

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Estudio citogenético de la disgenesia gonadal turneriana (DGT)

Por los Dres.:

JULIO GONZALEZ\*, ELSA CASTILLO\*\*, MARIA HERNANDEZ\*, RUBEN PADRON\*, JOSE BARON\*, BARTOLOME

ARCE\* y RICARDO GÜELL\*

González, J. y otros. *Estudio citogenético de la disgenesia gonadal turneriana* (DGT) Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Se presentan los resultados del estudio cromatínico y cromosómico de 64 pacientes con DGT. La fórmula más frecuente encontrada fue la 45 X (35,9%). Los casos restantes estaban constituidos en su mayoría por mosaicos, en los que estaba presente una línea celular XO; de ellos, el más frecuente fue el 45,X/4G,XX. Se hace una breve revisión del origen, número, tamaño y alteraciones de la cromatina sexual y sus relaciones con el cromosoma X. Se comenta la frecuencia de los distintos cariotipos y su origen.

La existencia de una masa de cromatina característica de los núcleos de las células somáticas de las hembras fue descrita en 1949 por *Barr y Bertram*.<sup>1</sup> Posteriormente, al incorporar estos estudios a la genética humana y aplicarlos a pacientes con síndrome de Turner,<sup>2</sup> se vio que las mismas carecían de esta masa cromatínica y se supuso, en aquel momento, que tales pacientes debían tener un patrón cromosómico masculino. En 1956, *Tjio y Levan* establecen definitivamente el número de cromosomas para la especie humana: 46, 44 autosomas y dos cromosomas sexuales iguales (XX) para la hembra y diferentes (XY) para el varón. Más tarde, en 1959, *Lejeune et al.*<sup>3</sup> informan la primera co-

relación entre una anomalía cromosómica y una enfermedad (mongolismo) en el hombre. Ese mismo año *Ford et al.*<sup>4</sup> Describen por primera vez la composición cromosómica 45,X en un caso de síndrome de Turner. Casi inmediatamente aparecen trabajos de *Fraccaro et al.*<sup>5</sup> y *Jacobs y Keay*<sup>6</sup> con resultados similares. A partir de entonces han aparecido numerosos informes de pacientes con manifestaciones del síndrome de Turner y variadas fórmulas cromosómicas, distintas a la descrita inicialmente. Entre las más frecuentes tenemos: 45,X/46,XX; 46,XXq; 46,XXp—; 46,XXr; 45, X '47XXX; 45,X/46,qi. Otras menos frecuentes son: 45,X/46,XY; 45,X/46,XX/47,XXX; 45,X '47.XXY; 45,X/46,XXr; 45,X/46, XX/46,XXr.

El propósito de este trabajo es describir los resultados obtenidos por nosotros en el estudio cromatínico y cromosómico.

!EEM. Especialista de I grado en endocrinología.  
Miembro del laboratorio de citogenética del IEEM.

sómico de un grupo de pacientes con disgenesia gonadal y manifestaciones características del síndrome de Turner (DGT)

#### MATERIAL Y METODO

Sesenta y cuatro pacientes atendidas en una consulta especial del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas entre 1966 y 1974 se les diagnosticó disgenesia gonadal, tomando en cuenta el criterio clínico (malformaciones, baja talla, amenorrea y otros) y los hallazgos anatomopatológicos. Las características del fenotipo en estas pacientes son motivo de otra publicación. En todas se investigó la cromatina en mucosa oral y en 30 de ellas, se investigó además en leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica. Se realizó el estudio del cariotipo según la técnica de *Moorhead et al.*<sup>5</sup> modificada en todas las pacientes.

#### RESULTADOS

El estudio de la cromatina sexual en extensiones de mucosa oral mostró que 40 pacientes (62,5%) eran cromatín-negativas, 4 tenían conteo bajo de cuerpos de Barr (6,3%) y 20 eran cromatín-positivas (31,2%) (cuadro I); de éstas últimas, 4 tenían cuerpos de Barr de mayor tamaño que lo normal y en otras dos, el tamaño de éstos estaba reducido. En

tres casos se encontró que el 1,3 y 9% de sus células respectivamente, tenían dos cuerpos de Barr.

De las 30 pacientes a quienes se les investigó la cromatina sexual (*drums-tick*) en extensiones de sangre periférica; 19 eran cromatín-negativas, una tenía escaso número de palillos de tambor o *drumsticks*, y 10 eran cromatín-positivas (cuadro II).

En el cariotipo de nuestras pacientes se comprobó que 23 (35,9%) tenían una sola línea celular: 45,X; 35 (55,7%) tenían distintos tipos de mosaicismo, en los que se encontraba presente siempre una línea celular 45,X. Cinco pacientes tenían fórmula 46,XX, algunas de ellas con anomalías estructurales del X. En una paciente se encontró mosaicismo con predominio de la línea celular 46,XY, sin que se pudiera comprobar la presencia de líneas XO o XX (cuadros III, IV, V, VI, VII, VIII, IX).

#### COMENTARIOS

La mayoría de los casos de disgenesia gonadal turneriana tienen sexo nuclear o cromatínico negativo,<sup>9-13</sup> en ellos suele faltar la masa de cromatina nuclear o cuerpo de Barr, característica del sexo femenino. Además de éstos, existen casos con cromatina positiva que, para algunos autores<sup>11,14</sup> representan hasta el 25% del total de casos de dis-

CUADRO I  
RESULTADOS DE LA CROMATINA SEXUAL EN MUCOSA ORAL

Fórmula (n = 64)	Negativa		Conteo bajo		Positiva	
	No. casos	%	No. casos	%	No. casos	%
XO	23	55,9				
XX					3	4,7
XXiq					2	3,1
XO/XX	6	9,4	3	4,7	9	14
XO/XXr	2	3,1			1	1,6
XO/XXpi			1	1,6		
XO/XXX	1	1,6			2	3,1
XO/XX/XXX					3	4,7
XO/XXX/XXXX		1,6				
XO/líneas con Y	7	10,9				
Total	40	62,5	4	6,3	20	31,2

CUADRO II

RESULTADOS DE LA CROMATINA SEXUAL EN SANGRE PERIFERICA (DRUMSTICK)

Fórmula (n = 30)	Negativa	No. casos Conteo bajo	Positiva
XO	13		
XX			2
XXiq			1
XO/XX		1	4
XO/XXr	2		
XO/XXpi			1
XO/XX/XXX	1		2
XO/líneas con Y	3		
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

CUADRO III

RESULTADOS DEL CARIOGRAMA

Fórmula	No. casos	%
XO	23	35,9
XX	3	4,7
XXiq	2	3,1
XO/XX	18	29
XO/XXr	3	4,7
XO/XXpi	1	1,6
XO/XXX	3	4,7
XO/XX/XXX	3	4,7
XO/XXX/XXXX	1	1,6
XO/XY	4	6,2
XO/XY/XYs	1	1,6
XO/XY/XYy	1	1,6
XY/XXY	1	1,6

CUADRO IV

ESTUDIOS CITOGENETICOS: FORMULA 46,XX

Caso	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	Línea celular
24	30	12	15	XXL
25	31		18	XX
26	35		15	XX
27	30*	32	45	XXiq
28	29*	14	32	XXiq

Cuerpos de Barr de mayor tamaño.

CUADRO V

ESTUDIOS CITOGENETICOS. FORMULA 45.XO/4 6.XX

Caso	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	No. de mitosis Líneas celulares XO XY	
29	32 (-)		30	6	24
30	48 (+)		26	18	8
31	30		40	2	38
32	—	12	30	3	27
33	—		20	18	2
34	—		16	14	2
35	2	24	20	12	8
36	—		20	2	18
37	7		15	10	5
38	16		29	26	3
39	28( + )		53	46	7
40	26 (-)		30	5	25
41	36	52	30	6	24
42	35	2	20	13	7
43	—		30	5	25
44	31	14	11	6	5
45	20		29	26	3
46	32		20	3	17

—: Negativo.  
 (-): Cuerpos de Barr de menor tamaño. Cuerpos de Barr de mayor tamaño.  
 (+):

CUADRO VI

ESTUDIOS CITOGENETICOS: FORMULA 45,XO/46,XXr

Caso	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	No. de mitosis Líneas celulares	
				XO	XXr
47	22		53	42	11
48	—	—	62	47	15
49			51	38	13
50	9	11	36	XO 23	XXpi 13

CUADRO VII

ESTUDIOS CITOGENETICOS. FORMULA 45,XO/poli X

Caso	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	No. de mitosis Líneas celulares		
				XO	XXX	
51	32-3D		26	25		1
52	—		83	80		3
53	30-1D		30			29
				1 XO.		
					Xx	XXX
54	35-9D	13	30	18	3	9
55	30	—	42	1	37	4
56	38	46	17	1	14	2
				XO	XXX	XXXX
57	—		11	4	6	1
—:	Negativo					
D :	Doble cuerpo de Barr.					

CUADRO VIII

ESTUDIOS CITOGENETICOS. FORMULA 45.XO/LINEAS CON Y

	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	No. de mitosis Líneas celulares		
				XO	XY	
58			32	16		16
59			24	19		15
58			30	20	2	28
			30	20		10
61	2			XO	XY	XYs
62			45	7	3	35
63				XO	XY	XYy
		--	32	24	2	6

CUADRO IX

ESTUDIOS CITOGENETICOS. FORMULA 46,XY/47,XXY

Caso	Mucosa oral %	Drumstick 0/000	No. de mitosis	No. de mitosis Líneas celulares	
				XY	XXY
64		--	13	11	2

genesia gonadal turneriana. El 31,2% de nuestras pacientes eran cromatín-positivo, pero es necesario señalar que en este grupo estaban incluidos varios casos con fórmula 46,XX con alteraciones estructurales del X, y casos de mosaicismo en los que estaba presente una línea celular 46,XX normal.

De acuerdo con la hipótesis de Lyon,<sup>1</sup> el sexo nuclear es negativo cuando no existe el cromosoma X heteropicnótico, que se supone inactivo, como sucede en los sujetos con cariotipo XO o XY, y por el contrario es positivo cuando están presentes dos o más cromosomas X, independientemente del número de cromosomas Y presentes, como se ve en sujetos XX o XXY.<sup>1,10</sup> El número y tamaño de los cuerpos de Barr está muy relacionado con el número y morfología de los cromosomas X presentes en la célula. Siempre el número de cuerpos de Barr es uno menos que el de cromosomas X inactivos.<sup>17,11</sup> En las tres pacientes de nuestra serie que tenían doble cuerpo de Barr estaba presente una línea celular 47,XXX y, dos de los casos con cromatina de mayor tamaño, correspondían a isocromosoma X de brazo largo. Las alteraciones del número o tamaño de los palillos de tambor son más difíciles de precisar. En nuestra serie no pudimos hallar una relación entre éstos y el cariotipo.

En cada tejido la preponderancia de una línea celular sobre las otras será lo que determine la positividad o negatividad de la cromatina nuclear y el porcentaje de células de cada tipo. Generalmente, los estudios del sexo nuclear en

biopsias de piel, y extensiones de sangre periférica, mucosa oral y vaginal coinciden en sus resultados. Sin embargo, en ocasiones se presentan discordancias.<sup>1\*</sup> Esto se ha atribuido a la presencia de mosaicismo con predominio de líneas celulares diferentes en distintos tejidos.<sup>12</sup> Todo esto explica la presencia de distintas líneas celulares en pacientes cromatín-positivos o negativos. En los mosaicos cromatín-positivos es posible ver una baja proporción de células con corpúsculo cromatínico.<sup>13</sup>

El mecanismo de producción de la línea XO ha sido atribuido a la no-disyunción durante la gametogénesis. A pesar de numerosos estudios no se ha podido llegar a determinar definitivamente si el error ocurre en la espermatogénesis o en la oogénesis,<sup>14-16</sup> aun cuando en la mayoría de los casos el cromosoma X parece ser de origen materno. Después de fertilizado el huevo, la no-disyunción dará lugar a un mosaicismo. Esta parece ser la hipótesis más aceptada aun cuando existen otras. Se ha sugerido que si en los casos XO se estudiasen distintos tejidos podría demostrarse la presencia de mosaicismo.<sup>20</sup>

En nuestra serie la fórmula 45,X fue la más frecuente (35,9%); esto ha sido informado por otros autores.<sup>2\*</sup>

Finalmente, queremos destacar la utilidad de la determinación de la cromatina nuclear en frotis de mucosa oral, los que preferimos a los frotis de sangre periférica. En nuestro medio, los resultados de esta prueba siguieron bastante de cerca los hallazgos posteriores del cariotipo.

#### SUMMARY

González, J. et al. *Cytogenetic study on the Turner's gonadal Dysgenesis (TGD)*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

The results of the chromatin and chromosome study from 64 patients with TGD are presented. A 45,X (35,9%) formula was the one most frequently found. The majority of the remaining cases were comprised by mosaics, in which the presence of a XO cellular line was seen; of them 45,X/46,XX was the most frequent. A briefly review of origin, number, size and alterations of the sexual chromatin related to the X chromosome is made. Frequency of the different karyotypes and its origin are commented.

## RÉSUMÉ

González, J. et al. *Etude cytogénétique dans la dysgénésie gonadique turnérienne (DGT)*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Les résultats de l'étude chromatinique et chromosomique de 64 patients avec DGT sont présentés. La formule la plus fréquente a été 45,X (35,9%); les autres patients présentaient, dans la plupart des cas, des mosaïques avec une ligne cellulaire XO, dont le plus fréquent a été 45,X/46,XX. Une revue portant sur l'origine, le nombre, la taille et les altérations de la chromatine sexuelle, et leurs rapports avec le chromosome X, est faite. On commente la fréquence des différents caryotypes et leur origine.

## PERKME

ToHcajiec, X. H ap. UaToreHeTimecKoe HCCJieaoBaHue npH roHa **flaJItHOM IHCreHe3e TypHepnaHOBOM** (IT#). Rev Cub Med 301 **3**, 1991.

ті HаcToameii паooTe npeflCTaBJWioTCH pe3yjiBTaTu xp0MaTinuraecK0- ro xpoMacOMHopo Hccjie,aoBaHiw 64 наипиеHTB c IT,H. Hanóojiee qac to BCTpe^ajiac HaM **cbopp/iyjia** 45,X (35,9%). Bo Bcex ocTaji&Hizx - ojraHx coctbb cbopr.tyjiu b cbosm óojibuihhctbg ólw cocTaBJieH  $\frac{1}{2}$  MobaaKH, b KOTOPOH nncyTCTBOBajia KJieTO^JHaa jihohh XO; H3 hhx HaHóojiee Macroü óhuh 45,X/46,XX.ti **паóOTE flaeTCtf KpaTKHioó- 3op npzpoji;», k curare CTBa, BejiHHZHH h HapymeHEH ceiccyajiLHo:: - xpoMaTiiHy ii eéCBH3Z c xpoMacowofi x.OócywaeTCH nactOTa** - pa3jiITO(Hx KapHOTinoB h kx npno.ua.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Barr, M. L.; E. G. Bertram.* A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleolar protein synthesis. *Nature* 163: 676, 1949.
2. *Tuner, H. H.* A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 23: 566, 1938.
3. *Tjio, J. HA. Levan.* The chromosomes number of man. *Hereditas* 42: 1, 1956.
4. *Lejeune, J. et al.* Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Compt Rend Acad Sel* 248: 1721, 1959.
5. *Ford, C. E. et al.* A sex chromosome anomaly In a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711, 1959.
6. *Fracarro, M. et al.* Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 886, 1959.
7. *Jacobs. P. A.; A. J. Keay.* Chromosomes in a child with Bonnevie-Ulrich syndrome. *Lancet* 2: 732, 1959.
8. *Moorhead, P. S. et al.* Chromosome preparation from leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20: 613, 1960.
9. *Schmid, W. et al.* Cytogenetic findings in 89 cases of Turner's syndrome with abnormal karyotypes. *Humangenetik* 24: 93, 1974.
10. *Dahl, G.; H. Anderscn.* Chromosome studies in 30 children with Turner's syndrome. *Acta Paediat Scand* 61: 17, 1972.
11. *Cerviño, J. M. et al.* Gonadal dysgenesis. A propose of 31 cases of Turner's syndrome. *Acta Endocr (Suppl. 51):* 635, 1960.
12. *Armendares, S.* Cromatina sexual. Historia. Morfología. Origen. Aplicaciones prácticas. Hipótesis de Mary Lyon. *Rev Mex Pediat* 37: 97, 1965.
13. *Bustamante, J. et al.* Variedades clínicas de la disgenesia gonadal (revisión de 16 casos inéditos). *Rev Soc Colomb Endocrinol* 6: 1, 1969.
14. *Day, R. VJ. et al.* Abnormal sex chromosome complements and the Xg blood-group. *Lancet* 1: 665, 1963.
15. *Stewart, J. S. S.* Genetic mechanism in human intersexes. *Lancet* 1: 285, 1960.

16. *Jacobs, P. et al.* Cytogenetic studies in primary amenorrhea. *Lancet* 1: 1183, 1961. 1944.
17. *Güell González, J. R.; R. S. Padrón Duran.* Disgenesia gonadal con fórmula cromosómica XO/XX/XXX. *Rev Cub Ped* 41: 431, 1969.
18. *Fracarro, M. et al.* A new type of chromosome abnormality in gonadal dysgenesis. *Lancet* 2: 1444, 1960.
19. *Gartler, S. M.; R. S. Sparkes.* The Lyon-Beutler hypothesis and chromosome X patients with the Turner's syndrome. *Lancet* 2: 411, 1963.
20. *Hamerton, J. L. et al.* Sex chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. *Br Med J* 1: 220, 1962.
21. *Mundal, S.* Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for the long arm of the X chromosome in man. *Lancet* 1: 861, 1963.
22. *Polani, P. E.* Sex anomalies and abnormalities of the sex chromosome. *Proc Rev Sec Med* 54 : 899, 1961.
23. *Wilkins, L.; F. Fleischman.* Ovarian agenesis. Pathology associated, clinical symptoms and the bearing of the theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinol* 4: 357, 1944.

Recibido: febrero 8, 1980.

Aprobado: julio 10, 1980.

Dr. *Julio González*

Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Ciudad de La Habana.