

11216 2
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

INFLUENCIA DE LA OXANDROLONA SOBRE
LA TALLA FINAL DE PACIENTES CON
SINDROME DE TURNER

FACULTAD DE MEDICINA
AÑO 26 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS PERSONALES
DEPARTAMENTO DE FOMENTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA
MEXICO D.F.

ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA

P R E S E N T A

JULIETA HENAO BÓNILLA

MEXICO, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N T R O D U C C I O N

Las alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X, principalmente aquellas que involucran monosomía de su brazo corto, se han relacionado con un síndrome de talla baja, disgenesia ovárica y fenotipo particular con malformaciones somáticas que incluyen facies característica, cuello alado, tórax en escudo, cúbitus valgo e infantilismo sexual.

El Dr. Turner, en 1938, fue quien describió por primera vez siete pacientes con fenotipo femenino, estatura baja, infantilismo sexual, cuello alado y cúbitus valgo¹. Inicialmente se creyó que el síndrome de Turner representaba una disgenesia gonadal con fenotipo femenino y genotipo masculino. Esta suposición pareció confirmarse con la técnica de la cromatina X descubierta en 1954 por Bertram y Barr, la cual resultaba negativa en estas pacientes, igual que en los hombres normales. Sin embargo, en 1956, Tjio y Levan demostraron que el ser humano tiene 46 cromosomas (44 autosomas y 2 gonosomas) y tres años más tarde, Ford comprobó la ausencia de un cromosoma X en el síndrome de Turner. Así quedó definitivamente establecido el defecto cromosómico de estas pacientes².

Las aneuploidías se deben a la segregación anormal de los cromosomas en la meiosis o en la mitosis. La unión de un gameto que tiene un cromosoma X con otro que carece de cromosoma sexual, producirá una hembra con síndrome de Turner. La segregación anormal de los cromosomas en la mitosis da como resultado los mosaicos cromosómicos, esto es, la coexistencia de

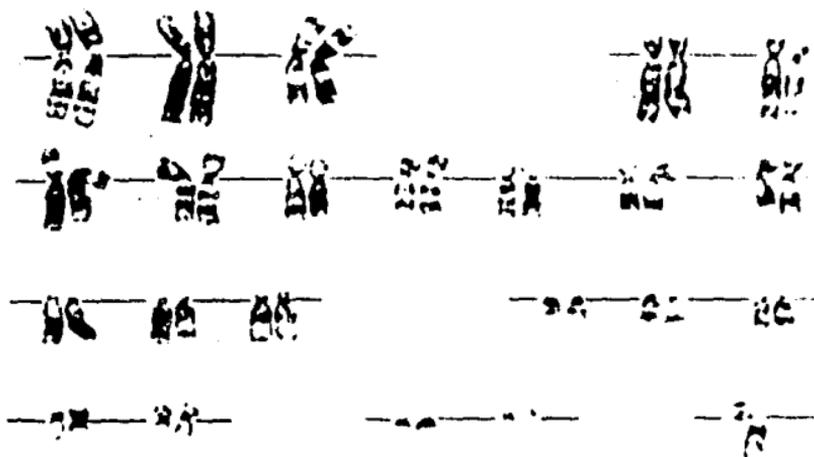
más de una línea celular en un individuo.

La no disyunción mitótica puede ocurrir en las primeras divisiones celulares del cigoto o posteriormente en el desarrollo del embrión, lo que determina la proporción de células alteradas. A su vez, el porcentaje de células dañadas se refleja en el grado de anormalidad fenotípica.

La pérdida total o parcial de uno de los cromosomas X es el único tipo conocido de monosomía viable. Las pacientes con síndrome de Turner son hembras con limitado desarrollo de las características sexuales secundarias y generalmente estériles debido a la hipotrofia o atrofia ovárica.

La incidencia del síndrome de Turner es de 1 : 2500 femeninos nacidos vivos, aunque su frecuencia a la concepción es mucho mayor, con 95% de embarazos terminados en aborto durante el primer trimestre^{3,4}.

En relación con la fórmula cromosómica, el tipo más frecuente de síndrome de Turner corresponde al cariotipo 45,X que representa el 57% de todos los casos. Los mosaicos celulares 45X/46,XX y 45X/47,XXX suceden en el 12%, aproximadamente. El mosaico cuya fórmula es 45,X/46,XY que generalmente produce fenotipo masculino, se presenta en el 4% de los pacientes. Las anormalidades estructurales del X, con pérdida total o parcial de su brazo corto, tales como deleciones y translocaciones recíprocas, se hallan en el 10%; mientras los isocromosomas del brazo largo del cromosoma X se han demostrado en el 17% de los

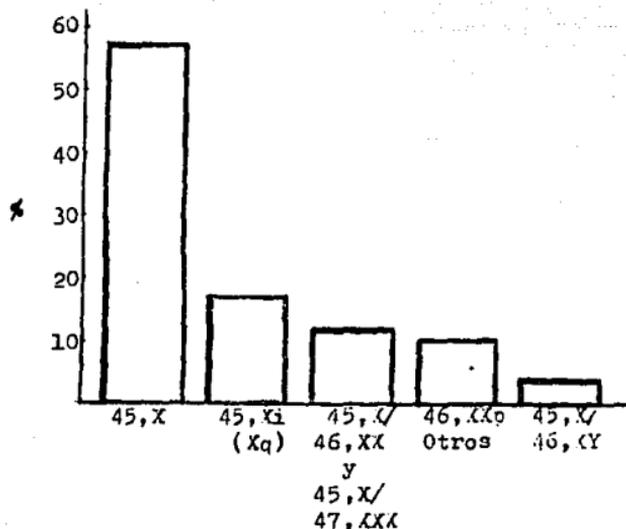


Fórmula cromosómica clásica en el
síndrome de Turner con pérdida com
pleta de un cromosoma X.

pacientes^{5,6,7}. (Gráfica 1)

Gráfica 1.

FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LAS DIFERENTES
FORMULAS CROMOSOMICAS EN EL SINDROME DE
TURNER



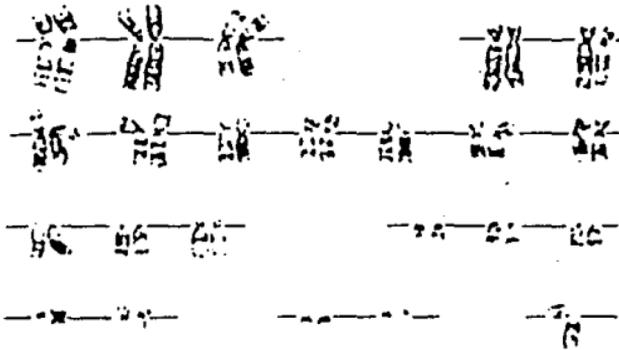
Las características clínicas del síndrome varían de acuerdo con las diferentes constituciones cromosómicas. El cuadro más florido se presenta en el cariotipo 45,X ; mientras los defectos estructurales del X usualmente producen sólo algunas manifestaciones clínicas típicas del síndrome.

Como es obvio, los hallazgos clínicos del síndrome varían con la edad. El fenotipo de un recién nacido con complemento cromosómico 45,X descrito por Martínez y col. para niñas mexicanas, consiste en peso y talla subnormales, implantación baja del pelo en la nuca, edema de manos y pies, pabellones auriculares dismórficos, piel redundante en nuca y uñas hipoplásicas en manos y pies⁸.

El hallazgo más relevante en la infancia es el retardo en el crecimiento. Complementan el síndrome el cuello corto con línea de implantación baja del pelo en la nuca, tórax en escudo, nevus múltiples, cúbitus valgus, acortamiento del cuarto metacarpiano y metatarsiano^{3,4} y problemas de linfectasia²⁷.

En la adolescencia destacan la estatura baja, el infantilismo genital y la amenorrea primaria con esterilidad. Además, existe cara cuboidea, cuello ancho y corto con piel redundante y braquidactilia^{2,4,9}.

El crecimiento físico comprende todos los procesos por medio de los cuales el óvulo fecundado llega a alcanzar el tamaño, la forma y la función de un ser humano adulto. Las potencialidades de crecimiento de un individuo y el momento en que éstas aparecen, están genéticamente codificadas por dos grupos de genes heredados de cada uno de los padres. Uno de estos grupos determina la talla final y el otro grupo determina el índice de maduración y el cese del crecimiento⁴. De este modo, la talla de los pacientes con síndrome de Turner está influenciada por la talla parental, pero la alteración genéti



Fórmula cromosómica clásica en el
 síndrome de Turner con pérdida com
 pleta de un cromosoma X.

ca, de alguna manera desconocida, se traduce en pérdida constante de talla¹⁰.

Se ha tratado de explicar la causa de la falla en el crecimiento de estas pacientes, asociándola con pérdida de uno o varios genes determinantes de la estatura que podrían estar localizados en el brazo corto del cromosoma X, presumiblemente cerca del centrómero⁴. Sin embargo, la verdadera causa de la talla baja en el síndrome de Turner aún está por definirse.

La talla baja de este síndrome está caracterizada por un insuficiente crecimiento intrauterino, crecimiento normal durante el primer año de vida y disminución gradual del mismo durante la infancia hasta hacerse crítica por la ausencia del brote de crecimiento puberal, en el cual parecen tener influencia los andrógenos producidos por las glándulas suprarrenales femeninas, junto con otros factores aún no definidos⁴.

La mayoría de los estudios sobre talla en síndrome de Turner, establecen que estas pacientes virtualmente alcanzan la estatura definitiva entre los 16 y 18 años de edad. Park y colaboradores en 1983 y Sybert en 1984, encontraron que las mujeres con síndrome de Turner completan su crecimiento lineal a los 17 años de edad^{11,12}; mientras Brook determina la talla definitiva a los 18 años¹³. Un curva de crecimiento para niñas Turner europeas, realizada por Lyon en 1985, muestra crecimiento sólo hasta los 16 años de edad¹⁴.

Se han ensayado diversos tratamientos encaminados a mejorar

la talla final de las pacientes con síndrome de Turner. A pesar de que la secreción de hormona del crecimiento antes de los 8 años de edad es normal, se ha observado una deficiencia transitoria entre los 9 y los 20 años¹⁵. No obstante, la administración de hormona del crecimiento en estas pacientes ha resultado inútil^{16,17,18}.

Se ha observado aumento en los niveles de hormona del crecimiento después de la administración de estrógenos en altas dosis^{10,19}; sin embargo, estos fármacos también inhiben la somatomedina y, por tanto, tampoco parecen afectar la talla final de estas pacientes^{8,13}.

Los esteroides anabólicos, especialmente aquellos con escaso efecto virilizante, se han usado en pacientes con talla baja y edad ósea menor que la cronológica. Algunos autores han observado incremento en la velocidad de crecimiento de personas con síndrome de Turner tratadas con esteroides anabólicos por períodos de 12 a 24 meses^{16,20,21,22,23,26}.

Armendares y col. estudiaron nueve niñas mexicanas con síndrome de Turner tratadas durante 11 meses con oxandrolona, y nueve más con el mismo padecimiento tratadas con estrógenos por igual tiempo. La velocidad de crecimiento fue superior en las pacientes tratadas con oxandrolona, pero en este estudio no se evaluó la talla final²⁰.

Joss y col. en un estudio de 20 pacientes tratadas con oxandrolona, obtuvieron una ganancia neta en la talla final de 2.5

cm en las que recibieron tratamiento durante un año y de 5.1 cm en el grupo tratado durante dos años²⁴.

Otros autores, sin embargo, no han podido demostrar influencia positiva de los esteroides anabólicos en el crecimiento de estas pacientes^{4,16}. En un estudio reciente (Sybert, 1934) no se encontró beneficio sobre la talla final de 29 pacientes con síndrome de Turner tratadas con terapia androgénica¹².

Desde hace varios años se han venido tratando con oxandrolona las pacientes con síndrome de Turner del Hospital Infantil de México. El tratamiento cubre un período de por lo menos 12 meses, durante el cual se vigila el aumento de la edad ósea y la aparición de signos de virilización. Lamentablemente, no existen estudios controlados y la eficacia de este tratamiento tampoco ha sido establecida.

El objetivo del presente estudio es determinar la influencia de la oxandrolona sobre la talla final de pacientes con síndrome de Turner.

H I P O T E S I S

Si las pacientes con síndrome de Turner presentan edad ósea menor que la cronológica y los esteroides anabólicos del tipo de oxandrolona aumentan más rápidamente la talla que la edad ósea, es de esperarse un beneficio en la talla final de estas pacientes tratadas con oxandrolona.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 126 expedientes de pacientes con síndrome de Turner, obtenidos del archivo clínico general y del archivo del Departamento de Genética del Hospital Infantil de México.

El criterio definitivo para el diagnóstico de síndrome de Turner fue el resultado de un cariotipo con pérdida parcial o total de un cromosoma X. En consecuencia, fueron excluidas del estudio las pacientes que no contaron con registro del cariotipo o en quienes este examen mostró material cromosómico Y.

Se incluyeron en el grupo de estudio (n=8) las pacientes con síndrome de Turner que habían recibido tratamiento con oxandrolona por un período mínimo de 12 meses y habían completado su crecimiento lineal. Tal como se muestra en la tabla # 1, la talla definitiva se estableció a la edad mínima de 18 años, de acuerdo con los resultados reportados por varios autores^{11,12,13}

El grupo control (n=8) quedó constituido por pacientes con síndrome de Turner de 18 años o mayores, que no habían recibido ningún tratamiento (dos pacientes) o que habían sido tratadas únicamente con estrógenos (seis pacientes). (Tabla # 2).

El tratamiento con oxandrolona (0.125 mg/Kg/día, vía oral) se inició en el grupo de pacientes en estudio, en promedio a los 15 años de edad. Tres de las pacientes (números 1, 5 y 7 de la tabla 1) recibieron oxandrolona durante 24 meses; las 5

pacientes restantes fueron tratadas durante 13 a 15 meses. En ninguna paciente debió interrumpirse la medicación por mayor avance de la edad ósea en relación con la cronológica o por efectos virilizantes secundarios.

TABLA No 1. EDAD Y TALLA DE LAS PACIENTES TRATADAS CON
OXANDROLONA

PACIENTE	EDAD (años)	TALLA (cm)
1	18.2	127.5
2	20	143.5
3	18	142
4	19	134.4
5	21	132
6	23	132
7	22	136
8	18	133

TABLA No 2. EDAD Y TALLA DE LAS PACIENTES NO TRATADAS

FACIENTE	EDAD (años)	TALLA (cm)
1	18.2	127.5
2	20	143.5
3	18	142
4	19	134.4
5	21	132
6	23	132
7	22	136
8	18	133

A las pacientes de ambos grupos se les había hecho el cariotipo con la técnica de bandas G mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica. Cinco pacientes del grupo tratado fueron portadoras de un cariotipo 45,X, dos presentaron iso

cromosoma del brazo largo del X y una presentó un mosaico celular con cariotipo $45,X/46,Xi(Xq)$ con 77% de células portadoras de delección total.

En el grupo control, cuatro pacientes tuvieron cariotipo $45,X$, dos fueron portadoras de un isocromosoma del X y otra paciente presentó un mosaico $45,X/46,XX$

Debe anotarse que todas las pacientes estudiadas tenían características semejantes respecto al estrato socio-económico, procedencia y nivel cultural. La talla parental es un dato de indiscutible valor que no fué posible recabar en este estudio.

Del total de pacientes citadas a consulta sólo ocho respondieron a la cita; a las mismas se les midió la talla en la escala de Baldwin, sin zapatos y en posición erguida. Los datos sobre talla de las pacientes restantes se obtuvieron de sus respectivos expedientes clínicos.

Para el análisis estadístico de la diferencia entre las medias de las muestras se utilizó la prueba paramétrica de *t* de Student.

R E S U L T A D O S

La talla promedio definitiva (\pm una D.E.) alcanzada por cada uno de los grupos, fué la siguiente:

Grupo tratado con oxandrolona 137.47 \pm 4.3 cm

Grupo de pacientes no tratadas 135.05 \pm 5.3 cm

La prueba de t. de Student muestra que la diferencia entre las medias no es estadísticamente significativa. (Tabla # 3)

FABLA No 3. SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (t de Student) DE LA DIFERENCIA OBSERVADA EN LA TALLA

GRUPOS	n	MEDIA (cm)	DESV STAN (cm)	GRADOS DE LIBERTAD	t	NIVEL DE SIGNIF.
TRATADAS CON OXANDROLONA	8	137.47	4.3	14	0	N.S.
NO TRATADAS	8	135.05	5.3			

DISCUSION

Los esteroides anabólicos son ampliamente usados en pacientes con déficit del crecimiento, especialmente en aquellos que presentan retraso en el crecimiento óseo, como ocurre en la mayoría de las pacientes que sufren el síndrome de Turner^{11,21,22,25}.

Aunque muchos autores reportan aumento en la velocidad del crecimiento durante la administración del fármaco por un período de un año o más^{16,20,21,22,23}; sólo un reporte ha mostrado aumento significativo de la estatura adulta de estas pacientes, cuando se trataron con esteroides anabólicos²⁴.

El presente trabajo no muestra beneficio en la talla final lograda por las pacientes con síndrome de Turner que recibieron tratamiento con oxandrolona durante períodos de más de un año.

Varios factores pueden haber influido en los resultados de este estudio. Es incuestionable el incremento en la velocidad de crecimiento, como resultado de la acción anabólica de los agentes androgénicos, en muchas condiciones patológicas que cursan con talla baja. En el caso del síndrome de Turner, la falta de influencia sobre la talla final sugiere que factores genéticos y medioambientales son decisivos en el establecimiento de límites al potencial biológico del individuo.

Es reconocido que la estatura del individuo está determinada

por poligenes influenciados por el ambiente. Las pacientes con Turner mantienen la misma correlación de talla padres-hija que las niñas normales¹³. Desafortunadamente, la talla parental no es un dato que se recopile rutinariamente en los expedientes, por lo que el análisis de la relación talla parental-hija no se pudo realizar.

Asimismo, es difícil evaluar retrospectivamente algunas variables ambientales, tales como nutrición, estados morbosos y hábitos de la persona.

Por otra parte, la muestra no fué de mayor tamaño debido a la necesidad de excluir pacientes que habían tomado el medicamento irregularmente o por un tiempo menor al que se determinó como ideal. En algunas historias clínicas, en forma imperdonable, no figuraba el dato de la talla final y las pacientes simplemente no respondieron a las citas o no fué posible localizarlas.

En este estudio se incluyeron sin discriminación pacientes con fórmulas cromosómicas 45,X y 45,X/46,Xi(Xq), ya que en las investigaciones sobre talla final no se han encontrado diferencias significativas entre las anteriores constituciones cromosómicas del síndrome de Turner¹⁴.

Se reconoce ampliamente que los estrógenos no tienen influencia en la talla adulta de las pacientes con síndrome de Turner y su administración sólo busca el desarrollo de caracteres sexuales secundarios^{8,18}. Por esta razón no se encontró objeción

para incluir dentro del grupo testigo pacientes que habían sido tratadas con estrógenos.

La talla final de las pacientes con síndrome de Turner incluidas en el presente estudio y que no recibieron tratamiento, fué en promedio de 135.05 cm, dato que concuerda con la talla promedio encontrada por Armendares y col. para niñas Turner mexicanas (137.6 cm)²⁰.

Vale la pena resaltar que ninguna de las pacientes tratadas con oxandrolona presentó efectos colaterales secundarios que justificaran la suspensión del fármaco. Este hallazgo apoya los reportes previos de la mayor selectividad anabólica de la oxandrolona, lo cual le daría ventaja terapéutica en relación con otros esteroides anabólicos utilizados anteriormente.

C O N C L U S I O N

Los datos obtenidos en este estudio inducen a pensar que no hay efecto benéfico de la oxandrolona sobre la talla final de pacientes con síndrome de Turner. Sin embargo, dadas las limitaciones del presente estudio, fundamentalmente en lo que se refiere al tamaño de la muestra y a la reserva con que deben tomarse algunos datos retrospectivos o información de pacientes ambulatorios, se considera que se requieren estudios prospectivos de mayor envergadura y bien controlados para poder establecer en forma concluyente la utilidad o no de la oxandrolona en el incremento de la talla final de las pacientes con síndrome de Turner.

B I B L I O G R A F I A

1. Turner, H; "A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus"; Endocrinology; 1983; vol.23 ; pp. 566-574
2. González-Ramos, M; Texto de Genética Clínica; Ed. Salvat 1935.
3. De Grouchy, J; Turleu, C.; Clinical Atlas of Human Chromosomes; 2o. ed; Ed.A Wiley Medical Publication-John Wiley and Sons; pp.375-383.
4. De Paepe A; Matton, M; "Turner's syndrome: Updating on diagnosis and therapy"; Endocrine Genetics and Genetics of Growth; 1985.
5. Bergsma, Daniel; Birth Defects Compendium; 2o. ed.; Ed. The National Fundation-March of Dimes; 1979; pp. 1056-1058.
6. Brook, CGD; Murset, M; Zachmann, M; Prader, A; "Growth in Children with 45,X Turner's syndrome"; Archives of Diseases in childhood; 1974; vol. 49; p. 789.
7. Armendares, S; Salamanca, F; "Hallazgos Clínicos y Cromosómicos en 74 pacientes con Síndrome de Turner atendidas en un Hospital de Pediatría"; Rev. Invest. Clín (Mex); 1977; vol. 29; pp. 295-304.

8. Martínez y Martínez, R; Ruiz, C; Cardoza F, J; Fragoso, R; Cantú, J.M.; "Síndrome de Turner en el Recién Nacido. Análisis clínico en 12 pacientes con cariotipo 45,X"; Bol Med Hosp Infant Mex; 1986; vol. 43; pp. 412-416.
9. Acheson, RB; Zampa, GA; "Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's syndrome"; The Lancet; 1961; vol 1; p. 917.
10. Williams, RH; Tratado de Endocrinología; 6o. ed.; Ed. Interamericana; 1981.
11. Park, E; Bailey, JD; Cowell, CA; "Growth and maturation of Patients with Turner's syndrome"; Pediatr Res; 1983; vol. 17; pp. 1-7.
12. Sybert, VF; "Adult height in Turner's syndrome with and without androgen therapy"; The Journal of Pediatrics ; 1984; vol. 104; pp. 365-369.
13. Brook, CDG; "Turner Syndrome"; Archives of Disease in Childhood; 1986; vol. 61; 305-309.
14. Lyon, AJ; "Growth Curve for Girls with Turner's Syndrome". Archives of Disease in Childhood; 1985; vol. 60 pp. 932-935.
15. Ross, JL; Long, M; Cutler, GE; "Growth Hormone Secretory dynamics in Turner Syndrome"; Journal of Pediatrics; 1985; vol. 106; pp. 202-206.

16. Ad Hoc Committee on Growth Hormone Usage, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and Committee on Drugs; "Growth Hormone in the treatment of Children with Short Stature"; Pediatrics, 1983; vol. 72(6); pp. 891-894.
17. Rapaport, R; Oleske, J; Howmsn, A; Solomon, S; Delfaus, G; Denny, T; "Suppression of immune function in growth hormone-deficient children during treatment with human growth hormone"; The Journal of Pediatrics; 1986; vol. 109(3); pp. 434-439.
18. Tanner, JM; Whitehouse, EH; Hughes, PCR, et al; "Effects of human growth hormone treatment for 1-7 years on growth of 100 children with growth hormones deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner syndrome, and other complaints"; Arch Dis Child; 1971; vol. 46; pp. 745-782.
19. Villar, F; "Función hipofisiaria en adolescentes con síndrome de Turner"; Tesis de grado; 1981.
20. Armendares, S; Ramos, MR; Navarrete, C; Salamanca, F; "Efecto de la oxandrolona sobre el crecimiento en pacientes con síndrome de Turner"; Rev Invest Clin (Mex); 1978; vol. 30; pp. 343-350.
21. Moore, DC; Tattoni, DS; Limbeck GA; "Studies in anabolic steroids. Effect of prolonged oxandrolone administration on growth in children and adolescents with uncomplicated short stature"; Pediatrics; vol. 58; pp. 412-421.

22. Danowski, TS; Lee, F; Cohn, R; D'Ambrosia, RD; Limaye, NR; "Oxandrolone Therapy of Growth retardation"; Amer J Dis Child; 1965; vol. 109; pp. 526-532.
23. Lev-Ran, Arye; "Androgens, estrogens, and the ultimate Height in XO gonadal dysgenesis"; Am J Dis Child ; vol. 131 pp. 648-649; (1977)
24. Joss, E; Zuppingerk; "Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. A pair-matched controlled study up to final height"; Acta Paediatr Scand; vol. 73; pp. 674-679; (1984)
25. Goldman, B; Polani, PE; Daker, MG; Angel, RR; "Clinical and cytogenetic aspects of X-chromosome deletion"; Clinical Genetics ; vol. 21; pp. 36-52.
26. Roseblom, AI; Frías, JL; "Oxandrolone for growth promotion in Turner syndrome"; Rev Invest Clin (Mex); 1973; vol.125; p. 385.
27. Rodríguez Cueto, W; Manzano Sierra, C; "Demostración de la linfodisplasia a nivel de miembros pélvicos en el síndrome de Turner"; Revista Mexicana de Radiología; 1981; vol.35(1); pp. 19-22.