Irlanda</i>	<i>Londres</i>	<i>Londres</i>	<i>Argentina</i>	<i>Polonia</i>	<i>China</i>	<i>E.E.U.U</i>	<i>México</i>
VARIANTES CITOGENÉTICAS	Araújo <i>et al.</i> , 2010	Mohamed <i>et al.</i> , 2015	Cameron-Pimblett <i>et al.</i> , 2017	Apperley <i>et al.</i> , 2018	Del Rey <i>et al.</i> , 2018	Frelich <i>et al.</i> , 2019	Wu y Li, 2019	Swauger <i>et al.</i> , 2021	Cohorte Hosp. Inf. de México
	n=42	n=61	n=659	n=69	n=630	n=157	n=103	n=239	n=136
45,X	27 (64.3%)	19 (31.1%)	270 (40.9%)	9 (13%)	221 (35%)	93 (59.2%)	37 (35.9%)	127 (53.1%)	90 (66.1%)
ALTERACIONES ESTRUCTURALES									
46,X,add(X)	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1.5%)
46,X,del(X)	-	5 (8.2%)	*	4** (5.7%)	27 (2.3%)	-	1 (1%)	-	2 (1.5%)
46,der(X)	-	-	*	-	-	-	-	-	-
46,X,dup(X)	-	-	-	-	5 (0.8%)	-	1 (1%)	-	2 (1.5%)
46,X,i(X)	-	4 (6.5%)	-	1 (1.5%)	-	-	21 (20%)	26 (10.9%)	6 (4.4%)
46,X,?inv(X)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.7%)
46,X,r(X)	-	1 (1.6%)	-	-	-	-	-	-	-
46,X,t(X;1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.7%)
46,X,t(X,Y)	-	1 (1.6%)	-	-	-	-	-	-	-
MOSAICOS NUMÉRICOS EN EL CROMOSOMA X									
mos 45,X/46,XX	11 (26.2%)	11 (18%)	103 (15.2%)	5 (7.2%)	94 (15%)	-	13 (12.6%)	23 (9.6%)	4 (2.9%)

mos 45,X/47,XXX	-	3 (4.9%)	20 (3%)	3 (4.3%)	12 (1.9%)	3 (2.9%)	9 (3.7%)	3 (2.2%)
mos 45,X/46,XX/47,XXX	-	-		1 (1.5%)	13 (2%)	2 (1.9%)		2 (1.5%)
MOSAICOS ESTRUCTURALES EN EL CROMOSOMA X						-		
mos 45,X/46,X,add(X)	-	-	-	-	-	-	-	2 (1.5%)
mos 45,X/46,X,del(X)	1 (2.4%)	-	*	-	9 (1.4%)	-	-	-
mos 45,X/46,X,i(X)	3 (7.1%)	8 (13.1%)	-	4 (5.7%)	61 (9.7%)	15 (14.6%)	-	9 (6.6%)
mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)	-	-	-	-	6 (0.9%)	-	-	2 (1.5%)
mos 45,X/46,X,i(X)/47,X,i(X),i(X)/46,XX	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.7%)
mos 45,X/46,X,r(X)	-	6 (9.8%)	48 (7.3%)	3 (4.3%)	49 (7.7%)	5 (4.8%)	34 (14.2%)	2 (1.5%)
mos 45,x/46,x,+mar	-	-	-	-	-	5 (4.8%)	-	3 (2.2%)
MOSAICOS NUMÉRICOS EN EL CROMOSOMA Y							22**** (9.2%)	
45,X/46,XY	-	3 (4.9%)	70 (10.6%)	2 (2.9%)	13 (2%)	-		3 (2.2%)
MOSAICOS ESTRUCTURALES EN EL CROMOSOMA Y								
mos 45,X/46,X,i(Y)	-	-	-	-	3 (0.5%)	-		1 (0.7%)
mos 45,X/46,X,idic(Y)/47,X,idic(Y),idic(Y)	-	-	-	-	-	-		1 (0.7%)
OTRO								64*** (40.8%)

Conclusiones

- Se logró detectar las diferentes variantes citogenéticas asociadas al síndrome de Turner, así como conocer la frecuencia con la que se presentó cada variante citogenética, a lo largo de diez años en un centro de referencia nacional como el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
- La variante citogenética asociada al síndrome de Turner con mayor incidencia en este estudio fue la monosomía 45,X. También se encontraron cariotipos con diferentes alteraciones de tipo estructural o numérica interesantes que involucran al cromosoma X o Y. Además, el implementar el rubro de número de líneas celulares en cada mosaicismo permitió detectar variantes citogenéticas con más de dos líneas celulares que no se habían registrado en otros estudios.
- Aunque la edad de mayor frecuencia para el diagnóstico del síndrome de Turner es la adolescencia, se encontraron datos alentadores en edad temprana para el diagnóstico de este síndrome en este centro de salud. Esto permitirá plantear estrategias oportunas de tratamiento para las pacientes en base a las diversas comorbilidades que presenta cada una.
- La mayoría de los motivos por los que se solicitó un estudio citogenético a las pacientes de este estudio coinciden con signos clínicos típicos del síndrome de Turner, sin embargo, se detectó una amplia gama de características no típicas del síndrome

ANEXO 1

tabla 17. Datos generales de pacientes con síndrome de Turner . Entre corchetes [] el número de metafases leída en cada estudio. Con una X se marcó a cada paciente que se le realizó prueba FISH.

NO. DE IDENTIFICACIÓN	AÑO	RANGO DE EDAD	CARIOTIPO	¿SE REALIZÓ PRUEBA FISH?
1	2010	lactante	45,X [25]	
2	2010	escolar	45,X ,9qh+ [25]	
3	2010	adolescente	45,X	
4	2010	escolar	mos 45,X[80%]/46,X+mar[20%]	
5	2010	adolescente	45,X [25]	
6	2010	lactante	45,X [25]	
7	2010	adolescente	46,X,i(X)(q10)	
8	2010	adolescente	mos 45,X[33]/46,XX[17]	
9	2010	lactante	45,X,22ps+ [25]	
10	2010	escolar	46,X,dup(X)(q23q25) [25]	
11	2010	adolescente	46,X, del(X)(p11.2)	
12	2010	escolar	45,X [25]	
13	2010	adolescente	45,X [25]	
14	2010	escolar	mos 45,X[60]/46,XX[15]	
15	2010	adolescente	45,X [25]	
16	2010	adolescente	46,X,i(X)(q10) [25]	
17	2010	recién nacido	45,X,9qh+ [25]	
18	2010	recién nacido	45,X	
19	2010	escolar	mos 45,X[39]/47,XXX[11]	
20	2010	lactante	46,X,dup(X)(q13q21) [25]	
21	2010	lactante	46,X,i(X)(q10) [25]	
22	2011	preescolar	mos 45,X[91]/46,X,add(X)(p22.1)[9]	

23	2011	escolar	45,X	
24	2011	adolescente	45,X	
25	2011	adolescente	mos 45,X[36]/46,X,i(X)(q10)[14]	
26	2011	adolescente	45,X [25]	
27	2011	adolescente	45,X [25]	
28	2011	lactante	45,X, 9qh+ [25]	
29	2011	preescolar	45,X [25]	
30	2011	adolescente	45,X [26]	
31	2011	recién nacido	45,X [25]	
32	2011	adolescente	45,X [26]	
33	2011	preescolar	mos 45,X[83]/47,XXX[17]/46,XX[4]	
34	2012	adolescente	45,X[25]	
35	2012	escolar	mos 45,X[89]/46,X,i(X)(q10)[11]	
36	2012	escolar	45,X[25]	X
37	2012	escolar	mos 45,X[14]/46,XX[36]	
38	2012	lactante	45,X,16qh+ [25]	
39	2012	lactante	45.X [25]	
40	2012	recién nacido	45,X [25]	
41	2012	escolar	45,X [45]	
42	2013	adolescente	45,X,pstk+ [25]	
43	2013	adolescente	mos 45,X[61]/46,X,i(X)(q10)[39]	
44	2013	adolescente	45,X [25]	
45	2013	escolar	45,X [15]	
46	2013	escolar	45,X [30]	
47	2013	lactante	45,X [25]	
48	2013	lactante	45,X [25]	
49	2013	escolar	45,X [25]	
50	2013	preescolar	mos 45,X,1qh+[77]/46,X,i(Y)(p10),1qh+[23]	X

51	2013	adolescente	mos 46,X,i(X)(q10)[19]/45,X[6]	
52	2013	adolescente	45,X [25]	
53	2013	adolescente	45,X [25]	
54	2013	preescolar	46,X,t(X;1)(p22.13;q22)[15]	
55	2014	adolescente	45,X [25]	X
56	2014	adolescente	mos 45,X[89]/46,XY[11]	
57	2014	adolescente	mos 45,X[32]/46,X,i(X)(q10)[18]	
58	2014	preescolar	46,X,i(X)(q10) [25]	
59	2014	preescolar	45,X [25]	
60	2014	recién nacido	45,X [25]	
61	2014	recién nacido	45,X [30]	
62	2014	escolar	45,X [25]	
63	2014	recién nacido	45,X,9qh- [35]	X
64	2014	adolescente	45,X [25]	
65	2014	adolescente	45,X [30]	
66	2014	adolescente	45,X [25]	X
67	2014	preescolar	mos 45,X[38]/46,X,i(X)(q10)[12]	X
68	2014	escolar	45,X,16qh+ [25]	X
69	2015	preescolar	mos 45,X/47,X,idic(Y)(q11.23)x2/46,X, idic(Y)(11.23)	X
70	2015	adolescente	45,X [30]	X
71	2015	adolescente	46,X,del(X)(q13) [30]	
72	2015	adolescente	46,X,i(X)(q10) [25]	
73	2015	lactante	45,X [25]	X
74	2015	adolescente	mos 47,XXX[56]/45,X[45]	
75	2015	lactante	45,X [25]	X
76	2015	escolar	mos 46,X,i(X)(q10)[15]/45,X[10]	
77	2016	escolar	mos 45,X[51]/46,XY[49]	
78	2016	lactante	45,X [25]	

79	2016	preescolar	45,X,del(8)(p23.1) [25]	X
80	2016	adolescente	45,X [40]	X
81	2016	adolescente	45,X [30]	X
82	2016	adolescente	45,X [25]	
83	2016	adolescente	mos 45,X[9]/47,X,i(X)(q10),i(X)(q10)[2]/46,X,i(X)(q10)[89]	
84	2016	adolescente	mos 45,X[44]/47,XXX[6]	X
85	2016	lactante	45,X [30]	X
86	2016	preescolar	45,X [30]	X
87	2016	escolar	45,X [25]	X
88	2016	adolescente	45,X [25]	X
89	2016	escolar	45,X,16qh+ [30]	X
90	2017	escolar	45,X[30]	X
91	2017	adolescente	mos 46,X,add(X)(q24) [25]	
92	2017	adolescente	45,X [25]	X
93	2017	adolescente	45,X,14pstk+ [25]	X
94	2017	adolescente	45,X [30]	X
95	2017	preescolar	45,X	X
96	2017	lactante	45,X,16qh+ [51]	X
97	2017	adolescente	45,X	X
98	2017	adolescente	45,X [30]	
99	2017	escolar	mos 45,X [78]/46,X,r(X)(p21q21) [23]	X
100	2017	lactante	45,X [30]	X
101	2017	preescolar	45,X [30]	X
102	2017	adolescente	45,X [25]	
103	2017	preescolar	mos 46,X,+mar [39]/45,X [11]	
104	2017	adolescente	mos 45,X[40]/46,XYqh+[68]	X
105	2017	escolar	45,X [25]	X
106	2017	adolescente	45,X [25]	X

107	2017	adolescente	45,X [30]	X
108	2017	adolescente	mos 45,X,inv(9)(p12q13)[62]/46,X,i(X)(q10),inv(9)(p12q13)[39]	X
109	2018	adolescente	mos 45,X[12]/46,X,add(X)(p22)[38]	
110	2018	preescolar	45,X[50]	
111	2018	adolescente	45,X[50]	X
112	2018	recién nacido	45,X[25]	X
113	2018	escolar	45,X[30]	X
114	2018	adolescente	45,X[30]	X
115	2018	preescolar	mos 45,X [3]/47,XXX [1]/46,XX [46]	X
116	2018	escolar	46,X,?add(X)(p22) [25]	
117	2018	adolescente	45,X [30]	X
118	2018	adolescente	45,X [25]	X
119	2018	adolescente	45,X [25]	X
120	2019	escolar	45,X [30]	X
121	2019	adolescente	mos 45,X[56]/46,X,i(X)(q10)[5]/47,X,i(X)(q10)x2[1]/46,XX[3]	
122	2019	adolescente	46,X,i(X)(q10)[25]	
123	2019	escolar	46,X,?inv(X) [25]	
124	2019	lactante	mos 45,X [39]/46,X,r(X)(p11q11) [11]	X
125	2019	adolescente	45,X [30]	X
126	2019	lactante	45,X [30]	
127	2019	preescolar	mos 45,X [38]/46,X,+mar [12]	X
128	2019	adolescente	45,X [25]	
129	2019	adolescente	45,X [30]	
130	2019	lactante	45,X [30]	X
131	2019	adolescente	45,X [25]	
132	2019	adolescente	mos 45,X[35]/46,X,i(X)(q10)[15]	
133	2019	escolar	45,X [30]	

134	2020	escolar	mos46,X,i(X)(q10)[30]/47,X,i(X)(q10),i(X)(q10)[11]/45,X[9]	
135	2020	adolescente	45,X [30]	X
136	2020	lactante	45,X [25]	

ANEXO 2

tabla 18. Variantes citogenéticas que involucran al cromosoma X asociadas a síndrome de Turner. Se muestra la organización que se realizó para detectar la diversidad de variantes citogenéticas que presentaron las pacientes diagnosticadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

NO. DE IDENTIFICACIÓN	MONOSOMÍA	ALTERACIÓN ESTRUCTURAL PURA							MOSAICO CON ALTERACIÓN NUMÉRICA		MOSAICO CON ALTERACIÓN ESTRUCTURAL							
		adición	anillo	isocromosoma	marcador	duplicación	traslocación	delección	inversión	dos líneas celulares	tres líneas celulares	Dos líneas celulares			Tres líneas celulares	Cuatro líneas celulares		
1	x																	
2	x																	
3	x																	
4																		
5	x																	
6	x																	
7				x														
8										x								
9	x																	
10																		
11																		
12	x																	
13	x																	
14																		

tabla 19. Variantes citogenéticas que involucran al cromosoma Y asociadas a síndrome de Turner. Se muestra la organización que se realizó para detectar la diversidad de variantes citogenéticas que presentaron las pacientes diagnosticadas en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

NO. DE IDENTIFICACIÓN	MOSAICO	
	ALTERACIÓN NUMÉRICA	ALTERCIÓN ESTRUCTURAL
	Dos líneas celulares	Dos líneas celulares Tres líneas celulares isocromosoma isocromosoma
50		x
56	x	
69		x
77	x	
104	x	

ANEXO 3

tabla 20. Motivos por lo que se realizó una prueba de cariotipo a las pacientes con síndrome de Turner.

NO. DE IDENTIFICACIÓN	SÍNDROME DE TURNER	PROBABLE SÍNDROME DE TURNER			TALLA BAJA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS TÍPICAS DE SÍNDROME DE TURNER														
		Probable síndrome de Turner	Probable alteración del X	Mosaico de Turner		Amenorrea primaria	Braquidactilia	Linfedema	Acidosis tubular renal	Falta caracteres sexuales secundarios	Cuello corto	Cubitus valgo	Falla ovárica	Hipogonadismo hipogonadotrópico	Cuello alado	Hipoplasia renal	Piel redundante en nuca	Retraso puberal	Riñón en hendidura	
1		x																		
2		x																		
3		x																		
4																				
5		x																		
6		x																		
7		x																		
8					x															
9		x																		
10			x		x															
11					x															
12		x			x															
13		x																		
14					x															
15		x																		
16					x	x														
17																				
18		x																		
19					x															
20		x																		

87		X		X					
88		X		X					
89		X							
90		X		X					
91							X	X	
92		X							
93		X							
94	X								
95		X							
96				X					
97		X							
98		X		X					
99		X							
100	X								
101	X								
102		X							
103									
104				X	X				
105	X								
106	X								
107	X								
108		X		X					
109				X	X				
110	X								
111		X							
112		X							
113									
114		X		X	X				
115									
116				X					
117									
118		X							
119		X							

120	x								
121		x							
122	x		x						
123									
124			x						
125	x		x						
126			x						
127	x		x		x				
128	x		x						
129			x	x			x		
130	x		x						x
131	x								
132			x	x					
133	x		x		x				x
134	x		x						
135	x								
136	x				x			x	x

Continuidad de ANEXO 3

	NO. DE IDENTIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO TÍPICAS DE SÍNDROME DE TURNER	CARTIOPATÍAS CONGÉNITAS Y/O ALTERACIONES VASCULARES	ENFERMEDAD AUTOINMUNE	SOSPECHA DE OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS	DISMORFIAS	DIFERENCIAS DEL DESARROLLO SEXUAL
		Crisis de ausencia Bajo peso Sobrepeso Defecto en línea media Hernia diafragmática Retraso global del desarrollo Retardo en lenguaje Paladar hendido Restricción de crecimiento intrauterino Ictericia hipotonía central Insuficiencia respiratoria Hipoplasia de nervio óptico bilateral Déficit de Hormona de Crecimiento (GH) Talla baja familiar	Coartación aórtica Hipoplasia de arco aórtico Persistencia del conducto arterioso Cardiopatía compleja Foramen oval permeable Hipertensión pulmonar	Hipotiroidismo autoinmune Vasculitis Púrpura Henosh-Schonlein			Diferencias del desarrollo sexual Cliteromegalia
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10	x						x
11		x					
12							
13							

14	x
15	
16	
17	x
18	
19	
20	
21	x
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	x
43	
44	
45	
46	

47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

Referencia

- Álvarez-Nava, F., Soto, M., Sánchez, M. A., Fernández, E., y Lanes, R. (2003). Molecular analysis in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*, 142(3), 336-340.
- Aparicio, J. (2013). Aberraciones cromosómicas en un hospital pediátrico de tercer nivel. Anillos de los cromosomas 13 y 18. *Revista Iberoamericana de Las Ciencias de La Salud*, 2(3), 1–20.
- Araújo, C. D., Galera, B. B., Galera, M. F., y Medeiros, S. F. D. (2010). Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 32, 381-385.
- Arsham, M., Margaret, B., y Lawce, H. (2017). *The AGT cytogenetics laboratory manual* (4ta ed.). New Jersey: John Wiley y Sons.
- Behrend, C., Karimzad, J., Mehdipour, P., y Schwanitz, G. (2017). *Human chromosome atlas* (1ra ed.). Cham: Springer. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108932>
- Bispo, A. V.S., dos Santos, L., Burégio-Frota, P., Galdino, M. B., Duarte, A. R., Leal, G. F., ... Santos, N. (2013). Effect of chromosome constitution variations on the expression of turner phenotype. *Genetics and Molecular Research*, 12(4), 4243–4250. <https://doi.org/10.4238/2013.March.13.13>
- Bojesen, A., Juul, S., Birkebæk, N., y Gravholt, C. H. (2004). Increased mortality in Klinefelter syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3830-3834.
- Bonis, A. B., Casado, I. G., y Bouthelier, R. G. (2011). Síndrome de turner. *Protoc diagn ter pediatr*, 1, 218-27.
- Bryant, P. H., Jacoby, D., Bunch, M., y Speck, P. M. (2021). Turner syndrome mosaicism: Challenges in identification and management in primary care. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 34(2), 400–404. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/JXX.0000000000000643>
- Cameron-Pimblett, A., La Rosa, C., King, T. F., Davies, M. C., y Conway, G. S. (2017). The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clinical endocrinology*, 87(5), 532-538.
- Cameron-Pimblett, A., La Rosa, C., King, T., Davies, M. C., y Conway, G. S. (2017). The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clinical endocrinology*, 87(5), 532–538. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/cen.13394>
- Carlson, B. M. (2019). *Embriología humana y biología del desarrollo*. Elsevier.
- Carpenter, N. (2001). Molecular cytogenetics. *Molecular Cytogenetics*, 8(3), 135–146. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7795-2_2

- Carrel, L., Cottle, A. A., Goglin, K. C., y Willard, H. F. (1999). A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proceedings of the national academy of sciences*, 96(25), 14440-14444.
- Castro, D., Luna, B., Taboada, G., Rada, A., y Lafuente, E. (2017). Frecuencia De Aberraciones Cromosómicas En Pacientes Del Instituto De Genética-Umsa Período 2011 - 2015. Revista "Cuadernos," 58(1), 14–19.
- Castro, S. M. V., y Mercado, X. A. (2014). GENES RELACIONADOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL.
https://web.archive.org/web/20180410060155id_/http://cientifica.umsa.bo/c/document_library/get_file?uuid=5972956c-ca46-4ff6-a1fb-1a5730cfaedc&groupId=1619613813
- Clement-Jones, M., Schiller, S., Rao, E., Blaschke, R. J., Zuniga, A., Zeller, R., ... y Rappold, G. A. (2000). The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Human molecular genetics*, 9(5), 695-702.
- Conlin, L. K., Thiel, B. D., Bonnemann, C. G., Medne, L., Ernst, L. M., Zackai, E. H., ... y Spinner, N. B. (2010). Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Human molecular genetics*, 19(7), 1263-1275.
- Cools, M., Stoop, H., Kersemaekers, A. M. F., Drop, S. L., Wolffenbuttel, K. P., Bourguignon, J. P., ... & Looijenga, L. H. (2006). Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(6), 2404-2413.
- Del Castillo, V., Uranga, R. D., y Zafra, G. (2012). Genética clínica (1ra ed.). Ciudad de México.
- Del Rey, G., Martínez, A., Keselman, A., Gryngarten, M., Venara, M., Copelli, S., ... Coco, R. (2018). Síndrome de Turner : variaciones en la constitución cromosómica y sus efectos en la expresión fenotípica. *Revista Del Hospital Del Niños*, 60(270), 230–235.
- Esparza., E., Cárdenas, A., Huicochea, J. C., y Aráujo, M. A. (2017). Cromosomas, cromosopatías y su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84(1), 30–39.
- Fiot, E., Zenaty, D., Boizeau, P., Haigneré, J., Dos Santos, S., y Léger, J. (2016). X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 174(3), 281-288.
- Frelich, J., Irzyniec, T., Lepska, K., y Jeż, W. (2019). New insights into clinical features, karyotypes, and age at diagnosis in women with Turner syndrome. *Endokrynologia Polska*, 70(4), 342–349.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.5603/EP.a2019.0016>
- Frelich, J., Lepska, K., Jeż, W., y Irzyniec, T. (2019). New insights into clinical features, karyotypes, and age at diagnosis in women with Turner syndrome. *Endokrynologia Polska*, 70(4) 342–349.
<https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0016>

- Fuchs, M. M., Attenhofer Jost, C., Babovic-Vuksanovic, D., Connolly, H. M., y Egbe, A. (2019). Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *Journal of the American Heart Association*, 8(11), e011501. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1161/JAHA.118.011501](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011501)
- Gardner, R. M., Sutherland, G. R., y Shaffer, L. G. (2011). *Chromosome abnormalities and genetic counseling* (No. 61). OUP USA.
- Gersen, S. L. y Keagle, M. B. (2005). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Human Press.
- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... Mauras, N. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 177(3). <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>
- Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019). Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 601-614. <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0224-4>
- Hook, E. B., y Warburton, D. (1983). 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. *Human genetics*, 64(1), 24-27.
- Hook, E.B. y Warburton D. (2014). Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* Apr 30;133(4):417-24.
- Horowitz, R. A., Agard, D. A., Sedat, J. W., y Woodcock, C. L. (1994). The three-dimensional architecture of chromatin in situ: electron tomography reveals fibers composed of a continuously variable zig-zag nucleosomal ribbon. *The Journal of cell biology*, 125(1), 1-10
- Kaiser-Rogers, K. y Rao, K. W. (2013). Structural chromosome rearrangements. In *The principles of clinical cytogenetics* (pp. 139-174). Springer, New York, NY.
- Kearney, L. (2001). Molecular cytogenetics. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 14(3), 645–668. <https://doi.org/10.1053/beh.2001.0159>
- Lagunas Cruz, M. D. C., Valle Mendiola, A., y Soto Cruz, I. (2014). Ciclo celular: Mecanismos de regulación. *Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2).

- Leegte, B., Sikkema-Raddatz, B., Hordijk, R., Bouman, K., van Essen, T., Castedo, S., y de Jong, B. (1998). Three cases of mosaicism for balanced reciprocal translocations. *American journal of medical genetics*, 79(5), 362-365.
- Linden, M.G., Bender, B.G., y Robinson, A. (1995). Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*, 96(4 Pt 1), 672-682
- Liu WS. 2019. Mammalian Sex Chromosome Structure, Gene Content, and Function in Male Fertility. *Annual Review of Animal Biosciences* 7: 103–124.
- Lomanto, L, Ortiz, O., Bretón, C., Gómez, A., y Mesa, V. (2003). El ciclo celular. *Med UNAB*, 6(16), 21–29. http://www.biologia.bio.br/curso/r616_ae_c1.pdf
- Martínez, F. M. L. (2010). Actualización de conocimientos sobre formación de los gametos. Procesos de meiosis y fecundación. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 36(4), 216-220.
- Massa, G., Verlinde, F., De Schepper, J., Thomas, M., Bourguignon, J. P., Craen, M., de Zegher, F., François, I., Du Caju, M., Maes, M., Heinrichs, C., y Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (2005). Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Archives of disease in childhood*, 90(3), 267–268. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/adc.2004.049817>
- Miguel-Neto, J., Carvalho, A. B., Marques-de-Faria, A. P., Guerra-Júnior, G., y Maciel-Guerra, A. T. (2016). New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(4), 475-479.
- Mohamed, S., Roche, E. F., y Hoey, H. M. (2015). Mode of initial presentation and chromosomal abnormalities in Irish patients with Turner syndrome: a single-centre experience. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 28(11-12), 1215–1218. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1515/jpem-2014-0287>
- Monroy, N., López, M., Cervantes, A., Garcõ, D., Zafra, G., Monroy, N., ... Canu, S. (2002). Microsatellite Analysis in Turner Syndrome : Parental Origin of X Chromosomes and Possible Mechanism of Formation of Abnormal Chromosomes. *American Journal of Medical Genetics*, 189. 181–189. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10113>
- Montazerinezhad, S., Emamjomeh, A., y Hajieghrari, B. (2020). Chromosomal abnormality, laboratory techniques, tools and databases in molecular Cytogenetics. *Molecular Biology Reports*, 47(11), 9055–9073. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05895-5>

- Nussbaum, R., McInnes, R., y Willard, H. (2008). *Genética en medicina* (7ma ed.). Elsevier Masson.
- Orbañanos, I. R., Desojo, A. V., Martínez-Indart, L., Bolado, G. G., Estevez, A. R., & Echevarria, I. R. (2015). Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. *Endocrinología y Nutrición*, 62(10), 499-506.
- Ostberg, J. E., y Conway, G. S. (2003). Adulthood in women with Turner syndrome. *Hormone research*, 59(5), 211–221. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1159/000070220>
- Parker, K. L., Wyatt, D. T., Blethen, S. L., Baptista, J., y Price, L. (2003). Screening girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of pediatrics*, 143(1), 133–135. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0022-3476\(03\)00241-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0022-3476(03)00241-5)
- Paz-y-Miño C, López-Cortés A. (2014). *Genética Molecular y Citogenética Humana: Fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador*.
- Pergament, E. (2000). New molecular techniques for chromosome analysis. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 14(4), 677–690. <https://doi.org/10.1053/beog.1999.0104>
- Ranke, M.B., Pflüger, H., Rosendahl, W. *et al.*, (1983) Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* **141**, 81–88. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/BF00496795>
- Rodríguez, N. (2014). 60 años del ADN. Dirección General de Divulgación de la Ciencia: Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial. Retrieved from http://www.dgdc.unam.mx/assets/publicaciones/cuadernos-de-periodismo-cientifico/cpc_01.pdf
- Rojek, A., Obara-Moszynska, M., Kolesinska, Z., Rabska-Pietrzak, B., y Niedziela, M. (2017). Molecular detection and incidence of Y chromosomal material in patients with Turner syndrome. *Sexual Development*, 11(5-6), 254-261.
- Saikia, U.K., Sarma, D., y Yadav, Y. (2017). Delayed Presentation of Turner Syndrome: Challenge to Optimal Management. *J Hum Reprod Sci*. 10(4):297-301. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_114_17. PMID: 29430158; PMCID: PMC5799935.

- Sas, T. C., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., y Dutch Advisory Group on Growth Hormone (2001). Turner's syndrome: a paediatric perspective. *Hormone research*, 56 Suppl 1, 38–43. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1159/000048133>
- Sävendahl, L., y Davenport, M. L. (2000). Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *The Journal of pediatrics*, 137(4), 455–459. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1067/mpd.2000.107390>
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., Jacobs, P. A., y United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. (2008). Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(12), 4735-4742.
- Schwarzacher, T. (2003). DNA, chromosomes, and in situ hybridization. *Genome*, 46(6), 953–962. <https://doi.org/10.1139/g03-119>
- Sergovich, F., Uilenberg, C., y Pozsonyi, J. (1971). The 49, XXXXX chromosome constitution: similarities to the 49, XXXXY condition. *The Journal of Pediatrics*, 78(2), 285-290.
- Settin, A., Abu-Saif, I. S., El-Baz, R., Dowaidar, M., Kasim, R. A., y Shabana, S. (2007). Diagnosis of Sex Chromosome Disorders and Prenatal Diagnosis of Down Syndrome using Interphase Fluorescent In-Situ Hybridization Technique. *International journal of health sciences*, 1(2), 203–209.
- Skuse, D. H., James, R. S., Bishop, D. V., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., ... y Jacobs, P. A. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387(6634), 705-708.
- Speicher, M. R., y Carter, N. P. (2005). The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nature reviews genetics*, 6(10), 782-792.
- Stochholm, K., Juul, S., Juel, K., Naeraa, R. W., y Gravholt, C. H. (2006). Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 3897–3902. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2006-0558>
- Swauger, S., Backeljauw, P., Hornung, L., Shafer, J., Casnellie, L., y Gutmark-Little, I. (2021). Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(11), 3411–3417. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ajmg.a.62459>
- Swerdlow, A. J., Cooke, R., Beckers, D., Borgström, B., Butler, G., Carel, J. C., Cianfarani, S., Clayton, P., Coste, J., Deodati, A., Ecosse, E., Gausche, R., Giacomozzi, C., Hokken-Koelega, A.,

Khan, A. J., Kiess, W., Kuehni, C. E., Mullis, P. E., Pfaffle, R., Säwendahl, L., ... Zandwijken, G. (2017). Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(5), 1661–1672. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2016-2046>

- Swerdlow, A. J., Cooke, R., Beckers, D., Borgström, B., Butler, G., Carel, J. C., Cianfarani, S., Clayton, P., Coste, J., Deodati, A., Ecosse, E., Gausche, R., Giacomozzi, C., Hokken-Koelega, A., Khan, A. J., Kiess, W., Kuehni, C. E., Mullis, P. E., Pfaffle, R., Säwendahl, L., ... Zandwijken, G. (2017). Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(5), 1661–1672. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2016-2046>
- Sybert, V. P. y McCauley, E. (2004). Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351(12), 1227-1238.
- Tamar Silva, C., Contreras, N. C., y Fonseca, D. J. (2008). Utilidad de la citogenética en la medicina actual Visión histórica y aplicación. *Acta Medica Colombiana*, 33(4), 309–316.
- Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., y Takaiishi, M. (1966). Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Archives of disease in childhood*, 41(220), 613–635. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/adc.41.220.613>
- Tierra, C. S., y Bryson, B. (2012). El enigma del plegado de la fibra de cromatina in vivo | EMBO reports.
- Warburton, D., Kline, J., Stein, Z., y Susser, M. (1980). Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *The Lancet*, 315(8161), 167-169.
- Wu, H. H., y Li, H. (2019). Karyotype classification, clinical manifestations and outcome in 124 Turner syndrome patients in China. *Annales d'endocrinologie*, 80(1), 10–15. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ando.2017.10.011>
- Wyandt, H. E., Wilson, G. N., y Tonk, V. S. (2017). Human chromosome variation: Heteromorphism, polymorphism and pathogenesis. *Human Chromosome Variation: Heteromorphism, Polymorphism and Pathogenesis* (2da ed.). Singapur: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3035-2>
- Yeşilkaya, E., Bereket, A., Darendeliler, F., Baş, F., Poyrazoğlu, Ş., Küçükemre Aydın, B., Darcan, Ş., Dündar, B., Büyükinan, M., Kara, C., Sarı, E., Adal, E., Akıncı, A., Atabek, M. E., Demirel, F., Çelik, N., Özkan, B., Özhan, B., Orbak, Z., Ersoy, B., ... Bondy, C. (2015). Turner syndrome and

associated problems in Turkish children: a multicenter study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 7(1), 27–36. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.4274/jcrpe.1771>