



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**Características fenotípicas y citogenéticas de las
pacientes con Síndrome de Turner de población
Mexicana del Hospital de Especialidades Centro Médico
Nacional "La Raza".**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A :

Dr. Luis Alberto Meléndez Tlapale

ASESOR

Dra. Marisela Jiménez Sánchez



MÉXICO, D.F, FEBRERO 2013.



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 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.

AUTORIZACIONES

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación en Salud
Hospital de Especialidades C.M.N. La Raza

Dr. Manuel Vadillo Buenfil
Profesor titular del curso de especialización en Endocrinología y Nutrición
Hospital de Especialidades C.M.N. La Raza

Dr. Luis Alberto Meléndez Tlapale
Tesisista y Médico residente de 2do. Año del curso de especialización en
Endocrinología y Nutrición

No. Registro Definitivo de Protocolo: R-2013-3501-19

INDICE

	Páginas
Autorizaciones	2
Resumen	5
Antecedentes científicos	7
Material y métodos	13
Resultados	15
Discusión	21
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	26

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y CITOGENÉTICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER DE POBLACIÓN MEXICANA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Material y Métodos: Diseño transversal, descriptivo. Sujetos: mujeres con diagnóstico clínico y citogenético de ST, se recolectó la información mediante aplicación de cuestionario, exploración física y revisión del expediente clínico de reporte de cariotipo, ecocardiografía renal y cardíaca. Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

Resultados: Se analizaron 32 pacientes con ST, con una media de edad de 29.04 ± 6.9 años, de cuyos cariotipos fueron: monosomía 8 (56.3 %), mosaico 8 (25 %) y alteraciones estructurales 6 (18.8 %). La media \pm DE la edad al momento del diagnóstico fue 12.06 ± 5.3 años. El principal motivo de atención fue talla baja 22 (68.8 %), y amenorrea primaria 7 (21.9%), Las características clínicas más prevalentes fueron talla baja y amenorrea primaria 30 (93.4 %) ambas, paladar en ojival, cubito valgo e implantación baja de cabello en 20 (62.5 %), y cuello corto 19 (59.4 %). La prevalencia de las alteraciones renales fue del 25%, y cardíacas fue 21.87 %.

Conclusiones: La prevalencia de las características fenotípicas y citogenéticas es similar a las reportadas en otras poblaciones.

Palabras clave: Síndrome de Turner, cariotipo, fenotipo

PHENOTYPIC AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH
TURNER SYNDROME IN MEXICAN POPULATION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".

Material and Methods: Cross-sectional, descriptive. Subjects: Women with clinical and cytogenetic Turner syndrome, information was collected through a questionnaire, physical examination and clinical record review report karyotype, renal and cardiac echocardiography. Statistical analysis: Descriptive statistics.

Results: We analyzed 32 patients with Turner syndrome, with a mean age of 29.4 ± 6.9 years, whose karyotypes were monosomy 8 (56.3%), mosaic 8 (25%) and structural alterations 6 (18.8%). The mean \pm SD age at diagnosis was 12.6 ± 5.3 years. The main reason was short stature 22 (68.8%), and primary amenorrhea 7 (21.9%), most prevalent clinical features were short stature and primary amenorrhea 30 (93.4%) both arched palate, cubitus valgus and low set hair in 20 (62.5%), and short neck 19 (59.4%). The prevalence of renal disorders was 25%, and cardiac was 21.87%.

Conclusions: The prevalence of phenotypic and cytogenetic characteristics similar to those reported in other populations.

Keywords: Turner syndrome, karyotype, phenotype

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El síndrome de Turner (ST) es la cromosomopatía sexual más frecuente, es debido a una alteración numérica y/o estructural en un cromosoma sexual X, en la mayoría de las veces por ausencia completa o parcial del brazo corto, en otras por mosaicismo (45 X y al menos una línea celular de otro tipo), resultando en haploinsuficiencia de genes¹.

El ST se produce en aproximadamente 1:2500 nacidas vivas², y puede presentarse en hasta el 3% de todos los fetos causando hasta el 10% de la pérdida fetal espontánea, un 99% de los embriones 45 X, tienen terminación espontánea del embarazo durante primero y segundo trimestre³. La explicación de la supervivencia de fetos 45 X, es debida a la compensación en la dosificación de genes en el X activo⁴.

La primera descripción clínica del ST fue realizada en 1938 por Henry Turner basado en similitudes clínicas entre siete mujeres adultas con infantilismo sexual, y rasgos físicos como talla baja, cúbito valgo y cuello alado. Fue en 1959 cuando se reconoció que el ST resulta de la pérdida de un cromosoma X o partes esenciales del mismo⁴, normalmente el cromosoma X es silenciado en las células somáticas de las mujeres en el desarrollo temprano, sin embargo, el 15-25% de los genes en el X inactivo se siguen expresando, estos genes son llamados pseudoautosomas y están agrupados en el extremo del brazo corto del cromosoma X¹. La presentación clínica o fenotipo es extremadamente variable, y se ha tratado de determinar la correlación con el cariotipo, el diagnóstico clínico puede ser realizado diferentes etapas de la vida, en la prenatal mediante ecografía con la translucencia nucal aumentada e higroma quístico que pueden ser hallazgos probables de ST, otros datos pueden ser la coartación de la aorta, defectos cardíacos, anomalías renales, braquicefalia, polihidramnios, oligohidramnios y retraso en el crecimiento^{4, 5, 6}, en la neonatal el linfedema de manos y/o pies y el cuello alado, en la infancia el retraso de crecimiento y talla baja, en la adolescencia la pubertad retrasada y la amenorrea primaria, y en la edad adulta la amenorrea secundaria e infertilidad⁴.

El diagnóstico por citogenética es necesario para la confirmación del ST, de acuerdo a la recomendación actual, un cariotipo con al menos 30 células

en metafase, con lo cual se identifica al menos un 10% mosaicismo con un 95% de confianza. En caso de fuerte sospecha de mosaicismo se puede realizar metafases adicionales o hibridación con fluorescencia in situ (FISH); aproximadamente la mitad de las pacientes tiene un cariotipo 45,X el 20-30% tiene mosaicismo y el resto tiene anomalías estructurales como deleciones parciales, translocaciones, cromosomas X en anillo e isocromosomas ^{1,4}.

TALLA BAJA Y ALTERACIONES ESQUELETICAS

La talla baja es definida como por debajo de 2 desviaciones estándar, de la referencia para igual edad y sexo de las curva de crecimiento y desarrollo es el rasgo físico más común con una incidencia de casi el 100%, el gen postulado para esta alteración fue descrito como la región del brazo corto pseudoautosómica (PAR1) de los cromosomas sexuales y posteriormente llamado SHOX (short stature homeobox) también denominado PHOG (pseudoautosomal homeobox-containing osteogenic gene)⁷. El SHOX desempeña un papel positivo en el crecimiento óseo y el desarrollo ⁸ El SHOX se expresa tanto en el cromosoma X inactivo, así como en el X activo y cromosoma Y, lo que sugiere que escapa a la inactivación y ejerce un efecto de dosis en pacientes con aberraciones de cromosomas sexuales ⁷. El gen SHOX codifica un factor de transcripción homeodominio expresado durante la vida fetal en el desarrollo del tejido óseo del húmero distal, radio, cúbito, muñeca, primero y segundo arcos faríngeos; la proteína se expresa específicamente en la placa de crecimiento de condrocitos hipertróficos y parece tener un papel principal en la regulación de la diferenciación y proliferación de estas células ⁸, durante el período embrionario, la expresión del SHOX está restringido a los miembros y los arcos faríngeos, por esta localización de su expresión durante la embriogénesis se correlaciona con muchas otras anomalías esqueléticas específicas reportadas con una incidencia general de 35- 60 %, tales como cúbito valgo, genu valgo, cuarto metacarpianos cortos, paladar en ojival ^{1,7,8}.

El crecimiento lineal de las pacientes con ST es defectuoso desde la vida intrauterina y tiende a desacelerarse alrededor de los 5-7 años de edad, por lo que el estirón puberal está ausente incluso en las niñas con pubertad espontánea, la talla tiene un déficit de alrededor de 20 cm en la altura final ⁸.

Gravholt reportó una frecuencia en población Danesa de 95-100%⁹, Bharath et al. Reportaron en una cohorte de 23 pacientes en 2 grupos de acuerdo a cariotipo clásico y otros cariotipos, con retraso de crecimiento y talla baja en 100 % de los pacientes¹⁰. Kannan et al reportó en una población 14 pacientes de Malasia una frecuencia de 100 %¹¹, al igual De Araujo et al. en una población brasileña de 41 pacientes¹². Sin embargo Elleuch et al. en su población de 49 pacientes en Túnez reportó una frecuencia de 85 %¹³. Siendo el rasgo físico más constante y la principal causa de solicitud de atención médica. Existe evidencia actual de que la haploinsuficiencia del gen SHOX es responsable en la mayoría de la talla baja y que las variaciones en la inactivación de este gen conducen a varios niveles de haploinsuficiencia y puede explicar, en parte, la variedad amplia del fenotipo¹⁴.

Otras alteraciones esqueléticas se han atribuido a la haploinsuficiencia de SHOX, con una gran variación fenotípica, de acuerdo con la gravedad de la expresión y la afectación ósea, y que tiende a empeorar con la pubertad^{8,14}. Las principales alteraciones esqueléticas en el ST, son micrognatia, cúbito valgo, paladar ojival, metacarpianos y metatarsianos cortos. Sólo el 8% tienen deformidad de Madelung, que se caracteriza por acortamiento y arqueamiento del radio y dislocación dorsal del cúbito distal⁸. El cúbito valgo se ha reportado en frecuencia en las distintas poblaciones 50 %⁹, 54 %¹⁰, 42 %¹¹, 22 %¹². Cuarto metacarpiano corto con frecuencia de 34 %⁹, 20 %¹⁰, 30 %¹², Genu valgo 35 %⁹.

Otra localización de SHOX está dentro de los arcos faríngeos primero y segundo del embrión de 6 semanas de gestación en adelante^{1,7}. Estos arcos se convierten en el maxilar superior, maxilar inferior, y los huesecillos del oído medio, los músculos involucrados en la apertura de la trompa de Eustaquio, los sonidos de amortiguación, la tensión de masticar, la modulación del velo del paladar, y los cambios en las expresiones faciales, y la mayoría de la lengua y el oído externo¹.

Por lo tanto, la haploinsuficiencia de expresión SHOX en pacientes con ST, probablemente explica las características tales como un paladar alto o en ojival, orejas prominentes, otitis media crónica, apnea obstructiva del sueño, aumento de la sensibilidad al ruido, problemas de aprendizaje y de comer y articular¹. Los reportes de las frecuencias de estas características

fenotípicas es muchos menos consistente en los diferentes reportes, Gravholt reporta paladar en ojival 35 %⁹, Araujo et al. 16 %¹². Implantación baja de pabellón auricular 19 %¹², micrognatia 60 %⁹, 11 %¹².

ALTERACIONES AUDITIVAS

Las enfermedades del oído medio, de inicio en la infancia, como la otitis media supurativa recurrente y colesteatoma son trastornos más comunes en el ST que en la población general, además de la pérdida de audición que puede ser conductiva, neurosensorial o mixta⁸. Debido a la haploinsuficiencia de SHOX se presentan anomalías esqueléticas del oído externo por reducción del tamaño de la mastoides y la base del cráneo, que causan disfunción del tubo faringotimpanico⁸. Existe una relación dosis-respuesta entre la audición y la cantidad de genes en el brazo corto del cromosoma X tales como el gen SHOX^{7,8}. La pérdida de audición neurosensorial y especialmente la dependiente de la edad puede ser el resultado de un número disminuido de células ciliadas sensoriales desde el nacimiento. Kelly et al. Observaron en un estudio de 200 mujeres con ST la pérdida de audición en aproximadamente la mitad con un deterioro observable en la pérdida de audición por encima de la tasa promedio de la relacionada con la edad¹⁵.

ALTERACIONES DEBIDAS A HAPLOINSUFICIENCIA DE UN GEN LINFÁTICO

La haploinsuficiencia de un gen pseudoautosómico se ha postulado como causante de trastornos del desarrollo de los vasos linfáticos, pudiendo ser la ausencia o hipoplasia de los vasos linfáticos la causa del linfedema generalizada y el higroma quístico que se puede formar por la acumulación de líquido en el tejido conjuntivo del cuello^{1,16}, como consecuencia dejando por debajo de lo común la línea posterior del pelo, el cuello alado, la displasia de uñas y el linfedema de las manos y los pies al nacer¹. De acuerdo a Gravholt se encuentra en su población las siguientes frecuencias un linfedema de manos y pies 25 %, la implantación baja de cabello en un 40 %, cuello alado 25 %⁹.

MALFORMACIONES CONGENITAS CARDIACAS

La cardiopatía congénita se produce en aproximadamente el 75% de los fetos y 25-45% de los nacidos vivos niñas con ST ¹⁷. Existe la hipótesis de que el higroma quístico fetal causa los defectos cardiovasculares en los tractos de salida causando compresión, este punto de vista sigue siendo especulativo, sin embargo, y parece igualmente posible que la haploinsuficiencia para el mismo gen ligado al cromosoma X afecta tanto el desarrollo linfático y vascular. Las anomalías más comunes son la válvula aórtica bicúspide (16%) y la coartación de la aorta (11%), sin embargo, los defectos estructurales, tales como retorno venoso pulmonar anómalo (RVPAP) y defectos septales auriculares y ventriculares también se pueden ver ^{1,17}.

Gotzsche reportó la prevalencia de anomalías genéticas en un población Danesa de 179 pacientes con una distribución de cariotipos 45, X, 58%; mosaico 35%, y anomalías estructurales del cromosoma X, el 7%. Encontrando 46 mujeres (26 %) con malformaciones cardiovasculares, la anomalía valvular aórtica (18%) y la coartación de aorta (10%) fueron las más comunes, Hubo una diferencia significativa en la prevalencia de malformaciones cardiovasculares entre 45, X y mosaico (38% vs 11%), principalmente debido a una diferencia significativa en la prevalencia de anomalías de la válvula aórtica y coartación aórtica ¹⁸.

Völkl et al, reportaron una cohorte de 117 niñas y mujeres con ST, de edades comprendidas entre 3 y 43 años (media 17,4 años) fueron estudiados retrospectivamente las prevalencias de cada anomalía cardiovascular determinados 35 (29,9%) niñas con al menos una anomalía, con mayor frecuencia de coartación de la aorta y la válvula aórtica bicúspide en 18,5% para cada uno ¹⁹.

MALFORMACIONES CONGENITAS RENALES

Las pacientes con ST presentan malformaciones congénitas, un primer reporte de Lippe et al. Con estudio de imagen de 141 pacientes, se encontró una frecuencia de 47 (33 %). Más recientemente Bilge et al, evaluó la frecuencia de malformaciones renales en pacientes con ST en relación al cariotipo (grupo A, 45 pacientes, 54,9%) y mosaico / anomalías estructurales de X (grupo B, 37 pacientes, 45,1%) en 82

pacientes turcos. La ecografía de los riñones. De los 82 pacientes, 31 tenían diferentes malformaciones renales (37,8%). El riñón en herradura se observó en 9 (29,0%) de los 31 pacientes y 17 pacientes (54,8%) tenían diversas malformaciones del sistema de recolección, mientras que 5 (16,2%) tenían mal rotación y otras anomalías de posición. La prevalencia de malformaciones renales fue significativamente mayor en el grupo A (51,1%) que en el grupo B (21,6%)²⁰ Carvalho et al. Reportaron la frecuencia de malformaciones renales se hallaron en 130 pacientes, como 29,3% , la duplicación del sistema colector y la hidronefrosis (25% cada uno) y riñón en herradura (21,2%) fueron las más frecuentes²¹.

LA HAPLOINSUFICIENCIA DE GENES IMPLICADOS EN LA FUNCIÓN OVÁRICA

La haploinsuficiencia de múltiples genes en ambos brazos del cromosoma X y la falta de sincronización durante la meiosis, provoca disgenesia gonadal en el ST. El desarrollo de células germinales es normal en el ST, pero existe una pérdida acelerada de los oocitos alrededor de las 15 semanas de gestación. La falla gonadal constituye otra característica común entre las pacientes con ST y puede ser manifestada por retraso en la pubertad, amenorrea primaria, amenorrea secundaria e infertilidad¹.

ALTERACIONES CUTANEAS.

El ST ha sido asociado a manifestaciones cutáneas, aunque existe poca información, se encontrado mayor frecuencia de múltiples nevos, Nevo de Sutton (HN) definido como un nevus melanocítico rodeado por un halo de despigmentación adquirida y que ocurre en hasta el 1% de la población general; y vitíligo definido como trastorno dermatológico que se caracteriza por la presencia de maculas des pigmentadas en la piel, en un estudio en 72 pacientes con ST de población italiana , se reportó una prevalencia de vitíligo sólo 2 (2,7%) con una prevalencia que no es estadísticamente diferente de la del grupo de control (7 de 398; 1,76%), por el contrario 13 tenían HN, una prevalencia de 18,05%, que fue significativamente mayor que en el grupo control por lo que la característica más peculiar dermatológica a considerar es el nevomelanocítico²².

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo: Describir la prevalencia de las características fenotípicas y citogenéticas del Síndrome de Turner en pacientes Mexicanas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza

Diseño del estudio. Observacional, descriptivo, transversal y abierto

Pacientes con diagnóstico clínico y citogenético de ST, atendidas en el en la clínica de Gónadas del Departamento de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”.

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Turner
- b) Mayores de 16 años
- c) Afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social
- d) Enviados a la clínica de Gónadas del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza
- e) Que autoricen su participación firmando una carta de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- a) Sin posibilidad de realización de cariotipo al realizar análisis.
- b) Cromosomopatía asociada

Se realizó la entrevista y aplicación del cuestionario a las pacientes con diagnóstico clínico y genético de ST, El formato cuenta con una ficha de identificación y cuatro secciones (anexo 1.)

Se recolecto datos generales y antecedentes del diagnóstico, se anotaron el cariotipo por tinción o por FISH con el número de metafases analizadas, posteriormente se realizó evaluación de las características clínicas físicas con somatometría y revisión del expediente de anomalías congénitas cardiacas, renales e hipoacusia.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva,

RESULTADOS

Se entrevistaron a 40 pacientes y revisaron 40 expedientes clínicos de pacientes con síndrome de Turner de los cuales 32 se analizaron (fig.1). Excluyéndose 5 por no contar con cariotipo y 3 por no contar con datos en el expediente.

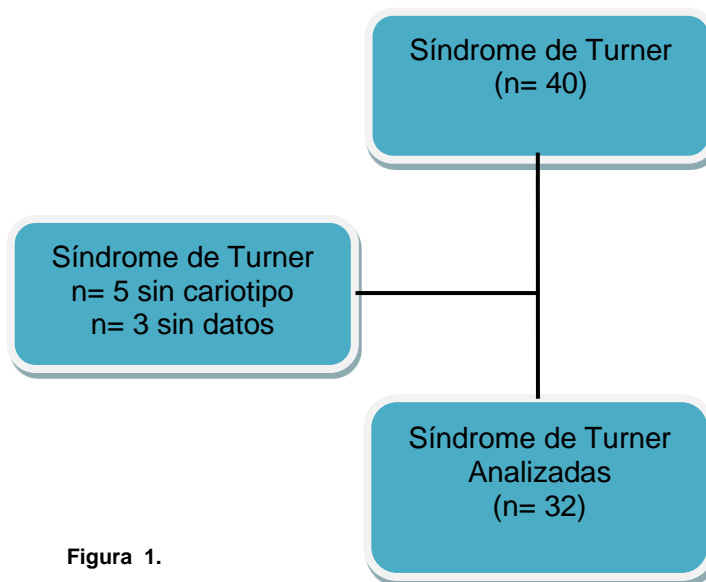


Figura 1.

La media de edad fue de 29.04 ± 6.9 años, con un mínimo de 17 años y un máximo de 43 años, la media de edad del diagnóstico fue 12.06 ± 5.3 años, 23 (71.87 %) casos se diagnosticaron después de los 10 años y 2 (6.3 %) casos al nacimiento (Grafico 1).

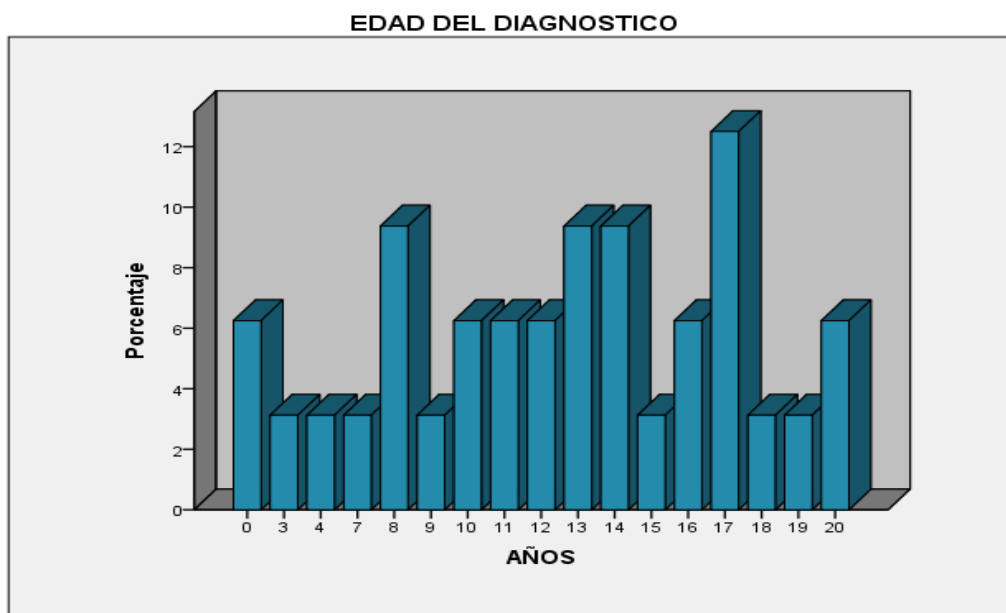


Grafico 1

Se encontró que la escolaridad más frecuente es la licenciatura 14 (43.8 %), seguida de la preparatoria incompleta 7 (21.9 %). El estado civil fueron 31 (96.9 %) son solteras. (Tabla. 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población con síndrome de Turner (n=32)		
	n	%
1) Características sociodemográficas		
a) Escolaridad		
i) Licenciatura	14	43.8
ii) Preparatoria incompleta	7	21.9
iii) Secundaria completa	6	18.8
iv) Preparatoria completa	4	12.5
v) Primaria completa	1	3.1
b) Estado civil		
i) Soltera	31	96.9
ii) Casada	1	3.1
iii) otros		

El motivo de atención medica fue talla baja 22 (68.8 %), amenorrea primaria 7 (21.9%), edema de manos y pies 2 (6.3 %), amenorrea secundaria 1 (3.1%)
Grafico 2.

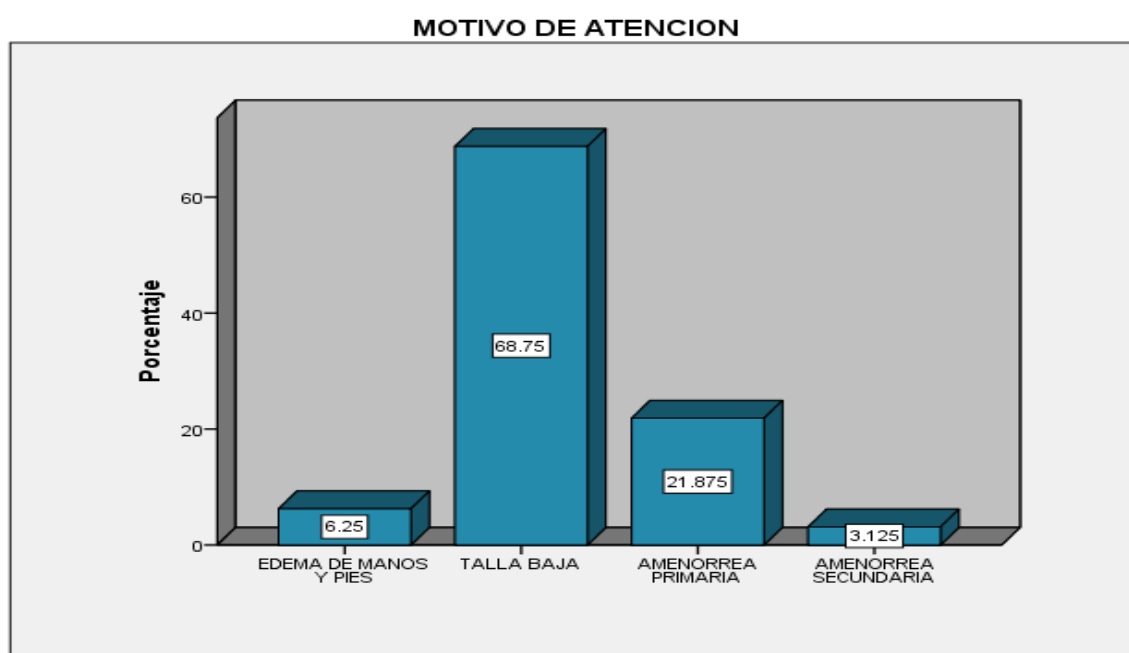


Grafico 2

Las características clínicas más prevalentes de la población estudiada fueron 30 (93.4 %) para talla baja, y amenorrea primaria, 20 (62.5 %) para paladar en ojival, cubito valgo e implantación baja de cabello, 19 (59.4 %) para cuello corto, el resto se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de la población con síndrome de Turner (n=32)

	n	%
1) Características clínicas*		
a) Talla baja	30	93.4
b) Amenorrea primaria	30	93.4
c) Paladar en ojival	20	62.5
d) Cúbito valgo	20	62.5
e) Implantación baja del cabello	20	62.5
f) Cuello corto	19	59.4
g) Múltiples nevos	17	53.1
h) Metacarpianos cortos	11	34.4
i) hipoacusia	11	34.4
j) Cuello alado	8	25.0
k) Implantación baja del pabellón auricular	7	21.9
l) Geno valgo	7	21.9
m) Micrognatia	6	18.8
n) Edema de manos y pies	6	18.8
o) Estrabismo	6	18.8
p) Teletelia	3	9.4
q) Cicatrices queloides	2	6.3
r) Amenorrea secundaria	2	6.3
s) Ptosis	1	3.1
t) Vitíligo	1	3.1

*Las pacientes presentaron más de una característica.

Alteraciones renales congénitas

Las alteraciones renales congénitas, encontradas fueron doble sistema colector 4 (12.5 %), ectasia pieloureteral 2 (6.25 %), riñón supernumerario y malrotación 1 (3.12 %) para cada uno. Tabla 3

Tabla 3. Alteraciones renales congénitas en síndrome de Turner (n=32)

	n	%
1) Frecuencia		
a) Ninguna	24	75
b) Una	5	15.6
c) Dos	3	9.3
2) Tipo de alteración renal*		
a) Doble sistema colector uni o bilateral	4	12.5
b) Ectasia pieloureteral	2	6.25
c) Riñón supernumerario	1	3.12
d) Mal rotación renal uni o bilateral	1	3.12

*La paciente puede presentar más de una alteración

Alteraciones cardiovasculares congénitas

Las alteraciones cardiovasculares se encuentran en 12 (37.5%) pacientes, siendo la más frecuente en nuestra población estudiada las alteraciones valvulares tricúspidea 5 (15.62 %), y mitral 4 (12.5 %), seguidas de aorta bivalva 2 (6.25 %) y coartación de la aorta en un solo caso. Tabla 4.

Tabla 4. Alteraciones cardiovasculares en síndrome de Turner (n=32)

	n	%
1) Frecuencia		
a) Ninguna	20	62.5
b) Una	4	9.1
c) Dos o más	8	25
2) Tipo de alteración cardiovascular*		
a) Insuficiencia tricuspídea	5	15.62
b) Insuficiencia mitral	4	12.5
c) Aorta bivalva	2	6.25
d) Coartación de aorta	1	3.1

*La paciente puede presentar más de una alteración

Características citogenéticas

Las características del cariotipo, fueron estudiadas por tinción en al menos 20 metafases, en caso de sospecha clínica y no confirmado por este método, se realizó FISH en al menos 100 interfases, obteniendo los siguientes los pacientes con cariotipo clásico 45X o monosomía fueron 18 (56.3 %) , seguido de mosaicismo 8 (25 %) y alteraciones estructurales 6 (18.8 %) Tabla 5 y 6.

Tabla 5. Características del cariotipo de la población con síndrome de Turner (n=32)

	n	%
1) Cariotipo		
a) Monosomía	18	56.3
b) Mosaico	8	25.0
c) Alteraciones estructurales	6	18.8

Tabla 6. Diferentes cariotipos de la población de Síndrome de Turner (n=32)

	n	%
1) Monosomía		
a) 45X	18	56.3
2) Mosaicismo		
a) 45X/46XX	5	15.62
b) 45X/46XXX	1	3.12
c) 45X/46XrX	1	3.12
d) 45X/46 i(Xq)	1	3.12
e) 45X/46X idic(X)(p11.2)	1	3.12
3) Alteraciones estructurales		
a) 46 X, i(Xq)	3	9.37
b) 45 X, idic,(x)(p11.2)	1	3.12
c) nuc ish Xcen (DXZ1x1)	1	3.12

DISCUSION

En este estudio las características clínicas más frecuentes fueron la talla baja, amenorrea primaria, y cuello corto consistente con lo reportado en la literatura internacional en las distintas poblaciones^{12,13,14}. El motivo de solicitud de atención médica fue la talla baja y retraso de crecimiento como el rasgo físico más constante como antes ya ha sido publicado, seguido de amenorrea primaria, entre estas dos características lleva a un retraso en el diagnóstico de 12 años, consistente con lo reportado en la literatura internacional^{2,3}.

La talla baja reportada de 90 al 100 % en otras poblaciones fue consistente en estudio, por lo que se debería de realizar análisis citogenético, en cualquier niña que la presente talla baja, al haber descartado causas ambientales, y que aunque no presente el resto de las características físicas clínicas, lo que conlleva al no reconocimiento oportuno de esta característica que es potencialmente tratable y modificable y alcanzar una talla dentro del blanco familiar.

Muestra la misma tendencia otras manifestaciones esqueléticas específicas reportadas con una prevalencia general de entre 35- 60 %, tales como cúbito valgo, genu valgo, cuarto metacarpianos cortos y paladar en ojival^{1,7,8}.

La amenorrea primaria se encontró en más del 90 % de nuestra población estudiada, consistente con lo publicado previamente y como parte de la manifestación de la insuficiencia ovárica, en un 100 % de nuestra población se presentó la amenorrea entre causa primaria y secundaria, no encontramos ningún caso por infertilidad.

En estudio reportado por Kelly et al.¹⁵ de 200 mujeres con ST se encontró que en aproximadamente la mitad de los casos presentaban pérdida de la audición, en esta población estudiada nuestros casos fueron un 34.4 %, probablemente al no realizar estudios audio métricos más específicos, para determinar el grado de pérdida de la audición.

Otras características clínicas encontradas no reportadas en otras poblaciones fueron vitíligo y cicatrices queloides.

La prevalencia de las alteraciones renales fue del 25%, similar con lo reportado en otras series del 20-40%, alteración renal más frecuente es el doble

sistema colector, seguido de la ectasia pielocalicial, no se encontró riñón en herradura, que ha sido típicamente el rasgo distintivo de este síndrome a este nivel. La prevalencia de las alteraciones cardiovasculares fue del 37.5 %, sin embargo si se evalúan las consideradas como congénitas, representa el 21.87 % también similar a lo reportado en otras series, en las que la frecuencia ha estado entre el 20-30%, fue malformación más frecuente la aorta bivalva. La presencia de insuficiencia tricuspídea y mitral identificada en nuestros casos no ha sido referida en la literatura previa, como parte de las alteraciones congénitas y consideramos que es una aportación de esta investigación.

Con lo que respecta al estudio citogenético, aunque la recomendación actual , sugiere realizar el cariotipo en al menos 30 metafases, en la población estudiada la mayoría se encontraban con 20 metafases al igual que lo reportado en otras poblaciones, con respecto a la frecuencia de los distintos tipos de cariotipos, se encontró al clásico 45X o monosomía en un 56.3 %(n= 18), seguido de mosaicismo 25 % (n= 8) y alteraciones estructurales 18.8 % (n= 6) principalmente debido a isocromosomas, lo cual es consistente con los reportes de otras series que en general reportan que aproximadamente la mitad de las pacientes tiene un cariotipo 45X, el 20-30% tiene mosaicismo y el resto tiene anomalías ^{1,4} .

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner, van a depender de la edad, sin embargo por frecuencia la característica clínica física más constante y distintiva es la talla baja.

Otras características físicas clínicas no son constantes, por lo que no se tiene que contar con varias de estas para considerar el diagnóstico clínico. Al parecer el síndrome de Turner no interfiere con las habilidades cognitivas de las pacientes, ya que alcanzan un nivel académico aceptable.

Las malformaciones congénitas cardíacas y renales son en general similares a las reportadas en otras series. Las alteraciones valvulares sin repercusión hemodinámica, que probablemente no sean de origen congénito, son mayormente reportadas en la evaluación por ecocardiografía. Los cariotipos encontrados son consistentes con los publicados en otras series. Las características fenotípicas y citogenéticas de nuestra población estudiada no difieren a las de nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Davenport ML.** Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487–1495.
2. **Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH et al.** Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897–3902.
3. **Jordan E. Pinsker.** Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metabo* 2012; 97: 994-1003.
4. **Bondy CA.** Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group 2007 *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10–25.
5. **Alexioy E, Trakakis E, Kassanos D, Farmakidis G, Kondylios A et al.** Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 857–862.
6. **Alpman A, Cogulu O, Akgul M, Arikan EA, Durmaz B, Karaca E et al.** Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: incidence and reasons for referrals. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 58–61.
7. **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: 4613–21.
8. **Oliveira, Conceicao S, Alves, Cresio.** The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 433-42.

9. **Hjerrild BE, Mortensen CH, Gravholt CH.** Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 2008; 86: 77-93.
10. **Gravholt.** Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 41-52.
11. **Bharath R, Unnikrishnan A, Thampy M, Anilkumar A, Nisha B et al.** Turner Syndrome and its Variants. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 193-5.
12. **Kannan T, Azman B, Ahmad A, Suhaida M, Siti M et al.** Turner syndrome diagnosed in northeastern. *Malaysia Singapore Med J* 2008; 49 : 400-404.
13. **Araújo C, Borsatto B, Francis M, Freitas S.** Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32 :381-5.
14. **Elleuch M, Mnif Feki M, Kammouna M, Charfi N, RekikN et al.** Descriptive analyses of Turner syndrome: 49 cases in Tunisia. *Annales d'Endocrinologie* 2010; 111–116.
15. **King KA, Makishima T, Zalewski CK, Bakalov VK, Griffith AJ et al.** Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear* 2007; 28 :831-41.
16. **Bekker , Van den Akker N, De Mooij Y, Bartelings, Van Vugt JM et al.** Trastornos del desarrollo linfático yugular en el síndrome de Turner y la trisomía 21: diferentes anomalías que conducen a edema nuchal. *Reprod Sci.* 2008; 15: 295 -304.
17. **Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P.** Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 485–490.

18. **Gotzsche C, Krag-Olsen B.:** Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. Arch Dis Child 1994; 71: 433–436.
19. **Volkl TM, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dorr HG, Singer H.:** Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome: the Erlangen experience. ClinCardiol 2005; 28: 88–92.
20. **Bilge I, Kayserili H , Emre E, Nayir A, Sirin A, Tukel et al.** Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. Pediatric nephrology 2000: 1111-1114
21. **Carvalho A, Barreto I, Guerra G, Matias T, Marques S et al.** Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010, 655-659
22. **Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, Martinoli S et al.** Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. J Am AcadDermatol 2004; 51: 354-8.

ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" CRF: SINDROME DE TURNER

Instrucciones generales:

- 1) Todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
- 2) En el caso de existir código numérico, se asignará el número que corresponda a la información en el expediente.
- 3) Las casillas sombreadas se llenaran con códigos asignados por el investigador.
- 4) Se utilizara el código D para los datos no disponibles en el expediente y N cuando no aplica
- 5) Cuando se proceda: SI= 1 NO= 2

I. DATOS GENERALES Y ANTECEDENTES

1. Nombre _____ 2. Afiliación _____
3. Teléfono _____ 4. Celular _____ 5. F. nacimiento _____
8. Lugar de Nacimiento _____ 7. Lugar de residencia _____
9. Fecha de ingreso al HE CMNR _____

9. Motivo por el que busco atención medica _____
1. Edema de manos y pies
 2. Talla baja
 3. Amenorrea primaria
 4. Hipogonadismo
 5. Infertilidad
 6. Amenorrea secundaria
10. ¿A qué edad se estableció el diagnóstico? _____ años
11. Escolaridad _____
1. Ninguna
 2. Primaria incompleta
 3. Primaria completa
 4. Secundaria incompleta
 5. Secundaria completa
 6. Preparatoria incompleta
 7. Preparatoria completa o equivalente
 8. Licenciatura
 9. Posgrado

12. Estado civil _____
1. Soltera
 2. Casada
 3. Viuda
 4. Divorciada
 5. Unión libre
 6. Separada

A. Características citogenéticas

13. Tiene cariotipo _____
- 13.1. Fecha del cariotipo _____
- 13.2. Numero de metafases analizadas _____
- 13.2.1. Línea celular 1 _____
- 13.2.2. Línea celular 2 _____
14. Tiene FISH: _____
- 14.1. Fecha del FISH _____
- 14.2. Numero de metafases o interfases analizadas _____
- 14.2.1. Línea celular 1 _____
- 14.2.2. Línea celular 2 _____
- 14.3. Tejido analizado _____

B. Antecedentes personales patológicos

15. Anomalías renales y/o renovasculares _____
- 15.1. Especificar (fecha, hallazgos) _____
- _____

16. Anomalías cardiovasculares _____
 16.1. Especificar (fecha, hallazgos) _____

17. Hipoacusia _____

II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

18. Talla baja _____
 19. Estrabismo _____
 20. Ptosis _____
 21. Paladar en ojival _____
 22. Micrognatia _____
 23. Múltiples nevos _____
 24. Implantación baja de pabellón auricular _____
 25. Cuello alado _____
 26. Cuello corto _____
 27. Implantación baja del cabello _____
 28. Metacarpianos cortos _____
 29. Cúbito valgo _____
 30. Edema de manos y pies _____
 31. Geno valgo _____
 32. Otra (hipertelorismo, teletelia, vitiligo, alopecia psoriasis, cicatrices queloides) _____
 32.1. Especificar _____
 32.2. Especificar _____
 32.3. Especificar _____

III. EVALUACION CLINICA

Somatometría

33. Fecha de la somatometría

día	mes	año			

 34. Peso _____ Kg
 35. Talla _____ cm
 36. Tensión arterial sistólica _____ mmHg
 37. Tensión arterial diastólica _____ mmHg
 38. IMC _____ kg/m²

ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" CRF: SINDROME DE TURNER

Instrucciones generales:

- 1) Todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
- 2) En el caso de existir código numérico, se asignará el número que corresponda a la información en el expediente.
- 3) Las casillas sombreadas se llenaran con códigos asignados por el investigador.
- 4) Se utilizara el código D para los datos no disponibles en el expediente y N cuando no aplica
- 5) Cuando se proceda: SI= 1 NO= 2

I. DATOS GENERALES Y ANTECEDENTES

1. Nombre _____ 2. Afiliación _____
3. Teléfono _____ 4. Celular _____ 5. F. nacimiento _____
8. Lugar de Nacimiento _____ 7. Lugar de residencia _____
9. Fecha de ingreso al HE CMNR _____

9. Motivo por el que busco atención medica _____

1. Edema de manos y pies
2. Talla baja
3. Amenorrea primaria
4. Hipogonadismo
5. Infertilidad
6. Amenorrea secundaria

10. ¿A qué edad se estableció el diagnóstico? _____ años

11. Escolaridad _____

1. Ninguna
2. Primaria incompleta
3. Primaria completa
4. Secundaria incompleta
5. Secundaria completa
6. Preparatoria incompleta
7. Preparatoria completa o equivalente
8. Licenciatura
9. Posgrado

12. Estado civil _____

1. Soltera
2. Casada
3. Viuda
4. Divorciada
5. Unión libre
6. Separada

A. Características citogenéticas

13. Tiene cariotipo _____

13.1. Fecha del cariotipo _____

13.2. Numero de metafases analizadas _____

13.2.1. Línea celular 1 _____

13.2.2. Línea celular 2 _____

día mes año

14. Tiene FISH: _____

14.1. Fecha del FISH _____

14.2. Numero de metafases o interfases analizadas _____

14.2.1. Línea celular 1 _____

14.2.2. Línea celular 2 _____

día mes año

14.3. Tejido analizado _____

B. Antecedentes personales patológicos

15. Anomalías renales y/o renovasculares _____
 15.1. Especificar(fecha,hallazgos) _____

16. Anomalías cardiovasculares _____
 16.1. Especificar(fecha,hallazgos) _____

17. Hipoacusia _____

II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

18. Talla baja _____
19. Estrabismo _____
20. Ptosis _____
21. Paladar en ojival _____
22. Micrognatia _____
23. Múltiples nevos _____
24. Implantación baja de pabellón auricular _____
25. Cuello alado _____
26. Cuello corto _____
27. Implantación baja del cabello _____
28. Metacarpianos cortos _____
29. Cúbito valgo _____
30. Edema de manos y pies _____
31. Genio valgo _____
32. Otra (hipertelorismo, teletelia, vitíligo, alopecia psoriasis, cicatrices queloides) _____
 32.1. Especificar _____
 32.2. Especificar _____
 32.3. Especificar _____

III. EVALUACION CLINICA

Somatometría

33. Fecha de la somatometría

día	mes	año			
34. Peso _____

--	--

 Kg
35. Talla _____

--	--	--

 cm
36. Tensión arterial sistólica _____

--	--	--	--

 mmHg
37. Tensión arterial diastólica _____

--	--	--	--

 mmHg
38. IMC _____

--	--

 kg/m²