

ARTICULO ORIGINAL

Univ. Castillo Zalles Claudia*
 Univ. Ramos Quisbert Geraldine*
 Univ. Vila Chipana Wilder*,
 Dr. Javier Mercado Gordillo**
 Dra. Ximena Aguilar Mercado ***

Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con síndrome de Turner del Instituto de Genética, La Paz - Bolivia periodo 1990 - 2004

RESUMEN

Objetivo

Identificar los signos clínicos más frecuentes en pacientes con Síndrome de Turner.

Diseño

Corte transversal.

Lugar

Instituto de Genética; La Paz, Bolivia.

Población

36 pacientes con diagnóstico citogenético.

Métodos

Recolección de datos clínicos de pacientes con Síndrome de Turner periodos 1990-2004. Se excluyeron pacientes que presentaban similares fenotipos y con cariotipo no compatible.

Resultados

Manifestaciones clínicas más frecuentes:

baja talla proporcionada 77.8%, disgenesia gonadal 61.1%, pterigium colli 27.8%, displasia de pabellones auriculares 33.3%. La edad de diagnóstico corresponde: < 5 años 11.1%, entre 10 a 14 años 44.4%. Citogenéticamente el 72% fueron 45 X0, 28% mosaicos.

Conclusión

Clinicamente el Síndrome de Turner es variable, y es diagnosticado más frecuentemente durante la adolescencia, etapa en la que se perdieron oportunidades para un adecuado tratamiento que coadyuve a prevenir complicaciones.

El fenotipo de esta cromosomopatía actualmente a sido relacionado con mutaciones de genes como RPS4X y SOS .

Palabras clave

Rev. Cuadernos 2006; 51(1)27-32, Síndrome de Turner, fenotipo, citogenética, disgenesia gonadal, baja talla.

ABSTRACT

Objective

Identify the most frequent clinical Turner syndrome patients features.

Design

Cross section.

Place

Genetic Institute, La Paz, Bolivia.

Participants

36 patients with Turner Syndrome.

Methods

Clinical features data were collected from Genetic Institute records. Patients with similar clinical features with out cariotyping diagnosis where not included.

Results

We find small stature 77.8%, gonads dysgenesis 61.1%, pterigium colli 27.8%, anomalous auricles 33.3%. Age of diagnosis was less than 5 years 11.1%, between to 10 to 14 years 44.4%. Cytogenetic analysis report monosomy in 72% , mosaics (28%).

Conclusions

The clinical features of Turner Syndrome are variable, the diagnosis it's most frequency during puberty, age where could it be late to prevent consequences. The phenotype of Turner Syndrome has been related to RPS4X and SOS genes.

Key words

Turner Syndrome, cytogenetic analysis, features, gonads dysgenesis, small stature.

*Auxiliar investigador del Instituto de Genética

**Residente primer año de Medicina Interna - Hospital de clínicas

***Docente Investigador Titular del Instituto de Genética - Master en Ciencias Biológicas Biomédicas mención Genética Médica

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene el objetivo de informar sobre las manifestaciones más frecuentes del Síndrome de Turner (ST) en nuestro medio, durante el periodo 1990-2004, enfatizando en la importancia del diagnóstico precoz de este síndrome, y la repercusión positiva en el seguimiento y prevención de complicaciones, piezas claves en la mejora de la calidad de vida de las afectadas.

La diferenciación sexual humana, se debe a la presencia e interacción de los genes presentes en los cromosomas X, Y y en otros autosomas, que resultan en un genotipo de 46 XX para la mujer y de 46 XY para el varón. Existen casos en los que la carga cromosómica se encuentra alterada en forma cuantitativa pudiendo observarse con frecuencia tanto las trisomías como las monosomías cromosómicas; precisamente dentro de este último grupo se sitúa el ST, que tiene una incidencia de 1 en 2000 recién nacidos vivos (r.n.v).⁽¹⁾

El ST se manifiesta con cariotipo característico (45 XO) en un 45%; como mosaico 30 a 40% (45 XO/46 XX o 45 XO/46 XY), el porcentaje restante involucra a las anomalías estructurales de los cromosomas X.

El ST fue descrito por primera vez por Henry Turner en 1938 como un conjunto de caracteres fenotípicos entre los que podemos citar: Talla baja proporcionada, disgenesia gonadal y un patrón de malformaciones principales y secundarias. Las más frecuentes son renales, cardíacas, óseas, otorrinolaringológicas y otras.

Las características clínicas varían ampliamente según la edad y la anomalía citogenética que presentan las pacientes con ST. Los "estigmas" turnerianos son característicos de las pacientes con monosomía Xy con isocromosoma del Xq; los pacientes con delección del Xq a menudo solo presentan disgenesia gonadal⁽²⁾. Resaltar esta amplia variabilidad genética es importante para entender la amplia variedad fenotípica encontrada en la práctica clínica diaria.

El fenotipo clásico del ST se relaciona con ausencia total o parcial de la porción proximal del brazo corto de los cromosomas X o Y. Siendo en este caso el fenotipo de la enfermedad consecuencia de la pérdida de genes homólogos, localizados en estas regiones cromosómicas, mismos que deben encontrarse en doble dosis para permitir

un desarrollo normal. La pérdida de alguno de estos genes se ha denominado haploinsuficiencia. En la actualidad se realizan estudios moleculares encaminados a identificar genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. A continuación se mencionan brevemente algunos de estos genes: El ZFX y sus homólogo ZFY, localizados en los cromosomas X y Y⁽³⁾. Ambos actúan durante la diferenciación sexual. El RPS4X y SOS que tienen un homólogo funcional en el cromosoma Y y escapan al proceso de inactivación del X.^(7,8,9)

Con relación a la talla baja Rao y cols. identificaron el gen SHOX en el cromosoma (Xp) en la región PAR-1 (Pseudo Autosomic Region - que escapa a la inactivación), que participa activamente en el desarrollo y crecimiento óseo predominante en miembros superiores.⁽⁶⁾ Datos actuales encontraron que SHOX en haploinsuficiencia está relacionado con talla baja, 4º metacarpiano corto, cúbito valgo y discondrosteosis de Lery-Weill. La expresión del SHOX es más evidente en la porción media de los miembros (mesomelia) y en el primer y segundo arco faríngeo⁽⁷⁾.

Clinicamente las pacientes con isocromosoma Xp y con delección del brazo largo del cromosoma X no presenta los "estigmas" somáticos del ST, pero sí disgenesia ovárica. Por otra parte, en el mosaicismo con línea celular normal el cuadro clínico es más atenuado. Se debe tomar en cuenta que en mosaicismos que implican a parte o a todo el cromosoma Y, existe riesgo de desarrollar gonadoblastoma⁽²⁾.

METODO

El presente es un estudio de corte transversal, realizado en el Instituto de Genética (IG) de la Facultad de Medicina UMSA en la ciudad de La Paz, desde enero de 1990 a diciembre del 2004.

Para este estudio se revisaron un total de 1577 historias clínicas del IG. Se incluyeron en el estudio 36 historias que correspondían a pacientes con el diagnóstico citogenético y clínica acorde con ST. Se excluyeron pacientes de ambos sexos con similares características clínicas, sin alteraciones cromosómicas.

RESULTADOS

Encontramos un total de 36 pacientes con diagnóstico citogenético de ST, que representa al 2.35% del total de pacientes que fueron atendidos durante el periodo 1990 al 2004 en nuestra institución.

Entre las manifestaciones clínicas se tomaron en cuenta los 35 signos clínicos reportados como los más frecuentes de acuerdo a bibliografía consultada, se compararon los porcentajes encontrados con los referidos en la literatura,

correlacionados con el número de pacientes del estudio portadores de dicho signo en la tercera columna. (ver Cuadro 1).

Obtuvimos mayor frecuencia diagnóstica de ST

CUADRO N° 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MAS FRECUENTES EN
SINDROME DE TURNER

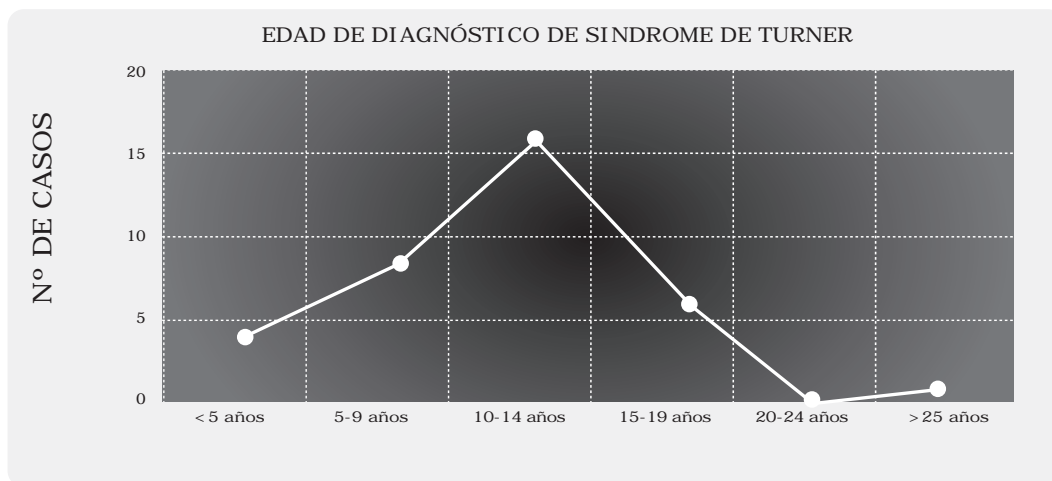
SIGNOS	FRECUENCIA APROX. GUIZAR	FRECUENCIA APROX. IG	N° CASO IG
<i>Crecimiento</i>			
Talla baja	100%	77.8%	28
<i>Función intelectual</i>			
Déficit cognitivo	70%	2.8%	1
Personalidad inmadura	50%	-	-
<i>Craneofacial</i>			
Cara triangular	40%	-	-
Displasia de pabellones auriculares	90%	33.3%	12
Pliegues epicánticos	70%	-	-
Ptois palpebral	50%	-	-
Micrognatia	70%	16.66%	6
Paladar arqueado	70%	13.9%	5
<i>Cuello</i>			
Pterigium colli	40%	27.8%	10
cuello ancho y corto	50%	22.2%	8
Implantación baja del cabello	80%	22.2%	8
<i>Tórax</i>			
Tórax en escudo	80%	8.3%	3
Teletelia	75%	2.8%	1
<i>Urogenital</i>			
Disgenesia gonadal	97%	61.1%	22
Infertilidad	99%	2.8%	1
Hipertrofia de clítoris	30%	2.8%	1
Riñón en herradura	10%	-	-
Aplasia renal unilateral	20%	-	-
Duplicación de ureteres	20%	-	-
Malrotación renal	15%	-	-
<i>Cardiovasculares</i>			
Coartación de la aorta	10%	-	-
Aorta bivalva	30%	5.5%	2
Dilatación de la aorta	10%	-	-

SIGNOS	FRECUENCIA APROX. GUIZAR	FRECUENCIA APROX. IG	Nº CASO IG
<i>Esqueléticas</i>			
Cubitus valgus	50%	-	-
Acortamiento de metacarpianos y metatarsianos	50%	22.2%	8
<i>Otras</i>			
Nevos pigmentados	50%	8.3%	3
Alteraciones ungueales	70%	-	-
Linfedema congénito	25%	8.3%	3
Hipoacusia	50%	8.3%	3
Alteraciones renales	45%	-	-
Hipertensión	25%	-	-
Tiroiditis de Hashimoto	35%	2.8	1
Diabetes	40%	-	-
Vitiligo	2%	-	-

FUENTE: Propia, comparada con el cuadro 9-2 de Genética Clínica, Guízar - Vázquez.

En cuanto a los datos obtenidos sobre la edad en la que se realizó el diagnóstico esta detallada en el Gráfico N° 1.

GRÁFICO N° 1



FUENTE: Datos obtenidos por los autores de los registros del IG.

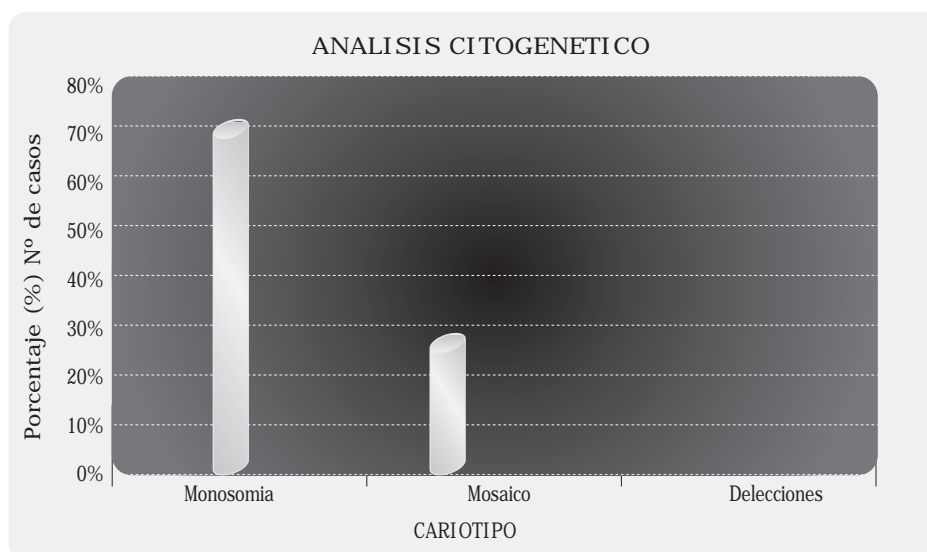
entre 10 a 14 años, siendo poco frecuente el diagnóstico en personas mayores de 20 años.

El estudio citogenético se realizó al 100% de los pacientes estudiados (36 casos), con mayor

porcentaje de monosomías simples 72%, seguido de alteraciones en mosaico 28%, no se encontró ninguna alteración por delección. Gráfico 2

DISCUSIÓN

FIGURA N° 2



Los hallazgos de este estudio ratifican la amplia variabilidad clínica que puede traducirse en un diagnóstico tardío y/o en una no adecuada prevención de las complicaciones que presentan las pacientes con ST.

En el análisis el signo físicos más frecuente fue talla baja 77.8%, que no concuerda con el 100% reportado por Guizar, nosotros consideramos que la talla baja también debe ser considerada dentro de la variabilidad clínica del ST sustentada por nuestros hallazgos. En cuanto a la disgenesia gonadal 61.1% e infertilidad 2.8%, encontrada en este estudio consideramos que el seguimiento y los estudios complementarios que se realiza de estas pacientes incidirán en el incremento de este porcentaje.

Otros de los signos con mayor frecuencia encontrados fueron displasia de pabellones auriculares 33.3% y Pterigium Colli 27.8%.

En cuanto a la edad en que se realiza el diagnóstico en nuestros datos el signo de sospecha diagnóstica más frecuente encontrado entre los 5-9 años es la talla baja proporcionada y el linfedema en recién nacidas que correspondió al 11%.

Para concluir consideramos que la variabilidad de signos clínicos en el ST, en la práctica clínica cotidiana reviste gran importancia debido a todos los factores biopsicosociales que reviste esta entidad genética que se manifiesta al nacer, pudiendo causar discapacidad para toda la vida⁽⁴⁾. Concretamente nos referimos a las manifestaciones

cardiacas y la disgenesia ovárica; ambas pueden ser seguidas adecuadamente en el medio por los especialistas respectivos si se utilizan las herramientas diagnósticas a nuestro alcance, apoyados con el diagnóstico citogenético considerado como gold standart⁽⁴⁾.

Consideramos como diagnóstico tardío el realizado entre los 10 y 14 años, pues se perdieron a esta edad las oportunidades de tratamiento y seguimiento de las cardiopatías, probabilidad de terapia hormonal para mejorar la talla final, causa de problemas de aceptación del esquema corporal, pérdida de oportunidades en la intervención para estimular una adecuada diferenciación sexual secundaria a través del manejo hormonal sustitutivo en forma cíclica por falla ovárica.

La oportunidad de asesoramiento genético es importante para que la paciente y la familia entiendan las limitaciones reproductivas, problemas en el desarrollo maxilofacial, búsqueda de malformaciones a nivel genitourinario. Por otro lado se debe considerar junto al equipo médico las medidas encaminadas a la prevención de la osteoporosis cuando las pacientes alcancen la edad adulta.

Recomendamos tomar en cuenta la relación de talla baja con el gen SHOX, si la anomalía cromosómica reside exclusivamente en el brazo largo la talla será normal y no expresará el fenotipo turneriano. Respecto a la disgenesia ovárica existen genes candidatos en el brazo corto y en el brazo largo del cromosoma X (Ver cuadro 2).

Cuadro N° 2 SÍNDROME DE TURNER: regiones críticas del cromosoma X

Fenotipo	Intervalo	Gen candidato
Baja talla	Zp22.33(PARI)	SHOX
Fallo ovárico	Xp11.2-p22.1	(ZFX)
Paladar ojival	Xp11.2-p22.1	(ZFX, USP9X)
Tiroiditis autoinmune	Xq13-q26	(DIAPH2)
Anomalías esqueléticas	Xp11.2-p22.1	(SHOX)
Pobre viabilidad intrauterina	Xp11.2-p22.1	(RPS4X)
	Xp22.3	Fuente Zinn A, RossJL (6)
	Xcen-Xq13.2	

Fuente Zinn A, RossJL (6)

Se resumen a continuación los aspectos a tomar en cuenta frente a una paciente con ST: Valoración periódica a diferentes edades y manejo multidisciplinario, permanente al momento del diagnóstico. Pedir una evaluación por cardiología y nefrología, evaluar durante el seguimiento la posibilidad de otitis media y otitis serosa que son causas frecuentes de hipoacusia. El endocrinólogo será el encargado de evaluar la falla gonadal,

tomando en cuenta el apoyo hormonal para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Considerar realizar cirugía plástica del cuello en caso de afectación de la estética corporal.

El Asesoramiento Genético, estará dirigido a guiar a la paciente y familiares en cuanto a la esfera reproductiva, talla, esquema corporal y prevención de enfermedades concomitantes, además de estimular la formación de grupos de autoayuda.

REFERENCIAS

1. D. Smith: "Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation"; 5th Edition; edit. W. B. Saunders; 1997; pg. 74 - 79.
2. J. Solari: "Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina"; 3ra edición: edit. Panamericana; 2004; Pág.392-394.
3. J. Guizar: "Genética Clínica"; 3ra Edición; edit. Manual Moderno; 2001
4. Informe de un Grupo Científico de la OMS/OPS: Control de Enfermedades Hereditarias. 1996
5. Zinn A, Ross JL: "Critical regions for Turner syndrome phenotypes on the X chromosome"; eds. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. Amsterdam; Elsevier; 2000 :19-28.
6. Kosho T, Muroya K y cols.: "Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner Syndrome"; J Clin Endocrinol Metab; 1999; 84:4613-4621
7. Dr. Y. ALBISU Jefe de Servicio de Pediatría Hospital N° Sra. de Aranzazu Donosita; "SÍNDROME DE TURNER. DEL GENOTIPO AL FENOTIPO"; actualizado el 27 de enero del 2006; disponible en <http://www.svnp.es/Documen/turner.htm>.
8. Mac Laughlin D, Donahoe P. Sex Determination and Differentiation. N Engl J Med; 2004; 22:367- 378.
9. Bowels J, Koopman P. New clues to the puzzle of mammalian sex determination. <http://genomebiology.com/2001/2/9/reviews/1025.3co>