

## Secuencias del cromosoma «Y» en una niña con síndrome de Turner: implicaciones clínicas

(Clinical implications of sequences of chromosome Y in a girl with Turner's syndrome)

Arelí López-Uriarte,\* Carmen Barboza Cerda,\*\* Viviana Gómez Puente,\*\*\*

María del Carmen Esmer Sánchez,\* Laura E Martínez de Villarreal\*

### RESUMEN

El síndrome de Turner es una consecuencia de la ausencia total o parcial de un segundo cromosoma sexual. La mitad presenta monosomía del X (45,X); el resto tiene rearranglos estructurales en alguno de los cromosomas X o son mosaicos. En 4-20% se demuestra un cromosoma Y o sus derivados. El hecho de contar con un diagnóstico citogenético correcto en las niñas con este síndrome, permite entender mejor la relación genotipo-fenotipo y ofrecer una mejor atención. A continuación, se relata la experiencia, hallazgos clínicos y citogenéticos en una niña con síndrome de Turner en la que se identificó material del cromosoma Y por técnicas citogenéticas y análisis molecular.

**Palabras clave:** Síndrome de Turner, cromosoma Y, fenotipo, citogenética.

### SUMMARY

*Turner syndrome is a result of total or partial lack a second sex chromosome, half have monosomy X (45,X) the rest have any structural rearrangements of chromosomes X or are mosaics. In 4-20% is shown in a Y or its derivatives. The fact of having a correct cytogenetic diagnosis in girls with this syndrome, can better understand the genotype-phenotype relationship and provide better care. The following describes the experience, clinical and cytogenetic findings in a girl with Turner syndrome: in which Y chromosome material identified by cytogenetic and molecular analysis.*

**Key words:** Turner syndrome, Y chromosome, phenotype, cytogenetic.

La frecuencia informada del síndrome de Turner (ST) en las niñas es en una de cada 2,500 recién nacidas y es consecuencia de la ausencia total o parcial de un segundo cromosoma sexual; clínicamente las niñas tienen talla baja, falla ovárica, cuello alado y teletelia, entre otras alteraciones morfológicas; por otro lado, tienen ciertos rasgos cognitivos y conductuales característicos, algunas tienen además defectos cardiovasculares y renales.<sup>1</sup> Las mujeres adultas con ST tienen una mayor incidencia de osteoporosis y de enfermedades autoinmunes, y su

riesgo de muerte es siete veces mayor al de la población general.

Se estima que 99% de los fetos con ST son abortados espontáneamente, antes de las 28 semanas de gestación, por lo que este fenómeno parece apoyar la hipótesis de que las niñas que llegan a nacer son mosaicos no detectados y que la sobrevida del feto en el ST 45,X requiere de un mosaicismo, al menos en algún órgano o tejido para poder sobrevivir.<sup>2</sup>

Es conveniente mencionar que si bien es variable lo que ocurre en el genotipo del ST, también con su fenotipo; por otro lado, alrededor de 50% de las niñas tienen monosomía del X (45,X) y el resto tienen «rearranglos» estructurales en alguno de los cromosomas X o mosaicos.<sup>3</sup> En cuanto al cariotipo, éste indica que 4 a 20% de las niñas con ST tienen un cromosoma Y o sus derivados;<sup>4</sup> sin embargo, esta frecuencia pudiera ser mayor, ya que mediante el análisis de PCR se ha encontrado que entre 15 y 60% de las mujeres con

\* Hospital Universitario «José E. González».

\*\* Laboratorio de Biología Molecular.

\*\*\* Laboratorio de Citogenética.

Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, UANL.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rmp>

ST (citogenéticamente 45,X) tienen material del cromosoma Y.<sup>5,6</sup>

En aquellos casos de ST en los que se determina la presencia de un cromosoma Y, éste generalmente muestra alteraciones estructurales tales como: delecciones, inversiones, cromosomas dicéntricos y en anillo, lo cual lo vuelve inestable y resulta en un cariotipo 45,X.<sup>7,8</sup>

El gen SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), mapeado en Yp11.3, es un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes necesarios para la correcta diferenciación sexual, y su presencia en pacientes con ST se ha relacionado con el desarrollo de gonadoblastoma y otros tumores gonadales.<sup>9</sup>

### CASO CLÍNICO

Escolar de 7 años, producto de una segunda gestación de evolución normal; madre y padre sin antecedentes patológicos, una hermana sana de 8 años; nació por cesárea a la semana 37 con peso de 3,200 g, talla de 49 cm, con linfedema en pies (el que desapareció a los 9 meses). Los padres mencionaban que su desarrollo motor fue normal y sólo omitía letras (la «L» y la «R») al hablar y escribir, pero con buen aprovechamiento escolar.

A los 4 años se le diagnosticó hipotiroidismo, iniciándose tratamiento con tiroxina (Eutirox®). A partir de esta edad, los padres notaron que la niña tenía detención de su crecimiento y desarrollo; por lo que se solicitó consulta genética que informó: su peso era 16.5 kg (-3.0 DE), con una talla de 98 cm (-2.0 DE), su perímetrocefálico era de 50 cm (p25); su cráneo era de apariencia normal, su frente amplia con cejas arqueadas, escasas, ojos grandes, puente nasal ancho, punta ancha, narinas antevertidas, *filtrum* plano, paladar alto, micrognatia, implantación baja de orejas con rotación posterior y hélix prominente y cuello corto y ancho. Su tórax ancho con teletelia y sin anormalidad cardiopulmonar. Abdomen, extremidades y genitales femeninos, sin datos relevantes. Discreta hiperlordosis lumbar.

Se le hizo un ultrasonido tiroideo y renal con resultados normales; en el ultrasonido pélvico se encontró: útero en anteverosflexión de 15 x 7 mm normal y no se observaron gónadas; su edad ósea era de 4 años, 2 meses.

**Estudio citogenético.** Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica cultivada durante 72 horas; se analizaron 30 metafases con bandeo GTG de 550 bandas de resolución, encontrando en su constitución cromosómica: mos 45,X[6]/46,X,+mar[24]; también se le analizó mediante bandas C, encontrando dos centrómeros en el cromosoma marcador.

**Estudio por hibridación fluorescente *in situ* (FISH).** Se hizo el FISH en interfase (en linfocitos de sangre periférica), usando sondas para el centrómero de los cromosomas X y Y, además de sonda para SRY con DAPI (diamino-2-fenilindol), revelando la presencia de dos señales para el centrómero de la Y en el cromosoma marcador, de tal manera que se concluyó la presencia del isocromosoma Yq dicéntrico, y se observó una señal para el cromosoma X normal y no se detectó señal para SRY. Su constitución cromosómica fue: 45,X [6]/46,X,+mar[14].ishidic(Y)(p11.1-q11.1)(DYZ3++), (CEPXY+), (SRY-).

**PCR multiplex.** Se le realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar la presencia de secuencias del cromosoma Y, específicamente de los genes SRY y amelogenina Y (AMELY) en ADN de leucocitos, extraído con la técnica de fenol-cloroformo. Se diseñaron iniciadores que amplifican el gen SRY y el gen AMELY como control interno para el cromosoma Y; como control interno de amplificación se incluyó el gen de la β-globina.<sup>10</sup>

Este análisis molecular no identificó al gen SRY, sin embargo, los resultados sugieren que existe material del brazo corto del cromosoma Y en su porción más proximal, ya que el gen AMELY sí fue encontrado mediante esta técnica.

### DISCUSIÓN

En este caso, la detención del crecimiento en la niña empezó a preocupar a los padres a los cuatro años de edad, pese a ello, la presencia del linfedema en los pies desde el nacimiento es un signo clínico que debió ser valorado, ya que éste es un dato clínico importante para pensar en el ST. Es conveniente mencionar que el hipotiroidismo es también causa de retraso en el crecimiento de los niños y, a su vez, es una manifestación común entre las niñas con ST, lo que se manifiesta en 10% de las niñas y en el 15 a 30% de las mujeres adultas.

En esta niña, tanto el cariotipo como el FISH, muestran la presencia de más de dos líneas celulares, lo que cumple con la definición de mosaicismo,<sup>11</sup> donde al lado de líneas celulares con cariotipo 45,X, se aprecian otras líneas celulares con un número completo de cromosomas; sin embargo, a menudo la otra línea celular tiene anomalías estructurales del cromosoma X o Y. El mosaicismo con una línea celular con un cromosoma Y normal o bien anormal (45,X/46,XY) se ha estimado mediante análisis citogenéticos en 5.5% de los casos. En el 3% de los casos con ST hay marcadores cromosómicos no identificados, y la mitad de éstos son derivados del cromosoma Y.<sup>12</sup>

En este caso, el aspecto de los genitales externos eran femeninos y el estudio citogenético indicó la presencia de una monosomía del cromosoma X en mosaico (mos 45,X [6]/46,X, +mar [24]), lo que explica el fenotipo de la niña, sin embargo, no es posible descartar que tenía material del cromosoma Y, sobre todo en relación con el riesgo descrito, de que la gónada disgenética, por definición, pueda degenerar en un tumor.

En cuanto a los análisis citogenéticos convencionales, como el cariotipo, pueden fracasar en la detección de cromosomas con anomalías estructurales, si éstas son pequeñas o poco representadas en el total de las células que se analizan. En este caso, el cariotipo permitió identificar una anormalidad cromosómica, en la que uno de los cromosomas sexuales estaba ausente y en su lugar hubo la presencia de un pequeño fragmento eucromático, que podría contener secuencias del cromosoma X o del cromosoma Y. Además el análisis FISH permitió saber que el centrómero tenía su origen en el cromosoma Y (cromosoma marcador, que por cariotipo no puede ser identificado).

Dado que el locus del gen SRY puede tener una anomalía en el brazo corto del cromosoma Y, puede alterar la diferenciación testicular ocasionando una virilización deficiente,<sup>13-15</sup> dependiendo del tamaño de la pérdida y de los segmentos involucrados, lo que da lugar a estrías gonadales o disgenesia testicular, así como la ausencia del organizador testicular, por lo que los genitales internos y externos serían ambiguos, pues las secreciones del factor inhibidor Mülleriano y de la testosterona estarían alterados desarrollándose un fenotipo femenino. De tal manera que en la evaluación de un caso con material cromosómico derivado del Y es indispensable para reconocer la presencia del gen SRY.

Por estudios moleculares mediante PCR se ha confirmado que de 10 a 12% de los casos en que se diagnostica por citogenética, tienen líneas celulares con secuencias del cromosoma Y, las que usualmente se forman durante la gametogénesis, antes de la formación de espermátides o durante la primera división celular después de la fertilización, y la mayoría están presentes como parte de un mosaicismo.<sup>16</sup> En cuanto al fenotipo resultante, éste varía de acuerdo con la presencia o ausencia del gen SRY, y tal vez de manera más importante es el porcentaje y distribución de las células con complemento cromosómico 45,X en los diferentes tejidos.

La pérdida parcial del cromosoma Y anormal, en algunas células (X/XY), tiende a dar lugar a disgenesia gonadal mixta, por lo que hay diferentes manifestaciones a nivel genital, como un testículo inmaduro de un lado y una gónada rudimentaria del otro, agenesia gonadal unilateral, gónadas hipoplásicas bilaterales

intraabdominales con elementos rudimentarios testiculares en una de ellas o gonadoblastoma.<sup>17</sup> Así pues, la detección de un mosaicismo conteniendo el cromosoma Y en el ST es de crucial importancia clínica, dado que esta combinación se acompaña de un riesgo elevado de desarrollar un gonadoblastoma u otro tumor gonadal, riesgo que ha sido estimado en 15 a 20% de los casos.<sup>16</sup> Para evitar esta posibilidad, se recomienda la extirpación quirúrgica de las estrías gonadales en aquellas niñas con riesgo; en el caso que aquí presentamos, dos diferentes técnicas confirmaron su ausencia. A pesar de que la frecuencia de gonadoblastoma es baja en niñas con fenotipo y cariotipo de ST, se recomienda se haga la búsqueda de material del cromosoma Y en niñas con signos de virilización, lo que puede ocurrir hasta en 10% de los casos.

En esta niña, el estudio FISH mostró la presencia de dos señales centroméricas correspondientes a un iso-cromosoma del brazo largo (q) del Y, así como ausencia de SRY, el que también se descartó por PCR multiplex, descartando el riesgo de malignización del tejido gonadal.

El tratamiento de las niñas con ST está dirigido a aumentar la talla final, por medio de la administración de la hormona de crecimiento, corregir anomalías somáticas, inducir las características sexuales secundarias y favorecer la menstruación con la administración de estrógenos-progesterona, previniendo complicaciones asociadas como osteoporosis e hipertensión arterial, entre otras, además de detectar y tratar oportunamente enfermedades de alta frecuencia como el hipotiroidismo, diabetes y neoplasias malignas.

La posibilidad de contar con técnicas de estudio citogenético y molecular permiten hacer un diagnóstico correcto y precoz para proporcionar una mejor atención y el asesoramiento a los padres acerca del síndrome de Turner.

## Referencias

1. Kofman-Alfaro S, Queipo G. Diferenciación sexual normal y patológica. Departamento Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. México. *Mensaje Bioquímico*. 2005; XXIX: 109-115.
2. Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A et al. A Clinical and Cytogenetic study of Turner Syndrome. *Indian Pediatrics*. 1995; 32: 433-42.
3. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Louis J. 45,X/46,XY Mosaicism: Report of 27 cases. *Pediatrics*. 1999; 104: 304-8.
4. Guedes AD, Bianco B, Lipay MVN, Brunoni D, Chauffaille ML, Verresch ITN. Determination of the Sexual phenotype in a child with 45,X/46,X,Idic(Yp) mosaicism: Importance of the relative proportion of the 45,X line in gonadal tissue. *Am J Med Genet A*. 2006; 140A: 1871-5.
5. Wolff DJ. Advances in laboratory evaluation of turner syndrome and its variants: beyond cytogenetics studies. *Indian J Pediatr*. 2000; 67(11): 825-9.

6. Álvarez-Nava F, Soto M, Martínez MC, Prieto M, Álvarez Z. FISH and PCR analyses in three patients with 45,X/46,X,idic(Y) karyotype: clinical and pathologic spectrum. *Ann Genet.* 2003; 46: 443-8.
7. Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar Karyotype -17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev.* 2007; 1: 353-62.
8. Premi S, Srivastava J, Panneer G, Ali S. Startling mosaicism of the Y-chromosome and tandem duplication of the SRY and DAZ genes in patients with Turner syndrome. *PLoS One.* 2008; 3(11): e3796.
9. Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetics Syndromes.* 2<sup>nd</sup> edition, Wiley-Liss; 2005: 569-605.
10. Saiki RK, Bugawan TL, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. *Nature.* 1986; 324: 163-6.
11. Willis MJH, Bird LM, Dell'Aquila M, Jones MC. Natural history of prenatally diagnosed 46,X, isodicentric Y. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 134-7.
12. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, Söderlund D, Barrón C, Reyes E et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004; 150: 70-2.
13. Udler Y, Kauschansky A, Yeshaya J, Freedman J, Barkai U, Tobar A et al. Phenotypic expression of tissue mosaicism in a 45,X/46,X,dicY(q11.2) female. *Am J Med Genet.* 2001; 102(4): 318-23.
14. DesGroseilliers M, Beaulieu Bergeron M, Brochu P, Lemyre E, Lemieux N. Phenotypic variability in isodicentric Y patients: study of nine cases. *Clin Genet.* 2006; 70: 145-50.
15. Willis MJ, Bird LM, Dell'Aquila M, Jones MC. Natural history of prenatally diagnosed 46,X, isodicentric Y. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 134-7.
16. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-Chromosome-derived material. *Am J Med Genet.* 2005; 135A: 150-4.
17. Ferguson-Smith MA, Boyd E, Ferguson-Smith ME, Pritchard JG, Yusuf AFM, Gray B. Isochromosome for long arm of Y chromosome in patient with Turner's syndrome and sex chromosome mosaicism (45,X/46,XYq1). *J Med Genet.* 1969; 6(4): 422-5.

Correspondencia:

Arelí López Uriarte  
Departamento de Genética,  
Facultad de Medicina  
Hospital Universitario «José E. González»,  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Av. Francisco I. Madero,  
esquina con Dr. Aguirre Pequeño S/N,  
Col. Mitras Centro, 64460,  
Monterrey, Nuevo León, México.  
Teléfono/Fax: (81) 8329-4217 y (81)8348-3509  
E-mail: gracielin@hotmail.com