

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Correlación fenotipo-cariotipo en el síndrome de Turner

Por los Dres.:

RUBEN S. PADRON\*, JOSE A. BARON\* y BARTOLOME ARCE\*

Padrón, R. S. y otros. *Correlación fenotipo-cariotipo en el síndrome de Turner*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

En este estudio se trata de establecer las posibles correlaciones entre fenotipo-cariotipo, en una serie de pacientes con síndrome de Turner. Se realizó cariotipo a 29 pacientes, 18 tuvieron fórmula 45,X; los 11 restantes presentaron distintas anormalidades cromosómicas y fueron agrupadas como cariotipos "no XO". Son enumeradas las anomalías más frecuentes en cada grupo y se comparan estos resultados con series publicadas recientemente. Se observó que la mayoría de las malformaciones fueron más frecuentes en sujetos XO: la baja talla y el *cubitus valgus* fueron signos constantes en dichos casos; el bocio fue más frecuente en el grupo no XO. En nuestro estudio el *pterrigión colli* y el estrabismo, fueron exclusivos de los casos XO, y la hipertensión arterial idiopática fue exclusiva de los casos no XO. Las anomalías cuya frecuencia fueron significativamente diferentes en estos dos grupos cariotípicos ( $p < 0,05$ ) fueron: la baja talla, paladar alto u ojival, tórax en escudo, *pterrigión colli*, estrabismo, ojos antlmongoloides y anomalías en las uñas, más frecuentes en XO; y la hipertensión arterial Idiopática en "no XO".

La frecuencia de las distintas malformaciones halladas en el síndrome de Turner varían considerablemente en las distintas series descritas.<sup>1-10</sup> Ford et al<sup>11</sup> en 1959 estudiaron por vez primera la constitución cromosómica de un paciente con síndrome de Turner y hallaron que ésta era 45,X. Este hallazgo fue confirmado poco tiempo después por Fraccaro et al<sup>12</sup> y Jacobs y Keay,<sup>13</sup> Posteriormente comenzaron a describirse pacientes con estigmas "turnerianos" que presentaban otras anomalías cromosómicas diferentes al cariotipo 45,X informado originalmente.

Al comprobarse una gran diversidad de fórmulas cromosómicas en el síndrome de Turner, se trataron de correlacionar las distintas malformaciones con el cariotipo.<sup>6,8,10,14</sup> En algunos casos se observaron hechos contradictorios como una anormalidad cromosómica idéntica 45,X con rasgos clínicos que diferían grandemente.<sup>15</sup> Además, al hacer una revisión de los mosaicismos cromosómicos descritos en la disgenesia gonadal<sup>16-20</sup> se comprobó que éstos evolucionan con un amplio espectro de anomalías somáticas.

El objetivo de este trabajo es correlacionar la frecuencia de distintas malformaciones presentes en el cariotipo, en una serie de pacientes que presentan el síndrome de Turner.

\* Especialista de I grado en endocrinología del IEEM.

## MATERIAL Y METODO

Se hizo un estudio detallado de las malformaciones presentes en una serie de 29 casos con el síndrome de Turner, atendidos en una consulta especial del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM). Se determinó el cariotipo por el método de Moorhead modificado.<sup>21</sup>

Los pacientes se dividieron en dos grupos según la fórmula cromosómica hallada: a) con cariotipo 45,X y b) con otras fórmulas cromosómicas (grupo cariotípico "no XO"). Se aplicó la prueba de  $X^2$  para conocer si la diferencia en la frecuencia de las distintas anomalías en los 2 grupos, era estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

En el cuadro I se resumen las distintas anomalías encontradas en el grupo 45,X y la relación de frecuencia de estas alteraciones comparadas con el grupo "no XO".

Las malformaciones más frecuentes en el grupo 45,X fueron el *cubitus valgus*, baja talla, paladar alto u ojival, *nevus* pigmentado, cuello corto y ancho, implantación baja del cabello, tórax en escudo, anomalías vertebrales y ojos en posición antimongoloide (frecuencia > 50%). El resto de las anomalías tuvo una frecuencia de aparición menor.

En el grupo "no XO" predominaron de estas anomalías las siguientes: *cubitus valgus*, baja talla, *nevus* pigmentado, cuello corto y ancho, implantación baja del cabello, anomalías vertebrales y bocio. El resto de las malformaciones siempre estuvo presente en uno o más casos aunque en menor cuantía.

El estudio comparativo de estos signos en ambos grupos demostró una frecuencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para el grupo 45,X de las siguientes alteraciones: baja talla, paladar alto u ojival, tórax en escudo, ojos en posición antimongoloide y anomalías de las uñas.

CUADRO I

FRECUENCIA DE LAS ANOMALIAS EN LOS DOS GRUPOS CARIOTIPOS

	XO (n = 18)	no XO (n = 11)
<i>Cubitus valgus</i>	18 (100)	10 (90,9)
Baja talla	18 (100)	7 (63,6)
Paladar alto u ojival	17 (94,4)	5 (45,4)
<i>Nevus</i> pigmentados	15 (83,3)	10 (90,9)
Cuello corto 'y ancho	13 (72,2)	6 (54,5)
Implantación baja del cabello	13 (72,2)	6 (54,5)
Tórax en escudo	13 (72,2)	4 (36,4)
Anomalías vertebrales	11 (61,1)	19 (90,9)
Ojos en posición antimongoloide	10 (55,5)	2 (18,2)
Anomalías renales	8 (44,4)	3 (27,3)
Implantación baja de las orejas	8 (44,4)	5 (45,4)
Cuarto metacarpiano corto	8 (44,4)	4 (36,4)
Anomalías de las uñas	7 (38,9)	1 (9,1)
Bocio	7 (38,9)	6 (54,5)
Piel laxa	5 (27,8)	1 (9,1)
Micrognatia	4 (22,2)	1 (9,1)
<i>Epicantus</i>	3 (16,7)	1 (9,1)

\*  $P < 0,05$ .

IEEM-418-75.

## CUADRO II

### ANOMALIAS EXCLUSIVAS DE LOS PACIENTES XO

	No.	%
<i>Pterigión colli</i>	5	27,8*
Estrabismo	4	22,2*
Linfedema	2	11,1
Ptosis palpebral	2	11,1
Sindactilia	2	11,1
Exoftalmo	1	5,5

\*  $p < 0,05$ .

IEEM-419-75.

Se encontró un grupo de malformaciones que aparecieron solamente en las pacientes 45,X (cuadro II). De ellas, el *pterigión colli* y el estrabismo tuvieron una frecuencia también significativa ( $p < 0,05$ ).

En 3 pacientes "no XO" (27,3%) se encontró una hipertensión arterial idiopática, signo que no estuvo presente en ningún caso 45,X.

#### COMENTARIOS

No se conoce con exactitud el origen de todas las alteraciones encontradas en el síndrome de Turner. Algunos autores<sup>22</sup> han sugerido la existencia de al menos 3 genes alterados. Dos de ellos afectarían la gónada y talla respectivamente; el tercero sería el responsable del resto de las malformaciones encontradas en el síndrome. *Stewart*<sup>23</sup> considera que los estigmas turnerianos no tienen un origen exclusivamente gonosómico, sino que existen alteraciones autosómicas asociadas.

Según *Barr*<sup>4</sup> el desarrollo de un ovario normal necesita de la presencia de 2 cromosomas X. Posteriormente *Ferguson-Smith*<sup>14</sup> demostró que la pérdida del segundo cromosoma X, o del brazo corto y largo de este cromosoma, determina la aparición del síndrome de Turner típico. Sin embargo, si sólo se pierde el brazo largo, se producen ovarios rudimentarios pero la talla no se afecta. En los mosaicismos cro-

mosómicos la expresión clínica varía de acuerdo con la preponderancia relativa de determinado grupo cromosómico en cada tejido u órgano.<sup>10,19,25</sup> Si los primordios gonadales son XO se desarrollará una disgenesia gonadal, pero si éstos están constituidos principalmente de células XX o XXX, suele ocurrir la maduración ovárica y entonces la presencia de otros estigmas turnerianos dependerá de la preponderancia de células XO en otros tejidos.<sup>19,25,20</sup>

En series recientes<sup>8,10</sup> se ha encontrado la baja talla como signo constante único, considerándose como facultativos todas las otras manifestaciones, aunque existen mosaicos con talla normal y malformaciones propias del síndrome de Turner.<sup>16,27</sup> En nuestra serie la baja talla fue constante en las pacientes con cariotipo 45,X pero en el grupo "no XO" la tercera parte tenían tafia normal. El *cubitus valgus* fue el otro signo constante en nuestro grupo XO, y se encontró en un porcentaje elevado (90,9%) en los casos con otras fórmulas cromosómicas. Esta anomalía fue hallada en menos de la mitad de los casos de *Majewski*,<sup>8</sup> Esta diferencia pudiera deberse a los criterios utilizados en el diagnóstico de este signo.

Hemos encontrado, al igual que *Majewski*,<sup>8</sup> que el paladar alto u ojival, las anomalías de las uñas y la micrognatia son más frecuentes en los casos XO, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en las dos primeras anomalías. Diferimos de dicho autor en cuanto a los *nevus* pigmentados y a las alteraciones de las orejas que él encontró más frecuentes en los XO y nosotros los constatamos con frecuencia similar en ambos grupos cariotípicos. Otros hallazgos discordantes con la serie mencionada<sup>8</sup> son los referentes a la cortedad del 4to. metacarpiano y a la ptosis palpebral, que fueron más frecuentes en los casos con mosaicismos, mientras que nosotros comprobamos el 4to. metacarpiano corto con frecuencia similar en XO y en no XO, y la ptosis palpebral sólo la observamos en 2 casos XO.

Otras malformaciones encontradas con mayor frecuencia en nuestros pacientes XO fueron: cuello corto y ancho, implantación baja del cabello en la nuca, tórax en escudo, ojos en posición antimongoloide, piel laxa y anomalías renales de distintos tipos; aunque estas diferencias sólo fueron significativas para el tórax en escudo y los ojos en posición antimongoloide. Goldberg<sup>fi</sup> también halló anomalías renales distribuidas equitativamente en ambos grupos cariotípicos.

El *pterigión colli* solamente lo observamos en la cuarta parte de los casos con fórmula cromosómica 45,X, y estuvo ausente en los pacientes con otras fórmulas, lo que coincide con lo informado por Mürset *et al.*<sup>10</sup> Otras anomalías exclusivas de los casos 45,X fueron: estrabismo, linfedema, sindactilia y exoftalmo, aunque su frecuencia fue menor que la del *pterigión colli* y sólo el estrabismo tiene valor estadístico.

Otros autores<sup>2829</sup> han hallado mayor incidencia de bocio en síndrome de Turner que presentan cariotipos con isocromosomas X o con mosaicismo; nosotros hallamos anomalías vertebrales y bocio en un porcentaje mayor en los pacientes no XO que en los XO, aunque la diferencia no fue significativa.

Aproximadamente en la cuarta parte de los casos con anomalías cromosómicas distintas a 45,X constatamos hipertensión arterial idiopática y constituyó el único signo hallado en este grupo y ausente en los casos 45,X.

Observamos que todos los casos con muchas anomalías eran XO, pero el número y grado de gravedad de cada anomalía, fue muy variable en estos pacientes con igual cariotipo.

Avalando nuestros resultados podemos concluir que: a) la baja talla y el *cubitus valgus* fueron los únicos signos constantes en los casos XO; b) existen muchas malformaciones "turnerianas" que pueden hallarse en pacientes con distintos cariotipos; c) la mayoría de las malformaciones suelen ser más frecuentes en los casos XO; d) en los pacientes con *pterigión colli* o estrabismo, debe sospecharse un cariotipo 45,X; e) la hipertensión arterial idiopática fue un hallazgo exclusivo de los casos no XO, y f) a pesar de tener algunas malformaciones valor de aparición significativa en los pacientes 45,X, éstas pueden observarse también, aunque con menor frecuencia, en otras fórmulas cromosómicas de esta enfermedad.

#### SUMMARY

Padrón, R. S. et al. *Phenotype-Karyotype Correlation in Turner's Syndrome*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

In this study the authors try to establish the possible correlations between phenotype and karyotype in a series of patients with Turner's syndrome. Karyotype was made in 29 patients, 18 had formula 45,X; the other 11 patients showed different chromosomal abnormalities and were grouped as "non-XO" karyotype. The authors list the anomalies most usually found in each group and these results are compared to recently published series. It was found that most malformations were more frequent in XO subjects; short height and *cubitus valgus* were constant signs in such cases; goiter was more frequent in the non-XO group. In this study *pterigium colli* and strabismus were exclusive of XO cases and idiopathic arterial hypertension was exclusive of non-XO cases. Anomalies with significantly different incidence in these two karyotypic groups ( $p < 0.05$ ) were the following: short height, gothic palate, Peyrot's thorax, *pterigium colli*, strabismus, anti-mongoloid eyes, and anomalies in nails, more frequently in XO; and idiopathic arterial hypertension in "non-XO".

#### RÉSUMÉ

Padrón, R. S. et al. *Corrélation phénotype-caryotype dans le syndrome de Turner*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

Les auteurs essaient d'établir les possibles corrélations entre phénotype-caryotype chez une série de patients ayant le syndrome de Turner. Ils ont déterminé le caryotype de 29

patientes, dont 18 avaient la formule 45, X; le reste (11 patientes) présentaient différentes anomalies chromosomiques et ont été groupées comme caryotypes "non XO". Les anomalies les plus fréquentes dans chaque groupe sont mentionnées et les résultats sont comparés aux rapports récemment pour d'autres séries. La majorité des malformations ont été plus fréquentes chez des sujets XO; la petite taille et le *cubitus valgus* ont été des signes constants dans ces cas; le goitre a été plus fréquent dans le groupe "non XO". Dans cette étude, le *pterygium colli* et le strabisme ont été exclusifs des cas XO, et l'hypertension artérielle idiopathique a été exclusive des cas "non XO". Les anomalies dont la fréquence a été significativement différente dans ces deux groupes caryotypiques ( $p < 0,05$ ) sont: petite taille, palais haut ou ogival, thorax en écu, *pterygium colli*, strabisme, yeux antimongoloïdes et anomalies des ongles, plus fréquentes chez les sujets ayant le caryotype XO; et l'hypertension artérielle idiopathique dans les cas "non XO".

PE3LME

ntuipoH, P.C. u Ap. CooTHOieHie t^eHOTmi - KapiiOTiiii ripa cannp0Me TypHepa. Rev C>.l j:ed ?0: 1, 1981.

üpoejui HacTORiuee accJieüOBaHze mk xeji ajia ycTaHOBMTb B03MOXHhie cooT-  
HOueiui fl Me.'iui y 4)eHOTanOM a KapaoTanoM y rpynm nauueHTOB c \*rpa\*amix  
cmrupomom TypHepa. btui B3HT KapaoTan y 29 naimeH- tob, H3 kotopux \*IS  
nauaeHTOB mem \$opMyjiy 45, A, a il ocTa^ib hnx nacMeHTOB HMeJib pasjiH'ume  
xpoMOCowiHtie aHOMajma a otuia crpynnBpoBaHH KaK KapaoTaim "Ha XO". Hbjihüch MHO-  
ro^iacJieHHij- mh Haaocuiee 'tacTtie aHDMajraa b Kaxnoa rpynt;. 3tb Hama pe3wit  
TaTbi cpaBHMBaETcH c cepaeú HeúaBH0 onyoJiUKCBaHHKX .naHHHX. íipa npoBe-  
ji eHHa accJieji OBaHi i H Ohuo 3aMe^eHO, 'i to ooj ibmeHCTBO ne-  
qjeK tob Obuio y cyOteKTOB XO; Majiua paaMep a oubl taa y... OHJia noc-  
TOHHHHMH npn3HaKaMH y yKa3aHHHX naimeHTOB; Hajnmue 300a Obuio caMUM  
qacThiM b rpyne HauueHTOB oe3 XO. B HaweM uccjiejiio Batata pteri^iu^ . -  
oiif a «corjia30e HMeJiH Meció TOJibKO y na- uaeHTOB c XU, a HimonaTtmeCKoe  
apTepaantHoe aasjieHae Obuio TOJibKO y naimeHTOB oe3 XO. AijOMajiaa, nacroTa  
KOTOpux 3Haqa - TeJibHO pa3JiM^ajiacb y stm ^Byx KapaoTanHHX rpynn nauaeH-  
TOB ( $p < 0,05$ ) Cu/in cJiejiyioiiHMB: hu3Kii2 pocT, BbicoKoe O CTpeJib'fa - Toe.  
HeOo, inaTooopasHafi rpyaHaH KJieTta. y. - nn iur. ;oiif ,ko- corjia30e, aHTU-  
MOHTOJibCKíie rjia3a a aHOMajiaa Horrea, cat/me Mac tue y naiueHTOB c XO; a  
nnaonaTa^eckoe apTepaa/ibHoe úaBJieHae y aaiúieHTOB Ce3 XO.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Barón Ramas, J.A. Disgenesia gonadal. Síndrome de Turner y sus variantes. Tesis de grado para optar por el título de especialista de 1 grado en endocrinología, IEEM. La Habana, 1973.
2. Eibenschutz, C. y colaboradores. Disgenesia Gonadal. Rev Cub Ped 39: 267, 1967.
3. Pitis, M. et al. Sur 50 cas de syndrome de Turner#. Sem Hop Paris 39: 56, 1963.
4. Mitcu, S.M. et al. Somatic and visceral malformations in Turner's syndrome and its variants. Rev Roum Endocrinol 7- 103 1970.
5. Haddad, H.; L. Wilkins. Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. Review of 55 cases. Pediatrics 23: 885, 1959.
6. Goldberg, M.B. et al. Gonadal dysgenesis in phenotypic female subjects. Am J Med 45: 529, 1968.
7. Lindsten, J. Citado por Milcu.
8. Majewski, F. et al. On the frequency of malformations in the different forms of Turner's syndrome. Acta Endocrinol 75 (Suppl. 184): 48, 1974.

9. *Cervino, J. M.* Gonadal dysgenesis. A propos of 31 cases of Turner's syndrome. *Acta Endocrinol (Suppl.)* 51: 655, 1960.
10. *Murset, G. et al.* Correlation between phenotype and karyotype in Turner's syndrome. *Acta Endocrinol* 75 (Suppl. 184) 49: 1974.
11. *Ford, C.E. et al.* A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711, 1959.
12. *Fraccaro, M. et al.* Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711, 1959.
13. *Jacobs, P. A.; A J. Keay.* Chromosomes in a child with Bonnevie-Ulrich syndrome. *Lancet* 2: 732, 1959.
14. *Fergusson - Smith, M.* Karyotype - Fenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 2: 142, 1965.
15. *Conen, P.E.; T.H. Glas.* 45, XO Turner's syndrome in the newborn: Report of two cases. *J Clin Endocrinol* 23: 1, 1963.
16. *Becker, K.L.* Ovarian dysgenesis with sexual development in menstruation (XO/XX mosaicism). *Proc Mayo Clin* 38: 367, 1963.
17. *Bustamante, J. y colaboradores.* Variedades clínicas de la disgenesia gonadal (Revisión de 16 casos inéditos). *Rev Soc Colombia Endocrinol* 6 (2): 1969.
18. *Carneiro, J et al.* XX/XO mosaicism in nine preadolescent girls. Short stature as presenting complaint. *Pediatrics* 38: 472, 1966.
19. *Güell González, J.R.; R.S. Padrón Duran.* Disgenesia gonadal con fórmula cromosómica XO/XX/XXX. *Rev Cub Ped* 41: 431, 1969.
20. *Armendares, S. y colaboradores.* Las anormalidades de los cromosomas sexuales asociados a disgenesia gonadal. *Rev Mex Pediat* 34: 113, 1965.
21. *Moorhead, P. S. et al.* Chromosome preparations from leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20: 613, 1960.
22. *Hoftenberg, R.; W. P. V. Jackson.* Gonadal dysgenesis in normal looking females. A genetic theory to explain variability of the syndrome. *Br Med J* 1: 1281, 1957.
23. *Stewart, J. S. S.* Genetic mechanism in human intersexes. *Lancet* 1: 285, 1960.
24. *Barr, M. L.* The sex chromosome in evolution and in medicine. *Can Med Assoc J* 95: 1137, 1966.
25. *Carr, D. H.* An XO/XX/XXX mosaicism in relationship to gonadal dysgenesis in females. *J Clin Endocrinol* 22: 671, 1962.
26. *Antich, J. et al.* XO/XX/XXX mosaicism with Turner stigmata. *Lancet* 1: 1228, 1967.
27. *Chapelle, A.* Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol* 40 (Suppl. 65) (1): 1962.
28. *Williams, E. A. et al.* Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *New Engl J Med* 270: 805, 1964.
29. *Sparkes, A. A.; A. G. Motulsky.* The Turner syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 67: 132, 1967.

Recibido: octubre 2, 1979.  
Aprobado: febrero 28, 1980.

Dr. Rubén S. Padrón  
Inst. de Endocrinología  
y Enf. Metabólicas  
Zapata y C. Vedado  
Ciudad de La Habana.