



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PERFIL FENOTÍPICO Y CITOGENÉTICO DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE TURNER ATENDIDAS EN EL
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE 1991 A 2011

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. NYDIA ACEVEDO SILVA



DIRECTOR DE TESIS
DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN BARROSO

ASESOR DE TESIS
DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO



México D.F.

Febrero 2015



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.

PERFIL FENOTÍPICO Y CITOGENÉTICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE TURNER
ATENDIDAS EN EL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GOMEZ DE 1991 A 2011

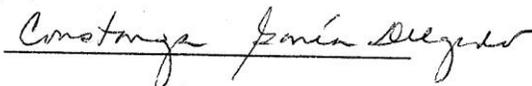
Dra. Nydia Acevedo Silva

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN BARROSO
Tutora de Tesis



DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO
Asesora de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A mis padres que han sido mi guía y mi luz en todos estos años, quienes han soportado mis desvelos y mis ausencias, quienes me han enseñado el significado de la tolerancia y paciencia y han sido mi consuelo en los momentos más difíciles de este camino. Les agradezco por haberme impulsado siempre y haber apoyado todas mis decisiones buenas o malas, porque de ellas aprendí y me hice más fuerte, no lo hubiera logrado sin ustedes. Siempre serán lo más importante en mi vida. Gracias por todo.

A mi hermana quien me demuestra todos los días la fortaleza que tiene y que me pone de ejemplo, quien me enseñó a no caer ante personas y momentos difíciles y que ahora me comparte una parte más de ella, gracias por Kathia, a quien te prometo le daré lo mejor que tengo y le enseñaré todo lo que esté a mi alcance, gracias por estar siempre junto a mí.

Al que ahora es parte de mi vida y espero lo siga siendo siempre, espero que terminemos este camino, y los que siguen no sólo en lo profesional sino en lo emocional y espiritual juntos. Te agradezco por apoyarme y enseñarme que siempre hay algo mejor. Por entender y tolerar mis cambios de humor y ser mi soporte todos los días, Jonathan, te amo.

A mis compañeros de generación con los que sufrí, reí y aprendí, quienes me ayudaron a tener paciencia y no dejarme llevar por los malos momentos y quienes pusieron su hombro para confortarme cuando más lo necesité, aún queda más por hacer y espero seguirlos viendo.

Por último a mis maestros, de quienes siempre tomé lo bueno y por los que en lo profesional llego hasta este lugar y momento, siempre me han dicho que debo dar y hacer lo mejor por los niños y los seguiré haciendo. Dra Morán, Dra García les doy la gracias por compartir su tiempo y conocimiento conmigo y por ayudarme a alcanzar de la mejor manera este objetivo, espero algún día llegar a ser tan buena como ustedes.

En este camino he aprendido a dar lo mejor de mí, y darme cuenta que todos los niños a los que ayudé de alguna forma son mis niños y son mis mayores maestros, los que siguen con nosotros y los que están en un mejor lugar y situación, son mis angelitos y los seguiré ayudando en lo que pueda, porque para eso estoy aquí.

GRACIAS A TODOS LOS QUE ESTUVIERON CONMIGO SIEMPRE.

RESUMEN

Introducción. El Síndrome de Turner cobra importancia dentro del estudio de las cromosopatías debido a que es la única monosomía (45,X) compatible con la vida, presente en el sexo femenino, con una frecuencia de 1:2500-3000 nacidas vivas. Tiene diferente presentación en cuanto a características clínicas dependiendo de la edad, siendo lo más frecuente baja estatura, cuello corto y alteraciones sistémicas como cardiopatías, siendo la más frecuente Coartación aórtica. Se pueden encontrar déficits específicos de habilidades visual-espacial y visual-perceptual, sin embargo no es causa de retraso mental. Estas pacientes requieren de un manejo interdisciplinario debido a las múltiples complicaciones que pueden presentar.

Material y métodos. Se revisaron de manera retrospectiva expedientes de archivo clínico de aquellas pacientes que tuvieran el diagnóstico de Síndrome de Turner, en total 100 expedientes; de los cuales 54 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron los que se analizaron en este trabajo. Teniendo como base nuestra pregunta de investigación: ¿Cuáles son y cuál es la frecuencia de las características clínicas y citogenéticas de las pacientes con Síndrome de Turner atendidas por el Departamento de Genética en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido de 1991 a 2011?. Objetivo general: describir las características clínicas y citogenéticas en las pacientes con Diagnóstico clínico de Síndrome de Turner atendidas en el Departamento de Genética del HIMFG de 1991 a 2011. Se utilizó una hoja de recolección de datos y gráficas para ordenar y poder analizar los resultados.

Resultados. De las características clínicas, la talla baja estuvo presente en el 100% de los casos. En cuanto a las características citogenéticas observamos que el cariotipo más frecuente en nuestra población fue 45,X. Se encontraron 3 pacientes en cuyo expediente se tenía reporte de estudio de FISH para SRY positivo.

Discusión. El total de la población total analizada presentaba en frecuencia características clínicas similares a las reportadas en la literatura. El estudio comparativo de las características físicas y citogenéticas de nuestra población con la literatura nos permitió confirmar la frecuencia de alteraciones presentes y el número de complicaciones que se pueden presentar en este grupo, considerando de suma importancia el diagnóstico temprano y el manejo integral para una mayor calidad de vida por lo que conocerlo tiene gran trascendencia para el médico pediatra.

ÍNDICE

1. Antecedentes	6
1.1 Historia	6
1.2 División celular	6
1.3 Cariotipo	13
2. Alteraciones cromosómicas	17
3. Etiología del Síndrome de Turner	23
3.1 Fisiopatogenia	
3.2 Características clínicas por grupo etéreo	
3.3 Complicaciones	
3.4 Abordaje clínico	
3.5 Manejo de pacientes por grupo etéreo	
3.6 Uso y desarrollo de nuevas terapias en pacientes con Síndrome de Turner	
3.7 Diagnósticos diferenciales	
4 Pregunta de investigación	28
5 Justificación	29
6 Objetivos	30
7 Métodos	31
8 Plan de análisis estadístico	31
9 Descripción de variables (concepto, operacionalidad, y escala de medición)	32
10 Resultados	33
11 Frecuencia de alteraciones citogenéticas reportadas en esta población	47
12 Discusión	48
13 Conclusiones	50
14 Bibliografía	51
15 Anexo	54

1. ANTECEDENTES

1.1 HISTORIA

La primera descripción clínica conocida del Síndrome de Turner (ST) fue hecha por Ullrich en 1930 en una niña de 8 años con talla baja y cuello alado. Ocho años más tarde, H. Turner describió un grupo de 7 mujeres que presentaban una serie de alteraciones físicas que llamaron su atención, los rasgos característicos que destacó fueron: 1) infantilismo sexual, 2) cuello alado o *pterygium colli*, 3) deformidad del codo o *cubitus valgo*.¹ Ford y cols. en 1959 realizaron el primer análisis cromosómico en mujeres con el ST y encontraron que todas presentaban un solo cromosoma X en lugar de los dos esperados. Se demostró así que el ST era el resultado de la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual en seres humanos¹.

1.2 DIVISIÓN CELULAR

De acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, "las células sólo provienen de células". Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular durante el cual la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares (proteínas y organelos), duplica su material genético y finalmente se divide.² Existen dos tipos de división celular: la mitosis que ocurre en las células somáticas y la meiosis que se lleva a cabo en las células germinales.

1.2.1 MITOSIS:

El ciclo celular pasa por una serie de etapas denominadas: G1, S, G2 y M (la letra G significa intervalo o "*gap*", la S síntesis y la M mitosis). Esta secuencia se mantiene en prácticamente todas las células que proliferan y sólo ocasionalmente alguna de las fases es omitida. Las fases G1, S y G2 se agrupan en la denominada interfase³, a continuación se describen las diferentes etapas:

1) Interfase, la cual consta de:

- Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para heredar una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.

- Fase G1 y G2: Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas G1 y G2 en las cuales la célula es muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos).

2) Fase M o Mitosis: En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado a través de la segregación de los cromosomas², para su estudio se divide en:

- Profase: En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico.

- Metafase: Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico mediante los cinetocoros. Una vez unidos los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula.

- Anafase: Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos sets de cromosomas que migran hacia polos opuestos de la célula.

- Telofase: Ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.

- Citocinesis: Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas (Figura 1).

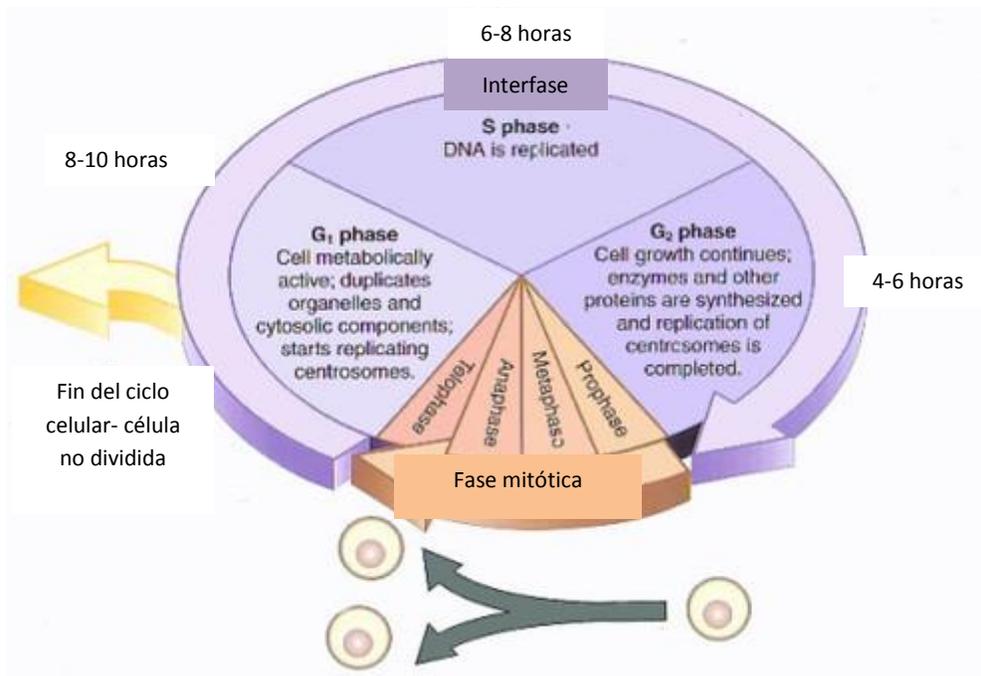


Figura 1. Ciclo celular. Se muestran las fases del ciclo celular así como las características de cada una. Imagen modificada de Wright S, et al.³².

1.2.2 MEIOSIS

La meiosis es un mecanismo de división celular que permite la obtención a partir de células diploides ($2n$) de células haploides (n) y recombinación genética. Entre los puntos principales que la caracterizan están:

La unión de un óvulo y un espermatozoide que es la fecundación y formará al cigoto. Los gametos no tienen el número diploide de cromosomas. La meiosis tiene objetivos diferentes a la mitosis, uno de ellos es la reducción del número de cromosomas. Otro de sus objetivos es el de establecer recombinaciones entre los cromosomas homólogos mediante intercambios de material genético.⁴

1.2.3 ETAPAS DE LA MEIOSIS

1) Meiosis I:

La envoltura nuclear se conserva hasta el final de la fase que es cuando se desintegra, al mismo tiempo desaparece el nucleolo y se forma el huso, se divide en 5 fases⁴:

- Profase I

Leptoteno: Los cromosomas aparecen como largos filamentos que de trecho en trecho presentan cromómeros. Cada cromosoma ya está constituido por dos cromátidas, pero aún no se observan bien diferenciadas al microscopio óptico y se encuentran unidos en diversos puntos a la envoltura nuclear.

Zigoteno: En esta etapa los cromosomas homólogos se aparean punto por punto en toda su longitud. Este apareamiento puede comenzar bien por el centro o por los extremos y continuar a todo lo largo del cromosoma.

Paquiteno: Los pares de cromosomas homólogos aparecen íntimamente unidos con formación bivalente. Se puede observar que cada cromosoma tiene dos cromátidas. Mientras están estrechamente unidos tienen lugar rupturas entre cromátidas próximas de cromosomas homólogos que intercambian material cromosómico. Este intercambio se llama entrecruzamiento o sobrecruzamiento (*crossing-over*) y supone una redistribución cromosómica del material genético.

Diploteno: Los bivalentes inician su separación si bien se mantienen unidos por los puntos donde tuvo lugar el sobrecruzamiento, estas uniones reciben ahora el nombre de quiasmas y permiten ver los puntos en los que hubo sobrecruzamientos. En cada par de cromosomas homólogos pueden persistir uno o varios quiasmas, todo depende de cuántos sobrecruzamientos hayan tenido lugar a lo largo del bivalente.

Diacinesis: Las cromátidas aparecen muy condensadas preparándose para la metafase. La separación entre bivalentes persiste y permanecen los quiasmas. Al final de la profase la envoltura nuclear ha desaparecido totalmente y se ha formado el huso acromático.

- Metafase I

Los bivalentes se disponen sobre el ecuador del huso, de tal forma que los dos cinetocoros que tiene cada homólogo se orientan hacia el mismo polo, que es el opuesto hacia el que se orientan los dos cinetocoros del otro homólogo.

- Anafase I

Los cromosomas sólo presentan un centrómero para las dos cromátidas. Debido a eso se separan a polos opuesto cromosomas completos con sus dos cromátidas. No se separan cromátidas, sino cromosomas dobles. Esta disyunción o separación de los cromosomas da lugar a una reducción cromosómica, como consecuencia desaparecen los quiasmas. La distribución al azar de los cromosomas es una de las fuentes de variabilidad, ya que pueden producirse como consecuencia de este proceso una gran cantidad de gametos.⁴

- Telofase I

Es una telofase normal pero que da lugar a dos células hijas cuyos núcleos tienen cada uno un número haploide de cromosomas con dos cromátidas (Figura 2).

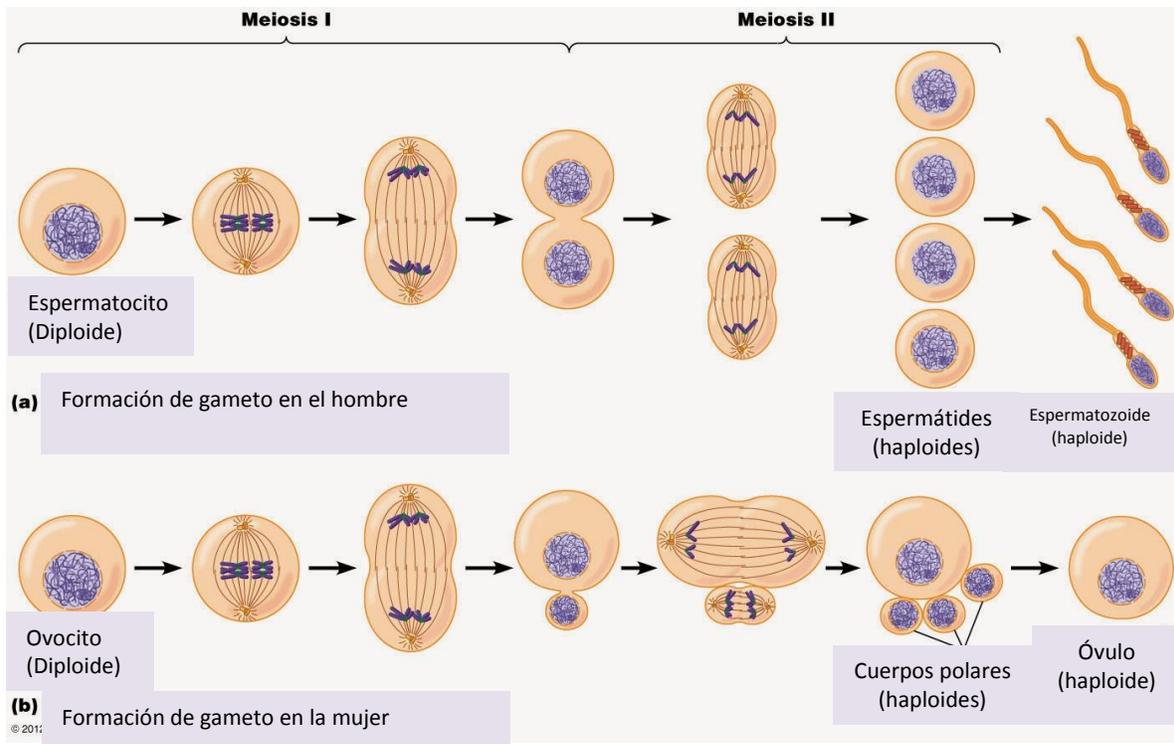


Figura 2. Meiosis. Se muestra el proceso meiótico describiendo sus fases. Imagen modificada de Wright S, et al³².

2) Meiosis II⁴:

- Profase II

Es similar a la mitosis en la que las dos células anteriores separan en la anafase II las cromátidas de sus cromosomas. Surgen así 4 células con 2 cromátidas cada una, consta de las siguientes fases

(Figura 3):

- Metafase II
- Anafase II (separación de cromátidas hacia polos opuestos)
- Telofase II

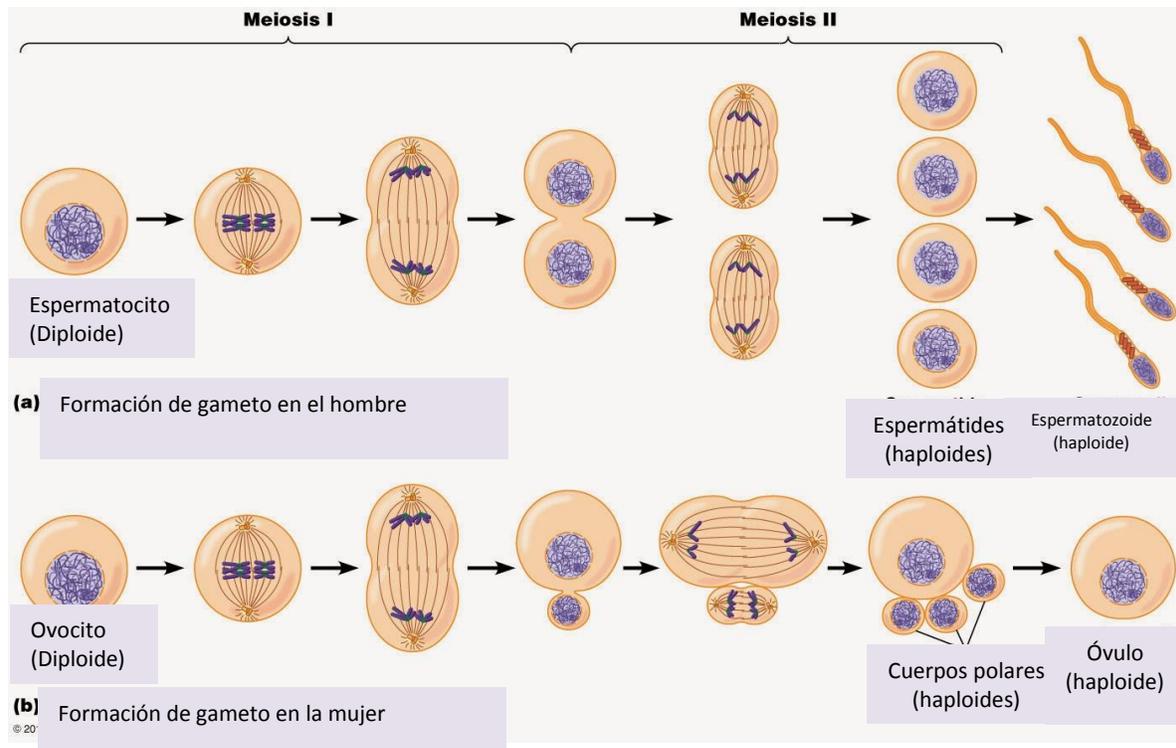


Figura 3. Descripción de la meiosis II. Se muestran dos células haploides y la división de los cromosomas. Imagen modificada de Wright S, et al³².

1.3 CARIOTIPO

Se denomina cariotipo al conjunto de caracteres individuales (número, tamaño, aspecto, forma, posición del centrómero, etc.) de los cromosomas de una especie que permite identificarlos como propio de ella.⁵ En la especie humana el número normal de cromosomas en una célula somática es de 46 (23 pares), de los cuales 44 (22 pares) son autosomas (cromosomas no sexuales), cada pareja se designa por los números del 1 al 22. Los dos cromosomas restantes corresponden a la pareja de cromosomas sexuales. El brazo corto de cada cromosoma se llama p, y el brazo largo q. Es posible identificar cada cromosoma y región gracias a las técnicas citogenéticas de marcado que permiten identificar zonas más claras o más oscuras denominadas bandas, la técnica cromosómica más empleada es la técnica de bandas G o GTG⁵ (Figura 4).

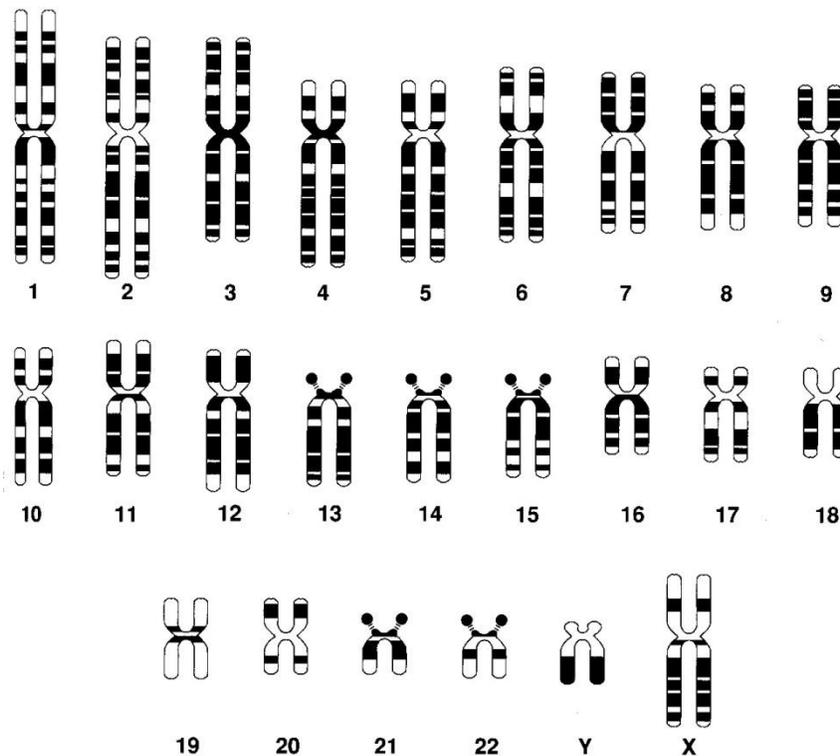


Figura 4. Ideograma que demuestra la disposición de las bandas cromosómicas con la técnica de bandas GTG. Tomada de [www. ucm.es](http://www.ucm.es)³³.

Existen varios métodos para la visualización mediante microscopía óptica de los cromosomas humanos. Los procedimientos clásicos consisten en la tinción con sustancias como la mostaza de quinacrina, que permite la observación de las bandas Q. El uso del colorante Giemsa que permite la observación de las bandas G, R o C (dependiendo del tratamiento que se realice con el ADN). Este bandeo característico de cada uno de los cromosomas está relacionado con regiones de eucromatina, heterocromatina facultativa (bandas G), heterocromatina constitutiva (bandas C). El cariotipo de alta resolución, basado en la tinción de los cromosomas en profase o prometafase, permite distinguir más de ochocientas bandas ⁵ (Figuras 5 y 6).

La técnica más utilizada en los laboratorios de citogenética por técnicas clásicas es la de bandas G o GTG las cuales utilizan Giemsa y Tirpsina para la producción de las bandas características. Se han desarrollado además técnicas que permiten la visualización de alteraciones tipo deleciones y duplicaciones submicroscópicas como la técnica de FISH (fluorescencia por hibridación *in situ*) y por hibridación genómica comparativa o CGH por sus siglas en inglés⁵.

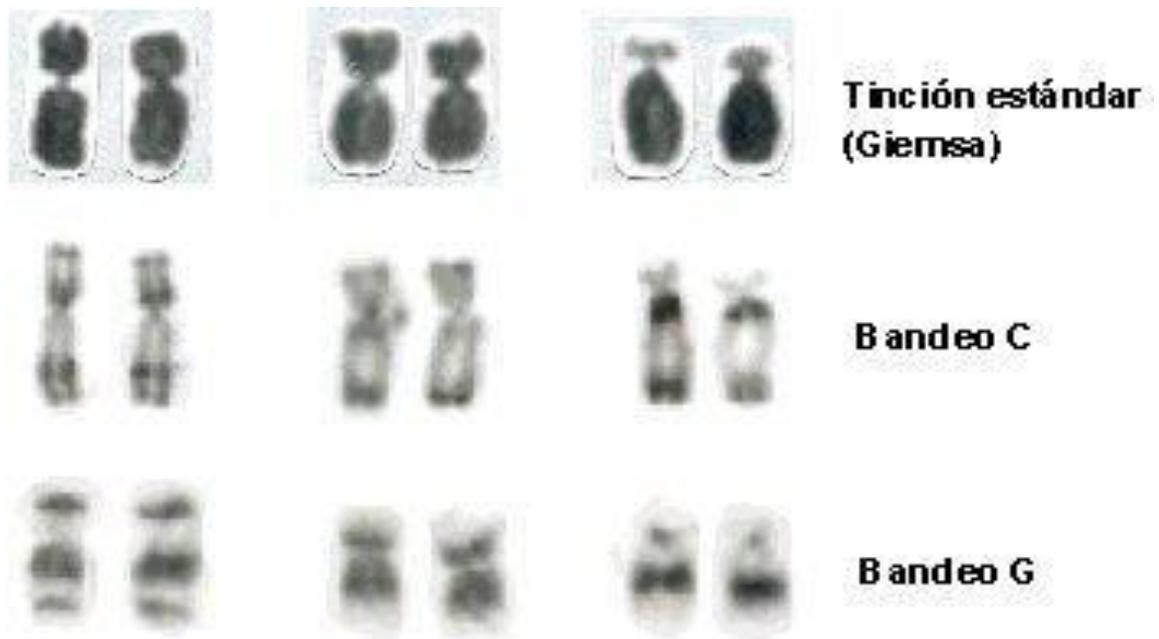


Figura 5. Imagen que muestra diferentes técnicas de bandeo cromosómico. Imagen modificada de Arango C¹ y Bueno ML².

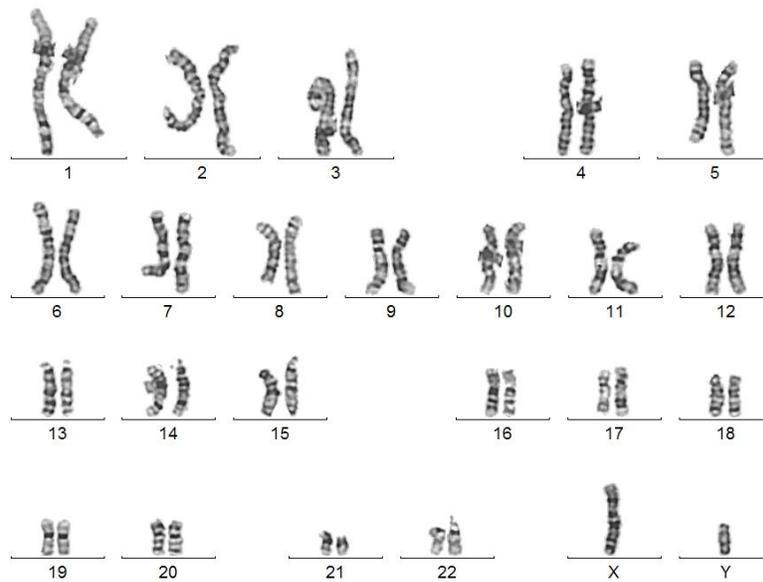


Figura 6. Cariotipo con bandas GTG de un individuo masculino normal 46,XY (QFB. Ana Aparicio Onofre, Lab. de citogenética, Depto. de Genética, HIMFG).

2. CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones cromosómicas se clasifican en numéricas y estructurales. Las alteraciones numéricas pueden ser euploidias o poliploidias cuando el resultado cromosómico final es múltiplo del número cromosómico haploide (23) y en aneuploidías cuando no es múltiplo del número haploide⁶.

2.1 ANEUPLOIDIAS

La aneuploidía es la existencia de un número cromosómico alterado presente en gametos (oocitos y espermatozoides), cigotos, embriones e individuos adultos. La aneuploidía es responsable de abortos tempranos y también del nacimiento de neonatos con problemas físicos y o/retraso mental; por ejemplo con Síndrome de Down a consecuencia de la trisomía del cromosoma 21⁶. La incidencia de aneuploidía se incrementa con la edad materna (a partir de los 35 años) y también en progenitores portadores de alteraciones cromosómicas estructurales como por ejemplo las translocaciones.⁷

2.2 NO DISYUNCIÓN

La no segregación es el fracaso de los cromosomas homólogos en separarse correctamente durante la meiosis. Esto resulta en la producción de gametos que contienen una cantidad de cromosomas mayor o menor a la encontrada en una célula normal⁷. Consecuentemente, el individuo puede desarrollar una trisomía o monosomía. La no disyunción puede ocurrir en meiosis I o meiosis II de la división celular, es una causa de diversas condiciones médicas anormales, incluyendo el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13), Síndrome de Edward (trisomía del cromosoma 18) y Síndrome de Turner (la presencia de un solo cromosoma X). La no disyunción se origina en la mayor parte de los casos de errores en la meiosis II materna, sin embargo también pueden ocurrir en la meiosis paterna y la meiosis I materna.⁸

2.3 ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Las anomalías cromosómicas sexuales tienen una incidencia de 1 en 300-400 embarazos.⁹ En el diagnóstico prenatal citogenético (DPC) la incidencia de estas anomalías en embarazos de mujeres mayores de 35 años es de 1 en 250.⁹

Tipos de aneuploidías

- Nulisomía, en la que faltan un par de cromosomas homólogos ($2n-2$ cromosomas).
- Monosomía ($2n-1$ cromosomas).
- Trisomía ($2n+1$ cromosomas).
- Tetrasomía ($2n+2$ cromosomas).
- Pentasomía ($2n+3$ cromosomas).

Monosomías

En los seres humanos todas las monosomías autosómicas producen la muerte en el útero, la excepción es la monosomía X que causa el síndrome de Turner.

Trisomías

Las trisomías también son alteraciones cromosómicas que pueden dar lugar a ciertas anormalidades o a la muerte, aunque algunos son individuos viables pudiendo ser incluso fértiles. Cuando observamos células de individuos trisómicos durante el apareamiento de cromosomas en la meiosis, podemos observar trivalentes (un grupo de tres cromosomas), mientras que los otros cromosomas presentan bivalentes normales. En la segregación, dos cromosomas emigrarán juntos y otro lo hará sólo con igual probabilidad para cada uno⁹.

Las trisomías más frecuentes en los seres humanos son:

-Síndrome de Klinefelter: 47,XXY.

-Síndrome de Down, que es la aneuploidía de cromosomas autosómicos más frecuente. Es una trisomía del cromosoma 21.

-Síndrome de Edwards.

-Síndrome de Patau.

-Trisomía 9.

-Síndrome de Warkany o trisomía del cromosoma 8.

-Trisomía 16, inviablemente da lugar a abortos tempranos.

-Síndrome de triple X.

-Síndrome XYY.

2.4 ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS CROMOSOMAS

DELECIÓN

Supone la pérdida de un fragmento del cromosoma, esta pérdida puede resultar a consecuencia de una ruptura del cromosoma y la posterior pérdida del fragmento cromosómico final. A este tipo de deleción se le conoce con el nombre de deleción terminal. El resultado es un cromosoma más corto de lo normal con pérdida de genes cuyo *loci* se encontraba en esta región y que además no presenta el telómero. También puede producirse la deleción a consecuencia de dos rupturas cromosómicas y la posterior fusión de los extremos rotos, formando un cromosoma en anillo. Si la ruptura no es en los extremos de los cromosomas se considera una deleción intersticial.

Puede producirse una ruptura en el cromosoma durante el fenómeno del *crossing over* o entrecruzamiento en la meiosis, en el que se produce la recombinación; en este caso un cromosoma dará su fragmento pero no recibirá el fragmento que debería recibir de su cromosoma homólogo⁹.

DUPLICACIÓN

Es la anomalía contraria a la deleción, se caracteriza porque un segmento del cromosoma se encuentra repetido. La causa es que al realizarse la recombinación durante la meiosis, uno de los cromosomas no da su fragmento quedándose con el suyo y el de su homólogo⁹.

CROMOSOMA DICÉNTRICO

Se trata de un cromosoma que tiene dos centrómeros y que surge de la ruptura de dos cromosomas y posterior fusión de los fragmentos que tenían el centrómero. Se puede considerar como anomalía grave⁹.

INVERSIÓN

Corresponde a la presencia en el cromosoma de un fragmento en posición inversa. Se produce durante el entrecruzamiento en la meiosis, cuando el cromosoma recibe un fragmento del cromosoma homólogo, dicho fragmento se une al cromosoma receptor pero con un giro de 180°. Si no hay pérdida ni ganancia o ruptura de genes no suele mostrarse patología⁹.

Si se produce la inversión en un brazo del cromosoma, sin incluir el centrómero se le denomina inversión paracéntrica, mientras que si se producen dos rupturas, que ocurren cada una en un brazo del cromosoma, se habla de inversión pericéntrica si el fragmento invertido contiene el centrómero⁹.

TRANSLOCACIÓN

Se define como la ruptura en dos cromosomas diferentes, generalmente no homólogos y el posterior intercambio de los fragmentos cromosómicos. El cromosoma derivado recibe el nombre del cromosoma que aporta el centrómero. Cuando la translocación se realiza con fragmentos que incluyen el telómero se habla de translocación recíproca. Cuando se da entre dos cromosomas acrocéntricos tras una rotura que se produce en los brazos cortos o un sitio muy próximo al centrómero, pero en los brazos largos, se pierden los brazos cortos que son los que contienen los

genes organizadores nucleolares. Cuando la translocación se produce en cromosomas acrocéntricos se habla de una translocación robertsoniana. El portador tendrá 45 cromosomas, es decir, presentará una anomalía tanto estructural como numérica y no tendrá manifestaciones fenotípicas⁹.

ISOCROMOSOMA

Un isocromosoma es un cromosoma que por división anormal transversal ha formado un cromosoma con dos brazos largos y dos brazos cortos similares.¹⁰ El isocromosoma de brazo largo del cromosoma X es el más común de los reordenamientos estructurales y está presente en el 10%-15 % de los individuos con Síndrome de Turner (Figura 8).^{11,12}

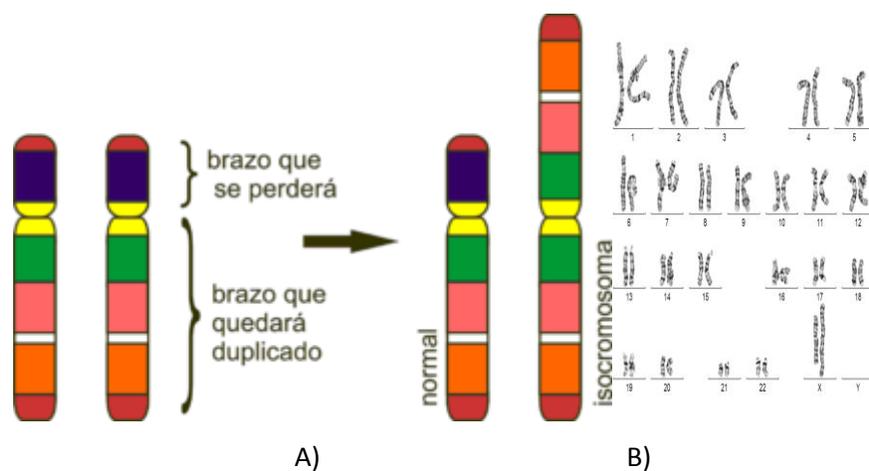


Figura 8. A) esquema de formación de un isocromosoma. B) Imagen de un isocromosoma del X (cromosoma a la derecha) con técnica de bandas GTG (QFB. Ana Aparicio Onofre, Lab. de citogenética, Depto. de Genética, HIMFG).

2.5 ESTRUCTURA E INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

En los seres humanos de los cromosomas sexuales, el cromosoma Y es muy pequeño y contiene pocos genes, los cuales participan en particular en el proceso de la diferenciación sexual para formación de los testículos y espermatogénesis, mientras que el cromosoma X es más grande (5% del genoma haploide) y contiene cerca de 2 mil genes; este desbalance en dosis génica entre varones y mujeres se ha resuelto silenciando de forma transcripcional, mediante heterocromatinización a uno de los dos X⁶. En las mujeres un cromosoma X de cada célula se inactiva al azar, siguiendo la **hipótesis de Lyon**, que propone:

1. Durante la vida intrauterina de las mujeres en etapa de blastocisto uno de los dos cromosomas X se inactiva.
2. La inactivación actúa al azar sobre cualquiera de los dos X (paterno o materno). Una vez que en una célula se inactivó alguno de los dos X, la inactivación es estable y heredable, de manera que éste continuará inactivo en todas las células que se deriven de ella.
3. El cromosoma X inactivo se reactiva durante la meiosis en las células germinales, por lo que ambos cromosomas X están activos en la ovogénesis y todos los gametos reciben un cromosoma X activo,⁶

El X inactivo se convierte en heterocromático, de manera que se condensa en interfase y forma el llamado corpúsculo de Barr, no se transcribe y replica de manera tardía durante la fase S del ciclo celular. La inactivación se lleva a cabo por un centro de control o “*switch*” llamado centro de inactivación del X o Xic, que se encarga de mantener un cromosoma X activo por cada dos sets haploides. El proceso de inactivación implica la interacción física de los Xic de ambos cromosomas X y se identifican tres pasos:

1. **Iniciación:** al inicio opera un mecanismo de conteo de cromosomas X, que asegura que un solo X por set diploide se inactivará. Una segunda función de la región Xic es la selección, mecanismo que determina al azar cual cromosoma X se inactivará.
2. **Dispersión:** la señal de inactivación se dispersa en *cis* desde el centro de inactivación, hacia ambos lados y a lo largo de todo el cromosoma X.

3. Mantenimiento: el estado inactivo se mantiene en el X a través de la vida de esa célula y de sus descendientes. Para el mantenimiento se requieren otros factores que actúan en *trans*, es decir que provienen de fuera del cromosoma, entre otros las metilinas de DNA que metilan los promotores génicos.

Se piensa que todavía existen muchos factores no conocidos que colaboran con Xic para realizar la compensación de dosis génica entre sujetos XX y XY⁶.

3.SÍNDROME DE TURNER

3.1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es la única monosomía compatible con la vida y aunque es la aneuploidía más frecuente en embriones humanos, la frecuencia de abortos espontáneos es del 99%, usualmente en el primer trimestre de embarazo.¹³ La frecuencia de este síndrome es de 1:2500-3000 nacidas vivas. La patología del ST se debe a la no expresión de algunos genes situados en el segmento homólogo del cromosoma X que deben estar duplicados para un desarrollo normal.¹

El hallazgo cromosómico es la pérdida de parte o de la totalidad de uno de los cromosomas sexuales.¹³ La mitad de los sujetos afectados tiene una dotación cromosómica 45,X pura (46-50%), la otra mitad presenta diversas anomalías de los cromosomas sexuales incluyendo entre otros la presentación de mosaicos, anomalías estructurales del cromosoma X y del cromosoma Y.¹⁴

La expresión fenotípica del ST se puede explicar con base en los siguientes fenómenos: 1) el estado de haploinsuficiencia de genes que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales, 2) a la ausencia de un cromosoma sexual normales antes de la inactivación de un cromosoma X y 3) por la aneuploidía y las consecuencias derivadas del desequilibrio cromosómico¹⁴.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación fenotípica varía según la edad, principalmente se caracteriza por baja estatura, así como alteraciones morfológicas del tipo de *pterygium coli* o cuello alado, cardiopatía característicamente con coartación aórtica, teletelia, linfedema de manos y pies (en recién nacidas), uñas hiperconvexas o displasia ungueal, alteración en pabellones auriculares, implantación baja de cabello, cubitus valgus, exostosis tibial, acortamiento de metacarpianos (principalmente del 4to), tendencia a la obesidad y otitis media recurrente. Es característica la disgenesia gonadal con estrías gonadales bilaterales, amenorrea primaria, útero hipoplásico y más de la mitad de las pacientes presentan anomalías renales del tipo riñón en herradura, agenesia renal unilateral o duplicación de la pelvis renal (Figura 9, Tabla 1).¹⁴

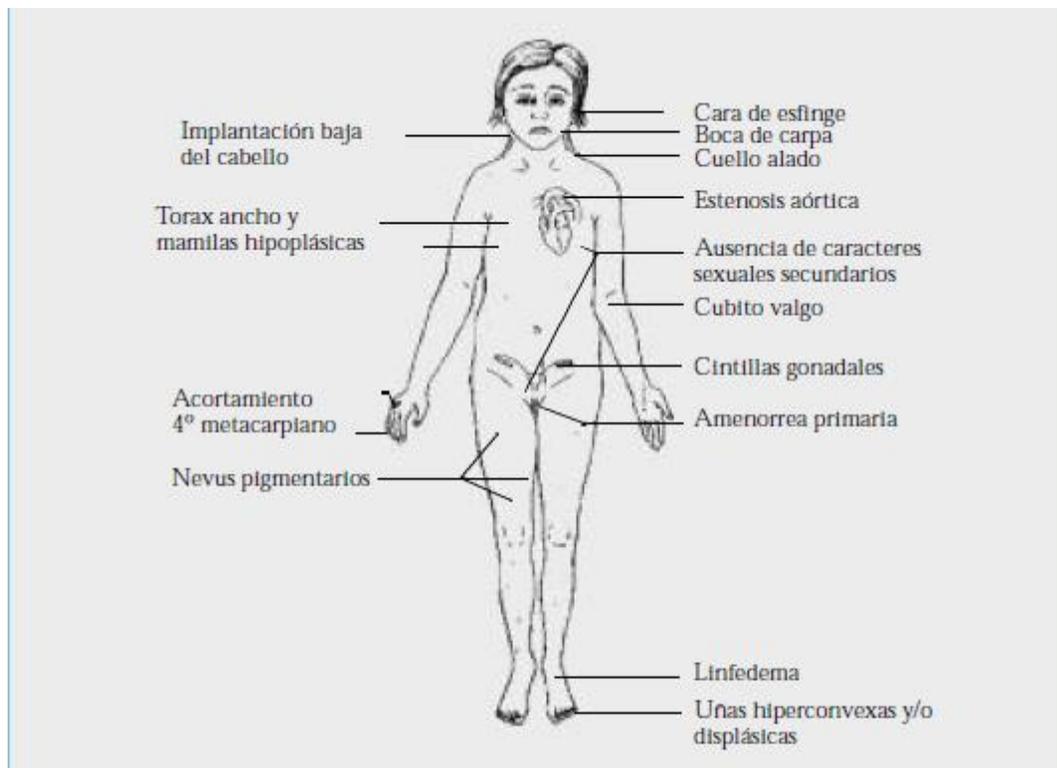


Figura 9. Fenotipo del Síndrome de Turner, las características clínicas varían según la edad y la anomalía citogenética que se presente. Tomado de Soares H *et al.*, 2008¹⁵.

TABLA 1. FRECUENCIA DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL ST

<i>Musculoesqueléticos</i>	PORCENTAJE
Talla baja	100%
Cuello corto	40%
Proporción anormal del segmento superior/inferior	97%
Cubitus valgus	47%
Metacarpianos cortos	37%
Escoliosis	35%
Genu valgo	35%
Micrognatia y paladar ojival	38%
Teletelia	80%
<i>Obstrucción linfática</i>	
Pterigium colli	25%
Implantación baja de cabello	42%
Edema de manos y pies	80%
Displasia ungueal	13%
<i>Defectos de células germinales</i>	
Fallo gonadal	96%
Infertilidad	99%
<i>Otras anomalías</i>	
Cardiovasculares	55%
Renales	39%
Nevus pigmentados	50%
Ptosis	11%
Estrabismo	18%
Defectos de audición	50%
Tiroiditis de Hashimoto	34%
Hipotiroidismo	10%
Alopecia	2%
Vitíligo	2%
Anomalías gastrointestinales	3%
Intolerancia a carbohidratos	40%

Las características clínicas descritas en la Tabla 1 se agruparon por sistemas y se expresaron en porcentajes, tomados de un número de 100 pacientes.¹⁵

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN ST DE ACUERDO A LA EDAD CRONOLÓGICA	
<i>Niñas menores de 1 año</i>	PORCENTAJE
Linfedema	97%
Displasia ungueal	90%
Paladar ojival	84%
Implantación baja capilar	76%
Cuello alado	73%
Implantación baja de pabellones auriculares	73%
Retrognatia	67%
Cubitus valgus	52%
<i>Niñas de 1 a 12 años</i>	
Disminución de la talla por debajo de la P5 para la edad	83%
Paladar ojival	56%
Displasia ungueal	56%
Implantación baja de pabellones auriculares	56%
Retrognatia	56%
Cubitus valgus	53%
Dificultad para aprender	55%
Adolescentes	
Displasia ungueal	80%
Múltiples nevos	77%
Línea capilar posterior baja	75%
Pubertad retrasada	66%
Implantación baja de pabellones auriculares	58%
Acortamiento de 4to metacarpiano	50%

Las características clínicas descritas en la Tabla 2 se agruparon por grupo etáreo y se expresaron en porcentajes, tomados de un número de 100 pacientes.¹⁵

El síndrome de Turner no siempre se acompaña de características distintivas y frecuentemente no se diagnostica durante la infancia. Se puede sospechar principalmente por la baja estatura y en las adolescentes por pubertad retrasada o amenorrea primaria; en las pacientes de edad adulta por anovulación e infertilidad.¹⁶

A diferencia de otros desórdenes cromosómicos tales como la trisomía 21, el Síndrome de Turner no es causa de retraso mental.¹⁷ El fenotipo neurológico-cognitivo consiste en déficits específicos de ciertas funciones. La habilidad verbal usualmente es normal; sin embargo, las niñas y mujeres 45,X tienen cierta discapacidad en cuanto a las habilidades visual-espacial y visual-perceptual, así como en la función motora, ejecución y atención en comparación con mujeres normales concordantes en edad, altura, IQ y estado socioeconómico.¹⁸

En el Síndrome de Turner debe realizarse entre otros diagnósticos diferenciales los siguientes: 1) disgenesia gonadal mixta, en la que se observa un testículo unilateral y una estría gonadal contralateral; 2) disgenesia gonadal pura, en la que las estrías gonadales bilaterales se asocian a un cariotipo normal, talla normal y amenorrea primaria y 3) Síndrome de Noonan (MIM 163950).

Estas pacientes pueden beneficiarse con terapia hormonal sustitutiva (estrógenos-progesterona) de modo que pueden tener ciclos menstruales, sin embargo se debe tener especial cuidado por la posibilidad de aparición de neoplasias, más frecuentemente de tipo endometriales. Además del tratamiento médico, ya sea con hormona del crecimiento, estrógenos o procedimientos para las principales cardiopatías, las pacientes con Síndrome de Turner requieren de apoyo psicológico tanto individual como familiar, ya que presentan problemas de adaptación¹⁹.

Desde un punto de vista interdisciplinario, como debe ser el manejo de estas pacientes, se debe incluir en su evaluación especialidades como pediatría, endocrinología, genética, oftalmología, ortopedia, cardiología, nefrología, otorrinolaringología, cirugía plástica, odontopediatría y psicología; con la finalidad de alcanzar el máximo desarrollo, dentro de sus capacidades tanto físicas como cognitivas¹⁹.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El Síndrome de Turner se caracteriza por un fenotipo particular y este a su vez es modificado por la edad de la paciente, requiere de un estudio cromosómico como parte de su evaluación integral.

¿Cuáles son y cual es la frecuencia de las características clínicas y citogenéticas de las pacientes con Síndrome de Turner atendidas por el Departamento de Genética en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido de 1991 a 2011?.

5. JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Turner es la única monosomía cromosómica que sobrevive al nacimiento y si bien el 99% de las concepciones se aborta, su frecuencia sigue siendo alta con 1:2500 recién nacidas vivas, es una causa de atención frecuente y multidisciplinaria en nuestra Institución. Se requiere de la realización del cariotipo para su diagnóstico citogenético, en el Depto. de Genética se ha realizado este diagnóstico desde hace más de 40 años. Este estudio aportará conocimiento sobre el perfil poblacional de las pacientes con Síndrome de Turner en nuestra Institución así como identificar áreas de oportunidad de atención y las características clínicas y citogenéticas estableciendo la relación entre el fenotipo, el cariotipo y en algunos casos, la utilización del análisis citogenético molecular.

6. OBJETIVOS

GENERAL. Describir las características clínicas y citogenéticas en las pacientes con Diagnóstico clínico de Síndrome de Turner atendidas en el Departamento de Genética del HIMFG de 1991 a 2011.

ESPECÍFICOS.

- Identificar las características fenotípicas por grupo etáreo.
- Analizar las características clínicas por frecuencia y según los grupos etáreos.
- Describir el perfil citogenético en estas pacientes.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo.

Población: pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Turner atendidas en el departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Recolección de información: Análisis de expedientes clínicos y revisión de resultados de estudios de cariotipo mediante hoja de recolección de datos.

Análisis de datos: por medio de comparación de datos. Estudio de frecuencias y medidas de tendencia central.

8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las diferentes variables que fueron obtenidas de los expedientes clínicos para establecer el fenotipo y el perfil citogenético, estas variables son:

- Edad de la madre y del padre en el momento de la concepción
- Semanas de gestación
- Control prenatal y número de consultas
- Ultrasonido de control
- Realización de cariotipo, definiendo método y semanas de gestación
- Antecedentes personales patológicos
- Características clínicas a diagnóstico
- Manejo con terapia hormonal o sustitutiva
- Enfermedades asociadas

Se utilizaron gráficos y tablas para mejor representación de los datos y del análisis comparativo.

9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables que se analizaron son los datos que, de acuerdo a la revisión efectuada en los antecedentes, se definen como las que tienen una mayor trascendencia en el desarrollo de niñas con Síndrome de Turner (Anexo 1). Se incluye en este estudio el análisis del control prenatal, los estudios realizados durante la etapa gravídica y las características del producto al nacimiento cuando fue posible.

CRITERIOS

Se obtuvo un listado de las pacientes con diagnóstico de ST registradas en el archivo de la institución a partir de 1991, incluyendo en el estudio a aquellas pacientes que tuvieran confirmado el diagnóstico de ST con reporte de cariotipo y con valoración por el departamento de Genética, con historia clínica que mostrara dentro de su descripción antecedentes perinatales, para valoración de estudios previos como ultrasonidos y amniocentesis.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expediente clínico disponible

Cariotipo reportado

Historia clínica completa

Periodo de estudio señalado

EXCLUSIÓN

Otro diagnóstico no compatible con ST.

ELIMINACIÓN

expedientes que no estuvieran dentro del periodo señalado.

No tuvieron diagnóstico relacionado a ST.

10. RESULTADOS

De un total de 100 expedientes registrados con diagnóstico de ST en el archivo de la institución, se identificaron 54 de ellos que cumplían con los criterios necesarios para ser evaluados e incluidos en este estudio. A continuación se muestra en la Tabla 3 el número de casos nuevos con diagnóstico de ST por año.

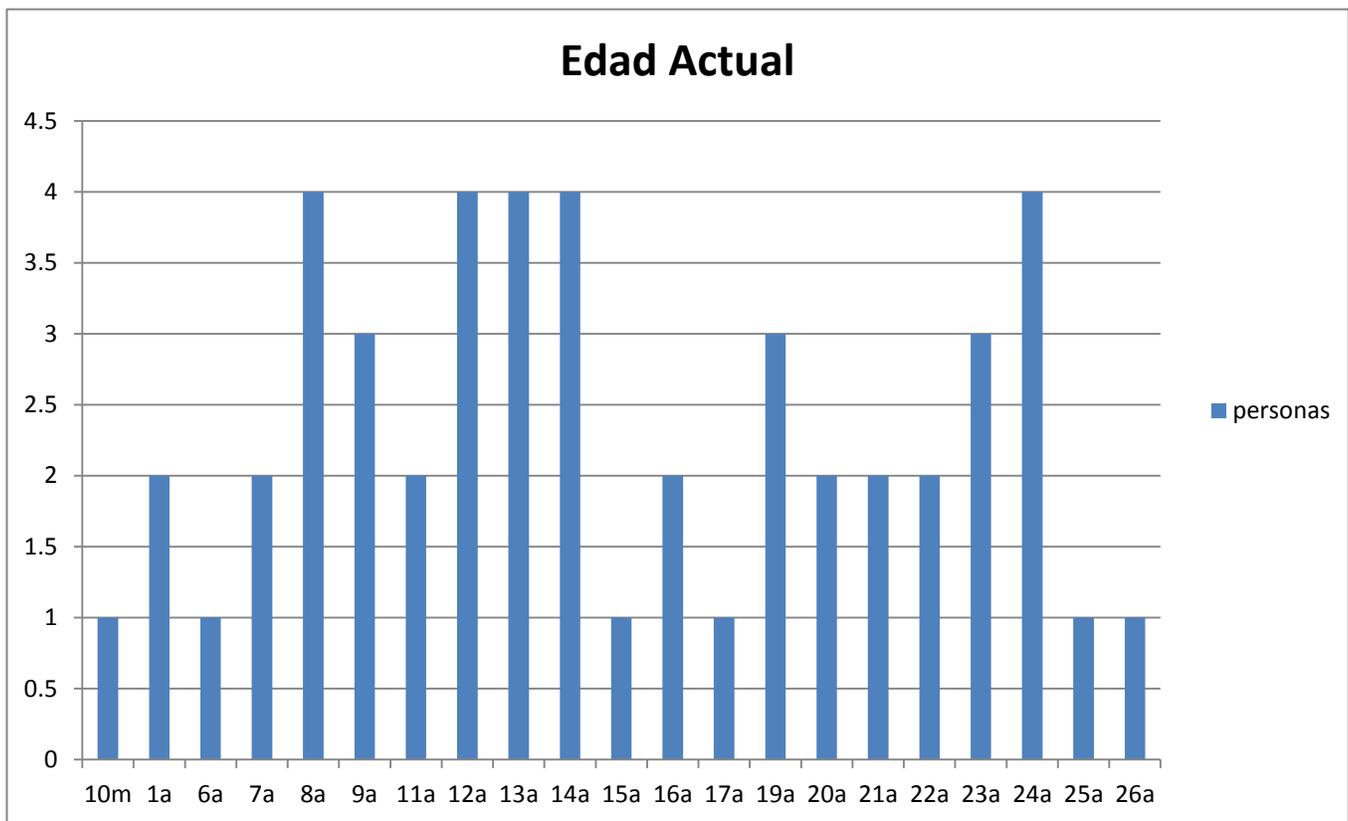
TABLA 3. CASOS NUEVOS DIAGNÓSTICADOS POR AÑO.

AÑO	NÚMERO DE CASOS NUEVOS DIAGNOSTICADOS
1991	2
1992	1
1993	3
1994	4
1995	1
1996	2
1997	1
1998	3
1999	5
2000	3
2001	2
2002	3
2003	3
2004	4
2005	2
2006	2
2007	2
2008	3
2009	2
2010	4
2011	2
Total	54

Del total de expedientes analizados, el 100% proporcionó datos sobre las características clínicas de las pacientes, sin embargo aproximadamente un 50 % de éstos proporcionó datos sobre estudios realizados ya sea durante el embarazo o al nacimiento como ultrasonidos, cariotipo y FISH. A continuación se describen los hallazgos en relación a las variables definidas para este estudio.

1)EDAD ACTUAL

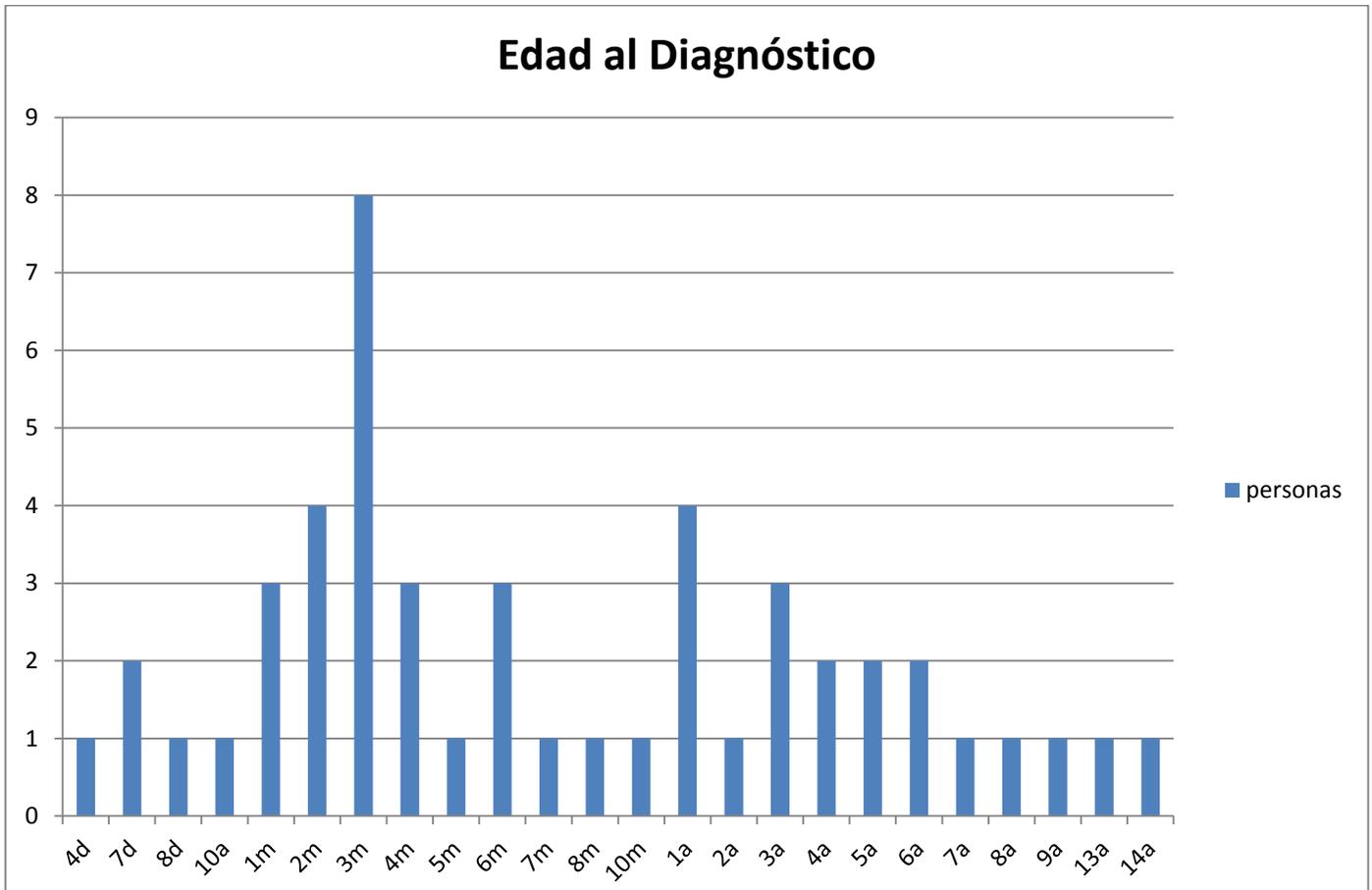
El 40.7% de las pacientes, al momento de la revisión de expedientes cuenta con una edad mayor a los 15 años y el 59.3% son menores de 15 años (Gráfica 1).



Gráfica 1. Se muestra la edad actual de las pacientes al momento de la revisión de expedientes.

2) EDAD AL DIAGNÓSTICO

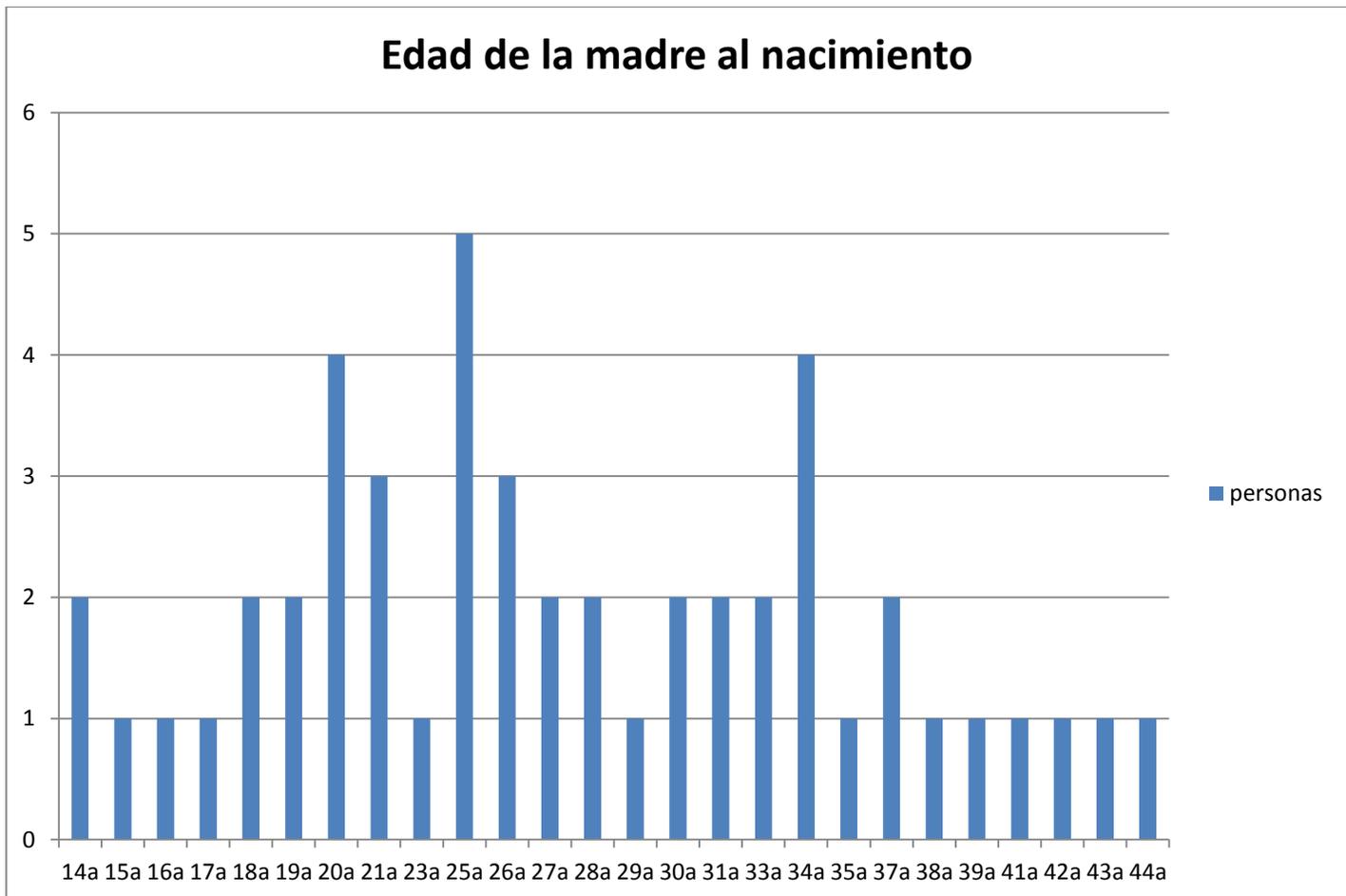
A la mayoría de las pacientes se les realizó el diagnóstico antes de los 12 meses de vida, siendo este grupo el 67.3% del total. Dentro de estas pacientes se observa un claro predominio a los 3 meses de edad.



Gráfica 2. Edad de las pacientes al diagnóstico.

3)EDAD MATERNA

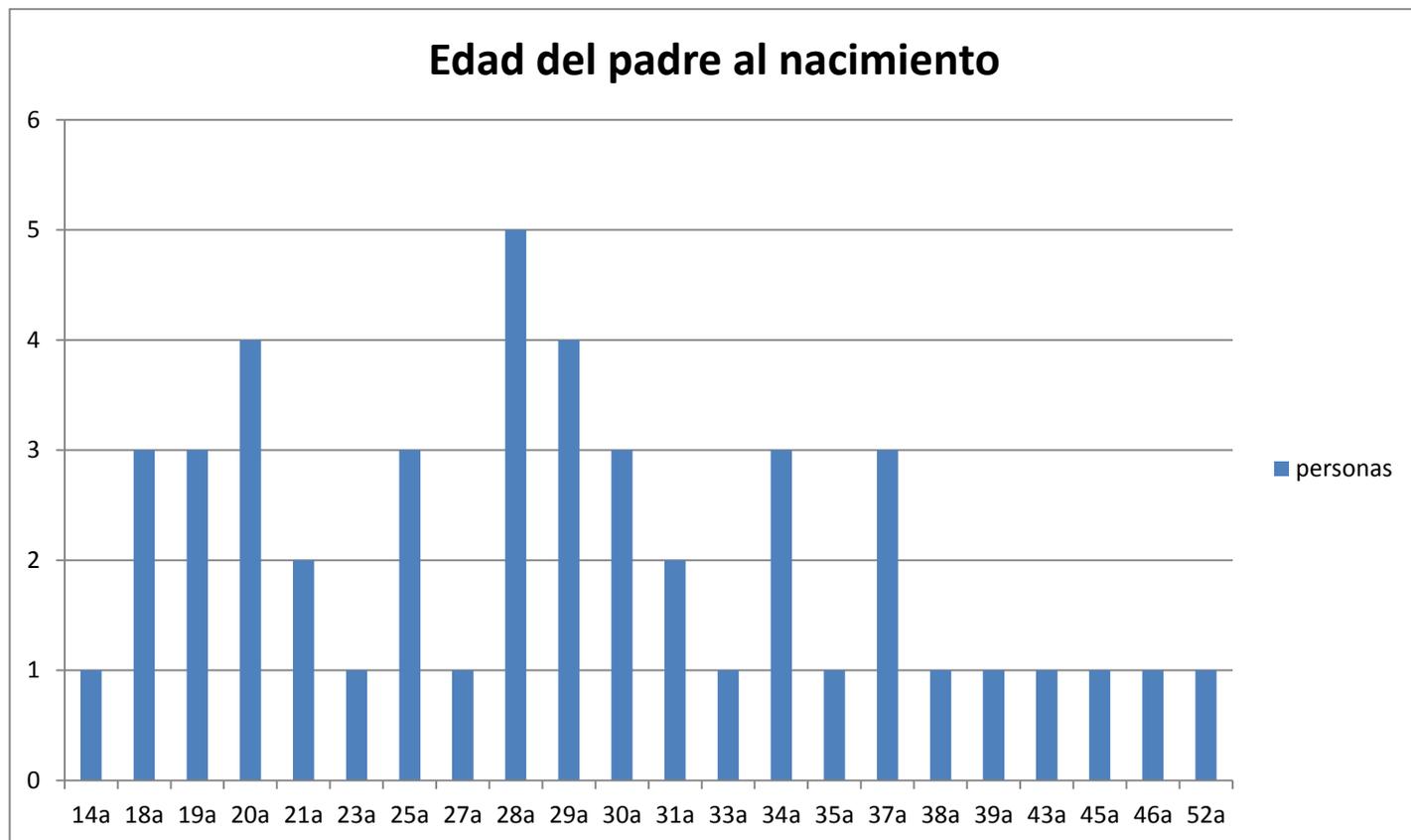
En este grupo de madres el 55.5% del total de las comparadas tiene menos de 30 años y el 44.5% lo constituyen las madres mayores de 30 años.



Gráfica 3. Edad de la madre al momento del nacimiento de las pacientes.

4) EDAD PATERNA

Del total de padres analizados, los padres menores de 30 años de edad constituyen el 61.2% del total.



Gráfica 4. Edad de los padres al momento del nacimiento de las pacientes con diagnóstico de ST.

5)NÚMERO DE GESTAS

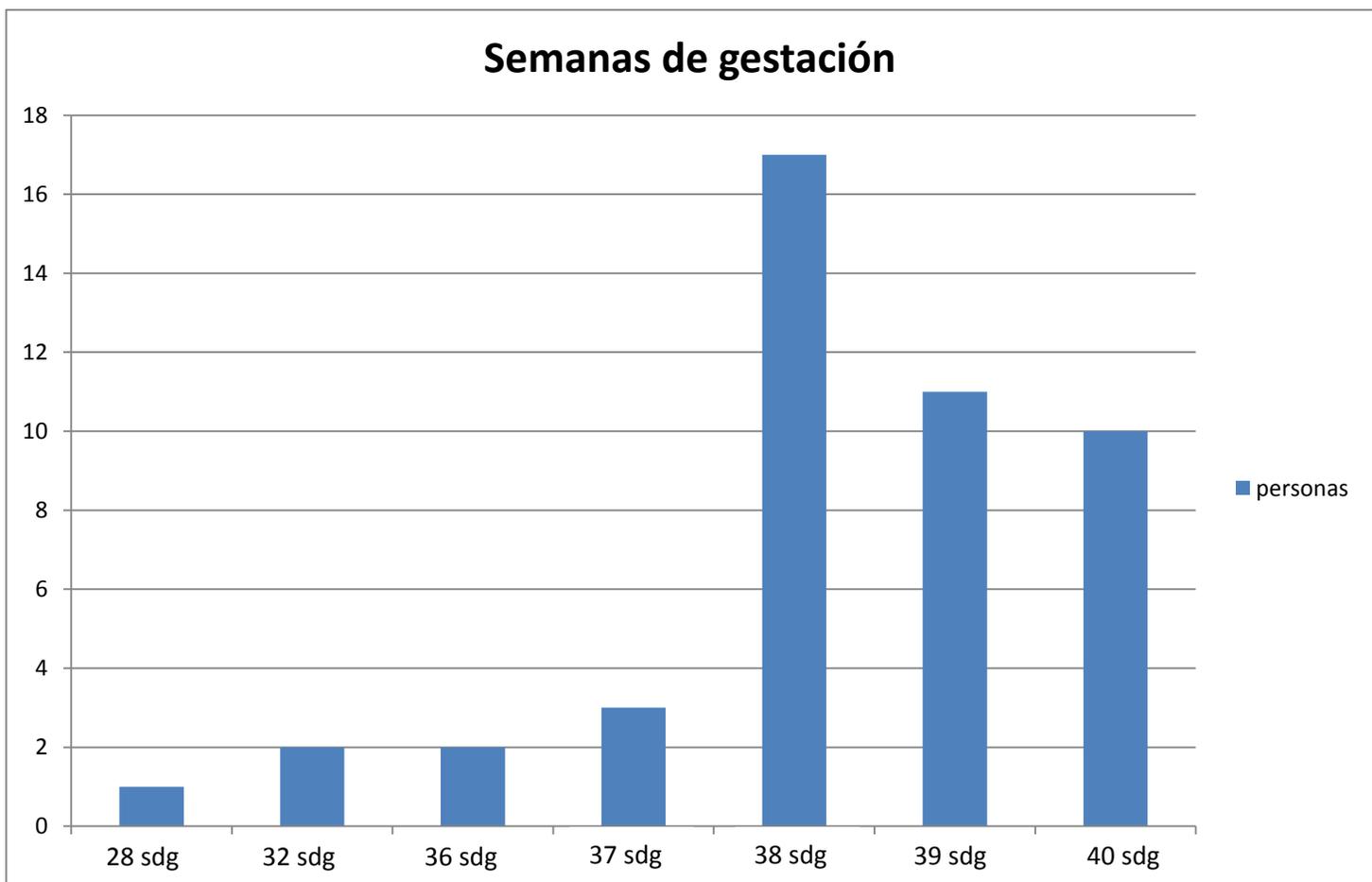
En la población estudiada, se observa que el 55.5% de las madres de las pacientes eran primigestas. El 18.5% contaban con 2 embarazos al momento del estudio, es decir uno de estos embarazos era de la paciente estudiada; el 11% tenían 3 embarazos, el 4% 4 embarazos y el 1% 7 gestas.



Gráfica 5. Se observa el número de gestas de las madres de estas pacientes.

6) SEMANAS DE GESTACIÓN

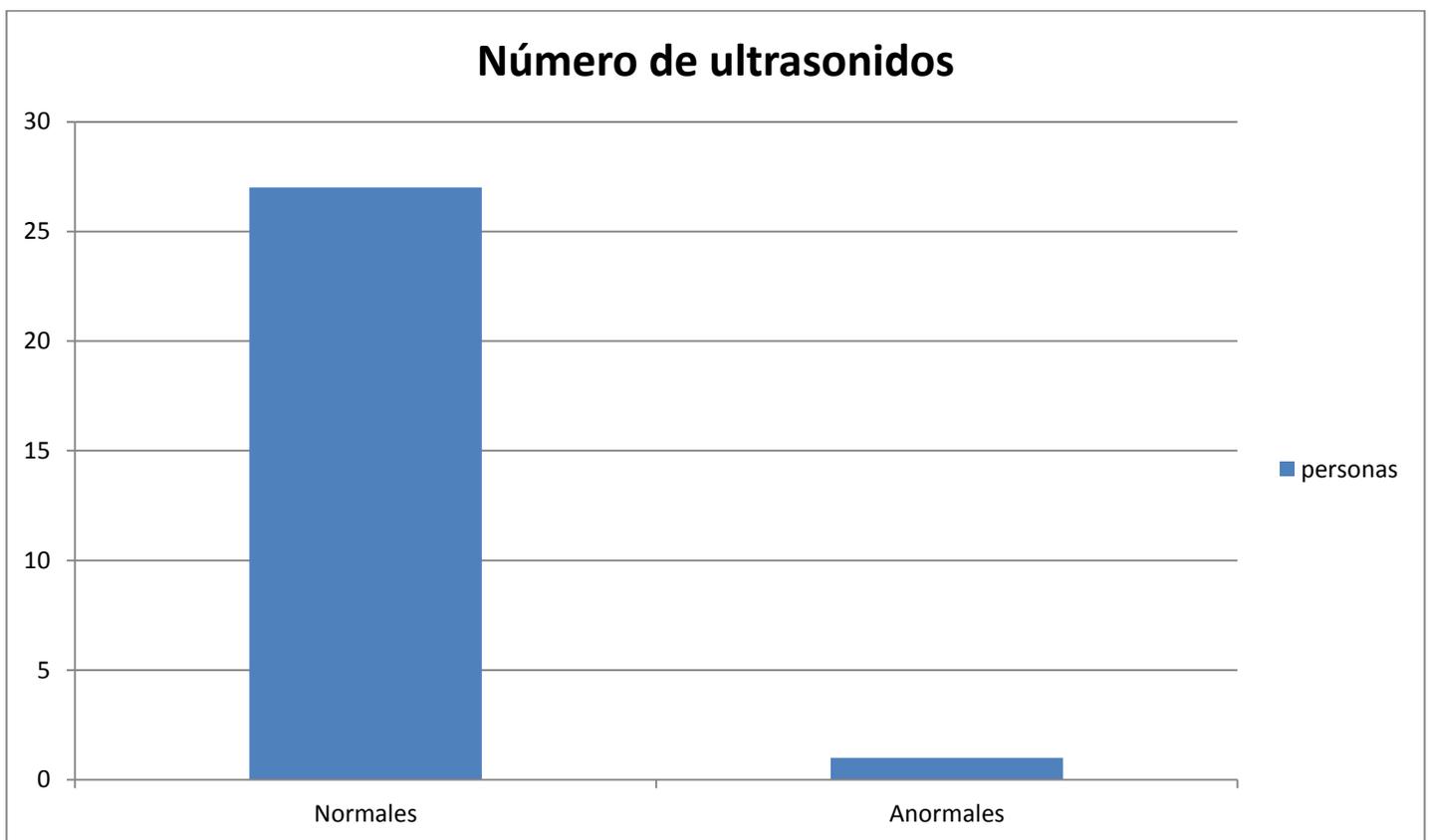
La mayoría de nuestras pacientes fueron productos de embarazo de término. Del total de la población estudiada el 82.6% llegó a las 38 semanas de gestación o más. De los pacientes que llegan a término del embarazo, más del 50% son de más de 37 semanas de gestación.



Gráfica 6. Semanas de gestación que tenían las pacientes al momento del nacimiento.

7)NÚMERO DE ULTRASONIDOS

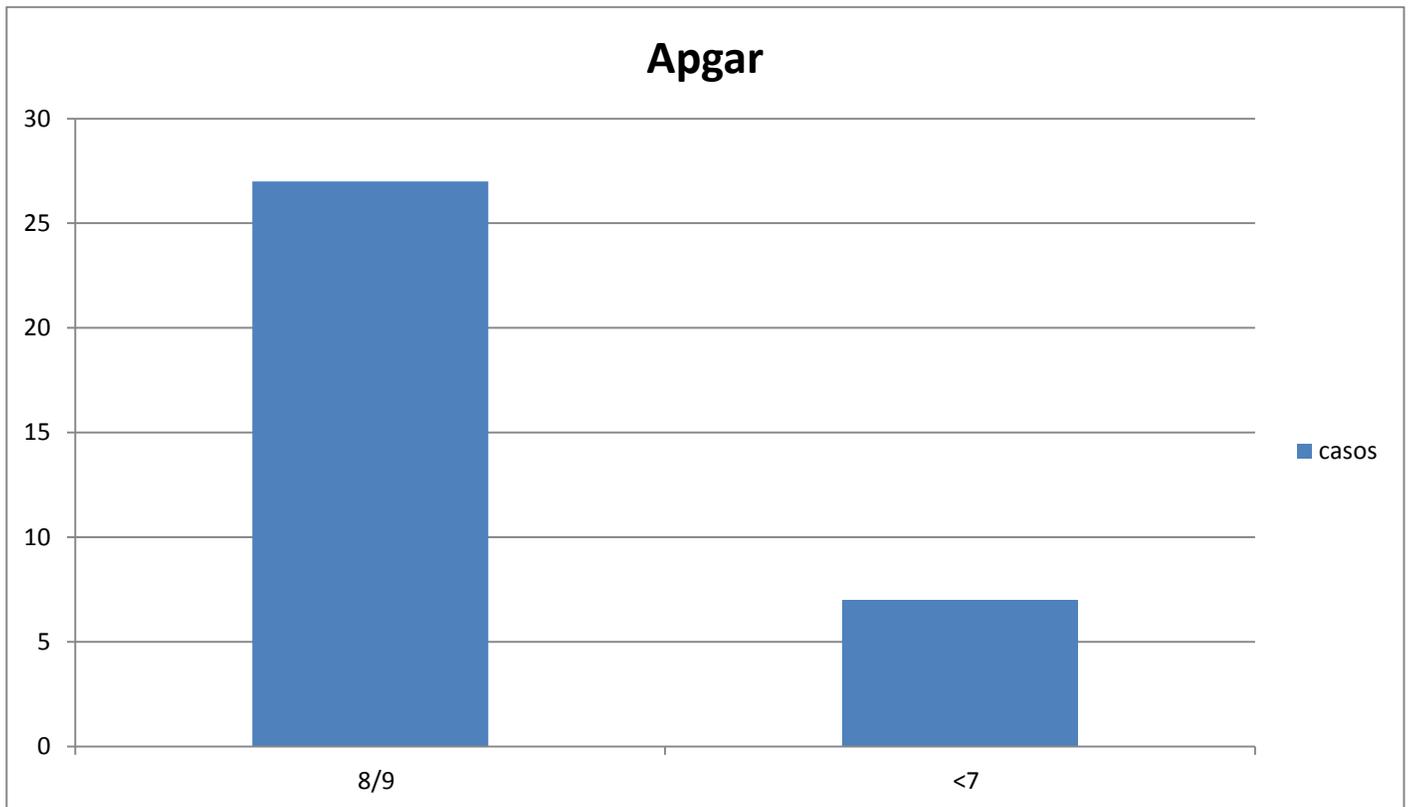
De las pacientes en cuyos embarazos se realizaron ultrasonidos de control conformaron el 56% del total de nuestra población, de ellos el 99% tuvo reportes de estudios sin alteraciones evidentes y solo en el 3.7% reportaron ultrasonidos anormales, haciendo referencia a la presencia de por ejemplo, oligohidramnios.



Gráfica 7. Número de ultrasonidos reportados normales durante el embarazo.

8)CALIFICACIÓN DE APGAR AL NACIMIENTO

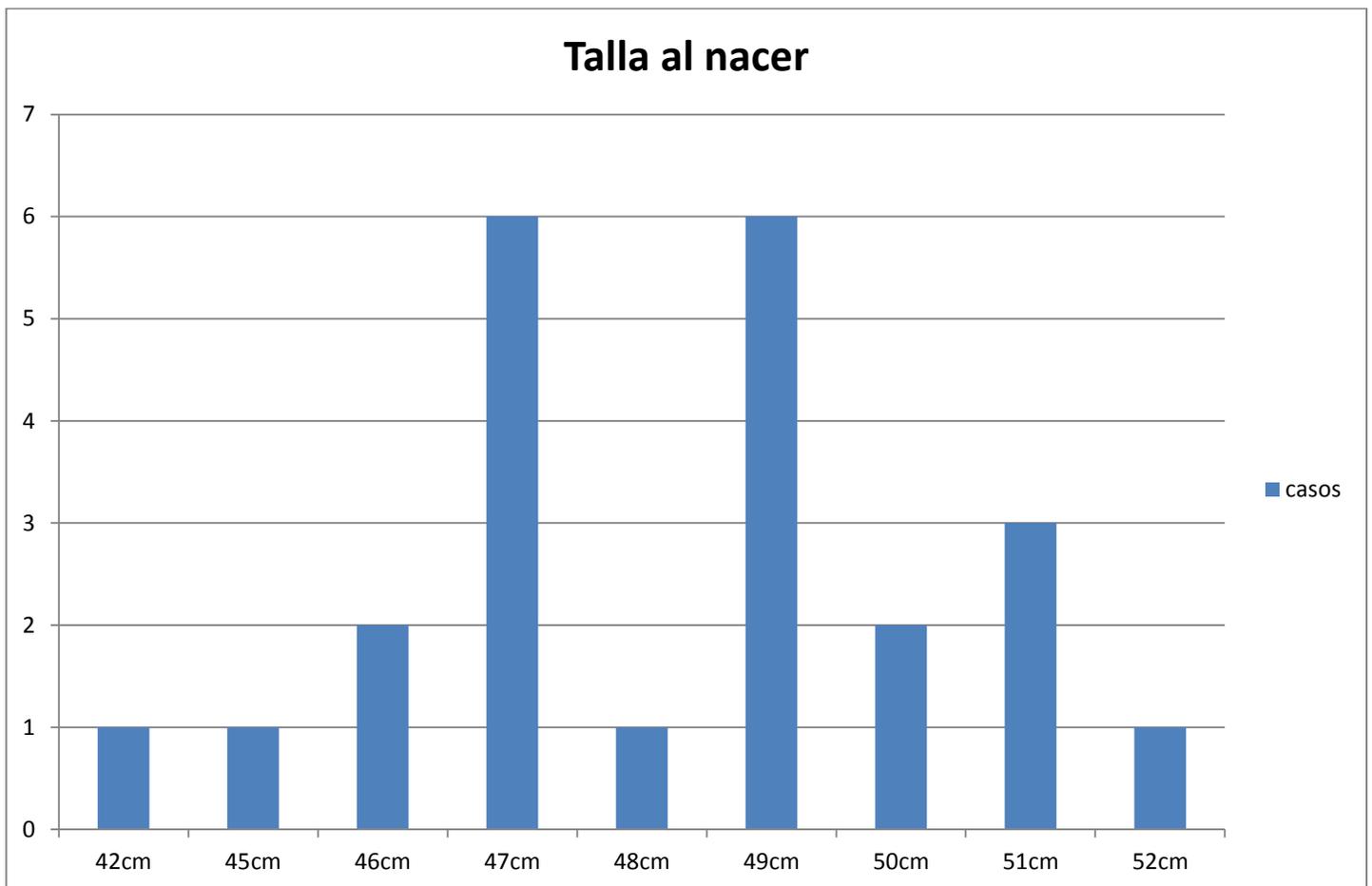
El 89% del total con registro de test de Apgar tuvieron un score de 8, el 23% de las pacientes con registro de Apgar reportaron una calificación menor de 7.



Gráfica 8. Reporte de Apgar.

9) TALLA AL NACIMIENTO

En nuestra población estudiada, de las pacientes que contaban con registro de talla al nacimiento el 45% presentó talla baja al nacer menor a 47 cm de longitud .



Gráfica 9. Talla de las pacientes al momento del nacimiento.

10) PESO AL NACIMIENTO

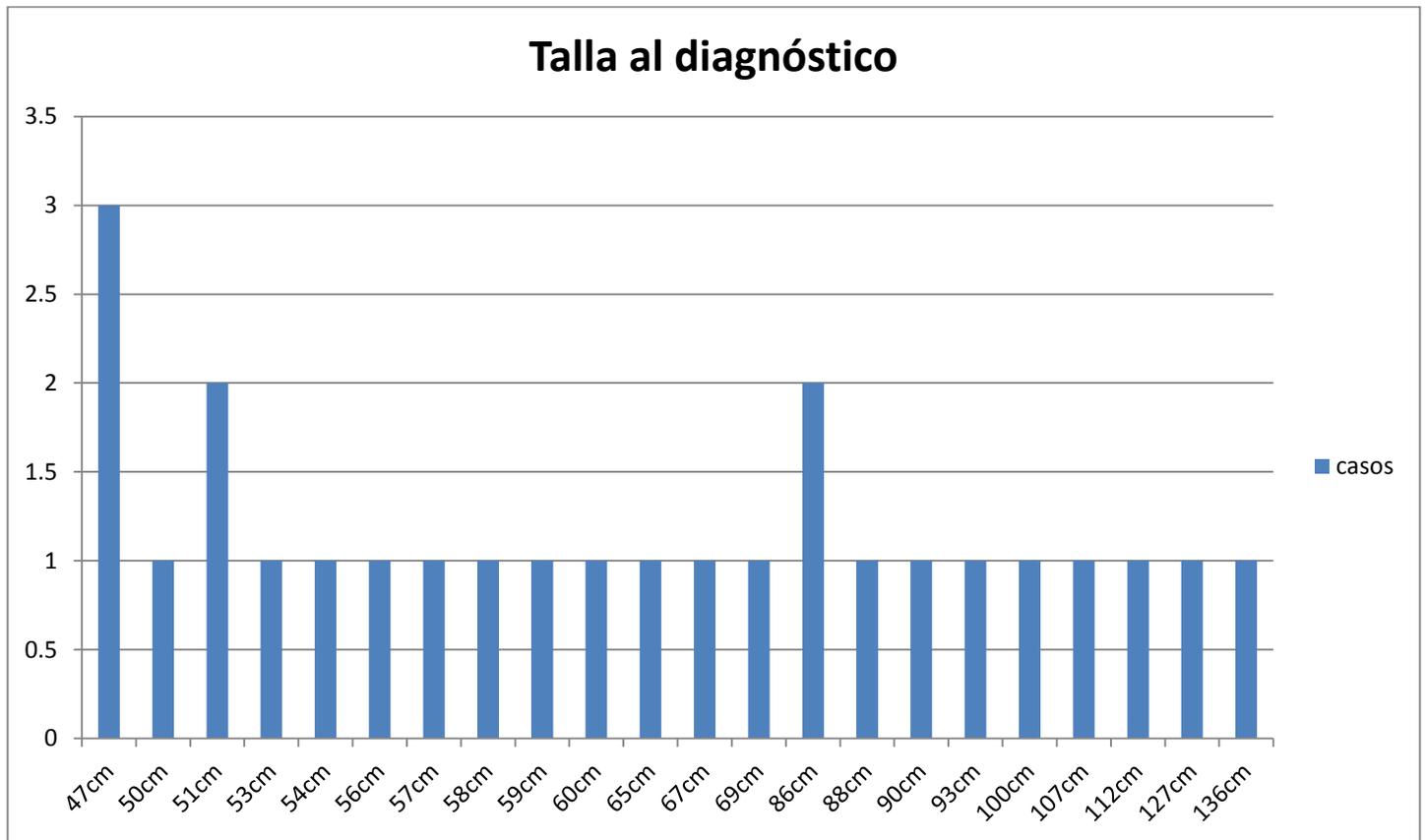
Del total de pacientes con registro de peso al nacimiento, sólo 3 presentaron un peso menor a 2200 grs. constituyendo el 5.5% del total.



Gráfica 10. Esta gráfica muestra el peso al nacer de las pacientes estudiadas.

11) TALLA AL DIAGNÓSTICO

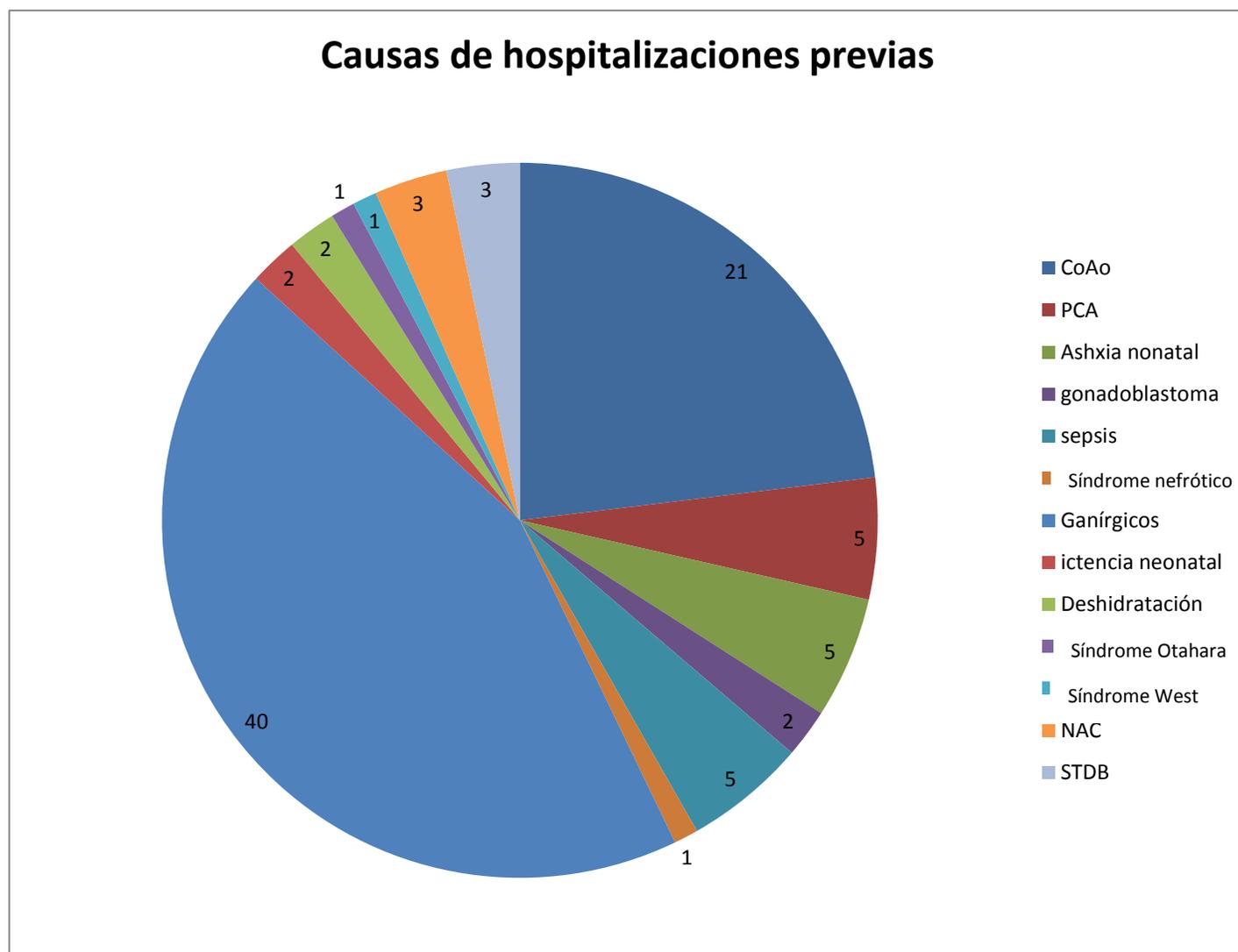
El 49% de las pacientes presentan talla baja al momento del diagnóstico. Siendo candidatas a tratamiento con hormona de crecimiento.



Gráfica 11. Talla al momento del diagnóstico de las pacientes.

12) CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN PREVIA

En cuanto a las hospitalizaciones previas, en esta población se observa un claro predominio de complicaciones quirúrgicas, dentro de las cuales se pueden encontrar padecimientos como hernias umbilicales, apendicectomías, reconstrucción de pabellón auricular, amigdalectomías, timpanoplastías, etc. En segundo lugar y representando el 37.5% del total de casos encontramos los internamientos por cardiopatía congénita, siendo la principal coartación aórtica. Las causas fueron: Coartación Aórtica 38.8%, Persistencia de conducto arterioso 9.2%, Asfisia neonatal 9.2%, Gonadoblastoma 3.7%, Sepsis 9.2%, Síndrome nefrótico 1.8%, Ictericia neonatal 3.7%, Deshidratación 3.7%, Síndrome de Otahara 1.8%, Síndrome de West 1.8%, Neumonía adquirida en la comunidad 5.5%, Sangrado de tubo digestivo bajo 5.5%).



Gráfica 12. Principales causas de ingreso al HIMFG de las pacientes evaluadas para este estudio.

11. FRECUENCIA DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS REPORTADAS EN ESTA POBLACIÓN

Dentro de la revisión de expedientes clínicos, y analizando los mismos 54 pacientes, además de revisar los registros de reportes de cariotipos realizados en el periodo que comprende este trabajo, se encontró lo siguiente:

NÚMERO DE PACIENTES	CARIOTIPO REPORTADO
4	45,X/46,XX
1	45,X,15 anormal
2	45,X,16 anormal
1	Mos 45,X/46,X + mar
46	45,X

Del total de pacientes (54 casos), en 43 de ellas se reportó cariotipo 45,X, constituyendo el 79.6% del total, de las pacientes restantes 5 se diagnosticaron con mosaicos en el cariotipo, representando el 9.2% del total.

12. DISCUSIÓN

Podemos observar que en el grupo de pacientes analizadas, el diagnóstico de Síndrome de Turner en general se realizó en etapas tempranas, sin embargo hay pacientes a las que se les realizó el diagnóstico después de los 10 años. Lo anterior es trascendente ya que cuanto más temprano se realice el diagnóstico, se podrá abordar a la paciente de una forma más completa, incluyendo el ámbito psicológico.

Para realizar el diagnóstico en pacientes menores de 12 meses se requiere de una valoración clínica íntegra y por supuesto sospecha de la patología, la edad de diagnóstico posterior al nacimiento podría estar relacionada a varias causas entre ellas a que las manifestaciones clínicas hayan sido sutiles, que hayan sido referidas por una manifestación grave, como sería por ejemplo una cardiopatía y también en la falta de una exploración física completa en estas pacientes desde su médico de primer contacto (Soares H *et al.*, 2008)¹⁵. Lo anterior resalta la importancia que tiene para el médico pediatra el conocer esta patología de alta frecuencia en nuestra población.

En este estudio se revisaron diferentes características clínicas de gran relevancia para la presentación, diagnóstico y manejo del síndrome que nos permitieron obtener un perfil poblacional del grupo estudiado.

En cuanto a los antecedentes familiares podemos observar en este grupo de pacientes, la edad de las madres no correspondió en su mayoría a madres consideradas como añosa. Este punto es trascendente porque se ha visto una clara relación entre las alteraciones cromosómicas y la edad avanzada de los padres, sin embargo existe una prevalencia mayor con otros síndromes, por ejemplo el Síndrome de Down (Méndez Rosado L A, *et al.*)¹². Si bien no se descartar esta causa, en este estudio no correspondió con los datos de edad materna observados en este grupo.

Si bien el número de gestas no se ha relacionado con la aparición de Síndrome de Turner, en la población estudiada se observa una mayor incidencia de pacientes afectadas productos de la primera gesta, lo cual se consideró solamente como una característica poblacional.

La mayoría de las pacientes (56%) contaba con por lo menos un estudio ultrasonográfico prenatal el cual fue reportado como normal, y aunque el diagnóstico de ST no se realiza con certeza definitiva por medio de éste, si nos puede arrojar información sobre patologías o anomalías estructurales asociadas a este síndrome, con lo que al realizar estudios complementarios permite

un diagnóstico precoz y oportuno. Además tres pacientes tuvieron un resultado anormal, con diagnóstico de oligohidramnios (3.7%), lo que habría ameritado una revisión y seguimiento por esta causa, independientemente de que la causa fuese relacionada con el ST. Existen datos de ultrasonido que se consideran como marcadores ultrasonográficos, pero no son diagnóstico definitivo, si no orientadores de por ejemplo alteración cromosómica. Lo anterior es importante de resaltar porque permitirá al médico pediatra que reciba a esta paciente ya sea al nacimiento o en sus primeros meses de este importante antecedente el cual es importante estudiar para establecer diagnóstico, manejo y prevenir complicaciones.

En relación a las características clínicas se destaca que el 100% presentaban talla baja, lo cual corresponde con la bibliografía revisada (Soares H et. al)¹⁵. Si bien las pacientes que fueron evaluadas cuentan con un estado físico adecuado gracias a la valoración integral dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez, las complicaciones del síndrome de Turner constituyen la principal causa de internamientos en esta población. Dentro del análisis de las características clínicas cabe resaltar que si bien la mayoría cuenta con alteraciones cardíacas, en la exploración física no es un dato significativo la presencia de soplos, sin embargo se sospecha por el simple hecho de presentar esta no disyunción cromosómica, por lo que se hace el diagnóstico. El hallazgo de estas características clínicas concuerda con la bibliografía estudiada en cuanto a frecuencia, por lo que la población del Hospital Infantil de México si presenta las características fenotípicas esperadas.

Comparando la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez con otras poblaciones estudiadas como la reportada en el estudio de Soares H et al., 2008, encontramos similitud en cuanto a que la mayoría de nuestra población presenta como características más frecuentes talla baja, pterigium coli, alteración de 4to y 5to metacarpianos y en cuanto a lo sistémico presentan cardiopatías, siendo las dos más frecuentes Coartación aórtica y Persistencia de conducto arterioso.

En cuanto a las características citogenéticas contamos con más del 50% de la población con cariotipo 45,X, de acuerdo a los expedientes, pudiendo especificar si eran mosaicos o no al revisar los registros de cariotipo. Sin embargo solo el 3% contaba con estudio FISH para SRY positivo, siendo de gran importancia debido a la probabilidad de malignización gonadal. De las 54 pacientes registrados en este estudio, la mayoría presenta cariotipo 45,X, considerándose el más frecuente,

sin embargo podemos observar que la presencia de mosaicos es importante, siendo representado por el 9.2% de la población total estudiada.

13.CONCLUSIONES

Se realizó un estudio retrospectivo en cual se revisaron expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México pertenecientes a pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner. Se revisó un total de 100 expedientes, de los cuales 54 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

Como se demostró en este trabajo se analizaron las características clínicas de las pacientes al momento del diagnóstico, y se comparó con la literatura, encontrando similitud en cuanto a presentación y observando que las características clínicas que se esperaba fueran las más frecuentes en nuestras pacientes también lo eran en lo reportado por la literatura.

El 100% de las pacientes (54) presentaron talla baja, pterigium coli 47%, cubitus valgus 47%, micrognatia y paladar ojival 38%, teletelia 80%, edema de manos y pies 80%, fallo gonadal 96%, coartación aórtica 55%, riñón en herradura 39%, hipotiroidismo 10%, nevus pigmentados 50%, defectos de audición 50%; siendo esto similar a los artículos revisados. Se reportaron 3 madres con ultrasonidos prenatales con oligohidramnios, sin embargo no necesariamente se relaciona con el ST.

En cuanto a los reportes de cariotipo encontramos que la mayoría de las pacientes presentan 45,X y el resto mosaicos u otras alteraciones del X y otro cromosoma. Del 100% de las pacientes (54) encontramos que sólo el 3.2% (es decir 3 pacientes) reportaban estudio de FISH para SRY positivo lo cual tiene gran importancia por el riesgo de malignización gonadal.

Por último es importante recalcar la necesidad de un estudio integral de las pacientes con Síndrome de Turner y su detección temprana, tarea destinada al pediatra, ya que se pueden prevenir complicaciones. De la misma forma se deben reconocer las distintas especialidades médicas a las que se debe referir una paciente con este diagnóstico para lograr un manejo integral y un desarrollo tanto físico como emocional y mental con mayor calidad, así como asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galán Gómez E. Síndrome de Turner. Hallazgo de un cariotipo infrecuente. *Arch.argent.pediatr.* 2003; 101/422.
2. Nuñez Vidales R, Escalona Mugica J R. CICLO CELULAR. *Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. Departamento de Embriología.*2003;1.
3. Molist P, Pombal M A, Megías M. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. *Facultad de Biología. Universidad de Vigo.* 2011;32.
4. Sanchez Guillen J L. La Información celular III. Meiosis., 2011. Página III-8-1. [<http://www.iespando.com>]
5. [http://www.iesamoreno.es/_iesdata/dptos/dpto_biologia_geologia/eso4/cariotipo_web.pdf]
6. Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández R D, Zafra de la Rosa G. GENÉTICA CLÍNICA. *Manual Moderno.* 2012.
7. Pujol, A, Benet, J, Staessen, C, Van Assche, E, Campillo, M, Egozcue, J, Navarro, J. The importance of aneuploidy screening in reciprocal translocation carriers. *Reprod. Res.* JUN 2006, 131; 1025-1035.
8. Mostapha A, Silvera-Redondo C., Hamdan Rodríguez M. Nondisjunction and chromosomal anomalies. La no disyunción y las anomalías cromosómicas. *Salud Uninorte.* Barranquilla (Col.) 2010; 26; 117-133.
9. Méndez Rosado L A, Quiñones Maza R, Román I, Anduriña Barrios, Soriano M, González N, Delmonte E, Damaris García, Enny Morales, Minerva García, Luanda Maceiras, Mercedes Cabrera, Del Sol M, Suárez U. Mosaicismo de aneuploidías de los cromosomas sexuales en el diagnóstico Prenatal. *Rev Cubana Genet Comunit* 2008;2;28-33.
10. Navarro López C. Anomalías estructurales de los cromosomas. *Sao Paulo Med J.* 2013;126;297-9.
11. MUÑOZ F, M P. AVENDAÑO B J I., ARACENA A M, GUERRERO X. Isocromosoma 18q en mosaico: Caso clínico. *C. Rev Chil Pediatr* 2009; 80; 157-160.
12. Méndez Rosado L A, Quiñones Maza O, Román I, Anduriña Barrios, Soriano M, González N, Delmonte E, García D, Morales E, García M, Luanda Maceiras, Cabrera M,

- Del Sol M, Suárez U. Mosaicismo de aneuploidías de los cromosomas sexuales en el diagnóstico Prenatal. *Rev Cubana Genet Comunit* 2008;2; 28-33.
13. Frías J L, MD, Davenport M L, MD, The Committee on Genetics, and the Section on Endocrinology Health Supervision for Children With Turner Syndrome. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. CLINICAL REPORT. *Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care*. PEDIATRICS March 2003. Vol. 111 No. 3.
 14. Rocco de Oliveira R M, do Nascimento Verreschill I T, Nunes LipayIII M V, Piñero Eçal L, Dourado Guedes A, Bianco B. Division of Endocrinology, Department of Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); and Postgraduate Course on Cell and Molecular Biology, Centro de Extensão Universitária (CEU), São Paulo, Brazil. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literatura. Cromossomo Y na síndrome de Turner: revisão da literatura. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127;373-8.
 15. Soares H, Maia A, Campos M, a Dória S, Lopes J M, Fontoura M. Clinicopathological features of 45,X/46,Xidic(Y) mosaicism and therapeutic implications: case report. Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal. *Associação Paulista de Medicina*. 2008.
 16. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the Sex Chromosomes: Studies in Turner Syndrome. *Horm Res* 2006;65:47–56.
 17. Van Dyke DL, Wiktor A, Roberson JR, Weiss L. Mental retardation in Turner syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 415–417.
 18. Hong D, Scaletta Kent J, Kesler S. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California. COGNITIVE PROFILE OF TURNER SYNDROME. *Dev Disabil Res Rev*. 2009 ; 15; 270–278.
 19. Goetghebeur M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Grégoire J P, Deal C. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decisionmaking framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010, 8:4.
 20. Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn*. 1984;4,5-44.
 21. [www.omim.org]

22. Stenberg*†A E, Sylvén L†2, Magnusson C †3 and Hultcrantz M†1. Immunological parameters in girls with Turner síndrome.. *Journal of Negative Results in BioMedicine* 2004, 3:6.
23. Semerci C. N, Lale Satiroglu-Tufan N., Turan S, Bereket A, Tuysuz B, Yilmaz E, Kayserili H, Karaman B, Semiz S, Duzcan F, Bagci H. Tohoku. Detection of Y Chromosomal Material in Patients with a 45,X Karyotype by PCR Method. *J. Exp. Med.*, 2007, 211, 243-249.
24. Ross J L, Roeltgen D, Kushner H, Wei F, and Zinn A R. Am. The Turner Syndrome–Associated Neurocognitive Phenotype Maps to Distal Xp. *J. Hum. Genet.* 67:672–681, 2000.
25. Knickmeyer R C & Davenport M. Turner syndrome and sexual differentiation of the brain: implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders. *J Neurodevelop Disord* (2011) 3:293–306.
26. Ferrez Collett-Solberg P, Tavares Gallicchio C, da Silva Coelho S C, Azeredo Siqueira R, Travassos de Figueiredo Alves S, Martins Guimarães M. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner síndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55/8.
27. Roberts J, Michéle M, Mazzocco M, Murphy M, and Hoehn-Saric R. Arousal Modulation in Females with Fragile X or Turner Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2008 January ; 38: 20–27.
28. Banerji D, Martinez F, Abbara S, Quynh A. Turner Syndrome with Aberrant Right Subclavian Artery and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011; 5: 189–191.
29. Baguet JP, Douchin S, Pierre H, Rossignol AM, Bost A, Mallion JM. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart.* 2005; 91:1442–1446.
30. Ranke M, Saenger P. Turner Syndrome. *Lancet.* 2001; 358:309-314.
31. Wright S. *Biocancer Research Journal.* 2010; ISSN-6452.
32. [www. ucm.es](http://www.ucm.es)

Anexo 1.**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER****Hoja de recolección de datos**

No. Expediente:						
Nombre:						
Edad actual:						
Edad al diagnóstico:						
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:						
Edad de la madre a la concepción: _____			Edad del padre a la concepción: ____			
ANTECEDENTES PRENATALES:						
# Gesta: _____	Partos:	Cesáreas:	Abortos:	Causa de aborto		
Semanas de Gestación: _____						
CONTROL PRENATAL:		si			no	
# de consultas: _____						
ULTRASONIDO DE CONTROL:		si			no	
# USG: _____						
—						
normal				Anormal		

_____				-		
Hallazgos:						
Se realizó cariotipo prenatal:						
Sí _____				No _____		
A las ____SDG						
Vellosidades corionicas		si			no	
Líquido amniótico		si			no	
Edad al diagnóstico: _____	Apgar: __					
Talla al nacimiento _____		Talla al diagnóstico _____				
Peso al diagnóstico: _____	Talla/edad: _____	Peso/edad: _____	Peso/talla: _____			
	-	-	-			
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:						
Hospitalizaciones previas	si	no	#	Causa__		
Cirugías previas	si	no	#	Causa__		
Transfusiones previas	si	no	#	Causa__		
Alergias	si	no	#	Causa__		
Traumatismos	si	no	#	Causa__		
Características clínicas al	sí	no				

diagnóstico:						
Fascies característica						
Implantación baja de cabello						
Ojos almendrados						
Estrabismo						
Alteraciones mandibulares			Tipo:_____			
Paladar ojival						
Cuello corto						
Pterigium coli						
Alteración de pabellones auriculares						
Tórax en escudo			Otro:_____			
Soplo audible			Tipo:_____			
Teletelia						
Escoliosis						
Linfedema de extremidades						
Displasia ungueal						
Acortamiento de metacarpianos						
Cubito valgo						
Vello ausente						
Lunares						
OTROS:						
Cardiopatía (CoAo, Ao bicúspide)			Tipo:_____			
Hipertensión arterial						

Otitis media recurrente						
Alteración visual (miopía)						
Amenorrea primaria						
Anomalías renales(riñón en herradura,						
agenesia renal unilateral, duplicación						
de pelvis renal).			Otros _____			
Desarrollo psicomotor normal			Retraso en: _____			
Enfermedad tiroidea			Niveles de:	T3	T4	TSH
Tratamiento hormonal			Cual: _____			
Terapia sustitutiva			Cual: _____			
Edad ósea						
Otras:						
Alteraciones inmunológicas (atopia)						
Se realizó cariotipo						
# _____						
Año: _____						
FISH						
secuencias del Y						