

Un caso de síndrome de Turner.

José Humberto Jiménez M., Biol.*

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña con una serie de anomalías fenotípicas características del síndrome de Turner. Dentro de las malformaciones más importantes se destacaron: baja estatura, cuello corto y cabello de implantación baja, mamilas y uñas de los dedos de las manos hipoplásicas, rigidez en la articulación del codo izquierdo. El conteo total de crestas a - b para ambas manos, el valor del ángulo atd para ambas manos, las figuras de los dedos y los patrones palmares, también característicos de este síndrome, estaban presentes. En el cultivo de linfocitos se descubrió mosaico para cromosoma X, corroborado posteriormente por el método de bandas G (45, X/46, XX), en cambio, en el cultivo de linfocitos de la madre se obtuvo un cariotipo normal. La cromatina sexual a partir de extendidos de mucosa bucal mostró, tanto en la niña como en la madre, un único cuerpo de Barr con tamaño normal, con una frecuencia de 16%.

Se discute el hecho que la madre haya recibido sulfato ferroso, gestanón y gluquinal, durante el primer trimestre del embarazo.

INTRODUCCION

Turner¹ describió en mujeres de edad postpuberal un síndrome cuyas características relevantes eran: cuello corto y alado, baja estatura, cubitus valgus e infantilismo sexual. Polani² encontró que las glándulas mamarias muestran poco desarrollo, pero tal vez en 1 de cada 5 pacientes pueden tener

crecimiento discreto. Además, las areolas son hipoplásicas, signo presente desde la infancia, y la separación entre ambos pezones suele estar aumentada, sobre todo en mujeres con tórax en forma de concha, escudo o tonel.

Armendares³ adiciona que el vello pubiano es escaso aunque la ausencia completa es excepcional. Los genitales externos son infantiles, con labios mayores hipopigmentados y labios menores hipotróficos. El clítoris puede ser normal o ligeramente hipertrofiado. El útero es de dimensiones infantiles y las trompas de Falopio largas y angostas. Wilkins y Fleischmann⁴ describen para el mismo fenotipo, asociación con gónadas acintadas desprovistas de folículos ováricos.

Goldberg et al.⁵ mencionan que casi un tercio de las pacientes con este síndrome presentan anomalías congénitas del corazón y los riñones, siendo la coartación de la aorta la lesión cardíaca más común, mientras que las anomalías de rotación, la hidronefrosis y la forma en herradura son las anomalías renales más frecuentes. Paskulin et al.⁶ agregan que también se pueden presentar defectos septales atriales y prolapsos de la válvula mitral.

Varios autores⁷⁻¹¹ adicionan a los hallazgos mencionados algunas anomalías esqueléticas; entre las más importantes están el cubitus valgus, el acortamiento del cuarto metacarpiano, la deformidad del cóndilo medial de la tibia, la osteoporosis y la hipoplasia de las vértebras cervicales.

Yunis¹² informa que al nacer el peso de estas pacientes está por debajo del tercer percentilo en casi la mitad de los casos y que se presenta exceso de piel en la nuca y linfedema periférico en 15% a 50% de las niñas. Con la edad el exceso de piel en la nuca se metamorfosea a un cuello alado y el linfedema desaparece gradualmente. Además, el número de nevus cutáneos está aumentado en alrededor de 60% de las personas.

Polani et al.¹³ y Wilkins et al.¹⁴ demostraron que la mayoría de estos casos son cromatina negativos. Ford et al.¹⁵ fueron los primeros en describir un cariotipo 45,X y Holt¹⁶ estableció las características más sobresalientes de los dermatoglifos.

* Profesor Auxiliar, Sección de Genética, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Armendares³ refiere que en pacientes 45, X/46, XX los signos clínicos del síndrome de Turner se encuentran con menos frecuencia que en los del grupo 45, X. Así, casi 80% de los casos tienen baja talla; tórax en escudo, 75%; uñas hipoplásicas, 55%; y gónadas acintadas, 90%; mientras que otros estigmas como el cuello alado se presenta en baja proporción.

Yunis¹² publica que las pacientes con un complemento cromosómico 45, X comprenden 60% de todos los casos con síndrome de Turner y que los mosaicos 45, X/47, XXX constituyen 5% de los mismos, en tanto que Schmid *et al.*¹⁷ estiman que las pacientes 45, X/46, XX constituyen entre 7% y 10% de todos los casos con síndrome de Turner. Por otro lado, varios investigadores¹⁸⁻²⁰ mencionan que entre 15% y 20% de las pacientes con síndrome de Turner presentan isocromosoma X, mientras Paskulin *et al.*⁶ encontraron casos con 46, X i (Xq). Otras anomalías como: deleción de los brazos cortos del X²¹; de los brazos largos del X y su duplicación^{22,23} y anillos del X²⁴, constituyen aproximadamente 5% de todos los casos.

Además, en la literatura²⁴⁻²⁸ hay casos de pacientes con síndrome de Turner asociados con un cromosoma Y dicéntrico, con isocromosoma Y, y mosaicos 45, X/46, XY.

Se ha calculado^{29,30} que la frecuencia del síndrome de Turner es 1 por 2 500 nacimientos femeninos. Granada³¹ encontró que de 4 200 historias clínicas con antecedentes genéticos revisadas en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Evaristo García, en 613 hubo pacientes con anomalías cromosómicas definidas pero apenas 2 de ellas correspondían al síndrome de Turner.

Recientemente Nielsen *et al.*³² publicaron una investigación citogenética donde muestran en el grupo de "madres tratadas con drogas", que algunos medicamentos administrados durante el primer trimestre de gestación, como ciertas preparaciones de hierro, habían sido ingeridas con una frecuencia significativamente mayor por las madres de hijos con anomalías en los cromosomas sexuales. Entre las anormalidades que se hallaron figuran: 47, XXY; 47, XYY; 47, XXX; 45, X/47, XXX; 46, XY/47, XY, y 45, X/46, XX.

En el presente trabajo se informa un caso de síndrome de Turner 45, X/46, XX, cuya madre recibió sulfato ferroso, gestanón y gluquinal durante el primer trimestre de embarazo.

DESCRIPCION DEL CASO

Niña de 9 años que tiene un hermano de 11 años de fenotipo normal. Son los únicos hijos de una mujer que cuenta en la actualidad 28 años; el padre tiene 43. Cuando la madre esperaba a la niña, a los 2 meses de gestación, tomó sulfato ferroso, 30 pastillas (2 diarias); gestanón, 2 frascos (1 pastilla diaria); y recibió 20 ml de gluquinal por vía endovenosa.

El embarazo llegó a término, y el parto tuvo presentación podálica. Como la niña, al nacer, hizo cianosis severa por retención de la cabeza, recibió respiración boca-boca, y la mantuvieron durante 3 días en incubadora. El peso y la talla a los 2 meses de nacida fueron 3 600 g y 54 cm, respectivamente, debiendo necesitar cuidado médico por la misma época por obstrucción probable de los conductos lacrimales. A los 7 meses fue enyesada por un problema de cadera y a los 7.5 años

recibió izoniacida durante 6 meses para tratar una afección pulmonar. A los 9 años de edad fue remitida a este laboratorio para diagnóstico citogenético; en ese momento tenía un peso de 20 kg y una talla de 107 cm. Según el informe radiológico, la edad ósea era aproximadamente 3.5 años. En el codo no habían aparecido el epicóndilo medial, la cabeza del radio, el centro de osificación del olécranon, ni tampoco la tróclea. La silla turca tenía aspecto normal.

El examen físico mostró una paciente normocéfala, con cabello de implante bajo, cuello corto, mamilas y uñas de los dedos de las manos hipoplásicas, rigidez en la articulación del codo izquierdo, y baja estatura (Figura 1).

Dermatoglifos: Conteo total de las crestas a - b, (mano izquierda + mano derecha): 74. Angulo atd (mano izquierda + mano derecha): 105°. Patrones de los dedos: Presillas cubitales: 60%. Patrones palmares: Región hipotenar: Presilla radial (mano derecha).

El análisis cromosómico se realizó a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica según el método de Moorhead *et al.*³³

Para la inducción de las bandas G, se usó el método de Seabright³⁴. En el estudio de la cromatina sexual en la mucosa bucal, se empleó el método de Feulgen y Rossenbeck³⁵.

RESULTADOS

El análisis cromosómico de rutina mostró sobre un total de 50 células estudiadas, 84% con una constitución cromosómica 46, XX mientras en 16% había una constitución cromosómica 45, XX-C.

La identificación cromosómica en 2 células aneuploídicas para el grupo C, utilizando el método de bandas G³⁴, y las indicaciones de la Conferencia de París³⁶, correspondió a los diferentes pares que conforman este grupo. Con respecto a los cromosomas sexuales solamente se encontró un cromosoma X, con sus bandas características (Figura 2).

La cromatina sexual, a partir de extendidos de mucosa bucal, mostró un cuerpo de Barr único, de tamaño normal, en proporción de 16%. El cariotipo de la madre fue normal, siendo también 16% la cifra relativa del cuerpo de Barr único, y de tamaño normal.

DISCUSION

La revisión de la literatura^{6,15,22-28,37-40} en pacientes con síndrome de Turner presenta desde mujeres con los estigmas clásicos de cuello corto y alado, baja estatura, cubitus valgus, infantilismo sexual, cariotipo 45, X, cromatina negativa, y dermatoglifos característicos, hasta mujeres con sólo algunos de esos estigmas asociados con fórmulas cromosómicas diferentes que aparecen en el Cuadro 1, y cromatina positiva en aquellos mosaicos que no incluyen el cromosoma Y, o aberraciones estructurales extremas del cromosoma X (deleciones y anillos), que no permiten reconocer el cuerpo de Barr en células interfásicas.

Los estudios citogenéticos rutinarios, la identificación cromosómica por bandas G, y el análisis de los dermatoglifos efectuados en esta paciente, confirmaron la sospecha diagnós-

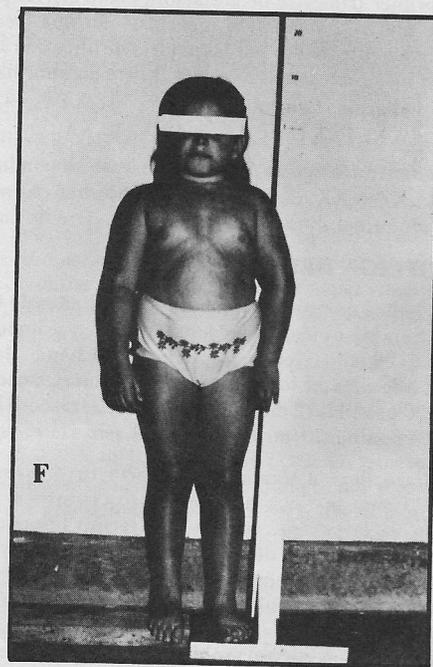
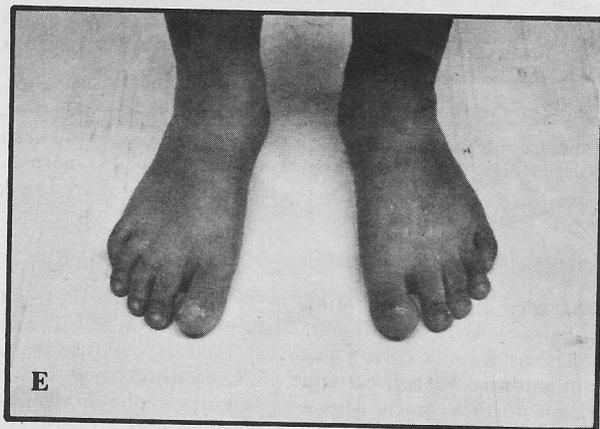
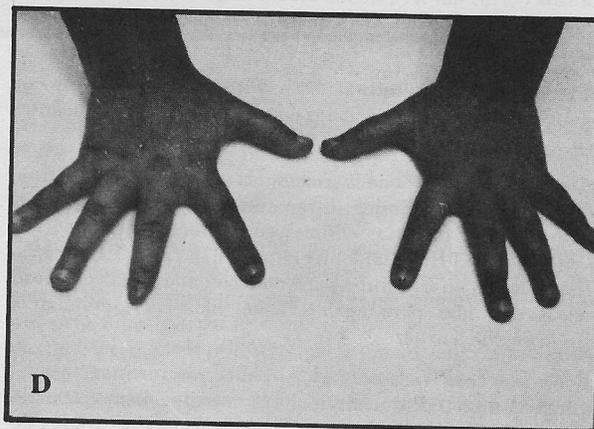
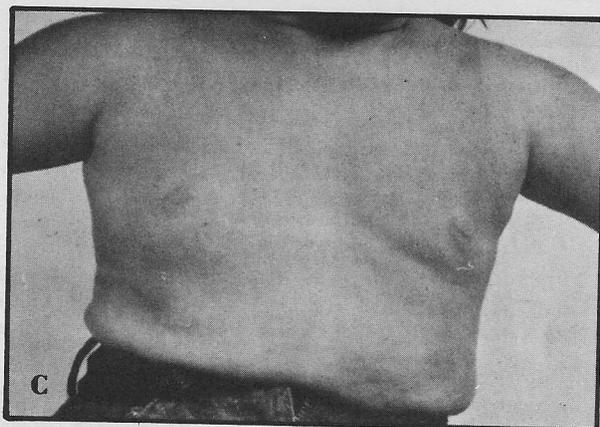
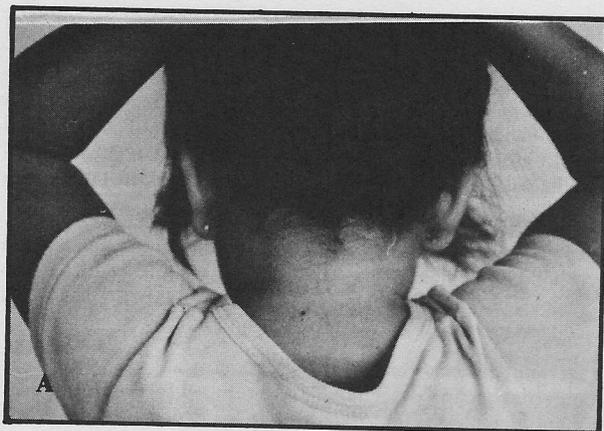


Figura 1. Composición fotográfica del caso para mostrar diferentes anomalías fenotípicas características del síndrome de Turner: A. Implantación baja del cabello; B. Cuello corto; C. Areolas mamilares hipoplásicas; D. y E. Uñas de manos y pies hipoplásicas. F. Baja talla.

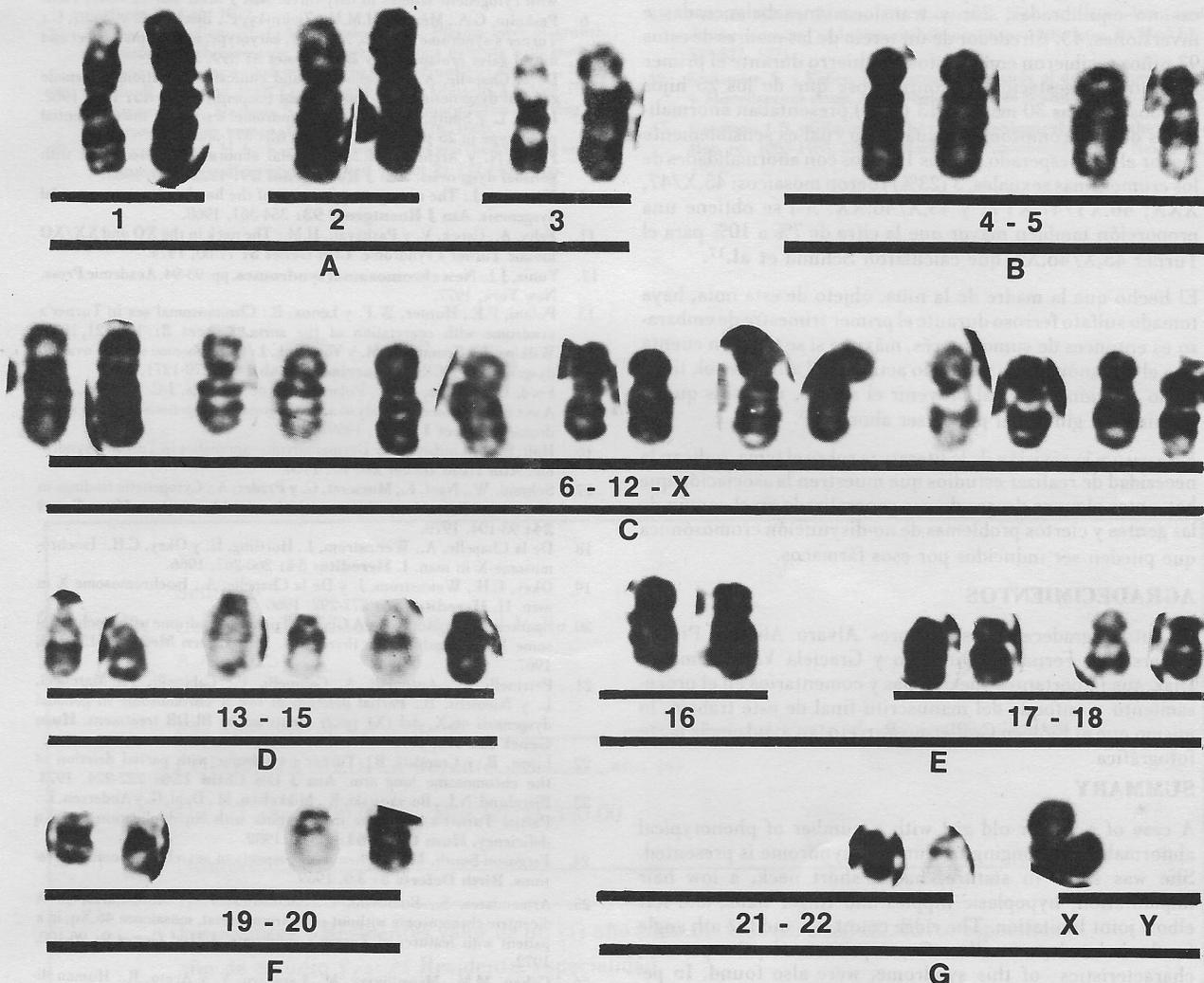


Figura 2. Cariotipo que muestra las bandas G (Seabright) características de los diferentes pares cromosómicos del grupo C. Nótese la presencia de un solo cromosoma X con sus bandas también características.

Cuadro 1
Fórmulas Cromosómicas en el Síndrome de Turner.

Cariotipos	Referencia
45,X/46,XX	15,37
45,X/47,XXX	38
X, i (Xp)	39
X, i (Xq)	6
X, Xp-	38
X, Xq- , X, Xq duplicación	22, 23
X, r (X)	40
X, dic (Y)	25, 26
X, i (Y)	24, 27
45,X/48XY	28

tica de un síndrome de Turner con las líneas celulares 45, X/46,XX.

Generalmente se acepta que el mecanismo de producción del mosaico X/XX, es la pérdida de un cromosoma X debido a una no disyunción mitótica durante los primeros estadios del desarrollo embrionario. Sin embargo, también se puede deber a tratamientos con drogas en las fases iniciales del embarazo como sugieren Nielsen *et al.*³².

Nelson y Forfar⁴¹ comentaron un posible efecto teratogénico de preparaciones con hierro que se suministraban a mujeres embarazadas durante el primer trimestre de gestación, pero esto fue luego refutado por Kullander y Kallen⁴². Más recientemente Nielsen *et al.*³² en exámenes cromosómicos realizados a 11 148 niños nacidos vivos, encontraron que 93 tenían

anormalidades cromosómicas así: aneuploidias de los cromosomas sexuales, 25; aneuploidias o anormalidades autosómicas no equilibradas, 25; y translocaciones balanceadas e inversiones, 43. Alrededor de un tercio de las madres de estos 93 niños recibieron compuestos con hierro durante el primer trimestre de gestación, encontrándose que de los 25 hijos nacidos de estas 30 madres, 13 (52%) presentaban anormalidades de los cromosomas sexuales, lo cual es sensiblemente mayor al 33% esperado. De los 13 casos con anormalidades de los cromosomas sexuales, 3 (23%) fueron mosaicos: 45,X/47,XXX; 46,XY/47,YYY; y 45,X/46,XX. Así se obtiene una proporción también mayor que la cifra de 7% a 10% para el Turner 45,X/46,XX que calcularon Schmid et al.¹⁷.

El hecho que la madre de la niña, objeto de esta nota, haya tomado sulfato ferroso durante el primer trimestre de embarazo es entonces de sumo interés, máxime si se tiene en cuenta que el gestanón, cuyo principio activo es el alilestrenol, tiene como función principal prevenir el aborto, mientras que la quinina del gluquinal puede ser abortiva⁴³.

Este caso y la revisión de la literatura sobre el tema, indican la necesidad de realizar estudios que muestren la asociación que hay entre algunas drogas de uso generalizado en el común de las gentes y ciertos problemas de no-disyunción cromosómica que pueden ser inducidos por esos fármacos.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a los doctores Alvaro Alegría, Phillip Silverstone, Fernando Quintero y Graciela Valderrama de Díaz, sus importantes sugerencias y comentarios en el procesamiento y enfoque del manuscrito final de este trabajo, lo mismo que al Biólogo Guillermo Barreto, su ayuda en la parte fotográfica.

SUMMARY

A case of a 9 year old girl with a number of phenotypical abnormalities belonging to Turner's syndrome is presented. She was short in stature, had a short neck, a low hair implantation, hypoplastic nipples and finger nails, and left elbow joint limitation. The ridge count a-b and the ath angle for both hands, as well as finger prints and palm pattern, characteristics of this syndrome, were also found. In peripheral blood lymphocytes culture a mosaic for X-chromosome was detected. It was confirmed later by the G-band method (45,X/46,XX). The mother's peripheral blood lymphocytes culture showed a normal karyotype. Sexual chromatin from oral smears had in both the mother and her daughter, a single normal body with 16% of frequency. It should be mentioned that the mother received iron (ferrous sulphate), gestanon and gluquinal, during the first three months of pregnancy.

REFERENCIAS

1. Turner, H.H.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* **23**: 566-574, 1938.
2. Polani, P.E.: Turner's syndrome and allied conditions. *Br Med Bull* **17**: 200-205, 1961.
3. Armendares, S.: *Citogenética humana normal y patológica*. pp. 115-116, Interamericana, México, 1968.
4. Wilkins, L. y Fleischmann, W.: Ovarian agenesis. Pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* **4**: 357-375, 1944.

5. Goldberg, M.B., Scully, A.L., Solomon, I.L. y Steinbach, H.: Gonadal dysgenesis in phenotype female subjects. A review of eighty-seven cases, with cytogenetic studies in fifty-three. *Am J Med* **45**: 529-543, 1968.
6. Paskulin, G.A., Méndez, H.M.M., Zielinsky, P., Blacher, C. y Wolff, U.: Turner's syndrome with 46, X i (Xq), karyotype, atrial septal defect and mitral valve prolapse. *Rev Bras Genet* **5**: 399, 1982.
7. De la Chapelle, A.: Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol (Copenh) Suppl* **65**: 1-65, 1962.
8. Lemli, L. y Smith, D.W.: The XO syndrome: a study of the differential phenotype in 25 patients. *J Pediatr* **63**: 577-588, 1963.
9. Finby, N. y Archibald, R.M.: Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis. *Am J Roentgenol* **89**: 1222-1235, 1963.
10. Kosowicz, J.: The roentgen appearance of the hand and wrist in gonadal dysgenesis. *Am J Roentgenol* **93**: 354-361, 1968.
11. Felix, A., Capek, V. y Pashayan, H.M.: The neck in the XO and XX/XO mosaic Turner's syndrome. *Clin Genet* **5**: 77-80, 1974.
12. Yunis, J.J.: *New chromosomal syndromes*, pp. 93-94, Academic Press, New York, 1977.
13. Polani, P.E., Hunter, W.F. y Lenox, B.: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet* **2**: 120-121, 1954.
14. Wilkins, L., Grumbach, M. y Van Wyk, J.: Chromosome sex in "ovarian dysgenesis". *J Clin Endocrinol Metab* **14**: 1270-1271, 1954.
15. Ford, C.E., Jones, K.W., Polani, P.E., de Almeida, J.C. y Briggs, J.H.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* **1**: 1711, 1959.
16. Holt, S.B. y Lindsten, N.: Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome. *Ann Hum Genet* **28**: 87, 1964.
17. Schmid, W., Naef, E., Murseret, G. y Prader, A.: Cytogenetic findings in 89 cases of Turner's syndrome with abnormal karyotypes. *Hum Genet* **24**: 93-104, 1979.
18. De la Chapelle, A., Wennstrom, J., Hortling, H. y Okey, C.H.: Isochromosome X in man. I. *Hereditas* **54**: 260-267, 1966.
19. Okey, C.H., Wennstrom, J. y De la Chapelle, A.: Isochromosome X in man. II. *Hereditas* **54**: 277-292, 1966.
20. Sparkes, R.S. y Motulsky, A.G.: The Turner's syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* **67**: 132-144, 1967.
21. Petrielli, P., Antonelli, A., Gabinelli, P., Gabinelli, F., Marcucci, L. y Nicoletti, B.: Partial deletion of the X chromosome in gonadal dysgenesis 46,X, del (X) (p22) identified by BU DR treatment. *Hum Genet* **45**: 391, 1978.
22. Lippe, B. y Crandall, B.: Turner's syndrome with partial deletion of the chromosome long arm. *Am J Dis Child* **126**: 222-224, 1973.
23. Bjerglund, N.L., Boczkowski, K., Mikkelsen, M., Dahl, G. y Andersen, E.: Partial Turner's syndrome in four girls with Xq duplication and Xq deficiency. *Hum Genet* **61**: 12-17, 1982.
24. Ferguson-Smith, M.A.: Phenotypic aspects of sex chromosome aberrations. *Birth Defects* **5**: 3-9, 1969.
25. Armendares, S., Buentello, L., Salamanca, F. y Cantú-Garza, J.: A dicentric chromosome without sex chromosomal, mosaicism 46,Xq, in a patient with features of Turner's syndrome. *J Med Genet* **9**: 96-100, 1972.
26. Cohen, M.M., Macgillivray, M., Capararo, V. y Aceto, R.: Human dicentric Y chromosomes. *J Med Genet* **10**: 74-79, 1973.
27. Jacobs, P.A. y Ross, A.: Structural abnormalities of the Y chromosome in man. *Nature* **210**: 352-354, 1966.
28. Pfeiffer, R.A., Scharfenberg, W., Buchner, R. y Stolecke, H.: Ring-chromosomes und zentrische Fragmente bei Turner-Syndrom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **28**: 11-25, 1968.
29. Maclean, N., Harnden, D., Court-Brown, W., Bond, J. y Mantle, D.: Sex chromosome abnormalities in newborn babies. *Lancet* **3**: 286-290, 1964.
30. Mikamo, K.: Sex chromosomal anomalies in newborn infants. *Obstet Gynecol* **32**: 688-699, 1968.
31. Granada, A.: Manual de enfermedades génico-cromosómicas. Trabajo de grado. Departamento de Biología, División de Ciencias, Universidad del Valle, Cali, 177 pp, 1981.
32. Nielsen, J., Hansen, K.B., Sillesen, I. y Videbeck, P.: Chromosome abnormalities in newborn. Aetiological aspects. *Hereditas* **96**: 109-117, 1982.
33. Moorhead, P.S., Nowell, P.G., Mellman, W.J., Battipie, D.M. y Hungerford, D.A.: Chromosome preparations of leucocytes cultures from human peripheral blood. *Exp Cell Res* **20**: 613-616, 1960.
34. Seabright, M.: The use of proteolytic enzymes for the mapping structural rearrangements in the chromosomes of man. *Chromosoma* **36**: 204-210, 1972.

35. Feulgen, N. y Rossenbeck, N. 1934. In: **Histological Techniques**. M. Gabe, Edit. Masson Springer-Verlag, 551 pp. 1976.
36. Paris Conference 1971: Standardization in human cytogenetics. **Birth Defects 8**: 1-46, 1972.
37. Fraccaro, M., Gemzell, C.A. y Lindsten, J.: Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Acta Endocrinol 34**: 496, 507, 1960.
38. Jacobs, P.A., Hernd, D.G., Court-Brown, W.H., Colstein, J., Close, H.G., Macgregor, T.N., Maclean, N. y Strong, J.A.: Abnormalities involving the X chromosome in women. **Lancet 1**: 1213-1216, 1960.
39. Ferguson-Smith, M.A.: Karyotype correlations and their bearing on the pathogenesis of malformations. **J Med Genet 2**: 142-145, 1965.
40. Hustinx, T.W.J. y Stoelings, J.B.A.: A ring-X-chromosome in part of the somatic cells of a patient of the Turner's syndrome. **Genetika 35**: 1, 1964.
41. Nelson, M.N. y Förfar, J.C.: Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. **Br Med J 1**: 523-527, 1971.
42. Kullander, S. y Kallen, B.: A prospective study of drug and pregnancy 4. Miscellaneous drugs. **Acta Obstet Gynecol Scand 55**: 287-295, 1975.
43. Goodman, L.S. y Gilman, A.: **The pharmacological basis of therapeutics**. pp. 1063-1463, 5th Ed. MacMillan Publishing Co, Inc., New York, 1975.

Señores

Corporación Editora Médica del Valle

A.A. 8025

Cali

Les incluyo el valor de \$ _____ para cubrir el costo de la suscripción de COLOMBIA MEDICA durante _____ año (s).

Un (1) año \$700.00 Dos (2) \$1,350.00

Nombre: _____

Dirección: _____

Estudiantes y Residentes valor de un (1) año \$500.00. Dos (2) \$950.00. Favor especificar año de estudio y, si es Residente, especialidad.



Una publicación de la Corporación Editora Médica del Valle - A.A. 8025, Cali, Colombia