



**UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

**TESINA:**

**GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE TURNER**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

**PRESENTA**

Mariel Hernández Monroy

**ASESOR:**

Doctor en Ciencias Carlos Cortés Penagos

OCTUBRE 2013 MORELIA, MICHOACÁN

## **AGRADECIMIENTO**

Para poder realizar esta tesina de la mejor manera posible fue necesario el apoyo de muchas personas a las cuales quiero agradecer:

Principalmente dedico este trabajo a mis padres puesto que me brindaron apoyo y fortaleza en el desarrollo y en todo el transcurso, ayudándome a concluir satisfactoriamente este proyecto.

A los profesores que me brindaron su sabiduría en varios campos del conocimiento ayudándome así en varios aspectos que requería para el desarrollo del proyecto.

**“Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas. Ahora sabemos que está en nuestros genes.”**

**Watson y cric**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN Y ABSTRACT</b> .....	VII
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	VIII
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	IX
<b>CAPÍTULO I</b>	
ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	2
EPIDEMIOLOGÍA .....	3
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FENOTÍPICAS .....	3
ALTERACIÓN EN EL SÍNDROME DE TURNER.....	6
DIAGNÓSTICO PRENATAL Y POSTNATAL .....	7
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	8
TRATAMIENTO.....	8
<b>CAPITULO II</b>	
ETIOLOGIA .....	11
Inactivación del cromosoma X al azar	
VARIANTES CROMOSOMICAS.....	15
Mosaicismo	
Cromosoma en anillo	
Deleciones	
Isocromosomas	
CARIOTIPO .....	20
ESTUDIOS MOLECULARES .....	20
<b>CAPITULO III</b>	
REPORTE DE CASOS CON SÍNDROME DE TURNER.....	24
Variantes en diagnóstico	
Variantes en el síndrome de Turner	
Otros ejemplos de cariotipos en las variantes con síndrome de Turner	
Marcador	

<b>CONCLUSIÓN</b> .....	28
<b>GLOSARÍO</b> .....	29
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	31

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Características fenotípicas del ST.....	4
Figura 2. Meiosis 1.....	12
Figura 3. Meiosis 2.....	12
Figura 4. Monosomía .....	16
Figura 5. Mosaico .....	17
Figura 6. Cromosoma en anillo .....	18
Figura 7. Deleción.....	19
Figura 8. Isocromosoma.....	19
Figura 9. Regiones del sexo del cromosoma X .....	21
Figura 10. Regiones críticas del cromosoma X .....	21
Figura 11. Número de casos reportados.....	28
Figura 12. Marcador.....	28
Tabla I. Características fenotípicas en ST y la frecuencia en la que se presentan .....	5
Tabla II. Alteraciones numéricas y estructurales asociadas al ST .....	15
Tabla III. Casos reportados en el año 2011 .....	24
Tabla IV. Casos reportados en el año 2012.....	25
Tabla V. Variantes en diagnóstico .....	26
Tabla VI. Variantes del síndrome de Turner.....	26

## **ABREVIATURAS**

SHOX. Short stature-home box

*DFFRX*. Gen *Drosophilla fat faets related X* en la región Xp11.4

ZFX. Zinc finger X en la región distal Xp

ZFY iRPS4Y. Zinc finger protein Y-linked, ribosomal protein S4 Y-linked

*RPS4X*. Gen que codifica una isoforma de la proteína ribosomal S4

*DIAPH2*. Gen necesario para una normal función ovárica

ST. Síndrome de Turner

BAV. Válvula aortica bicúspide

FDA. Food and Drug Administration

GH. Hormona gonadotropina

FSH. Hormona foliculoestimulante

PRKX. Protein kinase, X-linked

PRKY. Protein kinase, Y-linked, pseudogene

XIC. Centro de inactivación de X

ARNs. Ácido ribonucleico

*TSIX*. Gen regulador de la inactivación X

*SYBL1*. Gen humano en la región pseudo-autosómica en el extremo de Xq y Yq

HSPRY3. Proteína, humana

Xpr. X-pairing región

FISH. Hibridación in situ con inmunofluorescencia

*SRY*. Determinante del sexo, cromosoma Y

DYZ1. Secuencias de 4000 copias de Yq-heterocromatina

DYZ2. Secuencias de 2000 copias de Yq-heterocromatina

TSPY. Testis specific protein Y encoded

PAR-1. Proteasa-activated receptor-1

RMN. Resonancia magnética nuclear



## **RESUMEN**

El Síndrome de Turner es una alteración cromosómica por la falta completa o parcial de uno de los cromosomas sexuales. Las características clínicas incluyen talla baja y disgenesia gonadal. Este síndrome ocurre en 1:2500 1:3000 nacimientos vivos. La mitad de los casos reportados corresponden a una monosomía de cromosoma X (45X), 5 al 10% corresponden a una duplicación o isocromosoma del brazo largo del cromosoma X (45,X,iq). Muchos otros corresponden a mosaicos 45X con uno o varios linajes celulares.

Un tercio de los casos son diagnosticados al nacimiento basado en las características clínicas y el resto son diagnosticadas en la adolescencia por presentar talla baja y amenorrea primaria. El diagnóstico está basado en la tenia de cariotipo donde se hacen evidente las deleciones que incluye la banda Xp22.3.

**Palabras clave.** Síndrome de Turner, monosomía, cariotipo.

## **ABSTRACT**

Turner Syndrome is a chromosomal abnormality by the complete or partial absence of one of the sex chromosomes. Clinical features include short stature and gonadal dysgenesis. This syndrome occurs in live births 1:3000 1:2500. Half of reported cases correspond to monosomy of chromosome X (45X) 5 to 10% corresponds to a doubling or isochromosome of the long arm of the X chromosome (45, X, iq). Many others are mosaics 45X with one or more cell lineages.

One third of cases are diagnosed at birth based on the clinical features and the rest are diagnosed in adolescence by presenting short stature and primary amenorrhea. The diagnosis is based on the karyotype which had become apparent deletions including band Xp22.3.

**Keywords.** Turner syndrome, monosomy, karyotype.

## INTRODUCCIÓN

Éste trabajo hablará sobre los efectos que tienen los cambios genéticos cuando no se llevan a cabo normalmente, desde sus inicios hasta las consecuencias que traen con ello y la información que contienen sus genes, esto sucede cuando están desgastadas o se han expuesto a determinadas sustancias químicas o radiaciones, a estos cambios se le denominan mutaciones, y se pueden clasificar en mutaciones génicas y cromosómicas (numéricas y estructurales). Actualmente las alteraciones genéticas ocupan un importante lugar, tanto por su relativa frecuencia, como por las repercusiones estéticas, funcionales, psicológicas y sociales en el individuo afectado [21]; de las alteraciones cromosómicas más frecuentes se observa el síndrome de Turner [32], comúnmente diagnosticado mediante cariotipo por sospecha clínica donde se presenta amenorrea primaria y talla baja como principales características fenotípicas [18]. En el síndrome de Turner se observa más la monosomía asociada a cromosomas sexuales que es la eliminación total o parcial del segundo cromosoma sexual X o Y [24]. Estudios sobre el origen de esta pérdida han demostrado que en el 80% de las pacientes con monosomía del X, el cromosoma presente es de origen materno, lo cual indica que la pérdida del cromosoma sexual paterno es la falla más común en esta condición [15]. Generalmente el cariotipo que presenta es 45, X otras variantes que se observan son isocromosomas 46, X, i(Xq), mosaico 45X, 46,XX, translocación 46,X,t(X,X) etc. Los genes involucrados en este tipo de alteración cromosomaca son el gen *SHOX* asociado a la talla baja, el gen *DFFRX* involucrado a la disgenesia gonadal y el gen *DIAPH2* necesario para la función ovárica normal.

## JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Turner es la alteración más frecuente que compromete los cromosomas sexuales, siendo una de las razones por la cual hay que entender sobre éste síndrome y que sus consecuencias no son una razón para individuos afectados no lleven una vida normal o no puedan hacer mas allá de lo que una persona no pueda hacer. Tomando en cuenta que síndrome, solo es una palabra para nombrar las alteraciones que conlleva una persona por algún error generado a nivel genético y que simplemente tienen que llevar un cuidado y un seguimiento para mejorar su estilo de vida, entendiendo esto ahora hay que saber las características que predominan junto con los genes involucrados. Relación entre hallazgos genéticos y la apariencia variable por la ausencia de la banda Xp22.3 son los más comunes junto con la falla ovárica a causa de la ausencia o presencia de una sola banda Xq24 del cromosoma sexual X, la sola ausencia del segundo cromosoma sexual X o Y determina el desarrollo de los caracteres sexuales y eso hace que parezcan niñas sin importar la edad que tengan, la pérdida de material genético del brazo corto de la parte intersticial o terminal del cromosoma X puede producir talla baja y falla ovárica prematura, deleciones distales a la banda Xq21 parecen no tener efecto en la estatura; mas sin embargo, la pérdida del brazo corto (Xp) implica un fenotipo Turner completo. Este síndrome no se hereda, sino ocurre durante la gestación en la etapa post cigoticamente que podría ser un error del espermatozoide o del ovulo, otra razón que puede influenciar es la edad de la madre. Una teoría meiótica sobre la formación del óvulo o los espermatozoides, afirma la pérdida de uno de los cromosomas que no se produce en los gametos sino después, en el desarrollo embrionario durante las primeras semanas de gestación, esto explicaría el mosaicismo. La mayoría de los afectados por éste síndrome no tiene retraso mental, aunque puede existir trastornos de aprendizaje por datos clínicos. Un análisis citogenético permite la detección de cambios en la estructura de los cromosomas, completando con un estudio molecular utilizando la técnica de FISH que permite diagnosticar las alteraciones que no se pueden ver a través de la citogenética convencional.

# CAPÍTULO I

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El síndrome de Turner (ST) fue descrito por Henry Turner en 1938 quien publicó un artículo en la revista de endocrinología describiéndolo, pero no fue hasta 1959 que se identifica la presencia de un solo cromosoma X, la monosomía <sup>[18]</sup>. El ST es un trastorno causado por la ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma X o Y esta ausencia de un cromosoma sexual, puede surgir de una no disyunción meiótica donde no tendrá ambas cromátidas de sus homólogos <sup>[5]</sup>, durante la formación de los gametos, genótipicamente son mujeres, por ausencia del cromosoma Y. La ausencia del segundo cromosoma X o Y determina la falta del desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios, esto confiere a las mujeres que padecen el ST un aspecto infantil e infertilidad. La monosomía, del cromosoma X puede originarse por un fallo cuando se transmite un cromosoma sexual a uno de los gametos o por la pérdida de un cromosoma sexual en el cigoto o en el embrión temprano <sup>[15]</sup>. Las anomalías pueden ser deleciones del brazo largo o del brazo corto, cromosomas en anillo, o arreglos complejos <sup>[18]</sup>.

Un estudio realizado en Suecia con la posible asociación entre el ST y la edad materna, aprobado por el Comité Regional de Ética de la Universidad de Gotemburgo dio como resultado que las mujeres alrededor de los 40 años daban a luz a más niñas con ST que la población normal (3,2% frente al 1,8% de la general) y según el estudio estadístico si se ha encontrado relación entre la edad materna y la descendencia con ST, para los cariotipos con monosomias <sup>[19]</sup>, la relación no ha sido significativa, pero en algunas series se ha observado que las malformaciones cardiovasculares son más frecuentes entre los cariotipos puros 45,X que entre los mosaicos 45,X/46,XX (38% frente al 11%) <sup>[9]</sup>, y para este grupo, si se ha encontrado significación clínica y de igual manera para los isocromosomas <sup>[2]</sup>. En 1997, aislaron un gen llamado *SHOX* situado en la banda Xp22 y Yp11.3, en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, el gen *SHOX* puede producir dos isoformas de la proteína, (*SHOXa SHOXb*), de 292 y 225 aminoácidos respectivamente, tanto *SHOXa* y *SHOXb* se expresan en el músculo esquelético y fibroblastos de médula ósea, mientras que *SHOXa* también se expresa en la placenta, el páncreas y el corazón, *SHOXb*, se expresa en riñón fetal, pero la expresión más alta se ha encontrado en fibroblastos de médula ósea <sup>[17]</sup>.

La haploinsuficiencia de este gen es responsable de varias anomalías esqueléticas que presentan los pacientes con ST <sup>[10]</sup> y las anomalías cardíacas se han asociado con la hipoplasia linfática relacionada con genes que escapan a la inactivación del cromosoma X próximos a la región Xp11.3. Marozzi y col identificaron dos loci (Xq26-q28 y Xq13.3-q22) independientes, en el brazo largo del cromosoma X implicado en la función ovárica <sup>[1]</sup>, hay reportes de pacientes con desarrollo puberal y se han logrado embarazos en forma espontánea (2-5% de los casos), en particular usando la región cromosómica Xq13-q27 que se ha conservado o hay una línea celular 46, XX en mosaico que preserva la función ovárica más tiempo, las técnicas de reproducción asistida también han logrado embarazos exitosos en mujeres con ST <sup>[14]</sup>. Los genes relacionados con la disgenesia gonadal como el *DFFRX* (en la región Xp11.4), *ZFX* (en la región distal Xp) y los genes *RPS4X* (gen que codifica una isoforma de la proteína ribosomal S4) y *DIAPH2* (está en el Xq) gen necesario para una función normal ovárica <sup>[26]</sup>.

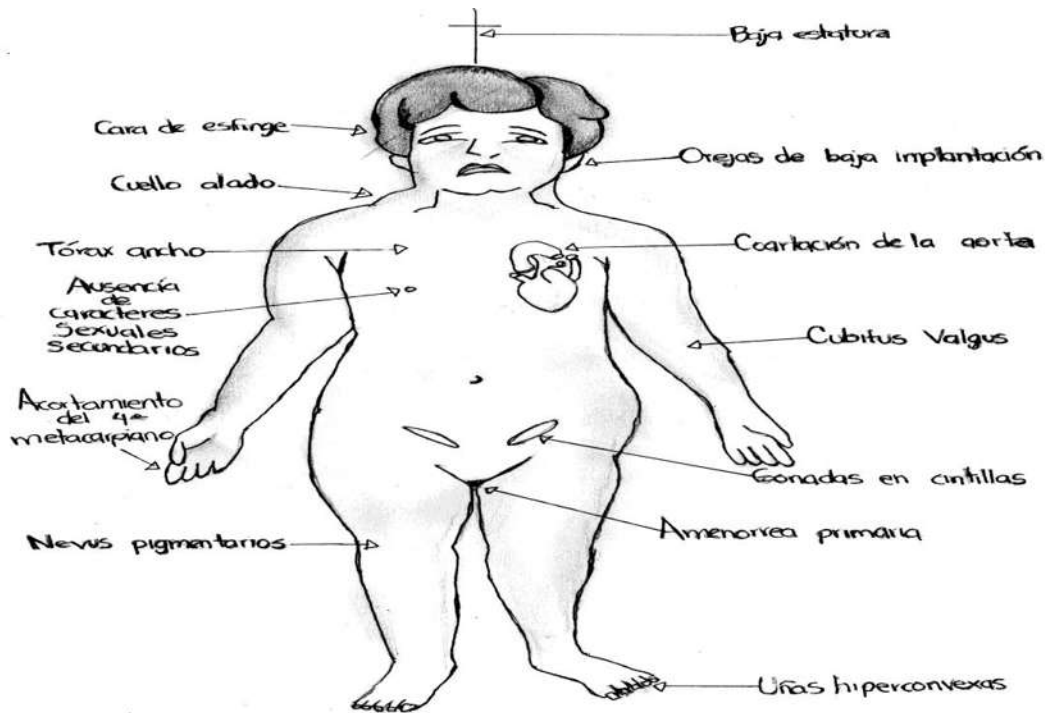
## **EPIDEMIOLOGÍA**

Aproximadamente 1 de cada 2000 bebés nace con una anomalía cromosómica, un tercio de las pacientes son identificadas en el período neonatal por linfedema de extremidades u otras anomalías congénitas; otro tercio se diagnóstica en la etapa escolar por talla baja, otro tercio siendo en adolescentes o adultos, por retraso puberal, anovulación y/o infertilidad, resultado de la disgenesia gonadal <sup>[32]</sup>; solo un 3% de las concepciones logradas llegan a abortos espontáneos en el primer trimestre entre el 95-99% <sup>[18]</sup>.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FENOTÍPICAS**

Los pacientes con ST padecen ciertas características fenotípicas (figura 1) como por ejemplo: la estatura promedio de una mujer adulta sin tratamiento con hormonas es de 1.50 metros. Los bebés tienden a ser más pequeños, por lo general crecen lentamente, rasgos como paladar angosto con un arco alto, orejas ubicadas mas debajo de lo normal, cuello alado, ligera larguidez de ojos, estrabismo, tórax ancho, *cubitus valgus*, pie plano, uñas pequeñas, edema de manos y pies, su inteligencia es normal excepto la percepción de los objetos uno con otro, memoria y atención no verbal alteradas, lo cual causaría problemas en

matemáticas y su sentido de dirección y su comportamiento social, su deficiencia ovárica se aproxima en un 90% y una tercera parte de las niñas con ST presentan señales en desarrollo de senos pero no siempre completan la pubertad y en consecuencia necesitan estrógenos [18], en la infertilidad en mujeres con ST se observa una hipoplasia del ovario.



**Figura 1.** Características fenotípicas del síndrome de Turner.

En la fase del embrión existen células germinativas primordiales que emigran hacia las gónadas en etapas indiferenciadas, pero se desarrollan pocos folículos verdaderos, durante la segunda mitad de la vida intrauterina, muchas de las células germinativas se degeneran, y seis meses después del nacimiento no hay células germinativas apreciables en la gónada (por lo que no habrá óvulos). El ovario no produce hormonas después del nacimiento porque la diferenciación de los conductos de Müller y de los genitales externos cesa después del nacimiento, y los caracteres sexuales siguen siendo infantiles ya que no existe el cromosoma Y donde los estrógenos placentarios y maternos estimulan el conducto Müller [25]. En la clínica pacientes con ST en grados de desarrollo puberal, presentan deleciones de tamaño variable del brazo corto del cromosoma X, esto explicaría el desarrollo del tejido ovárico [1]. A continuación se presenta el porcentaje de su frecuencia en la tabla 1.

**Tabla I.** Características fenotípicas en ST y la frecuencia en la que se presentan

Cuadro clínico	Frecuencia (%)
<i>Musculo esqueléticos</i>	
Talla corta	100
Cuello corto	40
Proporción anormal de segmento superior/inferior	97
Cúbitus valgus	47
Metacarpianos cortos	37
Deformidad de Madelung	8
Escoliosis	35
Genu valgo	35
Micrognatia y paladar ojival	38
Mamilas hipoplásicas y muy separadas	80
<i>Obstrucción linfática</i>	
Pterigium colli	25
Implantación baja de cabello	42
Edema de manos y pies	80
Displasia de las uñas	13
Dermatoglifos característicos	35
<i>Defectos de células germinales</i>	
Fallo gonadal	96
Infertilidad	99
<i>Otras anomalías</i>	
Cardiovasculares	55
Renales	39
Riñón en herradura	50
Nevus pigmentada	50
Ptoxis	11
Estrabismo	18
Defectos de audición	50
<i>Anomalías asociadas</i>	
Tiroiditis de Hashimoto	34
Hipotiroidismo	10
Alopecia	2
Vitíligo	2
Anomalías gastrointestinales	3
Intolerancia a carbohidratos	40

Galán Gómez 2010



## ALTERACIONES DEL SINDROME DE TURNER

Las personas con ST padecen de alteraciones donde se debe de llevar un control médico para llevar la progresión de estas alteraciones por ejemplo, en la audición la otitis media puede progresar a mastoiditis y colesteatoma entre año y seis de edad, relacionada con retraso de crecimiento del hueso temporal, desarrollo anómalo de huesos de cara y base de cráneo, desplazamiento de la trompa de Eustaquio, frecuente en mujeres con cariotipo 45X, 45X/46X i (Xq) <sup>[24]</sup>, los problemas del habla son comunes, y puede ser secundaria a trastornos de la audición <sup>[31]</sup>, en la ortodoncia existe un ángulo craneal plano con marcada reducción de base craneal posterior maxilar estrecho, paladar arqueado, mandíbula ancha, mayor riesgo de resorción de la raíz lo que puede llevar a pérdida dentales <sup>[23]</sup>, la visión se ve afectada con estrabismo, hipertelorismo y epicantós, 30-50% desarrollan pérdida visual secundaria, en ocasiones existe miopía, hipermetropía, cataratas o trastornos retinianos <sup>[23]</sup>, en los aspectos cognitivos y psicosociales el conocimiento espacial, memoria de trabajo y funciones ejecutivas están parcialmente alteradas, relacionada con ausencia de estrógeno, padecen de malformaciones cardiovasculares en un 30% como anomalías cardíacas, un 5% obstructivas en el dilatación de la aorta <sup>[31]</sup>, aproximadamente 40% tienen hipertensión arterial especialmente nocturna <sup>[23]</sup>, en las implicaciones metabólicas existe un riesgo elevado de obesidad, hiperglucemia, con isocromosomas del brazo largo X [46,X, i(X)(q)] prevalencia en diabetes mellitus tipo dos, las implicaciones auto inmunitarias con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus tipo uno, relacionados con isocromosomas de brazos largos del cromosoma X <sup>[14]</sup>, 4%- 6% de las niñas tienden a desarrollar la enfermedad celíaca <sup>[24]</sup>, las hepáticas con riesgo mayor de hepatopatía crónica, cirrosis hepática e hipertensión portal, en las óseas padecen osteopenia, osteoporosis y fracturas, metacarpianos cortos, cúbito valgo, paladar arqueado y cuello corto <sup>[23]</sup>, en piel mayor tendencia a nuevos melanocitos adquiridos pero no parece en aumento un riesgo de melanoma <sup>[24]</sup>, las enfermedades gastrointestinales con anticuerpos anti-gliadina o endomecial 5% indicativo de enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal es 2-3 veces más frecuente, relacionado con isocromosoma con cariotipo Xq <sup>[31]</sup>.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL Y POSTNATAL

Cuando el ST se diagnóstica antes del nacimiento, el diagnóstico se basa generalmente en el hallazgo de edema fetal en la ecografía, los niveles anormales de gonadotropina coriónica humana, estriol no conjugado y alfa feto proteína en el cribado de suero materno (triple screening), o resultados anormales de cariotipo fetal realizado por edad materna avanzada <sup>[13]</sup>, el diagnóstico prenatal por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónica se han realizado debido a las características que sugiere el diagnóstico en la ecografía prenatal, éste estudio deberá repetirse después del nacimiento con una muestra de sangre del recién nacido <sup>[27]</sup>, donde se observa el cuello alado o linfedema <sup>[7]</sup>, el diagnóstico del ST se hizo cada vez más en el período neonatal o en la vida temprana, y puede estar asociado con varios problemas, incluyendo trastorno del sueño, relacionado con altos niveles de actividad, como la inmadurez aparente en diversas áreas y dificultades en la alimentación requieren de una intervención específica debido a problemas físicos. Cuando se tiene material del cromosoma Y en la forma de un fragmento llamado marcador cromosómico, deben someterse a hibridación “*in situ*” fluorescente (FISH) o estudios de ADN para determinar si ese marcador se compone de material del cromosoma Y, ya que el riesgo para gonadoblastoma es de aproximadamente 12% en presencia de material del cromosoma Y, por lo tanto, se recomienda la gonadectomía profiláctica <sup>[27]</sup>.

### Diagnóstico Citogenético

Para que una paciente pueda ser diagnosticadas con ST deben tener deleciones que incluyan la banda Xp22.3, los que tienen pequeñas deleciones del brazo largo distal a Xq24 pueden tener amenorrea primaria o secundaria sin las características adicionales del ST, la pérdida del material intersticial o terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq) puede acortar la estatura y la insuficiencia ovárica primaria o secundaria, deleciones distales a Xq21 no tiene efecto sobre la estatura. En general, la pérdida del brazo corto (Xp) es el resultado del fenotipo completo <sup>[13]</sup>. Una región en el Xp11.4 se ha propuesto para el desarrollo del linfedema <sup>[13]</sup>, el 90% de los fetos con cariotipo en mosaico 45X/46XX o 45X/46XY y diagnóstico incidental, suelen tener un aspecto normal al nacer <sup>[28]</sup>.

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Existen varones con rasgos del ST, pero con cariotipo no alterado 46, XY, pertenecen al síndrome denominado Noonan, que se transmite por un rasgo genético autosómico dominante, el síndrome de Noonan está ligado a defectos en varios genes, los problemas con los genes llevan a que ciertas proteínas involucradas en el crecimiento y desarrollo se sobre expresen, por lo tanto, los síndromes de Turner y Noonan, son de origen y nombre diferentes, aunque tienen rasgos físicos, aspectos y síntomas similares, excepto por el sexo, ya que el síndrome de Turner es femenino y el síndrome de Noonan es masculino o femenino <sup>[24]</sup>.

## **TRATAMIENTO**

Los resultados sobre la maduración esquelética, la talla final difieren según la dosis, la edad y la velocidad de feminización. Existen tratamientos como la terapia de la hormona de crecimiento que es aprobada por la FDA, que se utiliza para el crecimiento, de la talla hasta la consolidación ósea <sup>[4]</sup>, dependiendo de qué tan temprano se haya comenzado el tratamiento, la dosis, el tiempo que se le ha administrado y si también se ha dado esteroide anabólico. Las recomendaciones para el tratamiento del síndrome de Turner publicadas en 2001 indican un tratamiento con la hormona de crecimiento a partir de los dos años de edad <sup>[28]</sup>. Si se mantuvieran los niveles de hormona de crecimiento más allá de tiempo indicado, los únicos órganos que crecerán, son los que posean tejidos blandos, como cartílagos (nariz, oreja, lengua, hígado, riñones) administrar hormonas de crecimiento luego de la pubertad no produce aumento de estatura <sup>[4]</sup>. Más del 90% de las niñas con ST tienen insuficiencia gonadal, pero hasta el 30% sufrirá la pubertad espontánea y 2-5% tienen menstruaciones espontáneas, la mayoría, sin embargo se requieren ya sea la inducción puberal y / o terapia de mantenimiento después con estrógenos <sup>[31]</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento con estrógenos se debe comprobar la existencia de un hipogonadismo primario, los niveles de gonadotropina se deben determinar antes de la introducción de los estrógenos con el fin de confirmar la insuficiencia gonadal (FSH elevada) el tamaño uterino adecuado sólo se logra si el estrógeno se inicia a los 15 años de edad <sup>[31]</sup>. La terapia de estrógeno es necesaria debido a su deficiencia ovárica, ésta terapia comienza entre los 12 y 14 años de edad individualmente, comienza con dosis pequeñas de

estrógeno para inicial pubertad y el desarrollo de los senos, después se le añade progesterona para comenzar con el ciclo menstrual, se recomienda continuar con la terapia el resto de la vida para mantener los huesos saludables. El estrógeno es también esencial para el logro de la mineralización ósea máxima. Pero, dado que el estrógeno también potentemente acelera la fusión de las epífisis óseas, el momento de su inicio, debe coordinarse con la terapia de GH con el fin de lograr el potencial de crecimiento máximo, sin retrasar indebidamente el comienzo de la pubertad <sup>[31]</sup>.

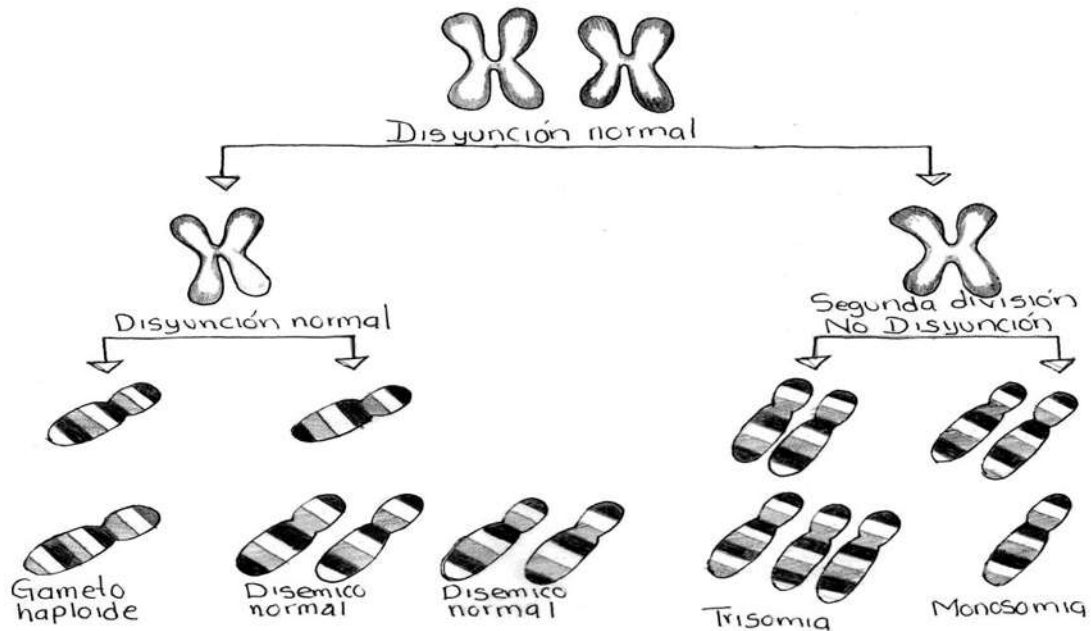
Los anticonceptivos hormonales cumplen una doble función: actuar como anticonceptivos y servir como terapia hormonal de sustitución, ya que muchos de los casos van a entrar en un fracaso ovárico precoz poco tiempo después. La entrada a un programa de donación de ovocitos es el último paso a dar en caso de fracaso ovárico. Es preciso conocer las perspectivas de embarazo espontáneo ante una consulta de una paciente con ST. Los dos factores pronósticos principales a considerar son; el grado de desarrollo sexual y el estado de las gonadotropinas en sangre, la existencia o no de menstruación es un factor secundario, dado que esta función se puede ver afectada por otras causas <sup>[4]</sup>, asegurar la preparación adecuada del útero a través de estrógeno y progestágeno óptima, los parches transdérmicos de estrógenos se han utilizado con éxito en varias series pequeña.

# CAPÍTULO II

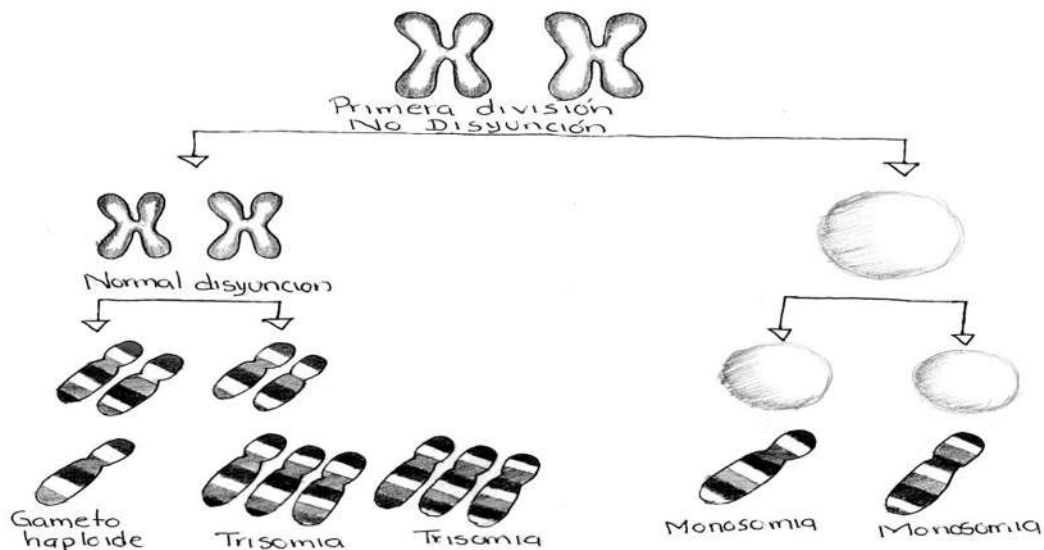
## ETIOLOGÍA

Durante la meiosis en la no disyunción que conduce a la formación de óvulos o espermatozoides con 22 autosomas sin la presencia de gonosomas, causan las aneuploidías por una separación incorrecta (figura 2 y 3), en una de las dos divisiones meióticas, aunque lo más frecuente es la falta de disyunción en meiosis I por la presencia de un entrecruzamiento mal posicionado. El entrecruzamiento desigual consiste en la recombinación entre secuencias homólogas pero no-alélicas, es decir, tienen homología en su secuencia pero están en localizaciones genómicas diferentes, un ejemplo, que ilustra los efectos del entrecruzamiento desigual es el mecanismo que origina varones con cariotipo XX ó mujeres XY (con disgenesia gonadal y disfunción ovárica). Hasta un 30% de los casos son, debidos a un entrecruzamiento desigual entre los genes *PRKX* y *PRKY*, genes homólogos que están cerca de la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales X y Y. En la gametogénesis femenina al contrario de lo que sucede en la espermatogénesis, experimenta una meiosis I especialmente larga (comienza en el periodo fetal y culmina individualmente con cada ovulación, entre 15 y 45 años después), este hecho podría aumentar la sensibilidad del oocito a sufrir no-disyunciones, y tiene que ver con la posición de los quiasmas durante la recombinación, de modo que los quiasmas que están demasiado cerca de los centrómeros o de telómeros favorecen los errores en la separación de los cromosomas homólogos. Actualmente se piensa que la maquinaria que procesa los quiasmas va perdiendo eficacia con los años, por lo que los oocitos con quiasmas en localizaciones "sub óptimas" originan errores de disyunción con mayor facilidad en oocitos "viejos" que en oocitos "jóvenes". La segregación de cromosomas durante la meiosis especialmente durante la oogénesis es un proceso que no se lleva a cabo de modo totalmente eficaz en humanos, la segregación cromosómica incorrecta origina alteraciones cromosómicas en el embrión, pero la mayoría de estos embarazos se pierden ya que estas alteraciones son letales en estadios iniciales del desarrollo embrionario, ya que de las concepciones que tienen un cariotipo 45, X no sobreviven más de las 28 semanas de gestación <sup>[3]</sup>, y los abortos con éste cariotipo, evidencian que los ovarios tienen células primordiales germinales normales hasta la sexta semana de la gestación, pero después estas células germinales van desapareciendo y son sustituidas por tejido conectivo, lo cual indica

que la disgenesia gonadal está causada por una apoptosis acelerada de células germinales más que por una formación germinal anormal <sup>[9]</sup>,



**Figura 2.** No disyunción , meiosis I. Del lado izquierdo se encuentra la meiosis I normal y del lado derecho la segunda no disyunción provocando una trisomía y una monosomía.



**Figura 3.** Meiosis II. Del lado izquierdo se observa dos trisomías de la meiosis II y del lado derecho dos monosomía a causa de la no disyunción por la incapacidad de separarse de miembros de un par de cromosomas durante la anafase de la división celular.

Aunque la pérdida de función de un gen suele desencadenar fenotipos recesivos, a veces se obtienen fenotipos con herencia dominante, esto sucede en aquellos casos en los que la disminución de la dosis génica al 50% es capaz de provocar el fenotipo. Los genes autosómicos y el cromosoma X en mujeres están en doble dosis génica (hay dos alelos para cada gen), casos donde la simple disminución de la dosis génica a la mitad, por la inactivación llamada PAR-I de uno de los alelos mediante cualquier mecanismo mutacional, provoca el desarrollo del fenotipo. Se habla de la haploinsuficiencia causando ST 45, X, en el que basta la pérdida de una copia de los genes implicados para que se desarrollen las características fenotípicas propias de ésta. Murray Barr describió en 1949 que las células femeninas se podían distinguir por la presencia en su núcleo de un corpúsculo de cromatina, pegado a la membrana interna del núcleo, que pasó a conocerse como corpúsculo de Barr. Susumu Ohno demostró en 1959 que el corpúsculo de Barr corresponde a un cromosoma X condensado en forma de heterocromatina y propuso que uno de los dos cromosomas X está inactivo en células somáticas, de manera que sólo se expresan los genes del cromosoma X que permanece activo.

En 1961 Mary Lyon formuló la hipótesis de que dicha inactivación se lleva a cabo al azar en fases precoces del periodo embrionario, y queda fijada una vez que se establece y todas las células hijas procedentes de una célula en la que se ha producido la inactivación tendrán el mismo patrón de inactivación que la célula original, el fenómeno de inactivación temprana y aleatoria de un cromosoma X en mujeres conocido también con el nombre de "Lyonización", mediante este mecanismo, las células somáticas femeninas tienen uno de sus cromosomas X en estado inactivado, es decir, transcripcionalmente silenciado y altamente compactado en forma de heterocromatina <sup>[16]</sup>. La expresión de genes en un cromosoma X está silenciado en las células somáticas en el desarrollo temprano durante la etapa de blastocisto <sup>[3]</sup>, esta inactivación del X se realiza al azar mediante un mecanismo de recuento que determina el cociente entre el número de cromosomas X y el número de autosomas, si se detecta más de un cromosoma X, el proceso continúa con la inactivación, inicialmente temporal e inestable, de todos los cromosomas X menos uno, finalmente, el proceso termina con el silenciamiento estable y definitivo de esos cromosomas, que se mantendrá durante la división celular. El proceso de inactivación del cromosoma X es complejo; en el inicio de la inactivación y en el mantenimiento de la misma participan



mecanismos moleculares precisos, dentro de este proceso juega un papel fundamental el centro de inactivación de X (XIC), ya que es el punto donde comienza, además existen dos tipos de inactivación del cromosoma X: al azar o por “*imprinting*”, aunque ambas formas utilicen los mismos ARNs y enzimas silenciadoras, se diferencian en tiempo de aparición y mecanismo de acción. El centro de inactivación de X (XIC) controla el inicio y la propagación de la inactivación de X, la presencia de XIC es esencial para la inactivación de X: un cromosoma X que lleva XIC puede experimentar inactivación, pero no uno que carece del mismo XIC también es importante para “contar” cromosomas, en individuos raros con un número anormal de cromosomas X (45, X; 47, XXX; 47, XXY), todos los cromosomas X excepto uno sufrirán el proceso de inactivación <sup>[16]</sup>.

### **Inactivación del cromosoma X al azar**

Ocurre tempranamente en el embrión, en el que los dos cromosomas X, de origen materno o paterno, tienen la misma posibilidad de ser inactivados. Cada célula femenina tiene la tarea difícil de distinguir entre dos cromosomas X dentro del mismo núcleo, y designar un cromosoma X como activo y el otro como X inactivo, este proceso complejo es logrado por separado en cada célula, en gran parte por *XIST* y *TSIX*, parece que cada célula, en primer lugar, su número de cromosomas X, entonces al azar escoge un X para permanecer activo, y, finalmente, silencia el futuro X inactivo, por otra parte, también llama la atención el hecho de que, pese a que algunos genes humanos ligados a X tienen homólogos funcionales en el cromosoma Y y por tanto escapan a la inactivación del cromosoma X, existen otros genes (como *SYBL1* y *HSPRY3*) que, a pesar de tener homólogos en el cromosoma Y, tienen la inactivación del X <sup>[16]</sup>. Los procesos de inactivación se ejecutan por un *locus* multifuncional denominado XIC, que está localizado en Xq13 y que contiene los elementos necesarios para el recuento del número de cromosomas X, para la elección del X que será silenciado y para el propio mecanismo de silenciamiento, este *locus* incluye el gen *XIST*, que se transcribe en un ARN no codificante es procesado pero no se traduce, la expresión inicial de *XIST* es transitoria y sólo se estabiliza en torno a la fase de blastocisto en uno de los dos cromosomas X (en aquél que quedará finalmente inactivado), utilizando diversas sondas de FISH, se ha podido identificar una región dentro del XIC que es responsable de esta interacción, denominado Xpr (X-pairing región), la interacción entre los Xpr de ambos XIC genera una señal que

provoca la expresión de bajo nivel del gen *XIST* en ambos cromosomas X, a continuación, los genes *Tsix* y *Xite* de los dos cromosomas entran en contacto, lo cual produce la otra señal que "apaga" la expresión de *XIST* en uno de los cromosomas (al azar), y la estabilización de la expresión de *XIST* en el otro cromosoma, que será el futuro X inactivo, la inactivación del cromosoma X no es completa, es decir, no afecta a todos los genes del cromosoma, un 65% de los genes presentes en el cromosoma X se inactivan; 20% de los genes se inactivan sólo parcialmente (no están inactivados en todas las células) y 15% escapan totalmente al proceso de inactivación. Se piensa que el fenotipo de mujeres X con ST se debe precisamente a la disminución de dosis de todos o algunos de los genes que escapan a la inactivación, ya que éstas pacientes sólo tienen una dosis funcional de estos genes (cuando deberían tener dos) <sup>[19]</sup>.

## VARIANTES

Aunque la constitución cromosómica más frecuente en el ST es 45, X alrededor del 50% de los pacientes presenta otros cariotipos, cerca de una cuarta parte de los casos con ST son mosaicos <sup>[21]</sup>.

**Tabla II.** Alteraciones numéricas y estructurales asociadas al síndrome de Turner

ALTERACIONES NUMÉRICAS	ALTERACIONES ESTRUCTURALES
Monosomía del X, 45, X (55-60%)	Pérdida de material del brazo corto de X
	Isocromosomas de brazos largos (17%). 45, X, i(X)(q)
Mosaico (24%) 45, X/46, XX 45, X/47, XXX 45, X/46, XY (4%) 45,X/46, XX/47, XXX	Pérdida del material en el brazo largo de X
	Translocación X autosoma, 46, X, t(X;X)(q27;q12)
	Anillo del X (7%), 46XX,n(X)
	Deleción del brazo corto del Y(4%), 46, X del, (Yp)
	Isocromosomas del Y, 46, X, i,(Yq)
	Mosaico para 45, X y una alteración estructural en X o Y (anillo, isodicentrico, pseudo-isodicentrico, recombinante)(-1%)

El 20% de los pacientes con ST padecen tres variantes: a) deleciones mayores, con pérdida total o parcial de los brazos cortos o largos del cromosoma X, cariotipo: 46, X(Xp) y 46, X(Xq); b) isocromosomas, que resultan de la división transversal, en lugar de la longitudinal, que es lo normal del cromosoma X, el cromosoma X resultante puede carecer de brazos largos y tener duplicados los cortos, cariotipo: 46, X, i (Xp), o bien carecer de brazos cortos y tener duplicados los largos, cariotipo: 46, X, i (Xq); c) cromosoma X en anillo, en lugar de tener la forma de bastoncillo habitual, tiene forma de anillo; los extremos distales de los brazos se unen y con ello conlleva la pérdida de material génico de la parte distal de los brazos del cromosoma X, cariotipo: 46, X, r (X) y deleciones menores: consiste en la pérdida sub microscópica de material génico del cromosoma X; el cariotipo es normal 46, XX.

**Monosomía** Es la causa más frecuente provocando el ST siendo por la ausencia de un cromosoma sexual en todas las células del cuerpo, de modo que en cada celda hay un solo cromosoma X en vez de 46 cromosomas suele haber solamente 45. (figura 4)



**Figura 4.** Monosomia de un cromosoma 45, X

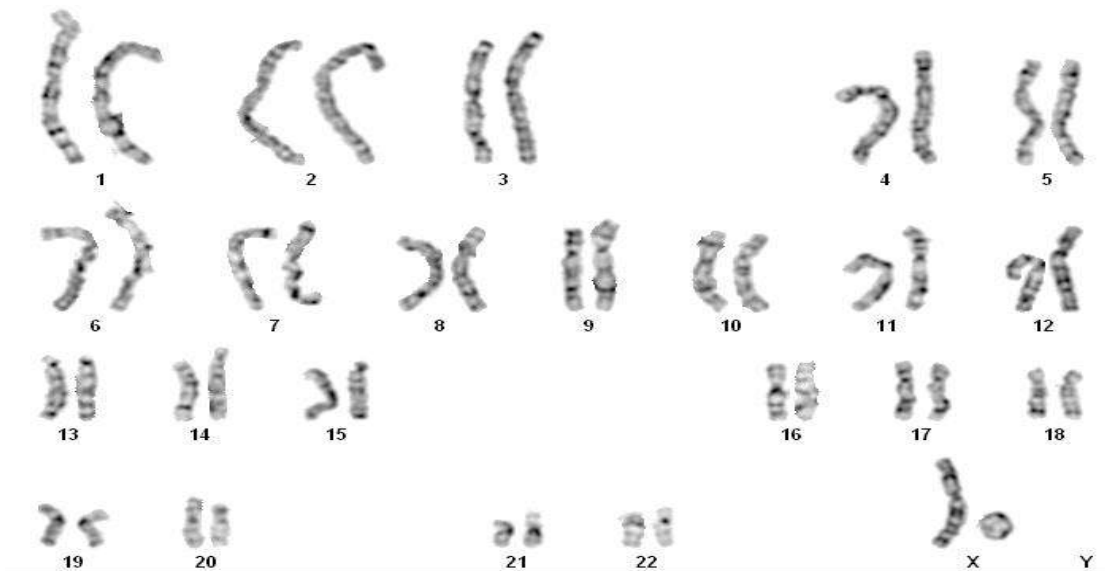
**Mosaicismo** Los mosaicismos se deben a alteraciones en la disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto, el mosaicismo puede estar generalizado o limitarse a determinados tejidos, lo que puede ser fuente de error si para el diagnóstico se toma biopsia de un tejido no afectado; por otra parte, en algunos mosaicismos el porcentaje de células de una línea celular es muy escaso y puede pasar inadvertido cuando al hacer el cariotipo se estudia un número pequeño de metafases. Se trataría de genes ligados a los brazos cortos del Yp (ZFY iRPS4Y) que tienen homólogos en el cromosoma X (ZFX y RPS4X), cuya localización exacta es desconocida, estos genes escaparían a la inactivación en el X normal, pero no cuando el X tiene alteraciones estructurales <sup>[20]</sup>. Mosaicismo con monosomía del X y líneas celulares con cromosoma Y, tienen alto riesgo de gonadoblastoma <sup>[27]</sup>. El mosaicismo 45, X/46, XX; es el segundo más frecuente después del 45X, las anomalías son más leves y menos frecuentes, salvo la estatura corta que es tan frecuente como en las pacientes 45, X y puede ser la única manifestación clínica <sup>[21]</sup> (figura 5), pueden conservar una reserva ovárica que les permite iniciar la pubertad, desarrollar caracteres sexuales secundarios y aun ser fértiles <sup>[22]</sup>. El 20% presenta mosaicismo, es decir, tiene dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto, y al menos en una de ellas existe alteraciones numéricas o estructurales de un gonosoma X, el cariotipo es muy variado en estos casos: 46,XX/45X o bien 46,XX-/45,X y (Xp) etc.



**Figura 5.** Mosaico 47, XXX /45, X, tejido que posee por lo menos dos líneas de células, las cuales difieren por su genotipo o cariotipo

## Cromosoma en anillo

El cromosoma X en anillo proviene de la pérdida de ambas terminales (telómeros) del cromosoma y la posterior unión de las porciones proximales; como consecuencia de ello, se pierde una cantidad variable de cromatina. Los cromosomas en anillo son inestables, por lo que el tamaño del anillo varía en diferentes células <sup>[9]</sup>. Los individuos con cariotipo 45, X/46,X,i(X) (figura 6) se produce un retraso mental evidente, debido a que el cromosoma en anillo es incapaz de experimentar inactivación por pérdida del gen *XIST* y origina dos cromosomas X funcionantes <sup>[32]</sup>, 46X,r(X) y 45, X/46X,r(X), suelen presentar talla baja, y una tercera parte presentan desarrollo puberal y menstruación espontánea <sup>[27]</sup>.

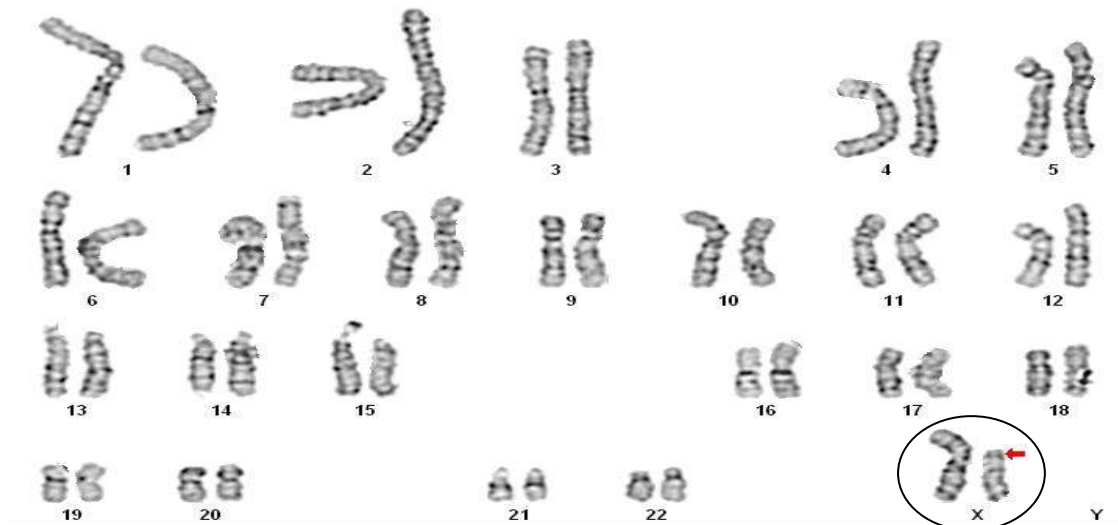


**Figura 6.** Cromosoma en anillo 46, X r(X) Cromosoma anormal en estructura, se forma cuando se pierden los extremos de cada brazo y los extremos libres se fusionan.

## Deleciones

Existe una considerable variación fenotípica, deleciones terminales del brazo corto del cromosoma X (distal a Xp22) pueden tener función ovárica normal y moderada talla baja cariotipo 46, X del (Xp) y 45, X/46, X del (Xp), las pacientes con deleciones aisladas del brazo largo del cromosoma X suelen tener una estatura normal o solo ligeramente

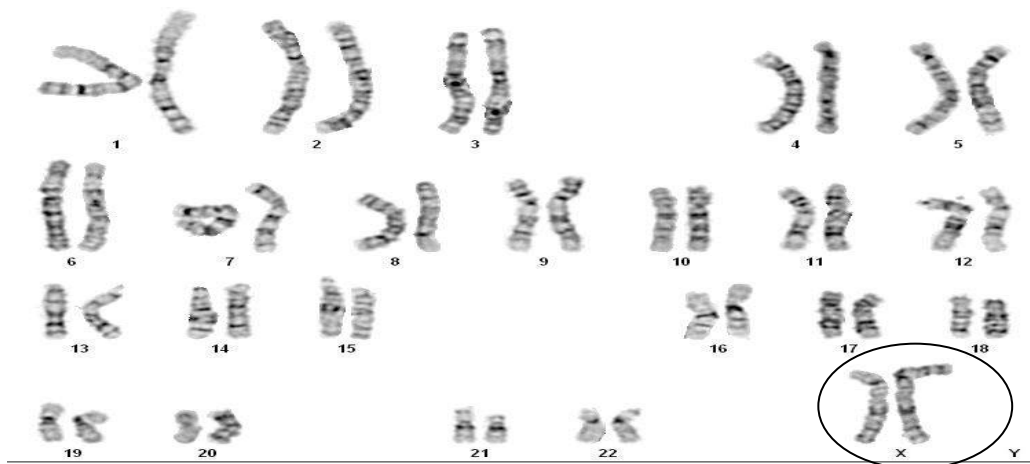
disminuida, pero suelen tener infantilismo sexual y gónadas en cintillas cariotipo 46, X del (Xq) y 45, X/46.X del (Xq)<sup>[27]</sup> (figura 7).



**Figura 7.** Deleción Xp, una deleción es cuando le falta un segmento cromosómico.

### Isocromosomas

Los isocromosomas tienen un cromosoma X con dos brazos largos (Xq) y falta un brazo corto (Xp) (figura 8); esto se produce como consecuencia de una ruptura en la secuencia en el brazo corto proximal y no por indivisión centromérica<sup>[9]</sup>, los isocromosomas de brazos largos: 46, X, i (Xq) y 45, X/46, X, i (Xq), presentan invariablemente talla baja y suelen tener gónadas en cintillas, las malformaciones son menos frecuentes.



**Figura 8.** Isocromosoma 46, X i (Xq) la división del centrómero se produce según el plano horizontal en vez de vertical. Ambos brazos del isocromosoma son genéticamente idénticos pero en sentido inverso.

## **CARIOTIPO**

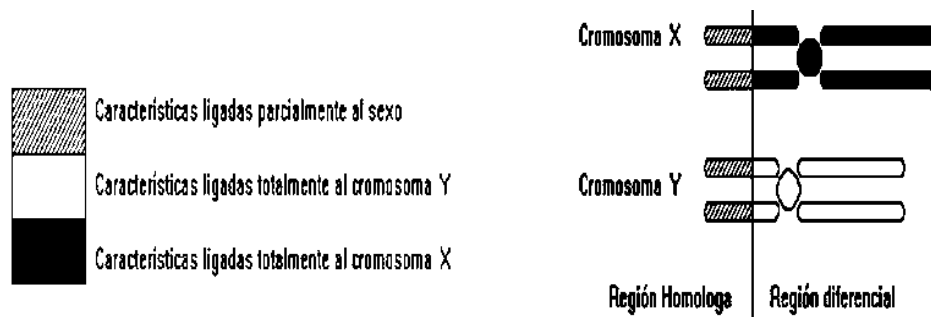
Se denomina cariotipo a la descripción del conjunto de cromosomas (su número, tamaño y forma de los cromosomas), se realiza para detectar anomalías cromosómicas por medio de sangre periférica, y de otros tejidos como Fibroblastos, Médula ósea, líquido amniótico, vellosidades coriales, tumores, etc. Las células vivas son más accesibles mediante punción venosa de sangre periférica, a la cual se añade heparina para evitar su coagulación. Las células estudiadas son los linfocitos y los reactivos son: RPMI 1640 es un medio bufferizado a base de bicarbonato, enriquecido con proteínas, carbohidratos, aminoácidos, vitaminas, minerales y otros suplementos para mantener el crecimiento celular; Suero Fetal Bovino (SFB) es un suplemento del medio que posee factores de crecimiento que estimulan el cultivo y es determinante para la adaptación de las células al nuevo ambiente artificial; Fitoheماغlutinina (PHA) es una glucoproteína vegetal (lectina) la cual se acopla a las proteínas de la membrana de los linfocitos en las primeras 24 horas de crecimiento del cultivo para actuar como un agente mitógeno que induce la transformación blástica de los linfocitos; Solución penicilina – estreptomocina para evitar cualquier tipo de proliferación bacteriana o micótica durante las 72 horas que estarán en crecimiento a 37°C .

Para procesar la muestra se deben obtener cromosomas en metafase y hay que detener las células que están en división activa empleando colchicina o el colcemid sustancia que impide la formación del huso acromático, evitando la polimerización de las fibras del uso, para que no pueda avanzar en las etapas de mitosis. El colcemid afecta la cantidad de mitosis y la condensación del cromosoma, ya que el proceso de supra empaquetamiento es acentuado por el incremento en el tiempo de exposición y concentración de la colchicina. En la metafase, los cromosomas aparecen como estructuras bien definidas, después se tiñen para unirse a las zonas determinadas como son las bandas Q, G o R, se suele utilizar una solución de Giemsa (específica para los grupos fosfato del ADN) para las Bandas-G, después sigue la observación bajo el microscopio, se analizan 20 células, se fotografían y se ordenan en parejas de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero.

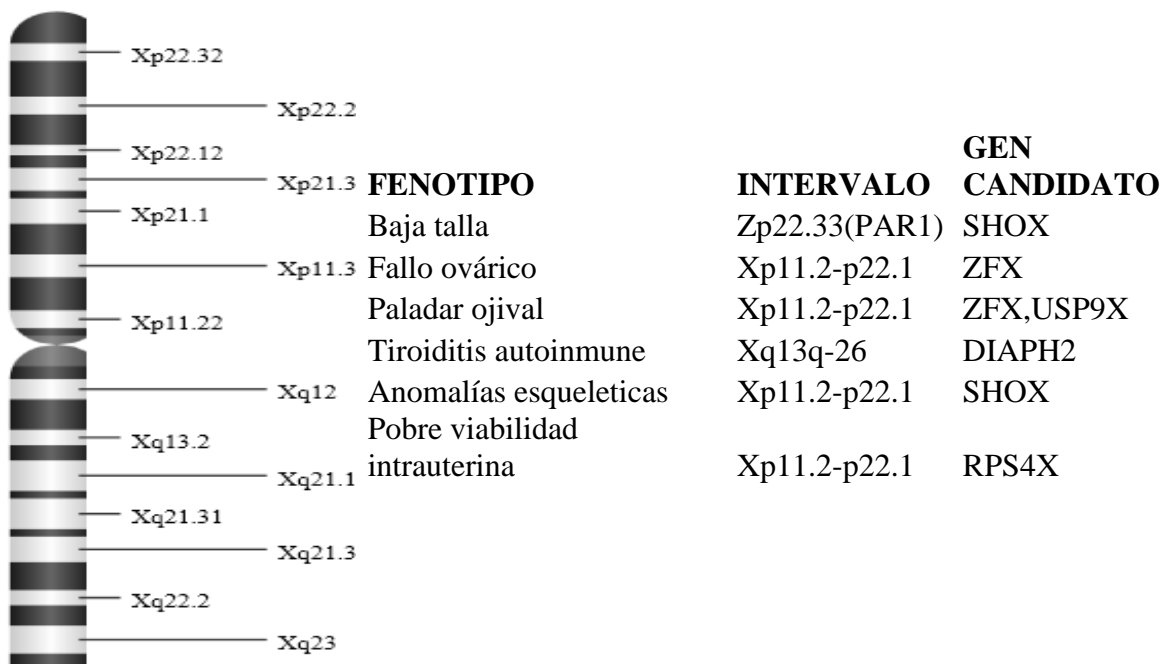
## **ESTUDIOS MOLECULARES**

Una vez que se ha realizado el diagnóstico para ST se deben hacer estudios moleculares para descartar que el paciente tenga material cromosómico Y por medio de citogenética e

hibridación “*in situ*” [1], los marcadores moleculares para buscar cromosoma Y son: SRY, DYZ1, DYZ2 figura 4, son positivos un 2-4%, el resultado SRY negativo no descarta el desarrollo de gonadoblastoma por lo que se sospecha la presencia de un gen o múltiples genes en cromosoma Y, responsables del tumor, por tanto se deberá estudiar el gen *TSPY* (testis specific protein Y encoded).



**Figura 9.** Ubicación de las regiones del sexo en el cromosoma X



**Figura 10.** Posición de cada banda de un cromosoma con la tabla de lado derecho indicando los genes de las regiones críticas del cromosoma X. Zinn A. RossJL(6)

La utilización de técnicas de tinción ha permitido la numeración de las bandas de los cromosomas, estas técnicas permiten establecer el cuadro clínico con la pérdida de material



genético del cromosoma X, mostrado en la figura 4, donde se encuentran los genes para un crecimiento normal <sup>[1]</sup>. Se considera que la detección de material correspondiente al cromosoma Y es cada vez mayor debido al uso más frecuente de técnicas como FISH, lo cual podría significar que la verdadera incidencia de este fenómeno entre pacientes con ST puede llegar a ser del 10 al 15%, en pacientes con signos de androgenización y presencia del cromosoma Y completo o fragmentos de este, deben realizarse estudios imagenológicos de extensión, idealmente RMN, para descartar la presencia de estría gonadal <sup>[8]</sup>, la razón puede estar en que el material Y no contenga el gen del gonadoblastoma, que se encuentra cercano al centrómero, un estudio muestra la presencia de material Y en un 12.2% de pacientes con síndrome de Turner, pero con ocurrencia de gonadoblastoma sólo del 7-10% <sup>[28]</sup>.

# **CAPÍTULO III**

## REPORTE DE CASOS CON SÍNDROME DE TURNER

Estos son algunos casos reportados del año 2011 al año 2012 con referencia de un laboratorio de especificidad con diagnóstico presuntivo de mujeres con el ST.

**Tabla III.** Casos reportados del año 2011

Muestra	Diagnóstico	Resultado
FCA	Turner	45,X
FCB	Talla baja	45,X
FCC	Turner	45,X
ISD	Turner	46,X,i(X)(q10)
FCE	Turner	45,X
DLF	Pb Turner	46,X,del(4)(p15.2:p15.33
IVG	Turner	46,X,inv(X)(q24q21)
FCH	Turner	45,X
MSI	Turner	mos46,XX,i(X)(q10)[4]/45,X[16]
FCJ	Turner	45,X
FCM	Pérdida de fertilidad	45,X

**Tabla IV.** Casos reportados del año 2012

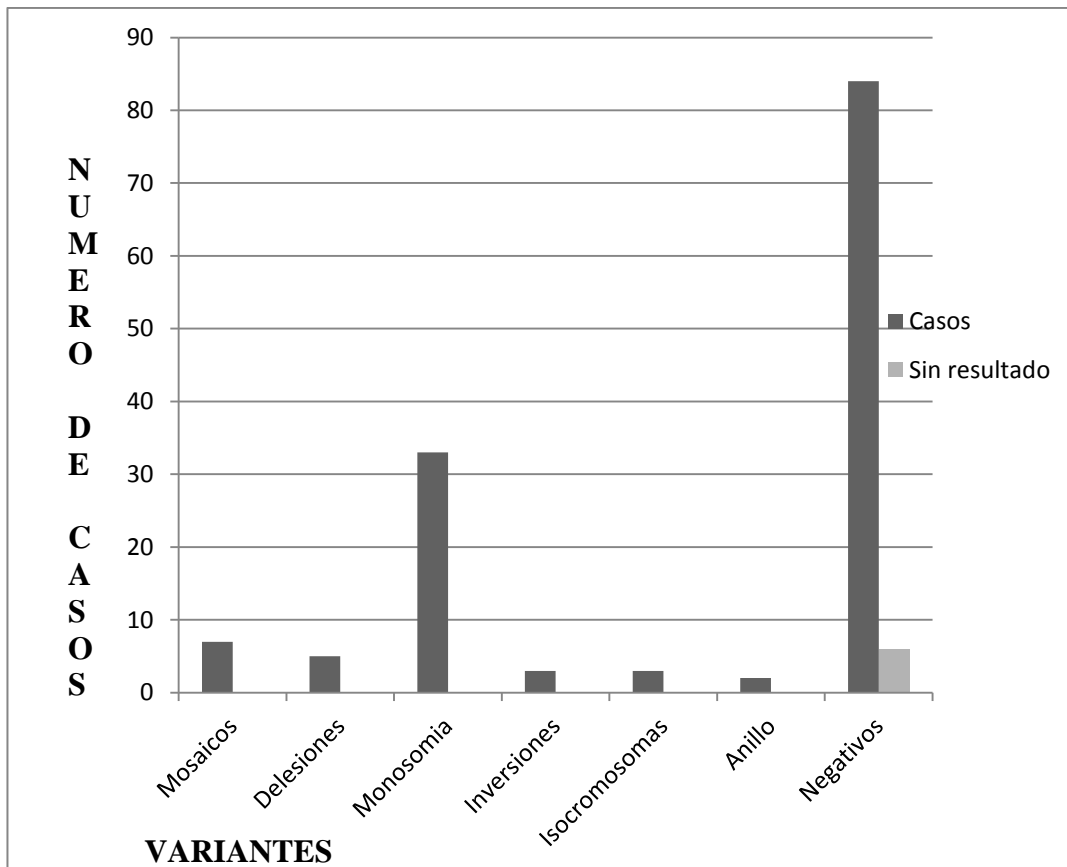
FCO	Turner/Hipotiroidismo	45,X
FCP	Turner	45,X
FCQ	Turner	45,X
FC+R	Anomalía cromosómica	46,X,+mar[19]/45,X[21]
FCISS	Turner	46,X,i(X)(q10)
FCIST	Turner/Hipotiroidismo	46,X,i(X)(q10)
MSU	Turner	47,XXX[5]/45,X[25]
FCV	Turner	45,X
FCW	Turner	45,X
FC+X	Descartar trisomia18	46,X+mar[7]/45,X[6]
FCY	Pb Turner	45,X
FCRA1	Turner/Hipotiroidismo	46,X,r(X)(p11;q28)[13]/45,X[17]
FCB1	Turner	45,X[30]
DLC1	Turner mosaico	46,XX,del(15)(q11q13)[50]
FC+D1	Descartar Turner	46,XX[50]/46,X,+mar
FCE1	Descartar Turner	45,X
FCF1	Descartar Turner	45,X [50]
FCG1	Descartar Turner	45,X
FCH1	Faciescompatibles/Turner	46, X, der(X)del(X)(q24) add(X)(q24?)
FCI1	Talla baja/Facies Turner	45,X
FCJ1	Pb Turner	45,X [30]
FCK1	Infantilismo/Rokitanski	45,X
FCL1	Turner	45,X [30]
MSM1	Hipotiroidismo	mos47XXX[3]/46,XX[37]
FCN1	Detect. Anomalía crom.	45,X
FCO1	Pb alteración crom.	45,X
FCP1	Amenorrea prim/talla baja	45,X
FC+Q1	Turner	46,X,`mar[40]
RR1	Atrofia adenoide	46,X,r(X)(p22;q24)[6]/45,X[24]
16+S1	Turner/desc. mosaico	46,XX,16qh+ [50] fish
1T1	Descartar Turner	46,XX,1qh+ fish para mosaico
IVU1	Descartar Turner	45,X,inv(9)(p12q13)[30]
FCV1	Pb Turner	45,X
FCW1	Pb Turner	45,X[30]
FCX1	Amenorrea primaria	46,X,+mar
IVY1	Pb Turner	45,X,inv(9)(p12q13)[30]
FCZ1	Turner	46,XX[39]/45,X[1]
FCA2	Talla baja	45,X
MSB2	dac(Disgenesia gonadal)	mos46,X,+mar 25/45,X 15

**Tabla V.** Variantes en diagnóstico

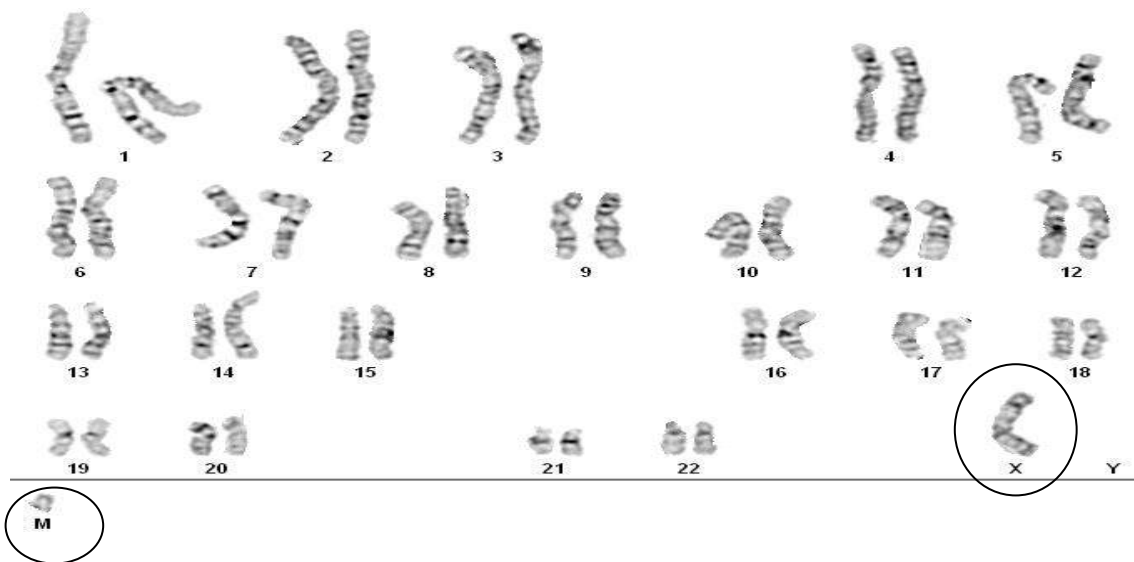
Diagnóstico	Número	Positivo	Negativo	Sin resultado
Turner	22	positivo	18	2
Infertilidad	1	positivo	8	1
Talla baja	3	positivo	30	2
Turner/hipotiroidismo	4	positivo	0	
Descartar Turner	12	positivo	8	1
Amenorrea primaria	2	positivo	2	
Hipotiroidismo	1	positivo		
Atrofia adenoide	1	positivo		
Infantilismo	1	positivo		
Anomalía cromosómica	3	positivo		
Dimorfismo	1	positivo		
Abortos	0		17	
Amenorrea secundaria	0		1	
Disgenesia gonadal	1	positivo		
Descartar trisomía	1			

**Tabla VI.** Variantes del síndrome de Turner

Variantes	Casos	Sin resultado
Mosaicos	7	
Deleciones	5	
Monosomia	33	
Inversiones	3	
Isocromosomas	3	
Anillo	2	
Negativos	84	6



**Figura 11.** Número de casos reportados del año 2011 al 2012



**Figura 12.** Marcador 45, X, mar

## CONCLUSIÓN

Ahora se sabe que el síndrome de Turner es causado por una no disyunción en la meiosis I durante el embarazo post cigoto y que para su diagnóstico se hace uso de la clínica, citogenética y de estudios moleculares, y que sus características son la talla baja, amenorrea primaria, coartación de la aorta, cintillas gonadales, cuello alado, siendo las más importantes, y para tener éste síndrome es necesario que se pierda el segundo cromosoma sexual X, que se encuentre el gen *SHOX* en la banda Xp22.3, pero la pérdida del brazo corto implica el fenotipo completo, se puede detectar pre y post natalmente pero siempre para confirmar se debe hacer uso de un cariotipo, donde la monosomía es la más frecuente en un 50%, pero a los que tienen mosaico con 20-35% la talla baja puede ser la única manifestación clínica y se les debe hacer estudios con FISH para detectar material genético del cromosoma Y con un porcentaje de 5%, para descartar gonadoblastoma o para la realización de gonadectomía profiláctica; los pacientes con cromosomas en anillo tienen un retraso mental evidente debido a que el cromosoma en anillo es incapaz de experimentar inactivación, los que tienen deleciones del brazo corto tienen una moderada talla baja y los que tienen deleciones del brazo largo suelen tener estatura normal pero infantilismo sexual y pacientes con isocromosmas las malformaciones son menos evidentes; las mortalidades son 4 a 1 con cariotipo 45,X, 3 a 86 con isocromosomas i, Xq y 2 a 1 otros, y ahora si se sabe que las pacientes con síndrome de Turner pueden llevar una vida normal siempre y cuando tengan la asesoría e información correcta tanto para los padres como para la paciente.

## **GLOSARIO**

Mosaicismo. Mismas células con mismo contenido genético y cromosoma diferente

Cubitus valgus. Deformidad del antebrazo en extensión con desviación del mismo hacia fuera.

Hipoplasia. Desarrollo insuficiente de un tejido o de un órgano.

Gónadas. Ovarios.

Haploinsuficiencia. Disminución de la dosis génica al 50%.

Conductos de Müller. Órganos del embrión cuya evolución en el sexo femenino tiene como consecuencia la formación de las trompas, del útero y de la vagina, y que se atrofian en los individuos de sexo masculino.

Trompas de Eustaquio. Son pequeños pasajes que conectan la parte superior de la garganta (faringe) con el oído medio.

Enfermedad de Hashimoto. Es una inflamación de la glándula tiroides.

Deformidad de Madelung (DM). Anomalía de la muñeca, predominantemente bilateral, caracterizada por un acortamiento y arqueamiento de radio y cúbito, lo que conlleva una dislocación dorsal del cúbito distal y una movilidad limitada de muñeca y codo.

Genu valgo. Deformidad de la pierna caracterizada porque el muslo y la pierna se encuentran desviados, en el plano frontal, de tal manera que forman un ángulo abierto hacia fuera.

*Micrognatia*. Forma defectuosa de un aparato u órgano.

Pterigium colli. Cuello corto alado.



Ptosis. Caída del párpado.

Gonadoblastoma. Tumor de las gónadas

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Albisu, D. Y. (s.f.). *Hospital nuestra señora de aranzazu donosia* .
2. Anatomía Descubriendo el cuerpo humano. (4 de noviembre de 2011). *medica de chile* .
3. B., S. Management of Genetic Sindromes. Wiley-BlackWell.
4. Boutheiler, D. R. (s.f.). *Síndromde de Turner, diagnóstico y tratamiento*. Obtenido de <http://www.seep.es/privado/sindturner/.com>
5. c., H. J. (mayo de 2000). Anomalías cromosómicas. *Atlas genetics cytogenetics oncol haematol* .
6. cavana, A. (2002). Obtenido de [webespecial.com](http://webespecial.com)
7. central manchester university hospital regional genetics. (2010). *Saint Mary's Hospital* .
8. colombia, U. I. (septiembre de 2009). *facultad de ciencias de la salud* .
9. Delgado, D. A. Disgenesia Gonadal del síndrome de Turner y sus variantes.
10. E., G. G. (2010). *Protocolo diagnóstico terapéutico del síndrome de Turner* (Vol. 1).
11. Eunice López Muñoz, A. H. (2012). Implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y embarazo. *80* (8), 521-527.
12. Federación colombiana de asociaciones de obstetricia y ginecología. (2006). *colombiana de obstetricia y ginecología* , 57 (2), 117-123.
13. Genética básica. (2006). *Guía de lectura* .
14. Gruwell, B. (2001). Turner syndrome society of the unites states. *notices* .
15. Lacobini, D. S. (2007). Síndrome de Turner para no especialistas.
16. Loscalzo, M. L. (2008). Turner syndrome. *Pediatrics in review* , 29, 219.
17. Mccauley, V. P. (2006). Turner's syndrome. *the new England journal of medicine* 1227 .
18. Morrison, A. H. (2007). *The Human Pseudoautosomal Region (PAR)* (Vol. 2). *curr genomics*.
19. Nava, F. Á. (2008). Aspectos genéticos de la talla baja. *Venez. Endocrinol. Metab.* , 6 (1).

20. navarra, U. (s.f.). *departamento de genética open courseware tema 11*.
21. Nieto, J. *Anomalías de la deficiencia gonadal*. 2.
22. nutrición), S. (. (s.f.). *síndrome de turner*. Obtenido de <http://www.seen.es/pdf/pacientes/sindrome%20de%20turner%201.pdf>
23. Osuac, J. A. (2003). Amenorrea secundaria-mosaicismo. *Venez. Endocrinol. Metab.* , 2 (1).
24. Pacheco, J. (2010). Falla ovárica precoz. 71.
25. RE., K. R. (2007). *Hipofunción de los ovarios* (18 ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
26. Rosa Alpera Lacrus, J. P. *Síndrome de Turner sociedad española de endocrinología pediátrica*.
27. Rossana Román, M. E. (2002). Síndrome de Turner: crecimiento y descripción clínica de 83 niñas chilenas. *Méd. Chile* , 130 (9).
28. Sánchez, L. F. (2010). *Endocrinología clínica* (2 ed.).
29. Siguer, J. P. (s.f.). *Actualizaciones en el síndrome de Turner*. Obtenido de <http://www.asociacioncrecer.org/general/actualturner.pdf>
30. Silvia coarasa, A. u. (2009-2010). *Fundamentos de genética, inactivación del cromosoma X*. Obtenido de <http://www.unizar.es/lagenbio/docencia/apuntesfundamentos/cromosomaX.pdf>
31. T., M. (2007). *Turner syndrome: diagnosis and management*. Recuperado el 3 de 30 de 2012, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/turnersyndrome.html>
32. Werther, G. (noviembre de 2003). Turner Syndrome Management Guidelines. *Australasian Pediatrics* .
33. Wilmar Saldarriaga gil, F. Á. (2012). *chilena de obstetricia y ginecología* , 77 (4).