

SINDROME DE TURNER. DEL GENOTIPO AL FENOTIPO

Dr. Y. ALBISU

Jefe de Servicio de Pediatría  
Hospital N<sup>a</sup> Sra. de Aranzazu  
Donostia

## SINDROME DE TURNER. DEL GENOTIPO AL FENOTIPO

### INTRODUCCION

El Síndrome de Turner (ST) se caracteriza por disgenesia gonadal con amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino con múltiples anomalías congénitas. Fue descrito en 1938 por Henry Turner. Lo característico de su aspecto externo, de su fenotipo, nos permite el reconocimiento del síndrome que hoy lleva su nombre. En 1958 Ford comprobó que estas pacientes presentaban 45 cromosomas, con un único cromosoma X.

El ST es uno de los trastornos cromosómicos humanos más frecuentes; afecta a una niña por cada 2.500 recién nacidas vivas. Como anomalía cromosómica fetal es, todavía, más elevada su frecuencia, si tenemos en cuenta que, el 99% de los embarazos con feto 45 X terminan en aborto espontáneo, hecho que tiene lugar, principalmente, en el primer trimestre, de forma que solamente aquellos fetos con "formas moderadas" de síndrome de Turner son viables.

La finalidad del presente trabajo, va a incidir, sobre dos aspectos del síndrome : el diagnóstico precoz y la relación genotipo/fenotipo. Diagnóstico precoz, que permita la administración temprana de hormona de crecimiento mejorando su pronóstico de talla adulta y revisión de nuestros conocimientos sobre la relación genotipo/fenotipo, a la luz de los descubrimientos que ha aportado la biología molecular, en la identificación, localización y función de los genes localizados en el cromosoma X.

### DIAGNOSTICO. RELACION CON LA EDAD

#### DIAGNOSTICO CLINICO

El diagnóstico se basa en el reconocimiento clínico del cuadro, que debe ser confirmado mediante la práctica de un cariotipo. Con objeto de facilitar el diagnóstico, es conveniente junto con el conocimiento del cuadro clínico en general, es decir del fenotipo Turner, destacar los síntomas principales con que se manifiesta el ST, en las distintas etapas de la vida; desde el nacimiento hasta la edad adulta (1,2).

Las principales anomalías somáticas que constituyen el fenotipo Turner vienen recogidas en la tabla I (2). El signo más constante, siempre presente, es la talla baja. Según su patogenia, las manifestaciones pueden reunirse en tres grupos: 1) las relacionadas con alteraciones linfáticas (cuello ancho con piel abundante, implantación baja del cabello en la nuca, rotación posterior de las orejas, linfedema, displasia de uñas y alteraciones de los dermatoglifos). 2) las relacionadas con trastornos esqueléticos (talla baja, cuello corto, micrognatia, cúbito valgo, metacarpianos y metatarsianos cortos, genu varo) y 3) las relacionadas con displasias vasculares (anomalías cardíacas, renales). Restan algunas manifestaciones clínicas que son difíciles de relacionar con una alteración determinada (nevus, estrabismo, ptosis palpebral). Los signos clínicos que deben alertar al pediatra en función de las distintas etapas de la vida son los siguientes.

**RECIEN NACIDO:** del 10-25 % presentan en el período neonatal, linfedema de manos y pies con pliegues cutáneos laxos en parte lateral y posterior del cuello (pterygium colli).

**LACTANTE:** el diagnóstico es realizado, ocasionalmente, al valorar un lactante por presentar soplo cardíaco y diagnosticarlo de coartación o estenosis aórtica.

**INFANCIA:** el signo princeps es la talla baja y teniendo en cuenta la variabilidad fenotípica del síndrome, éste debe ser evocado ante cualquier niña con talla baja inexplicable.

**PUBERTAD:** considerar el diagnóstico ante toda niña con pubertad retrasada (falta de inicio de desarrollo de la mama para la edad de 13 años). La presencia de espeso vello púbico o axilar, secundario a la acción de los andrógenos suprarrenales, puede apreciarse en niñas con síndrome de Turner y no constituye ninguna evidencia de adecuado desarrollo ovárico.

El cuadro clínico más parecido al síndrome de Turner, es el síndrome de Noonan. La presentación clínica, fenotipo, del síndrome de Noonan (3,4) en la niña es tan similar al Turner que pueden ser indistinguibles clínicamente, pero en este caso el cariotipo es normal 46,XX. Recientemente Van der Burgt (5) para facilitar el diagnóstico del síndrome de Noonan ha propuesto un método clínico basado en el reconocimiento de seis hallazgos clasificados en criterios mayores y menores.

#### CRITERIOS MAYORES

1. Cara típica
2. Estenosis pulmonar
3. Talla < P3
4. Pectum carinatum/excavatum
5. Pariete de 1º grado afecto
6. Tener todos los siguientes
  - . Retraso mental
  - . Criptorquidia
  - . Displasia linfática

#### CRITERIOS MENORES

- Cara sugestiva
- Otros defectos cardíacos
- < P10
- Tórax ancho
- Pariete 1º grado sugestivo
- Uno de ellos

El diagnóstico de Síndrome de Noonan será definitivo si cumple:

- Facies Típica + otro signo mayor
- Facies Típica + 2 signos menores
- Facies sugestiva + 2 signos mayores
- Facies sugestiva + 3 signos menores

#### EDAD AL DIAGNÓSTICO

A pesar de que su cuadro clínico es bien conocido por los pediatras, nos encontramos con la paradoja de comprobar, al revisar series amplias, de que el diagnóstico, en muchos casos es tardío. La distribución de la edad al diagnóstico es bimodal, con un pico en la edad neonatal y otro en la época puberal. El 15% de las pacientes son diagnosticadas en el período neonatal, para los 4 años se añade un 8 % más de casos diagnosticados, el resto de estas niñas son diagnosticadas en periodos más tardíos de la infancia o no lo son hasta la adolescencia (6). En el momento del diagnóstico, la talla promedio de las niñas diagnosticadas después de los 4 años es de -2,9 SD a -3 SD. En este grupo que podíamos denominar de diagnóstico tardío, el mismo se efectuó con un

promedio de 5.3 años después de que el paciente hubiera descendido del percentil 5 de talla (7). Este hecho, claramente, corrobora, la vieja recomendación de que cualquier niña con talla baja inexplicable debe ser evaluada para descartar un ST.

El linfedema fue la clave diagnóstica en el 97% de las niñas diagnosticadas precozmente y la talla baja en el 82% de los casos diagnosticados tardíamente.

## CARIOTIPO

La experiencia nos enseña que dentro de la “uniformidad” del cuadro clínico, las pacientes presentan diferencias, no sólo en la intensidad y frecuencia de sus anomalías somáticas, sino también en el grado de afectación de su función ovárica. El cariotipo del ST es variable al igual que ocurre con su fenotipo. Los distintos cariotipos y la frecuencia promedio, con que se presentan, se recogen en la tabla II.

De acuerdo con los análisis citogenéticos, el 50-60% de los pacientes con ST tienen un cariotipo de 45,X. El resto, presentan aberraciones estructurales de uno de los cromosomas X o, más frecuentemente, un mosaicismo. Mosaicismo es la presencia de dos líneas celulares diferentes con cariotipo distinto, procedentes del mismo cigoto, como resultado de una pérdida cromosómica después de la fertilización. Típicamente, al lado de líneas celulares con cariotipo 45 X, se aprecian otras líneas celulares con un número completo de cromosomas pero a menudo la otra línea celular presenta anomalías estructurales del cromosoma X o del Y. El porcentaje de mosaicismos, con una línea celular conteniendo un cromosoma Y normal o anormal (45, XO/46XY) ha sido estimado en un 5,5 % mediante análisis citogenéticos (8). A esto hay que añadir que, además, en un 3% de los ST, existen marcadores cromosómicos no identificados, la mitad de los cuales son derivados del cromosoma Y. Lógicamente, la posibilidad de detectar mosaicismo dependerá, del número de células examinadas, del tipo de tejido estudiado y de la sensibilidad del método aplicado. Los análisis citogenéticos convencionales pueden fracasar en la detección de cromosomas con anomalías estructurales si estas son pequeñas o escasas. La citogenética convencional no permite establecer el diagnóstico en todos los casos. Si el resultado es negativo a pesar de un cuadro clínico evocador, es necesario realizar un cariotipo a partir de fibroblastos cutáneos (biopsia de la piel) (9). Recientemente, la biología molecular del cromosoma X ha permitido afirmar el diagnóstico, en niñas con ciertos signos clínicos y cariotipo normal. De forma que, el ST se caracteriza por la pérdida de un cromosoma X o una anomalía de su estructura.

Basándose, en que estadísticamente sólo el 1% de los fetos con dotación 45,X llegan a término, se ha especulado con que la mayor parte de los pacientes de ST son en realidad mosaicos no detectados. Numerosos investigadores postulan que, en el ST 45,X la supervivencia fetal necesita de un mosaicismo, al menos en algún órgano o tejido, para poder sobrevivir.

## GENETICA MOLECULAR.

El examen de los cromosomas ha sido convencionalmente limitado a la visualización de los mismos e identificación de sus brazos cortos o largos. La utilización de técnicas de tinción ha permitido la numeración de pequeñas áreas

(bandas) de los mismos. En la actualidad, la utilización de las modernas técnicas de biología molecular, nos permite reconocer pequeñas cantidades de material genético, incluso a niveles inferiores a un gen individual. Estas técnicas han permitido establecer relación entre el cuadro clínico y la pérdida de material genético del cromosoma X. Conocemos que de los dos cromosomas X normalmente presentes en la mujer (46,XX), uno es inactivado en el período fetal precoz. La información genética para la inactivación de uno de los cromosomas X esta localizada en la región Xq11.2-21. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, una porción del cromosoma X, la denominada región pseudo-autosómica, localizada en el brazo corto, no es inactivada y se comporta como cualquier otro cromosoma. Dentro de esta región pseudo-autosómica (Xp22.3) se encuentran los genes para el crecimiento normal (10)

## RELACION GENOTIPO/FENOTIPO

Los recientes avances en biología molecular, han permitido identificar diferentes genes localizados en el cromosoma X, dando nuevo impulso a los trabajos que tratan de relacionar las diferentes alteraciones génicas con los distintos fenotipos del ST.

Existen varias teorías para explicar las consecuencias fenotípicas de la falta de uno de los cromosomas. La más simple, la haploinsuficiencia, nos dice que hay genes en el cromosoma X que escapan a la X inactivación y que la dosificación diploide (dos copias) de estos genes es necesaria para un normal desarrollo. La haploinsuficiencia es, generalmente, aceptada como explicación de los signos físicos del ST. Una segunda hipótesis lo achaca al imprinting genético, es decir, que ciertos genes se expresarían, exclusivamente, en uno de los cromosomas parentales. En este caso, la pérdida del cromosoma X que contiene los alelos no inactivados resulta en una completa ausencia de los correspondientes genes.. La hipótesis del imprinting genómico implica que el fenotipo 45, X depende del origen parental del único cromosoma X presente; sin embargo se ha visto que el fenotipo es el mismo independientemente del origen parental del cromosoma X (11). Sin embargo, si parece jugar cierto papel en el fenotipo neurocognitivo. Finalmente, efectos cromosómicos no específicos, más que la expresión reducida o ausente de genes específicos, se ha propuesto como explicación de la disgenesia gonadal en el ST.

Estudios realizados con numerosos marcadores en pacientes con pequeñas deleciones y alteraciones específicas del fenotipo Turner, han permitido relacionar determinadas alteraciones del ST con las regiones críticas y genes correspondientes. Así, se han definido regiones críticas que pueden explicar algunos aspectos del fenotipo del ST. La definición de regiones críticas del ST, utilizando marcadores moleculares, nos simplificará el consejo genético de las pacientes con deleciones parciales del cromosoma X, nos proveerá de bases para la investigación sistemática de microdeleciones asociadas con fenotipos específicos turnerianos y nos facilitará la racional selección de genes candidatos para análisis mutacionales (12).

En la tabla III y figura 1, se recoge la relación entre aspectos del fenotipo Turner, gen candidato y región y localización del mismo, dentro del cromosoma X.

BAJA TALLA.

El cromosoma X posee en la porción distal de su brazo corto (Xp) una zona denominada PAR-1 (Pseudo Autosómica Región) que escapa a la inactivación. Rao y cols. (13) en 1997 clonaron un gen localizado en la parte distal del PAR-1, al que denominaron SHOX (Short Homeobox containing Gen) implicado en el desarrollo y crecimiento del hueso. Se denomina SHOXY a su alelo en el cromosoma Y. Hoy en día, está bien establecido que la haploinsuficiencia (mutación o delección de un alelo) de este gen acarrea baja talla idiopática y baja talla en el ST. La ausencia de ambos SHOX (homocigosis) da lugar a la displasia mesomiélica de Langer y la ausencia de uno de ellos a la discondrosteosis de Lery-Weill descrita en 1929. Se conocen casos de asociación de ST y discondrosteosis. Kosho y cols. (14) estudiaron 14 pacientes (4 varones y 10 mujeres) con monosomía parcial de la región pseudoautosómica afectando al SHOX o con monosomía total de la región pseudoautosómica y sugirieron que la haploinsuficiencia del SHOX origina no sólo talla baja sino también anomalías esqueléticas tipo Turner como (4º metacarpiano corto, cúbito valgo y discondrosteosis de Lery-Weill). La expresión del SHOX es más evidente en la porción media de los miembros (mesomelia) y en el primer y segundo arco faríngeo, lo cual, podría explicar la aparición de otros estigmas turnerianos además de la baja talla.

## SIGNOS TURNERIANOS

No podemos, todavía, explicar bien, la variabilidad del fenotipo del ST ¿Dónde se sitúan los genes candidatos del fenotipo?. Las alteraciones fenotípicas guardan, aproximadamente, una correlación con la extensión de la pérdida del brazo corto. La pérdida del brazo corto de uno de los cromosomas X lleva aparejado, inevitablemente, la presencia del fenotipo Turner con conservación de la función ovárica. pero ésta función es perdida si la delección se extiende hasta la región Xp11 En el excelente libro “Williams Textbook of Endocrinology” figura la fotografía de una mujer de 22 años con 1m 78 de talla, sin ningún signo turneriano, pero impúber. Su dotación cromosómica pone de manifiesto una delección del brazo largo de uno de los cromosomas X (Xq-). La gran talla se explica, lógicamente, por la ausencia de anomalías en el brazo corto y su morfología normal implica que los genes responsables del fenotipo turneriano no están situados sobre el brazo largo, sino, en el brazo corto, probablemente, en una zona vecina del SHOX. El cariotipo 46 Xi (Xq) isocromosoma del brazo largo suele tener un fenotipo similar al 45, X.

Los estudios de biología molecular han demostrado que en el 80% de los casos, es el cromosoma X de origen paterno el que falta en las monosomías. En los mosaicos la ausencia se reparte a partes iguales entre el cromosoma materno y el paterno. El origen materno o paterno del cromosoma X presente, no influye en el fenotipo. No se ha hallado relación significativa entre el origen parental del cromosoma X presente y el peso/talla/edad gestacional, linfedema, pterygium colli, 4º metacarpiano corto, cúbito valgo, anomalías cardiovasculares/renales, distancia intermamilar, disgenesia gonadal (11).

Otros hechos fenotípicos como el cuello alado, a menudo apreciado en pacientes con delecciones parciales, puede representar efectos aditivos o interactivos de la disminución del número de genes dispersos (12)

## DISGENESIA GONADAL

De forma general podemos decir que, dentro de los mecanismos de la diferenciación sexual, desconocemos los genes responsables del desarrollo ovárico. El concepto de disgenesia ovárica, en el contexto del ST, es el más difícil de comprender. En clínica humana podemos ver pacientes con ST y diversos grados de desarrollo puberal, que presentan deleciones de tamaño variable del brazo corto del cromosoma X, de lo que se deduce que existe una correlación entre la disgenesia ovárica y el grado de deleción del brazo corto. Este hecho, presupone la existencia, en el brazo corto, de genes candidatos que explican la variabilidad del grado de desarrollo del tejido ovárico.

Por otro lado, aunque el conocimiento fenotípico de las deleciones del brazo largo (Xq) está en sus primeras etapas, parece que el único hallazgo fenotípico de ST consistentemente asociado con la pérdida del brazo largo, es el fallo ovárico. Existe un amplio cuerpo de datos citogenéticos, derivado del estudio de mujeres con fallo precoz de la función ovárica, que implican como región crítica del fallo ovárico, a la región Xq13-q26. Marozzi y cols (15) han identificado dos loci independientes, en el brazo largo del cromosoma X (Xq), que parecen implicados en la función ovárica. Estos loci, están localizados en Xq26-q28 y Xq13.3-q22. El gen, candidato, DIAPH2 está localizado en esta segunda región (12).

Como conclusión podemos resumir. Que está bien establecido que la baja talla está relacionada con el SHOX (brazo corto). Que si la anomalía cromosómica reside exclusivamente en el brazo largo, la talla será normal y no expresará el fenotipo turneriano. Respecto a la disgenesia ovárica existen genes candidatos en el brazo corto y en el brazo largo. Un esquema explicativo de los factores subyacentes que abocan al desarrollo del fenotipo 45,X, se recoge en la figura 2.

## RIESGO DE GONADOBLASTOMA

La detección de un mosaicismo, conteniendo el cromosoma Y en el ST (45,X0/46XY), es de crucial importancia clínica, debido a que esta combinación se acompaña de un elevado riesgo de desarrollo de gonadoblastoma o de otro tumor gonadal; riesgo que ha sido estimado entre un 15-20%. Para evitar esta complicación se recomienda la extirpación quirúrgica de las streak gónadas en las pacientes con riesgo.

Con objeto de conocer la frecuencia real, de la presencia de material cromosómico procedente del cromosoma Y, (mosaicismo Y de bajo nivel) no detectable mediante cariotipo en el ST; Medlej y cols (16) estudiaron en 40 pacientes con ST, 37 45X y 3 45X/46XX, la posible presencia del gen determinante del sexo SRY y sólo lo hallaron positivo en un caso. Binder y cols, (17) analizaron 53 niñas con ST, testando la posible presencia de 3 marcadores del cromosoma Y. El SRY (zona distal del brazo corto Y), la proteína teste-específica TSPY (zona proximal brazo corto Y) y el DIZ3 (centrómero Y). Los autores utilizaron un método de PCR anidada con una sensibilidad capaz de detectar una célula con contenido de cromosoma Y entre un 1.000.000 de células. Sólo encontraron 2 pacientes con SRY (+), siendo todas las pacientes negativas

para los otros marcadores, por lo que parece que la prevalencia de mosaicismo Y de bajo nivel parece ser baja. Como conclusión, los autores, no apoyan la medida de testar a todos los ST para Y indetectada mediante cariotipo, aconsejando la búsqueda del SRY para detección de mosaicismo de bajo nivel Y, sólo, en aquellos ST con evidencia de virilización. Además, debemos tener en cuenta que, la presencia exclusiva del locus SRY, no explica la mayor propensión al gonadoblastoma (18).

Gravholt y cols (19) examinaron 114 mujeres con ST en busca de material del cromosoma Y, mediante técnicas de PCR. La presencia de material del cromosoma Y fue positiva en 14 pacientes (12,2%), pero la frecuencia de gonadoblastoma en estas pacientes parece ser bajo (7-10 %). Consideran que el riesgo ha podido ser sobreestimado en estudios previos, quizá debido a una selección inadecuada de pacientes.

Mediante el estudio de mujeres con inversión de sexo, cromosoma Y y gonadoblastoma; ha sido sublocalizado el locus del gen del gonadoblastoma (GBY) en una pequeña región próxima al centrómero del cromosoma Y (20). En el futuro, una vez identificado, clonado y desarrollado el correspondiente PCR, para GBY, será más fácil la identificación de las pacientes con riesgo de desarrollar gonadoblastoma.

#### Bibliografía

Saenger P. Clinical Review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner,s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:297-301.

Lippe BM. Primary ovarian failure. In Kaplan SA,ed. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Philadelphia;WB Saunders Company;1990:325-366.

Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *Midwest Soc Pediatr Res* 1963;63:468-470.

Noonan JA. Noonan syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1994;33:548-555.

Van de Burgt I, Berends, Lommen et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1993;3:187-191.

Massa G, Vanderschueren Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991;88:1148-1152.

Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner,s syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-459.

Magenis RE, Breg WR, Clark KA, et al. Distribution of sex chromosome complements in 651 patients with Turner,s syndrome. *Am J Hum Genet* 1980;32:79A.

Limal JM. Syndromes de Turner et de Klinefelter. *Diagnostic. Rev Prat.* 2000;50:1011-1017.

Ogata T, Muroya K, Matsuo N. Structure function relation of the X chromosome in Turner syndrome. En: Saenger P, Pasquino AM, eds. Optimizing health care for Turner patients in the 21<sup>st</sup> century. Amsterdam; Elsevier; 2000 :9-18.

Tsezou A, Hadjiathanasiou C, Gourgiotis D, et al. Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy. *Clin Genet.* 1999 ;56:441-446.

Zinn A, Ross JL. Critical regions for Turner syndrome phenotypes on the X chromosome. En: Saenger P, Pasquino AM, eds. Optimizing health care for Turner patients in the 21<sup>st</sup> century. Amsterdam; Elsevier; 2000 :19-28.

Rao E; Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;84:4613-4621.

Kosho T, Muroya K, Nagai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613-4621

Marozzi, A.; Manfredini, E.; Tibiletti, et al. Molecular definition of Xq common-deleted region in patients affected by premature ovarian failure. *Hum. Genet.* 2000;107: 304-311.

Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, et al. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1289-1292.

Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common?. *J Clin Endocrinol Metab* 1995.;80:3532-3536.

Rapaport R. Síndrome de Turner. En :Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría. 16° ed. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana.2000:1911-1914.

Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J: Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199-202

Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Disteche CM .Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995 ;57:1400-1407

Tabla I:

<b>FRECUENCIA DE LOS SIGNOS CLINICOS EN EL SINDROME DE TURNER</b>	
<b>Trastornos del crecimiento esquelético</b>	
Talla baja	100%
Cuello corto	40%
Cúbito valgo	47%
Metacarpianos cortos	37%
Escoliosis	13%
Genu valgum	35%
Facies característica: micrognatia, paladar ojival	38%
<b>Obstrucción linfática</b>	
Cuello alado	25%
Implantación baja del cabello	42%
Edema de manos y pies	22%
Displasia ungueal	13%
Dermatoglifos característicos	35%
<b>Defecto de las células germinales</b>	
Fallo gonadal	96%
Infertilidad	>99%
<b>Miscelánea</b>	
Estrabismo	18%
Ptoxis	11%
Múltiples nevus pigmentados	26%
Anomalías cardiovasculares	55%
Hipertensión	7%
Anomalías renales y renovasculares	39%
<b>Defectos asociados</b>	
Tiroiditis de Hashimoto	34%
Hipotiroidismo	10%
Intolerancia a los hidratos de carbono	40%

Modificada de Lippe BM. (2)

Tabla II. Datos estadísticos de Ranke, Brook, Lenko, Preiz, Park, Lippe (n = 649).

Cariotipo	Número de pacientes	%
45,X	396	60.9
46,X,Xp-	6	0.9
46X,Xq	5	0.8
46,X,i(Xq)	38	5.9
45,X/46,XX	86	13.3
45,X/46,X,i(Xq)	41	6.3
45,X/46,X,r(X)	30	4.6
Mosaicos completos y Otras alteraciones raras.	42	6.5

Tabla III. SÍNDROME DE TURNER: regiones críticas del cromosoma X

Fenotipo	Intervalo	Gen candidato
Baja talla	Zp22.33(PARI) Xp11.2-p22.1	SHOX (ZFX)
Fallo ovárico	Xp11.2-p22.1 Xq13-q26	(ZFX, USP9X) (DIAPH2)
Paladar ojival	Xp11.2-p22.1	
Tiroiditis autoinmune	Xp11.2-p22.1	
Anomalías esqueléticas	Xp22.3	(SHOX)
Pobre viabilidad intrauterina	Xcen-Xq13.2	(RPS4X)

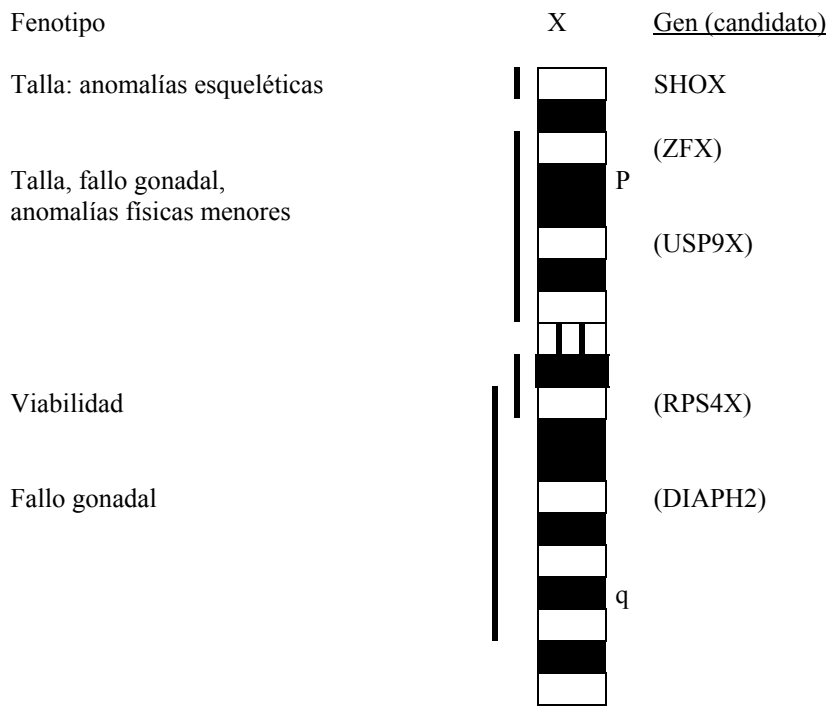


Figura 1. Zinn AR, Ross JL (12)

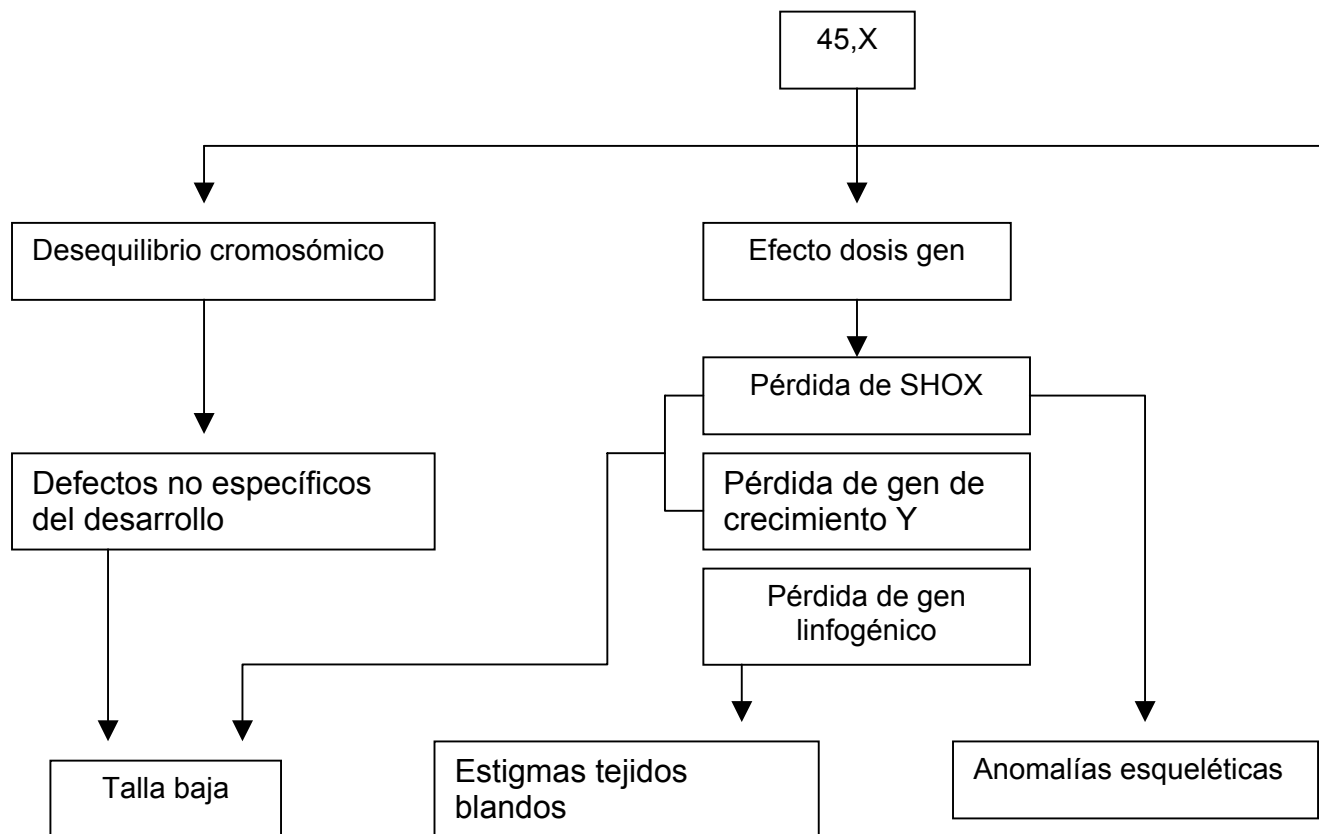


Figura 2.(10)