

# Síndrome de Turner. Relación entre sus cariotipos y las malformaciones y algunos procesos asociados en 23 pacientes

J.L. Ruibal Francisco, P. Sánchez Burón, E. Piñero Martínez, G. Bueno Lozano, F. Reverte Blanc

**Resumen.** En este estudio hemos analizado las frecuencias de los cariotipos, fenotipos, y de las malformaciones y ciertos procesos asociados, en una población de 23 pacientes con síndrome de Turner. Además, hemos estudiado la relación entre los cariotipos encontrados y los demás aspectos analizados. Los resultados más importantes encontrados han sido los siguientes:

1. La edad media en que se realizó el diagnóstico fue de  $7,37 \pm 5,65$  (0-16) años. 2. El cariotipo más frecuente ha sido el de las monosomías 45 XO en 14 pacientes, lo que supone el 60,9% de los casos, seguido de los isocromosomas para los brazos largos de un cromosoma X (46 Xi Xq) en cinco, que constituye el 21,7%. Además, se hallaron dos mosaicismos, uno 45 XO/46 Xi Xq y otro 45 XO/46 XX, y dos deleciones del brazo corto del cromosoma X (46 XX Xp-). 3. El fenotipo clásico se encontró en el 87% de las pacientes. 4. Las malformaciones óseas se encontraron en nueve pacientes (39,1%). De éstas, las más frecuentes han sido los acortamientos de los metacarpianos en cinco ocasiones, las anomalías de la rodilla (signo de Kosowicz) en cuatro, y la deformidad de Madelung y la escápula alata en una ocasión cada una. 5. Las renales se hallaron en cinco casos, lo que supone el 21,8%. Hubo dos anomalías de la rotación renal, dos riñones en herradura y un doble sistema pielocalicial. 6. Malformaciones cardíacas se documentaron en cuatro pacientes (17,3%). Las más frecuentes fueron tres válvulas aórticas bicúspides y una coartación de aorta. 7. Otitis medias tuvieron siete niñas (30,5%). 8. Otros procesos encontrados fueron linfedema congénito en cuatro casos, un síndrome de Klippel-Trenaunay, una malformación de Dandy-Walker, un glaucoma congénito, un colesteatoma, una tortícolis congénita, una luxación de caderas y una hipertensión arterial esencial.

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre los cariotipos obtenidos y la presencia de fenotipos clásicos, ya que todas las pacientes que tenían una monosomía completa de un cromosoma X, el 66,6% de las que presentaban un isocromosoma X, las portadoras de mosaicismos y una de las deleciones del brazo corto, lo tuvieron. No se han obtenido relaciones significativas entre las malformaciones y procesos asociados y los cariotipos hallados.

*An Esp Pediatr 1997;47:167-171.*

**Palabras clave:** Síndrome de Turner; Malformaciones asociadas; Procesos asociados; Cariotipo.

## TURNER'S SYNDROME. RELATIONSHIP BETWEEN THE KARYOTYPES AND MALFORMATIONS AND ASSOCIATED DISEASES IN TWENTY-THREE PATIENTS

**Abstract.** In this study we have assessed the frequency of karyotypes, phenotypes and some associated diseases 23 girls affected with Turner's syndrome. Moreover, we have analyzed their relationships.

Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario «San Carlos». Madrid.

Correspondencia: J.L. Ruibal Francisco. Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario «San Carlos». Ala Sur. Pza. Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid.

Recibido: Julio 1996

Aceptado: Enero 1997

**Results:** The most important findings the following: 1) The mean age at diagnosis was  $7.37 \pm 5.65$  (0, 16) years. 2) The most frequent karyotype was monosomy 45XO, which was found in fourteen patients (60.9%), followed by isochromosome of the long arm of chromosome 46 XiXq in five cases (21.7%), two mosaics, one 45 XO/46 XiXq and one 45XO/46XX, and two deletions of the short arm of chromosome X (46 XX Xp-). 3) The classical phenotype was found in 87% of the cases. 4) Bone malformations were found in nine patients (39.1%). The most frequent were, short metacarpals in five cases, knee anomalies (Kosowicz's sign) in four, one Madelung deformity and one alata scapula. 5) Renal malformations were detected in five patients (21.8%), two rotational abnormalities, two horseshoe kidneys and one double collecting system. 6) Cardiovascular malformations were found in four cases (17.3%). Three bicuspid aortic valves and one aortic coarctation were diagnosed. 7) Otitis media was discovered in seven girls (30.5%). 8) Other processes found were, congenital lymphedema in four cases, one Klippel-Trenaunay syndrome, one Dandy-Walker anomaly, one congenital glaucoma, one colesteatoma, one congenital torticollis, one hip luxation and one essential arterial hypertension.

A significant correlation was found between karyotype and phenotype, such that all of the patients with monosomies and with mosaics, 66% of those with X isochromosomes and one of the patients with a deletion had a classical phenotype. We found no correlation between the karyotype and the different malformations and associated diseases.

**Key words:** Turner's syndrome. Associated malformations. Associated diseases. Karyotype.

## Introducción

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico debido a la pérdida total o parcial de un cromosoma X en todas o en algunas células de la economía<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por presentar de manera invariable talla baja, acompañada de disgenesia gonadal y, usualmente, estigmas somáticos típicos. En él se encuentran malformaciones orgánicas y enfermedades asociadas, con mayor frecuencia que en la población general<sup>(2)</sup>.

En este trabajo hemos estudiado la frecuencia y relación entre los cariotipos encontrados, y los fenotipos y las malformaciones y algunas enfermedades asociadas en una población de niñas con síndrome de Turner.

## Pacientes y métodos

### 1. Población estudiada

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una población de pacientes con síndrome de Turner compuesta por 23 pacientes, cuyo diagnóstico se realizó al encontrar un cariotipo compatible con esa cromosopatía. Se han analizado la edad al reali-

zar el diagnóstico y las frecuencias de los cariotipos, de los fenotipos y de los procesos y malformaciones asociados, así como la relación entre ellos.

## 2. Métodos diagnósticos

El estudio cromosómico se obtuvo analizando diferentes metafases de linfocitos de sangre periférica. Hemos considerado que las pacientes tenían fenotipos clásicos cuando presentaban de manera concomitante talla baja, tórax ancho, cuello corto con implantación baja de cabello, cubitus valgus, facies de esfinge, entre otros.

El diagnóstico o la ausencia del mismo, de las diferentes malformaciones o procesos asociados, se hizo mediante diversas pruebas complementarias que en el caso de las cardiopatías, nefropatías y alteraciones óseas, se realizaron de manera rutinaria independientemente de que presentaran o no sintomatología. En los procesos cardíacos, con radiografías de tórax, electrocardiogramas y ecocardiogramas en modos M y 2D. En la niña que presentó una coartación de aorta se hicieron, además, un cateterismo cardíaco y una angiografía. Las malformaciones renales con ecografías abdominales y/o pielografías intravenosas, y las óseas mediante el análisis de radiografías simples. Las alteraciones auditivas fueron diagnosticadas por los otorrinolaringólogos en las revisiones que se les realizaban periódicamente cuando presentaron síntomas auditivos. En el resto de los procesos asociados u otras malformaciones, con las técnicas específicas para cada proceso.

## 3. Método estadístico

Los datos se presentan en números absolutos y frecuencias relativas o porcentuales con sus correspondientes tablas de contingencia. La edad, como media  $\pm$  desviación típica y valores máximo y mínimo. Para ver la asociación de variables cualitativas se utilizó la  $\chi^2$  de Pearson con la corrección de Yates cuando fue preciso. Se ha considerado significación estadística cuando se ha encontrado  $p < 0,05$ .

## Resultados

1. Aspectos cromosómicos y su relación con el fenotipo y espectro de malformaciones y enfermedades asociadas

La edad media en que se realizó el diagnóstico fue de  $7,37 \pm 5,65$  (0-16) años. Sigue una distribución bimodal, puesto que una parte de las pacientes lo son al nacimiento al presentar linfedema congénito, pero otras bien entrada la pubertad, generalmente por la presencia de fenotipo clásico, o por tener talla baja y/o ausencia de aparición de caracteres sexuales secundarios.

El cariotipo más frecuentemente encontrado ha sido el de las monosomías 45 X0 en 14 pacientes (60,9%), seguido de los isocromosomas para los brazos largos de un cromosoma X (46 Xi Xq) en cinco (21,7%). El resto se halla a gran distancia porcentual, habiéndose hallado dos mosaicismos, uno 45 X0/46 Xi Xq y otro 45 X0/46 XX, y dos deleciones del brazo corto del cromosoma X (46 XX Xp-).

El fenotipo clásico consistente en la presencia de «pterigium colli», cúbito valgo bilateral, implantación baja de cabello, tórax en coraza, etc., se encontró en el 87% de las pacientes, mientras el 13% restante tenían talla baja con infantilismo o amenoreas secundaria.

Un resumen de la totalidad de los datos estudiados en relación con la genética, fenotipos encontrados y las malformaciones y procesos asociados se presentan en la tabla I. Los aspectos individuales se han detallado en la tabla II.

Podemos observar en las tablas de contingencia III y IV la relación entre los cariotipos de las pacientes y otros aspectos. Vemos que existe una asociación estadísticamente significativa entre el cariotipo obtenido y la presencia de un fenotipo clásico, ya que todas las que tenían monosomía completa de un cromosoma X, el 66,6% de las que presentaban un isocromosoma X, las portadoras de mosaicismos y una de las deleciones del brazo corto, han exhibido fenotipos clásicos turnerianos. No lo han hecho, sin embargo, el 33,3% de las que portaban un isocromosoma X y una de las pacientes con una deleción del brazo corto.

No se han obtenido diferencias significativas entre las malformaciones y procesos asociados, y los cariotipos hallados. Las malformaciones más frecuentemente encontradas han sido las óseas, en un porcentaje del 39,1%. Seis de las monosomías totales, una de los isocromosomas y una de los mosaicismos las tuvieron. Malformaciones renales se hallaron en un 21,8% de las pacientes. Cuatro de las monosomías y un mosaico las presentaron. Malformaciones cardíacas hubo en el 17,3% de los síndromes de Turner. Tres monosomías y una deleción del brazo corto eran los cariotipos con los que éstas se asociaron. Otitis medias se hallaron en el 30,5% de las pacientes, de las cuales cinco tenían monosomías totales, una un isocromosoma y otra un mosaico. Linfedema congénito presentaron cuatro niñas.

Otros procesos encontrados fueron linfedema congénito en cuatro casos y un síndrome de Klippel-Trenaunay, una malformación de Dandy-Walker, un glaucoma congénito, un colesteatoma, una tortícolis congénita, una luxación de caderas y una hipertensión arterial esencial.

## Discusión

Nuestra población estudiada presentó una frecuencia de cariotipos similar a las grandes series publicadas<sup>(2-5)</sup>, por lo que, a pesar de no ser muy numerosa, podemos considerarla como representativa. Más del 80% de los casos fueron debidos a monosomías X0 o isocromosomas para los brazos largos del cromosoma X, quedando a gran distancia porcentual el resto.

El fenotipo clásico tuvo una correlación significativa con los cariotipos encontrados, puesto que todas las monosomías y gran parte de los isocromosomas X lo presentaron, de manera similar a lo encontrado en las recopilaciones publicadas<sup>(2)</sup>. Las malformaciones más frecuentemente encontradas por nosotros fueron las óseas en casi el 40% de los casos. De éstas, y en sentido decreciente, los acortamientos de los metacarpianos, las anomalías de la articulación de la rodilla, la escápula alata y la de-

Tabla I Pacientes con síndrome de Turner grupo total. Genética, fenotipos, espectro malformativo y enfermedades asociadas

<i>Cariotipos</i>	<i>Fenotipos</i>	<i>Malformaciones cardíacas</i>	<i>Malformaciones renales</i>	<i>Otras</i>
45X0 14 (60,9%)	Clásicos 20 (87%)	Totales 4 (17,3%)	Totales 5 (21,8%)	Anomalías óseas 9 (39,1%)
46Xi (Xq) 5 (21,7%)	No clásicos 3 (13%)	Válvula aórtica bicúspide 3 (13%)	Anomalías rotación 2 (8,8%)	Otitis medias 7 (30,5%)
46XX Xp- 2 (8,8%)		Coartación aorta 1 (4,3%)	Riñón herradura 2 (8,8%)	Linfedema congénito 4 (17,3%)
45X0/46Xi (Xq) 1 (4,3%)			Doble sistema calicial 1 (4,3%)	Klipell-Trenaunay 1 (4,3%)
45X0/46XX 1 (4,3%)				Glaucoma congénito 1 (4,3%) Colesteatoma 1 (4,3%) Luxación caderas 1 (4,3%) Malformación Dandy-Walker 1 (4,3%) Tortícolis congénita 1 (4,3%) Hipertensión arterial 1 (4,3%)

formidad de Madelung han sido las que con mayor frecuencia se hallaron.

Las malformaciones renales se han encontrado en prácticamente el 22% de los casos, siendo las anomalías de la rotación, el riñón en herradura y el doble sistema pielocalicial las que hemos encontrado. Estas frecuencias son menores que las publicadas por Lippe y cols.<sup>(6)</sup>, que las hallan en el 33% de sus pacientes. Probablemente sea debido a que en los últimos años en las pacientes asintomáticas sólo realizamos ecografías abdominales, efectuando sólo pielografías intravenosas a las que tienen sintomatología clínica, por lo que es posible que algunas malformaciones menores queden sin diagnosticar al no ser detectadas mediante la ultrasonografía. Otras malformaciones renales que se describen en este síndrome, como la agenesia renal y la obstrucción vesicoureteral, no se encontraron en nuestra serie.

Todo lo contrario ocurre en el caso de las malformaciones cardíacas, en las que la ecografía es el método más discriminativo e inocuo, por lo que lo hemos empleado sistemáticamente sin seleccionar las pacientes. Hemos detectado un 17,3% de malformaciones cardíacas. Las más frecuentes han sido la válvula aórtica bicúspide en tres pacientes, y la coartación de aorta en una. En los estudios publicados recientemente, en los que tampoco se seleccionan los casos, y en los que se utiliza sistemáticamente la ecocardiografía, las frecuencias comunicadas oscilan entre el 17 y el 47%<sup>(7-10)</sup>. En la serie más numerosa estudiada por Gotzche y cols., esa frecuencia fue del 26%<sup>(7)</sup>. Como en

nuestra serie, la malformación más frecuente ha sido la válvula aórtica bicúspide seguida de la coartación de aorta<sup>(7,8,10)</sup>. Otras malformaciones cardíacas se diagnostican con mucha menor frecuencia, aunque algunos autores piensan que también sería muy frecuente el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Creen que si no se comunica con mayor frecuencia, es debido a su alta mortalidad, lo que haría que las niñas con esta patología no sean diagnosticadas de síndrome de Turner al fallecer precozmente<sup>(11)</sup>.

Se ha tratado de relacionar el cariotipo con las malformaciones asociadas. La mayoría de autores estiman que las monosomías y los isocromosomas X son los cariotipos que mayor frecuencia las presentan, si bien ello no sigue una regla estricta<sup>(2,5,7,9)</sup>. En nuestros casos no hemos verificado esta relación, puesto que hemos encontrado malformaciones en todo tipo de cariotipos y viceversa.

De las enfermedades asociadas al síndrome de Turner hemos encontrado en un 39% de los casos otitis medias recurrentes, y en un caso un colesteatoma. No hemos observado tampoco relación con el cariotipo. Aunque es conocida la asociación de problemas óticos como las otitis medias y la sordera neurosensorial en estas pacientes, su patogenia es poco conocida, aunque se han invocado anomalías de las estructuras óseas craneales y de la cadena de los huesecillos del oído y malfunciones de la trompa de Eustaquio. En los estudios publicados al respecto, la frecuencia de otitis es muy superior a la hallada por nosotros (60-80% de casos)<sup>(4,12)</sup>, probablemente porque en esos es-

Tabla II Pacientes con síndrome de Turner. Edad al diagnóstico, genética, fenotipo, malformaciones y enfermedades asociadas. Aspectos individuales

Nº	Edad diag.	Cariotipo	Fenotipo clásico	Malformaciones cardíacas	Malformaciones renales	Otras
1	16	46Xi (Xq)	Sí	No	No	No
2	16	45X0	Sí	No	No	No
3	0,66	45X0	Sí	Válvula aórtica bicúspide	Duplicación renal izquierda	Otitis media. Hipertensión arterial.
4	13,13	45X0	Sí	No	Riñón en herradura	Acortamiento 4º y 5º metacarpianos.
5	10,20	45X0	Sí	No	No	No
6	13,32	46XX Xp-	No	No	No	No
7	4,10	45X0	Sí	No	Riñón en herradura	Signo de Kosowicz
8	8,71	45Xi (Xq)	Sí	No	No	Acortamiento 4º y 5º metacarpianos.
9	Nac.	45X0	Sí	Válvula aórtica bicúspide	No	Linfedema congénito. Colesteatoma. Acortamiento 4º y 5º metacarpianos.
10	0,24	45XX Xp-	Sí	Coartación aorta	No	Klipell-Trenaunay
11	10,70	45X0	Sí	No	Anomalías rotación	Glaucoma congénito
12	11,88	45X0/ 46Xi (Xq)	Sí	No	No	Colesteatoma. Signo de Kosowicz. Acortamiento 4º metacarpiano.
13	4,34	45X0	Sí	Válvula aórtica bicúspide	No	Otitis media. Tortícolis congénita. Signo de Kosowicz
14	9,79	45X0	Sí	No	No	No
15	6,74	45X0/46XX	Sí	No	Anomalías rotación	Otitis media. Signo de Kosowicz
16	13,71	46Xi (Xq)	No	No	No	Acortamiento 4º metacarpiano.
17	1,80	45X0	Sí	No	No	Otitis media. Acortamiento 4º metacarpiano. Deformidad de Madelung. Linfedema congénito.
18	13,13	46Xi (Xq)	No	No	No	No
19	Nac.	45X0	Sí	No	No	Luxación de caderas. Malformación de Dandy-Walker. Otitis media. Linfedema congénito.
20	Nac.	45X0	Sí	No	No	Linfedema congénito.
21	6,75	46Xi (Xq)	Sí	No	No	Otitis media.
22	Nac.	45X0	Sí	No	No	Linfedema congénito.
23	8,51	45X0	Sí	No	No	Otitis media. Escápula alata.

tudios se han realizado de manera sistemática las exploraciones audiológicas y no como en nuestras pacientes, en las que sólo se exploraron los casos sintomáticos.

Con mucha menor frecuencia hemos encontrado otras ano-

malías, algunas de las cuales no son relacionadas habitualmente con el síndrome de Turner, como las malformaciones vasculares y la anomalía de Dandy Walker, que, sin embargo, son más frecuentes en pacientes con diversas cromosopatías<sup>(13,14)</sup>.

Tabla III Tablas de contingencias de relación cariotipo/fenotipo, cariotipo/malformaciones cardíacas, y cariotipo/malformaciones renales

Cariotipos	Fenotipo Sí	Fenotipo No	Totales
45X0	14	0	14
46Xi (Xq)	3	2	5
46XX (Xp-)	1	1	2
45X0/46Xi (Xq)	1	0	1
45X0/46XX	1	0	1
Totales	20	3	23

  

Cariotipos	Malformación cardíaca Sí	Malformación cardíaca No	Totales
45X0	3	11	14
46Xi (Xq)	0	5	5
46XX (Xp-)	1	1	2
45X0/46Xi (Xq)	0	1	1
45X0/46XX	0	1	1
Totales	4	19	23

  

Cariotipos	Malformación renal Sí	Malformación renal No	Totales
45X0	4	10	14
46Xi (Xq)	0	5	5
46XX (Xp-)	0	2	2
45X0/46Xi (Xq)	1	0	1
45X0/46XX	0	1	1
Totales	5	18	23

Tabla IV Tablas de contingencias de relación cariotipo/malformaciones óseas, cariotipo/otitis medias y cariotipo/linfedema congénito

Cariotipos	Malformaciones óseas Sí	Malformaciones óseas No	Totales
45X0	6	8	14
46Xi (Xq)	1	4	5
46XX (Xp-)	0	2	2
45X0/46Xi (Xq)	1	0	1
45X0/46XX	1	0	1
Totales	9	14	23

  

Cariotipos	Otitis medias Sí	Otitis medias No	Totales
45X0	5	9	14
46Xi (Xq)	1	4	5
46XX (Xp-)	0	2	2
45X0/46Xi (Xq)	1	0	1
45X0/46XX	0	1	1
Totales	7	16	23

  

Cariotipos	Linfedema congénito Sí	Linfedema congénito No	Totales
45X0	4	10	14
46Xi (Xq)	0	5	5
46XX (Xp-)	0	2	2
45X0/46Xi (Xq)	0	1	1
45X0/46XX	0	1	1
Totales	4	19	23

Seguramente se irán incluyendo como manifestaciones de este síndrome, pasando a formar parte de su espectro malformativo. Otros procesos diagnosticados han sido: una tortícolis congénita, un caso de hipertensión arterial esencial, una luxación de caderas y un glaucoma congénito.

## Bibliografía

- Casado de Frías E, Ruibal JL. Infantilismo y retrasos puberales de origen gonadal. *An Esp Pediatr* 1990; **33**(S-42):46-53.
- Ogata T, Nobutake M. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; **95**:607-629.
- Connor JM, Loughlin SAR. Molecular genetics of Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989; **356**:77-80.
- Lippe BM. Primary ovarian failure. En: Kaplan SA. *Clinical Pediatrics Endocrinology*. Ed by Saunders Company, 1990; 325-366.
- Martín Carballo G, Gracia Bouthelie R. Síndrome de Turner. En: Moreno Esteban B, Tresguerres JAF. *Retrasos del Crecimiento*, 2ª edición. Ed. Díaz de Santos, 1996; 261-273.
- Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988; **82**:852-856.
- Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; **71**:433-436.
- Mazzanti L, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Santucci S, Picchio FM, Forabosco A, Cacciari E. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1988; **43**:25-31.
- Couiceiro Gianzo JA, Pérez Cobete R, Fuster Siebert M, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Síndrome de Turner y malformaciones cardíacas. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:242-244.
- Bastianon V, Pasquino AM, Gigliani E, Bosco G, Tebaldi L, Cives C, Coloridi V. Mitral valve prolapse in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 1989; **148**:533-534.
- Van Egmond H, Orye E, Praet M, Coppens M, Devloo-Blancquaert A. Hypoplastic left heart syndrome and 45X karyotype. *Br Heart J* 1988; **60**:69-71.
- Sculerati N, Ledesma-Medina J, Finegold DN, Stool SE. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; **116**:704-707.
- Weiss SW. Pedal hemangioma (venous malformation) occurring in Turner's syndrome: and additional manifestations of the syndrome. *Hum Pathol* 1988; **19**:1015-1018.
- Nyberg DA, Mahony BS, Hegge FN, Hickok D, Luthy DA, Kapur R. Enlarged cisterna magna and the Dandy-Walker malformation: factors associated with chromosome abnormalities. *Obstet Gynecol* 1991; **77**:436-442.