



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**SINDROME DE TURNER CORRELACION
GENOTIPO-FENOTIPO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

PRESENTA:

DR. JOSE ALFREDO CASTILLO MORA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO

MEXICO, D.F. AGOSTO DE 2008





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

A mis padres:

Por darme la vida, por brindarme en todo momento apoyo incondicional y darme las herramientas necesarias para lograr todos mis objetivos.

A mis hermanos:

Por su apoyo, cariño y comprensión.

A mi esposa:

El amor de mi vida (Norma) por tu apoyo incondicional, por ser mi refugio por brindarme fortaleza, entusiasmo, animo y confort en todo momento sobre todo por compartir cada etapa de nuestras vidas y comprender el arte de la medicina.

A mis profesores:

Por brindarme su apoyo, conocimiento y enseñarme el arte de la reproducción. Un agradecimiento especial a cada uno de mis profesores y compañeros en el departamento de BR por la retroalimentación continúa.

A los pacientes:

Por su nobleza, ya que son parte fundamental en nuestro aprendizaje.

A Dios:

Por poner en mi camino a todas estas personas maravillosas.

LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

DR. FERNANDO LA REA GALLO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN

DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO
JEFA DE ENSEÑANZA DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION

DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO
TUTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. JOSE ALFREDO CASTILLO MORA
RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

ÍNDICE

	Pagina
1.- Justificación.....	4
2.- Introducción.....	5
3.- Marco teórico.....	6
4.- Objetivo.....	16
5.- Diseño del estudio	17
6.- Material y métodos.....	17
7.- Resultados.....	19
8.- Discusión.....	23
9.- Conclusiones.....	28
11.- Bibliografía.....	29

JUSTIFICACION

El Síndrome de Turner (ST) se caracteriza por disgenesia gonadal, amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino con múltiples anomalías congénitas. El ST es uno de los trastornos cromosómicos humanos más frecuentes; afecta a una niña por cada 2.500 recién nacidas vivas.

La amplia variabilidad de su fenotipo en ocasiones dificulta el diagnóstico y desafortunadamente este se realiza en etapas tardías de la vida.

El ST se asocia con múltiples alteraciones renales, cardiovasculares y metabólicas. La variabilidad de la correlación entre el genotipo y el fenotipo se ha investigado ampliamente sin poder llegar a determinar dicha correlación. En la actualidad se han asociado a ciertas características fenotípicas.

El motivo de este estudio es describir las principales características clínicas de pacientes mexicanas con este síndrome y el cariotipo que presentan cada una de ellas.

INTRODUCCIÓN

En 1938 el Dr. Henry Turner describió por primera vez en la revista *Endocrinology*, un grupo de siete mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 23 años, que presentaban una serie de alteraciones físicas las cuales agrupó en un nuevo síndrome: Síndrome de Turner (ST). (1)

El ST es un trastorno cromosómico causado por una monosomía completa o parcial del cromosoma X, con incidencia 1/2000-2500 nacidos vivos, fenotípicamente niñas. Esta entidad nosológica está caracterizada por: rasgos dismórficos, disgenesia gonadal y, en el 95-100% de los casos, una importante afectación de la talla, denominado también como: Síndrome de Bonnevie Ulrich , Cromosoma X, Monosomía X , Monosomía X, Síndrome de Morgagni, Turner Albright, Enanismo Ovárico Tipo Turner, Aplasia Ovárica Tipo Turner, Disgenesia gonadal (XO), Disgenesia gonadal (45, X) (1,2)

MARCO TEORICO

SINDROME DE TURNER

El Síndrome de Turner (ST) se caracteriza por disgenesia gonadal, amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino con múltiples anomalías congénitas. El ST es uno de los trastornos cromosómicos humanos más frecuentes; afecta a una niña por cada 2.500 recién nacidas vivas. (1,2)

Prevalencia:

Como anomalía cromosómica fetal es, todavía, más elevada su frecuencia, si tenemos en cuenta que, el 99% de los embarazos con feto 45 X terminan en aborto espontáneo, hecho que tiene lugar, principalmente, en el primer trimestre, de forma que solamente aquellos fetos con "formas moderadas" de síndrome de Turner son viables. (1,2)

Historia:

Fue descrito en 1938 por Henry Turner, en 1958 Ford comprobó que estas pacientes presentaban 45 cromosomas, con un único cromosoma X. (1,2)

Diagnóstico Clínico:

El diagnóstico se basa en el reconocimiento clínico del cuadro, que debe ser confirmado mediante la práctica de un cariotipo. Con objeto de facilitar el diagnóstico, es conveniente junto con el conocimiento del cuadro clínico en general, es decir del fenotipo Turner, destacar los síntomas principales con que se manifiesta el ST, en las distintas etapas de la vida; desde el nacimiento hasta la edad adulta. (1,2,3,4)

Frecuencia de los signos clínicos en el síndrome de Turner

Trastornos del crecimiento esquelético

Talla baja 100%

Cuello corto 40%

Cúbito valgo 47%

Metacarpianos cortos 37%

Escoliosis 13%

Genu valgum 35%

Facies característica: micrognatia, paladar ojival 38%

Obstrucción linfática

Cuello alado 25%

Implantación baja del cabello 42%

Edema de manos y pies 22%

Displasia ungueal 13%

Dermatoglifos característicos 35%

Defecto de las células germinales

Fallo gonadal 96%

Infertilidad >99%

Miscelánea

Estrabismo 18%

Ptoxis 11%

Múltiples nevos pigmentados 26%

Anomalías cardiovasculares 55%

Hipertensión 7%

Anomalías renales y renovasculares 39%

Defectos asociados

Tiroiditis de Hashimoto 34%

Hipotiroidismo 10%

Intolerancia a los hidratos de carbono 40%

Recién nacido: del 10-25 % presentan en el período neonatal, linfedema de manos y pies con pliegues cutáneos laxos en parte lateral y posterior del cuello (pterygium colli).

Lactante: el diagnóstico es realizado, ocasionalmente, al valorar un lactante por presentar soplo cardíaco y diagnosticarlo de coartación o estenosis aórtica.

Infancia: el signo principal es la talla baja y teniendo en cuenta la variabilidad fenotípica del síndrome, éste debe ser sospechado ante cualquier niña con talla baja inexplicable.

Pubertad: considerar el diagnóstico ante toda niña con pubertad retrasada (falta de inicio de desarrollo de la mama para la edad de 13 años). La presencia de espeso vello púbico o axilar, secundario a la acción de los andrógenos suprarrenales, puede apreciarse en niñas con síndrome de Turner y no constituye ninguna evidencia de adecuado desarrollo ovárico.

La presentación clínica, fenotipo, del síndrome de Noonan en la niña es tan similar al Turner que pueden ser indistinguibles clínicamente, pero en este caso el cariotipo es normal 46,XX.

Recientemente Van der Burgt para facilitar el diagnóstico del síndrome de Noonan ha propuesto un método clínico basado en el reconocimiento de seis hallazgos clasificados en criterios mayores y menores. (3,4,5)

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Cara típica	Cara sugestiva
Estenosis pulmonar	Otros defectos cardíacos
Talla < P3	< P10
Pectum carinatum/excavatum	Tórax ancho
Pariente de 1º grado afecto	Pariente 1º grado sugestivo
Tener todos los siguientes	
. Retraso mental	Uno de ellos
. Criptorquidia	
. Displasia linfática	

El diagnóstico de Síndrome de Noonan será definitivo si cumple:

Facie Típica + otro signo mayor

Facie Típica + 2 signos menores

Facie sugestiva + 2 signos mayores

Facie sugestiva + 3 signos menores (4,5)

Edad al Diagnóstico:

El 15% de las pacientes son diagnosticadas en el período neonatal, para los 4 años de edad se añade un 8 % el resto de estas niñas son diagnosticadas en periodos más tardíos de la infancia o no lo son hasta la adolescencia (5)

En el momento del diagnóstico, la talla promedio de las niñas diagnosticadas después de los 4 años es de -2.9 SD a - 3 SD. En este grupo que podíamos denominar de diagnóstico tardío, el mismo se efectuó con un promedio de 5.3 años después de que el paciente hubiera descendido del percentil 5 de talla

El linfedema fue la clave diagnóstica en el 97% de las niñas diagnosticadas precozmente y la talla baja en el 82% de los casos diagnosticados tardíamente. (6)

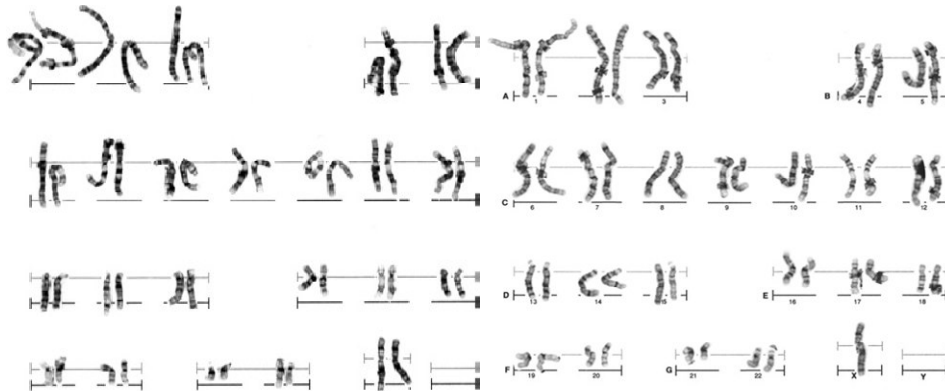
Cariotipo:

Dentro de la “uniformidad” del cuadro clínico, las pacientes presentan diferencias, no sólo en la intensidad y frecuencia de sus anomalías somáticas, sino también en el grado de afectación de su función ovárica.

El cariotipo del ST es variable al igual que ocurre con su fenotipo. De acuerdo con los análisis citogenéticos, el 50-60% de los pacientes con ST tienen un cariotipo de 45,X, el resto, presentan aberraciones estructurales de uno de los cromosomas X o, más frecuentemente, un mosaicismo. Típicamente, al lado de líneas celulares con cariotipo 45 X, se aprecian otras líneas celulares con un número completo de cromosomas pero a menudo la otra línea celular presenta anomalías estructurales del cromosoma X o del Y, el porcentaje de mosaicismos, con una línea celular conteniendo un cromosoma Y normal o anormal (45, XO/46XY) ha sido estimado en un 5,5 % mediante análisis citogenéticos. (6)

Cariotipo Normal Femenino

Cariotipo de Síndrome de Turner



Genética molecular:

Conocemos que de los dos cromosomas X normalmente presentes en la mujer (46,XX), uno es inactivado en el período fetal precoz. La información genética para la inactivación de uno de los cromosomas X está localizada en la región Xq11.2-21. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, una porción del cromosoma X, la denominada región pseudo-autosómica, localizada en el brazo corto, no es inactivada y se comporta como cualquier otro cromosoma. Dentro de esta región pseudo-autosómica (Xp22.3) se encuentran los genes para el crecimiento normal (6,7)

Relación genotipo-Fenotipo

Los recientes avances en biología molecular, han permitido identificar diferentes genes localizados en el cromosoma X, dando nuevo

impulso a los trabajos que tratan de relacionar las diferentes alteraciones génicas con los distintos fenotipos del ST.

Existen varias teorías para explicar las consecuencias fenotípicas de la falta de uno de los cromosomas.

- a) La haploinsuficiencia, nos dice que hay genes en el cromosoma X que escapan a la X inactivación y que la dosificación diploide (dos copias) de estos genes es necesaria para un normal desarrollo. La haploinsuficiencia es, generalmente, aceptada como explicación de los signos físicos del ST. (8)

- b) Una segunda hipótesis denominada imprinting genético, es decir, que ciertos genes se expresarían, exclusivamente, en uno de los cromosomas parentales. En este caso, la pérdida del cromosoma X que contiene los alelos no inactivados resulta en una completa ausencia de los correspondientes genes. La hipótesis del imprinting genómico implica que el fenotipo 45, X depende del origen parental del único cromosoma X presente; sin embargo se ha visto que el fenotipo es el mismo independientemente del origen parental del cromosoma X. Sin embargo, si parece jugar cierto papel en el fenotipo neurocognitivo. Finalmente, efectos cromosómicos no específicos, más que la expresión reducida o ausente de genes específicos, se ha propuesto como explicación de la disgenesia gonadal en el ST. (8)

Talla baja

El cromosoma X posee en la porción distal de su brazo corto (Xp) una zona denominada PAR-1 (Pseudo Autosómica Región) que escapa a la inactivación. Rao y cols. en 1997 clonaron un gen localizado en la parte distal del PAR-1, al que denominaron SHOX (Short Homeobox containing Gen) implicado en el desarrollo y crecimiento del hueso. Se denomina SHOXY a su alelo en el cromosoma Y. Hoy en día, está bien establecido que la haploinsuficiencia (mutación o delección de un alelo) de este gen acarrea talla baja idiopática y talla baja en el ST. (9)

La ausencia de ambos SHOX (homocigosis) da lugar a la displasia mesomiélica de Langer y la ausencia de uno de ellos a la discondrosteosis de Lery-Weill descrita en 1929. Se conocen casos de asociación de ST y discondrosteosis.

Kosho y cols. estudiaron 14 pacientes (4 varones y 10 mujeres) con monosomía parcial de la región pseudoautosómica afectando al SHOX o con monosomía total de la región pseudoautosómica y sugirieron que la haploinsuficiencia del SHOX origina no sólo talla baja sino también anomalías esqueléticas tipo Turner como (4º metacarpiano corto, cúbito valgo y discondrosteosis de Lery-Weill). (10)

Signos turnerianos

No es posible explicar la variabilidad del fenotipo del ST ¿Dónde se sitúan los genes candidatos del fenotipo?. Las alteraciones

fenotípicas guardan, aproximadamente, una correlación con la extensión de la pérdida del brazo corto.

La pérdida del brazo corto de uno de los cromosomas X lleva aparejado, inevitablemente, la presencia del fenotipo Turner con conservación de la función ovárica. pero ésta función es perdida si la deleción se extiende hasta la región Xp11.

Una paciente de talla normal sin signos turnerianos y sin desarrollo puberal. Con deleción del brazo largo de uno de los cromosomas X (Xq). La talla normal se explica por la ausencia de anomalías en el brazo corto y su morfología normal implica que los genes responsables del fenotipo turneriano no están situados sobre el brazo largo, sino, en el brazo corto, probablemente, en una zona vecina del SHOX. El cariotipo 46 Xi (Xq) isocromosoma del brazo largo suele tener un fenotipo similar al 45, X. Los estudios de biología molecular han demostrado que en el 80% de los casos, es el cromosoma X de origen paterno el que falta en las monosomías. En los mosaicos la ausencia se reparte a partes iguales entre el cromosoma materno y el paterno. El origen materno o paterno del cromosoma X presente, no influye en el fenotipo. (8,9,10)

No se ha hallado relación significativa entre el origen parental del cromosoma X presente y el peso/talla/edad gestacional, linfedema,

pterygium colli, 4° metacarpiano corto, cúbito valgo, anomalías cardiovasculares/renales, distancia intermamilar, disgenesia gonadal.

Otros hechos fenotípicos como el cuello alado, a menudo apreciado en pacientes con deleciones parciales, puede representar efectos aditivos o interactivos de la disminución del número de genes dispersos. (8)

Disgenesia gonadal

El ST presenta diversos grados de desarrollo puberal, con deleciones de tamaño variable del brazo corto del cromosoma X, de lo que se deduce que existe una correlación entre la disgenesia ovárica y el grado de deleción del brazo corto. Este hecho, presupone la existencia, en el brazo corto, de genes candidatos que explican la variabilidad del grado de desarrollo del tejido ovárico.

Al parecer el único hallazgo fenotípico de ST consistentemente asociado con la pérdida del brazo largo (Xq), es la falla ovárica. Estudios de mujeres con falla ovárica prematura, implican como región crítica del fallo ovárico, a la región Xq13-q26.

Marozzi y cols han identificado dos loci independientes, en el brazo largo del cromosoma X (Xq), que parecen implicados en la función ovárica. Estos loci, están localizados en Xq26-q28 y Xq13.3-q22. El gen, candidato, DIAPH2 está localizado en esta segunda región. (119)

OBJETIVO

1.- General

Analizar las características clínicas y genéticas del Síndrome de

Turner

2.- Específicos:

a) Describir la presencia de anomalías congénitas

b) Estimar la prevalencia de alteraciones metabólicas en el síndrome de
Turner

c) Estimar la prevalencia de osteopenia en pacientes con síndrome de
síndrome Turner

d) Estimar la prevalencia de Osteoporosis en pacientes con síndrome de
Turner

DISEÑO

Cohorte retrospectivo, transversal

MATERIAL Y METODOS

Sujetos de estudio: pacientes con síndrome de turner, con o sin fenotipo turneriano, con cariotipo 45X y/o mosaicismo

Revisión de expedientes de pacientes atendidas en el departamento de biología de la reproducción en el periodo comprendido de noviembre 2006 a julio 2008.

Extracción sistemática de la información relacionada a características clínicas etc... de acuerdo al instrumento prediseñado, validado y concensado CRF (ver anexo)

Definiciones:

Índice de masa corporal (IMC) se realizo con la siguiente formula:
talla en centímetros al cuadrado entre peso en kg.

Glucosa de ayuno alterada: de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) glucemia venosa central con 8 horas de ayuno previos igual o mayor a 100 mg/dl y menor a 126 mg/dL.

Intolerancia a los carbohidratos: de acuerdo a los criterios de ADA, glucosa venosa posterior a la administración vía oral de 1.7 g de glucosa anhidra por kg. de peso igual o mayor a 140 y menor a 200 mg/dL.

Diabetes Mellitus: de acuerdo a los criterios de ADA determinación de glucosa venosa de ayuno de 8 hrs igual o mayor a 126 mg/dL en 1 determinación mas síntomas de hiperglucemia y/o glucosa venosa 2

hrs. posterior a carga de glucosa anhidra via oral a 1.7g /kg/dosis igual o mayor a 200 mg/dL.

Hipertensión: cifras tensionales en mas de dos determinaciones mayor a a 140 mmHg sistólica y mayor de 90 mmHg sistólica.

Hipercolesterolemia: se determino hipercolesterolemia si las concentraciones sericas se encontraban igual o mayor a la 200 mg/dL.

Hipertrigliceridemia: se considero hipertrigliceridemia si las concentraciones sericas se encontraban igual o mayor a la 150 mg/dL.

Colesterol de alta densidad (HDL-c) bajo: se considero bajo si el HDL-c si las concentraciones sericas se encontraban igual o mayor a la 40 mg/dL.

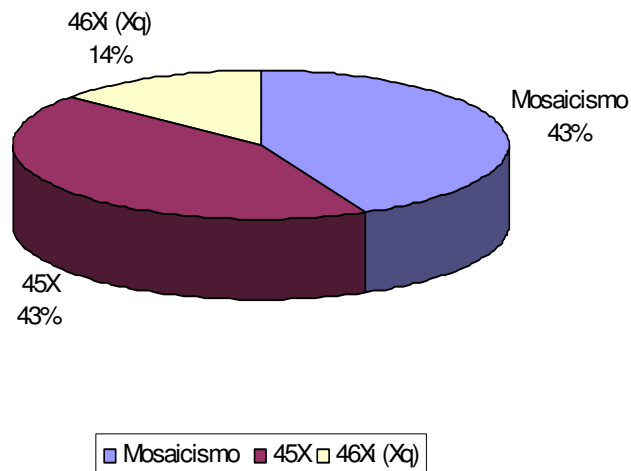
RESULTADOS

Se analizaron 28 expedientes de pacientes con síndrome de turner encontrando las siguientes características: la edad al ingreso al estudio fue de 34.5 años, la edad al inicio del padecimiento fue de 10.6 años con un rango de 1 mes a 20 años, la edad al diagnóstico fue de 14.4 años, las características somáticas muestran que la talla final promedio fue de 141 cm. con un índice de masa corporal (IMC) tabla 1.

Tabla 1 Características generales

	N=28	Rango
Edad (años)	34.5	(15-64)
Edad de inicio del padecimiento (años)	10.6	(0.1-20)
Edad al diagnóstico	14.4	(0.1-32)
Edad de ingreso al instituto (años)	18.1	(6-40)
Peso (kg)	54.6	(38/93)
Talla final (cm)	141	(130/152)
Índice de masa corporal (m ² /kg)	27.4	(19/48)

Cariotipo



El fenotipo de este grupo de pacientes presentan el 100% talla baja, falla ovárica prematura, cuello corto el 78.5%, cuello alado 71.4%, como se muestra en la tabla 2

TABLA 2 FENOTIPO

	n=28	%
Trastornos del crecimiento esquelético		
Talla baja	28	100
Cuello corto	22	78.5
Cúbito valgo	18	64.2
Metacarpianos cortos	13	46.4
Escoliosis	3	10.7
Genu valgum	7	25.0
Micrognatia	12	42.8
Paladar ojival	17	60.7
Obstrucción linfática		
Cuello alado	20	71.4
Implantación baja de cabello	18	64.0
Edema de manos y pies	1	3.5
Displasia úngela	1	3.5
Dermatoglifos	2	7.1
Defectos de células germinales		
Falla ovárica prematura	28	100
infertilidad	28	100
Miscelánea		
Estrabismo	2	7.1
Ptosis	1	3.5
Múltiples nevos pigmentados	12	42.8

Las alteraciones renales mas frecuentemente asociadas en nuestro grupo de pacientes se presentaron en un 35.7% fue en primer lugar la presencia de doble sistema colector seguida de la ectopia renal y del riñon en herradura. Las alteraciones cardiovasculares se

presentaron en un 32.1% siendo la más frecuente valvulopatias entre las cuales se encontraban insuficiencia aortica y tricuspidea con un 17.8 % seguido de la aorta bivalva que se presento en un 7.1% y solamente se encontró un caso de coartación aortica y estenosis aortica con un 3.5% respectivamente como podemos observarlo en la (tabla 3)

Tabla 3 Alteraciones renales y cardiovasculares

	N=28	%
Renales		
Doble sistema colector	6	21.5
Ectopia renal	3	10.7
Riñón en herradura	1	3.5
Estenosis uretero pélvica	0	0
Agenesia renal	0	0
Total	10	35.7
Cardiovasculares		
Coartación aortica	1	3.5
Válvula aortica bivalva	2	7.1
estenosis aortica	1	3.5
Otras valvulopatías	5	17.8
Total	9	32.1

Las principales alteraciones metabólicas en este grupo de pacientes fueron las dislipidemias; hipercolesterolemia en 16 pacientes (57.1%) seguida de hipertrigliceridemia en 9 pacientes (32.1%) e hipoalfalipoproteinemia en 6 pacientes (21.4%) en segundo lugar 4 pacientes de 19 a los que se les realizó curva de tolerancia oral a la glucosa presentaron intolerancia a los carbohidratos (19%) el 14.2% Hipertensión arterial (HAS) y el 10.7% Diabetes Mellitus (DM) como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Comorbilidades

	n=28	%
Alteraciones metabólicas		
Hipertrigliceridemia	9	32.1
Hipercolesterolemia	16	57.1
Hipoalfalipoproteinemia	6	21.4
Glucosa de ayuno alterada	3	10.7
Intolerancia a los carbohidratos	4 / 21	19.0
Diabetes Mellitus	3	10.7
Hipertensión arterial	4	14.2
Patologías tiroideas y autoinmunes		
Hipotiroidismo	9	32.1
Enfermedad de Graves	2	7.1
Artritis reumatoide	1	3.5

Las alteraciones presentes en la densidad mineral ósea (DMO) fueron en primer lugar la osteopenia de cadera y columna en un 63%, 33% y osteoporosis en cadera y columna en un 15 y 37% respectivamente, no se encontró ningún antecedente de fractura osteoporotica. (tabla 5)

Tabla 5 Densidad Mineral Osea

	Cadera (%)	Columna (Ts)
Densidad mineral ósea (g/cm ²)	0.770	0.800
Osteoporosis	4/27 (15)	10/27 (37)
Osteopenia	17/27 (63)	9/27 (33)
normal	6/27 (22)	8/27 (30)
Fractura osteoporotica	0	0

DISCUSIÓN

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por disgenesia gonadal, amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino con múltiples anomalías congénitas. El ST es uno de los trastornos cromosómicos humanos más frecuentes; afecta a una niña por cada 2.500 recién nacidas vivas.(1)

La pérdida del brazo corto de uno de los cromosomas X lleva aparejado, inevitablemente, la presencia del fenotipo Turner con conservación de la función ovárica. pero ésta función es perdida si la deleción se extiende hasta la región Xp11.

Una paciente de talla normal sin signos turnerianos y sin desarrollo puberal. Con deleción del brazo largo de uno de los cromosomas X (Xq). La talla normal se explica por la ausencia de anomalías en el brazo corto y su morfología normal implica que los genes responsables del fenotipo turneriano no están situados sobre el brazo largo, sino, en el brazo corto, probablemente, en una zona vecina del SHOX. El cariotipo 46 Xi (Xq) isocromosoma del brazo largo suele tener un fenotipo similar al 45, X. Los estudios de biología molecular han demostrado que en el 80% de los casos, es el cromosoma X de origen paterno el que falta en las monosomías. En los mosaicos la ausencia se reparte a partes iguales entre el cromosoma materno y el paterno. El origen materno o paterno del cromosoma X presente, no influye en el fenotipo.(8)

Massa et al informó que solo el 15% de las pacientes con ST son diagnosticadas en el período neonatal, para los 4 años de edad se añade un 8 % el resto de estas niñas son diagnosticadas en periodos más tardíos de la infancia o no lo son hasta la adolescencia en nuestro estudio encontramos una edad al diagnóstico en promedio a los 14.4 años con un rango de 1 mes hasta los 32 años (5)

En el momento del diagnóstico, la talla promedio de las niñas diagnosticadas después de los 4 años es de -2.9 SD a - 3 SD. La talla final promedio encontrada en nuestro estudio es de 141 cm con un rango de 130 a 152 cm solo 3 de 28 pacientes recibieron tratamiento con oxanlodrona ninguna de ellas tuvo tratamiento con hormona de crecimiento estos datos coinciden con lo reportado en la literatura de que la talla promedio sin tratamiento es de 140 a 150 cm dependiendo del grupo étnico en estudio. De acuerdo con los análisis citogenéticos, el 50-60% de los pacientes con ST tienen un cariotipo de 45,X, el resto, presentan aberraciones estructurales de uno de los cromosomas X o, más frecuentemente, un mosaicismo. Marozzi y cols han identificado dos loci independientes, en el brazo largo del cromosoma X (Xq), que parecen implicados en la función ovárica. Estos loci, están localizados en Xq26-q28 y Xq13.3-q22. El gen, candidato, DIAPH2 está localizado en esta segunda región En nuestro estudio encontramos que las monosomias que representaron en 57% en los análisis citogenéticos 43% 45X y 14% 46 Xi (Xq) y el 43% restantes presentaron mosaicos 45X/46 XX y trisomias 45X/47 XXX

Sävendahl L, et al encontraron que el linfedema fue la clave diagnóstica en el 97% de las niñas diagnosticadas precozmente y la talla baja en el 82% de los casos diagnosticados tardíamente. Nosotros encontramos que las alteraciones de la obstrucción linfática fue cuello alado en un 71.4%, implantación baja de cabello en un 64% y edema de extremidades en un 3.5%, el 100% de nuestros pacientes presentan talla baja (6)

El ST presenta diversos grados de desarrollo puberal, con deleciones de tamaño variable del brazo corto del cromosoma X, de lo que se deduce que existe una correlación entre la disgenesia ovárica y el grado de deleción del brazo corto. Este hecho, presupone la existencia, en el brazo corto, de genes candidatos que explican la variabilidad del grado de desarrollo del tejido ovárico.

Al parecer el único hallazgo fenotípico de ST consistentemente asociado con la pérdida del brazo largo (Xq), es la falla ovárica. Estudios de mujeres con falla ovárica prematura, implican como región crítica del fallo ovárico, a la región Xq13-q26.

Marozzi y cols han identificado dos loci independientes, en el brazo largo del cromosoma X (Xq), que parecen implicados en la función ovárica. Estos loci, están localizados en Xq26-q28 y Xq13.3-q22. El gen, candidato, DIAPH2 está localizado en esta segunda región.(11)

En nuestro estudio se encontró que el 100% de las pacientes presentaban falla ovárica prematura lo que implica alteraciones en la región Xq13-q28.(11)

Las alteraciones metabólicas que mas frecuentemente se presentan en ST es la dislipidemia caracterizada por un aumento de colesterol LDL, triglicéridos las cuales se han asociado a la deleción del cromosoma X, En nuestro país de acuerdo a la encuesta nacional de salud 2006 (ENSALUD 2006) reporto una prevalencia de hipercolesterolemia en un 24% nosotros encontramos como primer causa de alteraciones metabólicas las dislipidemias, siendo mas frecuente el incremento del colesterol LDL en un 57% seguido de hipertrigliceridemia en un 32% e hipoalfalipoproteinemia en un 21%. La prevalencia de DM en población mexicana se ha estimado de acuerdo a la encuesta de salud y nutrición del 2006 en un 7%. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se han reportado aproximadamente en un 50% nosotros encontramos el 40% en nuestras pacientes, intolerancia a los carbohidratos (19%) DM y glucosa de ayuno alterada en un 10.7% respectivamente.

Livadas S et al reportaron un 24% de las pacientes con ST presentaron hipotiroidismo y el 2.5% hipertiroidismo nosotros encontramos un 32.1% vs 7.1% respectivamente. Los anticuerpos antitiroideos se encontraron positivos en 6 de 17 pacientes (35%).(11, 14)

Las malformaciones renales se ha estimado una prevalencia del 30 al 40% de acuerdo a diferentes autores siendo la mas frecuente el doble sistema colector y el riñón en herradura en un 20 y 10% respectivamente nosotros encontramos un 21.5% vs 3.5 % respectivamente y a la ectopia renal en un 10.7%, las alteraciones cardiovasculares se ha reportado a la aorta bivalva y la coartación aortica como las más frecuentes en un 16 y 11% nosotros encontramos un 7.1% vs 3.5 % respectivamente.

La Densidad mineral ósea de cadera y columna en este grupo de pacientes se encontró normal en un 22% vs 30% osteoporosis en un 15% vs 37% y osteopenia en un 63% vs 33% esto depende de múltiples factores como son la edad al diagnostico y de inicio de terapia hormonal así como el apego al tratamiento. (15,16)

CONCLUSIONES

La expresividad clínica del Síndrome de Turner es variable y puede no estar asociado a características distintivas, No es posible explicar la variabilidad del fenotipo del ST, por lo que su diagnóstico puede ser pasado por alto. En nuestra revisión, el principal motivo de consulta así como el rasgo fenotípico más frecuente fue el retraso de crecimiento, la ausencia de caracteres sexuales secundarios con amenorrea primaria sugiriendo la importancia del cariotipo en el estudio de la paciente con estas características y evitar de esta manera el retraso del diagnóstico y consecuentemente las complicaciones propias de la enfermedad como son malformaciones cardiacas y/o renales que pueden en determinado momento poner en riesgo la vida.

Es importante tener en consideración la alta prevalencia de alteraciones metabólicas que incluso se han asociado a delección del X (dislipidemia) y de esta manera realizar en forma oportuna un diagnostico integral así como tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Saenger P. Clinical Review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner,s syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:297-301.
- 2.- Lippe BM. Primary ovarian failure. In Kaplan SA,ed. Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology.1990:325-366.
- 3.- Noonan JA. Noonan syndrome: An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 1994;33:548-555.
- 4.- Van de Burgt I, Berends, Lommen et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet 1993;3:187-191.
5. Massa G, Vanderschueren Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. Pediatrics 1991;88:1148-1152.
- 6.- Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner,s syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr 2000;137:455-459.
- 7.- Magenis RE, Breg WR, Clark KA, et al. Distribucion of sex chromosome complements in 651 patients with Turner,s syndrome. Am J Hum Genet 1980;32:79A.
- 8.- Tsezou A, Hadjiathanasiou C, Gourgiotis D, et al. Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy. Clin Genet. 1999 ;56:441-446.
- 9.- Rao E; Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 1997;84:4613-4621

- 10.- Kosho T, Muroya K, Nagai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613-4621
- 11.- Marozzi, A.; Manfredini, E.; Tibiletti, et al. Molecular definition of Xq common-deleted region in patients affected by premature ovarian failure. *Hum. Genet.* 2000;107: 304-311.
- 12.- Zinn A, Ross JL. Critical regions for Turner syndrome phenotypes on the X chromosome. En: Saenger P, Pasquino AM, eds. *Optimizing health care for Turner patients in the 21st century.* Amsterdam; Elsevier; 2000 :19-28
- 13.- Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J: Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199-202.
- 14.- Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C 2005 Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 15:1061-1066
- 15.- Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, Bas F, Kilic G, Basaran S, Gunoz H, Apak M 2000 Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 14:1111-1114
- 16.- Lippe B 1991 Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin NorthAm* 20:121-152.