Disgenesia gonadal con cromatina positiva

Dr. Manuel Aspillaga H.¹; Dra. Isabel Avendaño B.²;
T.M. María Isabel Aguirre O.³; T.M. Cecilia Labraña T.⁴

Gonadal dysgenesis with positive chromatine

Two cases of chromatine positive, gonadal dysgenesis are described, both mosaicism, one with Xq isochromosome and the other with ring X chromosome. Comparisons among their clinical findings with Turner's syndrome, and possible differences in evolution and prognosis are emphasized.

(Key words: Chromatine positive, gonadal dysgenesis, Xq isochromosome, Xring chromosome, mosaicism).

En las células somáticas, en una etapa precoz de la embriogénesis se inactiva al azar parte o todo un cromosoma X (paterno o materno). De acuerdo a la teoría de Lyon¹, ello sería necesario para evitar repeticiones o duplicaciones de genes. Mediante los modelos^{2,3} que describen la evolución filogenética de los gonosomas, podríamos explicar los síntomas de las aberraciones del cromosoma X. El gonosoma patológico es el que generalmente se inactiva, formando una cromatina de Barr variable en tamaño de acuerdo a la anomalía estructural.

Nos referimos a dos casos de esas alteraciones con cromatina positiva: uno con isocromosoma Xq, que no es infrecuente, y otro con un X en anillo lo que constituye una excepción.

Casos clínicos

1: niña, 14 años y 7 meses de edad que consultó por talla baja, ausencia de desarrollo puberal y enuresis. Su madre tenía 35 años, su talla era 1,56 m y era portadora de insuficiencia mitral y escoliosis. Su padre, de 37 años medía 1,62 m de alto, sano. Una hermana de 11 años epiléptica. La propósito fue el primer hijo, nació antes del término pesando 2.600 g y sufrió asfixia. En el primer año de vida tuvo infecciones

urinarias. Actualmente estudia primer año medio. Mide 1,34 m de talla, pesa 33,5 kg, tiene lunares faciales, dientes mal implantados, pelo nual bajo; tórax ancho, mamilas separadas, sin desarrollo glandular (Fig. 1); vello axilar inexistente; cúbito valgo, uñas hiperconvexas, soplo cardíaco, sistólico 2/6; presión arterial de

Figura 1. Paciente 1: aspecto físico, destacando tórax ancho, mamilas separadas, cúbito valgo, y lunares faciales.

1. Profesor de Pediatría. Universidad de Chile. Unidad de genética, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Médico Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Unidad de genética, Hospital Luis Calvo Mackenna.
3. Tecnólogo Médico, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.
4. Tecnólogo Médico, Servicio Salud Metropolitano Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna.

110/90 mm de Hg. Nódulo uterino palpable de 1 x 0.5 cm, anexos no palpables; vello fino en el promontorio pubiano y borde de labios mayores; ninfas sólo en el tercio superior; himen delgado y clitoris normal. Ecografía ginecológica: útero de 1.4 cm de largo; a izquierda cintilla de 0.8 cm en la zona gonadal, no se reconocen ovarios. Urocultivos negativos. Edad ósea 12 años. Pielografía de eliminación: rotación renal incompleta a izquierda; resto normal. Cistometría: vejiga hiperrefléxica con asincronía de esfínter interno. Tono anal positivo. Reflejo anal positivo. Uretrocistografía normal. Cromatina X positiva en 26%, con discreto aumento de tamaño de los corpúsculos. Cariograma de linfocitos de sangre periférica: mosaico 45, XO / 46, X isoXq / 47, X iso Xq isoXq / 48, X isoXq isoXq isoXq (Fig.2), en proporciones de 7, 68, 22 y 3% respectivamente. Niveles de F.S.H. 39 m UI x ml y L.H. 5 m UI x ml. Se le indicó tratamiento de sustitución con estrógenos equinos en dosis de 0.6 mg diarios. Siete meses después su talla era de 1.40 m, las mamas tenían un desarrollo de tapa III de Tanner; el vello axilar había aparecido y el pubiano aumentado, el útero medía 1.3 cm en la palpación; se aumentó la dosis de estrógeno a 1.25 mg diarios obteniéndose un flujo menstrual adecuado.

2: Niña, procedente de Talca, consultó por clitorimegalia. Padre 43 años, madre de 35 años, hermana de 9 años, sanos. Es la primera hija. En el embarazo la madre tuvo hipertensión. Nació a los 7 meses de gestación en el hospital de Talca, pesaba 1.090 g, su talla era "muy pequeña"; estuvo 7 días en incubadora. Su desarrollo psicomotor al parecer fue normal. La familia le notó el clitoris muy aumentado de tamaño, por lo que la trajo a consultar. Un cariograma de linfocitos hecho en otro hospital, a los 3 años de edad, reveló 90% de mitosis 45, XO y 10% 46, XX. En esa época sufrió dos infecciones urinarias. Su rendimiento escolar ha sido deficiente, a los 12 años y 8 meses cursaba cuarto año básico con dificultades.

Medía 1.20 m de talla, pesaba 25.5 kg. Su cuello era ligeramente alado; tórax ancho, distancia intermamilar 18 cm, aumento de volumen mamario correspondiente a tejido celular subcutáneo. No había alteraciones evidentes en cara, cráneo, aparato cardiovascular, sistema respiratorio ni abdomen. En las extremidades superiores tenía cúbito valgo, acortamiento del cuarto y quinto huesos metacarpianos, uñas hiperconvexas casi sin lúnula, articulaciones laxas; los tríradios de los dermatoglifos estaban desplazados hacia el lado cubital en la mano derecha y en los dedos habían 10 presillas cubitales. En las extremidades

S.P.M.
Dpto de Genética
Hosp. L.C. Mackenna

Figura 2. Paciente 1: Cariograma: Descripción en el texto.

S.P.M.
U. Genética
Hosp. L.C. Mackenna

Figura 3: Paciente 2. Cariograma: Descripción en el texto.

inferiores había buen desarrollo muscular y el quinto metatarsiano era corto. Sus labios mayores y menores eran normales, vagina pequeña, himen permeable, clitoris de 1 cm de largo y 0.5 cm de diámetro con capuchón redundante. En la pielografía de eliminación se observó dilatación extramural de las pélvicas con cálculos de aspecto normal y buen vaciamiento en 5 minutos. Su edad ósea era de 11 años. En la ecografía el útero medía 4.1 cm de largo y sus diámetros (mayor y menor) 2.3 y 0.5 cm respectivamente; los anexos no fueron vistos. En el cariograma de linfocitos se encontró 88% de mitosis 45XO, 10% 46/XrXr + 2% 47XrXrXr (Figura 3). Dieciocho meses después había crecido 5.5 cm de estatura, tenía escaso vello pubiano y se esperaba que alcanzara su máximo crecimiento espontáneo para iniciar sustitución hormonal con estrógenos.

COMENTARIO

La variante isocromosoma X para el brazo q (monosomía para el brazo p), tiene una frecuen-

cía aproximada de 15% entre las disgenesias gonadales femeninas, en cambio la del cromosoma en anillo no sobrepasa el 2%⁴⁻⁷. En 19 años hemos reunido 108 casos de disgenesias gonadales tipo Turner, 19 fueron causadas por iso Xq y solamente uno por anillo, en concordancia con las referencias citadas. Las mujeres con cromatina negativa aparecen con una frecuencia de 1 x 4.000 nacimientos, pero es difícil calcular su proporción exacta, pues en las descripciones no se incluyen mosaicos ni alteraciones estructurales. Más difícil aún es sospechar el número de cigotos que presentan la alteración, ya que aproximadamente un 95% sufre abortos espontáneos. Las manifestaciones clínicas de las variantes disgenéticas producidas por alteraciones estructurales pueden diferir del patrón clásico (Tabla 1). En nuestro caso de isocromosoma Xq la cromatina de Barr fue positiva, apoyando la idea de que este examen de rastreo no permite su detección; aún más el recuento puede resultar alto por aumento de tamaño del corpúsculo, lo que hace más fácil detectarlo y, además, algunas células tienen varios corpúsculos, pues existe más de una cromatina patológica; los síntomas de talla baja y disgenesia gonadal están generalmente presentes en estos casos. La situación causada por el cromosoma X en anillo también es diferente: los pacientes son a su vez cromatina-positivos; pero su estatura puede no estar comprometida y las características sexuales secundarias pueden ser normales. De acuerdo a los postulados de Lyon y Hoo^{2,3}, el isocromosoma Xq carece de genes que determinan normalidad gonadal, en cambio en el X en anillo los genes perdidos pueden ser mínimos. La aparición del mosaico, vale decir con distintas líneas cromosómicas, probablemente sería postcigota, debida a pérdida, en algunas células, del cromosoma normal. Así se explica que algo menos de la mitad de los casos descritos con cromosoma en anillo tengan menstruación, pudiendo postularse un período de fertilidad, que sería de corta duración^{9,10,11}. La idea de Ferguson Smith⁸, según la cual las anomalías del síndrome de Turner se producirían por la monosomía para el brazo p del cromosoma X, concuerda con nuestro caso del isocromosoma. Ni ella ni la segunda paciente tendrán desarrollo sexual debido a la disgenesia gonadal. En la actualidad se estima que es fundamental el tratamiento psicológico, que debe comenzar cuando las pacientes son pequeñas; además se le explicará a los padres las causas y efectos de la alteración cromosómica; un ambiente favorable se traduce en una buena adaptación social. El tratamiento hormonal sustitutivo se hará en el momento de detención del crecimiento lineal, no usándose ya los anabólicos. Las expectativas de

Tabla 1.
Síntomas clínicos de nuestros casos en
relación a los clásicos del síndrome de Turner

Síntoma	Turner %	Mosaico isoXq (Pte 1.)	Mosaico rX (Pte 2)
Retardo mental	8	±	—
Baja estatura	100	+	+
Pecho en escudo	80	+	+
Mamilas separadas	80	+	+
Cardiopatía	26	+	—
Cuello alado	54	+	—
Cúbito valgo	70	+	+
IV metacarpiano corto	58	—	+
Linfoedema	39	—	—
Lunares	52	+	—
Menstruación	5	—	—
Disgenesia gonadal	95	+	+
Edad materna (años)	28	35	23
Edad paterna (años)	32	37	33

vida para estos pacientes son normales y las complicaciones escasas. Es posible que en futuro cercano sea posible realizar trasplantes ováricos.

RESUMEN

Se describen dos pacientes con disgenesia gonadal femenina con cromatina positiva: un caso de isocromosoma Xq y otro con cromosoma X en anillo. Se comparan los hallazgos clínicos con los del síndrome de Turner clásico y se comenta las posibilidades de fertilidad en los casos que tienen cromosoma en anillo.

REFERENCIAS

1. Lyon, M.F.: Attempts to test the inactive X. Theory of compensation in mammals. *Genet. Res.* 4: 93, 1963.
2. Lyon, M.F.: Evolution of X chromosome inactivation in mammals. *Nature* 250: 651, 1974.
3. Hoo, J.J.: Cytogenetic evidence for evolution of X chromosome inactivation. *Lancet* 1: 1299, 1975.
4. Reindollar, R., Rogers, J., Mc Donough, P.G.: Delayed sexual development. A study of 252 patients. *Delayed Gynecol.* 141: 371, 1981.
5. Mc Donough, P.G.: Amenorrhea. Etiologic approach to diagnosis. *Fertility and Sterility*. 30: 1, 1978.
6. Gardner, L.I.: Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence. 2nd ed. Saunders Co. 1975. Philadelphia, pag. 795-796.

7. *Aspillaga, M., Morison, G.*: Disgenesia gonadal. Cuadro clínico citogenético y dermatoglífico. *Rev. Chil. Pediatr.* 39: 265, 1968.
8. *Ferguson Smith, M.A.*: Karyotype phenotype correlation in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformation. *J. Med. Genet.* 2: 93, 1965.
9. *Neu, R.L., Kajii, T., Voorhess, M.L., Gardner, L.J.*: Triple mosaicism in a phenotypic female. *J. Pediatr.* 74: 794, 1969.
10. *Wiss, D., De Lazier, C.D., Daniel, J., Engel, E.*: Structural anomalies of the X chromosome. *Clin. Genet.* 21: 145, 1982.
11. *Fitzgerald, P.H., Donald, R.A., McCormick, P.*: Reduced fertility in woman with X chromosome abnormality. *Clin. Genet.* 25: 301, 1984.